



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Ieva Dikšaitytė, VI kursas, 3 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Plaučių tuberkuliozė ir lėtinis hipersensitivityvusis pneumonitas. Klinikinis atvejis

Pulmonary Tuberculosis and Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. Clinical Case Report

Darbo vadovas

Jaunesn. Asistentė Karolina Kėvelaitienė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. (HP) Edvardas Danila

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas

ieva.diksaityte@mf.stud.vu.lt

Turinys

SANTRUMPA	3
SANTRAUKA	7
SUMMARY	7
1. ĮVADAS	8
2. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	9
3. LITERATŪROS APŽVALGA	19
3.1.EPIDEMIOLOGIJA	19
3.1.1. PLAUCHIŲ TUBERKULIOZĖ	19
3.1.2. LĖTINIS HIPERSENSITYVUSIS PNEUMONITAS	19
3.2.PATOGENEZĖ	19
3.2.1. PLAUCHIŲ TUBERKULIOZĖ	20
3.2.2. LĖTINIS HIPERSENSITYVUSIS PNEUMONITAS	21
3.3.KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS	21
3.3.1. PLAUCHIŲ TUBERKULIOZĖ	21
3.3.2. LĖTINIS HIPERSENSITYVUSIS PNEUMONITAS	22
3.4.DIAGNOSTIKA	22
3.4.1. PLAUCHIŲ TUBERKULIOZĖ	22
3.4.1.1.RADIOLOGINIAI POŽYMAI	22
3.4.1.1.1. KRŪTINĖS LAŠTOS RENTGENOGRAMA	22
3.4.1.1.2. KOMPIUTERINĖ TOMOGRAFIJA	23
3.4.1.1.3. POZITRONŲ EMISIJOS TOMOGRAFIJA	23
3.4.1.1.4. MAGNETINIO REZONANSO TOMOGRAFIJA	23
3.4.1.2.KRAUJO POKYČIAI	24
3.4.1.3.MIKROBIOLOGINIAI NUSTATYMO METODAI	24
3.4.1.3.1. RŪGŠČIAI ATSPARIŲ BAKTERIJŲ SKREPLIŲ TEPINĖLIO MIKROSKOPIJA	24
3.4.1.3.2. PASĖLIO METODAI	25
3.4.1.4.MOLEKULINIAI METODAI	26
3.4.1.4.1. XPERT MTB/RIF TYRIMAS	27
3.4.1.4.2. XPERT MTB/RIF ULTRA TYRIMAS	27
3.4.1.4.3. GENETYPE TYRIMAS	27
	2

3.4.2. LĖTINIS HIPERSENSITYVUSIS PNEUMONITAS	28
3.4.2.1.RADIOLOGINIAI POKYČIAI	28
3.4.2.2.KRAUJO POKYČIAI	29
3.4.2.3.FIBROBRONCHOSKOPIJA SU BRONCHOALVEOLINIŲ LAVAŽU	30
3.4.2.4.HISTOPATOLOGINIAI POKYČIAI	30
3.4.2.5.PLAUČIŲ FUNKCIJOS TYRIMAI	31
3.5.DIAGNOSTIKOS KRITERIJAI	31
3.5.1. PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖ	31
3.5.2. LĖTINIS HIPERSENSITYVUSIS PNEUMONITAS	32
3.6.GYDYMAS	32
3.6.1. PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖ	32
3.6.1.1.VAISTAMS JAUTRIOS TUBERKULIOZĖS GYDYMAS	32
3.6.1.2.TRUMPESNIS GYDymo REŽIMAS NAUJAM TUBERKULIOZĖS ATVEJUI	32
3.6.1.3.VAISTAMS ATSPARIOS TUBERKULIOZĖS GYDYMAS	33
3.6.2. LĖTINIS HIPERSENSITYVUSIS PNEUMONITAS	34
3.6.2.1.KONTAKTO SU ANTIGENU VENGIMAS	34
3.6.2.2.FARMAKOLOGINIS GYDYMAS	34
3.6.2.2.1. GLIUKOKORTIKOSTEROIDAI	34
3.6.2.2.2. IMUNOSUPRESANTAI	34
3.6.2.2.3. ANTIFIBROTIKAI	35
3.6.2.3.PLAUČIŲ TRANSPLANTACIJA	35
3.6.2.4.PAPILDOMOS TERAPIJOS IR PALAIKOMASIS GYDYMAS	35
4. IŠVADOS	35
5. LITERATŪROS ŠALTINIAI	36

ADTL – aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas
AIDS – įgytas imunodeficitas sindromas
AKS – arterinis kraujo spaudimas
ALT (GPT) – alaninaminotransferazė
AST (GOT) – aspartataminotransferazė
ATS – Amerikos krūtinės draugija
AV – arterinė veninė kraujotaka
BAL – bronchoalveolinis lavažas
BAS – bazofilai
Ca²⁺ – kalcis
CD – klasterio diferenciacijos antigenai (pvz., CD4+)
CD4+ – T limfocitų populiacija
Cl⁻ – chloras kraujyje
COVID-19 – koronaviruso SARS-CoV-2 sukelta liga
CRB – C reaktyvusis baltymas
DNR – deoksiribonukleorūgštis
DNR-FISH – dezoksiribonukleorūgšties fluorescencinė in situ hibridizacija
DLCO – plaučių dujų difuzijos sumažėjimas
eGFR (CKD-EPI) – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis pagal CKD-EPI formulę
ELISA – imunofermentinis tyrimas
ENG – eritrocitų nusėdimo greitis
EOS – eozinofilai
FDA – Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija
FEV1 – forsuotas iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę
FEV1/FVC – forsuoto iškvėpimo tūrio santykis su forsuota gyvybine plaučių talpa
FDG – F-fluoro-2-deoksigliukozė
FO₂Hb – oksihemoglobino frakcija kraujyje
FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa
GKK - gliukokortikosteroidai
Glu – gliukozė kraujyje
HbA1c – glikuotas hemoglobinas
Hct – hematokritas

Hgb – hemoglobinas
HRCT – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija
IFN- γ – gama interferonas
IgG – imunoglobulinas G
IL-1 – interleukinas 1
INR – tarptautinis normalizuotas santykis (kraujo krešėjimo rodiklis)
IPF – idiopatinė plaučių fibrozė
IUATLD – Tarptautinė tuberkuliozės ir plaučių ligų draugija
KD – kvėpavimo dažnis
KMI – kūno masės indeksas
KT – kompiuterinė tomografija
Lac – laktatas kraujyje
LED – šviesos diodai
LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga
LHP – lėtinis hipersensityvusis pneumonitas
LYM – limfocitai
MALDI-TOF – masių spektrometrija
MCV – vidutinis eritrocitų tūris
MCH – vidutinis eritrocitų hemoglobino kiekis
MCHC – vidutinė hemoglobino koncentracija eritrocituose
MetHb – methemoglobinas
MRT – magnetinio rezonanso tomografija
MPV – vidutinis trombocitų tūris
MON – monocitai
Na⁺ – natris
NAA – nukleorūgščių amplifikacijos testas
NEU – neutrofilai
NRBC – branduolėtą turintys eritrocitai
PaCO₂ – dalinis anglies dioksido slėgis kraujyje
PaO₂ – dalinis deguonies slėgis kraujyje
P – pulsas
PA – posterior-anterior (rentgenografijos kryptis)

PCT – prokalcitoninas

Pct – trombocritas

PDW – trombocitų pasiskirstymo plotis

PET – pozitronų emisijos tomografija

pH – kraujo rūgštingumo rodiklis

pO₂ – deguonies slėgis kraujyje

pCO₂ – anglies dioksido slėgis kraujyje

Plt – trombocitai

PNA-FISH – peptidinės nukleino rūgšties fluorescencinė in situ hibridizacija

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

RAB – rūgščiai atsparios bakterijos

RBC – eritrocitai

RDW-SD – eritrocitų pasiskirstymo plotis pagal standartinį nuokrypį

RNR – ribonukleorūgštis

SBC – standartinė bikarbonato koncentracija kraujyje

SBE – standartinis bazės perteklius

sO₂ – kraujo prisotinimas deguonimi

SPA – surfaktanto baltymas A

ŠF – šarminė fosfatazė

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis

T – kūno temperatūra

TLC – bendroji plaučių talpa

TNF – naviko nekrozės faktorius

tBil – tiesioginis bilirubinas kraujyje

tHb – tiesioginis hemoglobinas kraujyje

tO₂ – tiesioginis deguonies kiekis kraujyje

VULSK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

WBC – leukocitai

Xpert MTB/RIF – polimerazės grandininės reakcijos (PCR) testas *Mycobacterium tuberculosis* ir atsparumui rifampicinui nustatyti

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

Santrauka

Tikslas: išnagrinėti literatūros duomenis apie plaučių tuberkuliozės ir lėtinio hipersensitivityvaus pneumonito epidemiologiją, diagnostikos iššūkius, gydymo galimybes ir aprašyti klinikinį atvejį.

Metodai: Atlikta mokslinės literatūros apžvalga, įvertinant naujausius tyrimus apie plaučių tuberkuliozę ir lėtinį hipersensitivityvųjį pneumonitą, naudojantis PubMed, ClinicalKey, Google Scholar duomenų bazėse esančiais straipsniais. Iš viso atrinkta ir į apžvalgą įtraukta 41 publikacija. Taip pat pateiktas klinikinis atvejis, iliustruojantis diagnostikos iššūkius ir gydymo eigą.

Klinikinio atvejo aprašymas: 74 metų pacientei, kuri skundėsi lėtiniu kosuliu ir dusuliu, buvo atlikti išsamūs radiologiniai bei laboratoriniai tyrimai. Ligos pradžioje bronchoalveolinio lavažo tyrimas nerodė rūgščiai atsparių bakterijų (toliau RAB), tačiau atlikus Xpert MTB/RIF tyrimą buvo patvirtinta *Mycobacterium tuberculosis* infekcija be atsparumo rifampicinui. Pradėjus specifinį antituberkuliozinį gydymą, simptomai iš dalies regresavo, tačiau radiologiniai pokyčiai išliko. Tolesni tyrimai patvirtino ir lėtinį hipersensitivityvųjį pneumonitą, todėl pacientės gydymo taktika buvo pakoreguota, įtraukiant priešūždegiminį gydymą gliukokortikosteroidais (toliau GKK).

Išvados: plaučių tuberkuliozės ir lėtinio hipersensitivityvaus pneumonito diferencinė diagnostika išlieka diagnostiniu iššūkiu dėl persidengiančių klinikinių ir radiologinių požymių. Tam tikri radiologiniai požymiai gali padėti atskirti lėtinį hipersensitivityvųjį pneumonitą nuo tuberkuliozės, tačiau vien šių metodų nepakanka – būtinas išsamus klinikinis, laboratorinis ir histologinis įvertinimas. Tuberkuliozės atveju pagrindiniu diagnostikos standartu išlieka tuberkuliozės mikobakterijų komplekso identifikavimas tiriamojame medžiagoje molekuliniiais metodais arba pasėliu, o lėtinis hipersensitivityvusis pneumonitas diagnozuojamas remiantis žinomu antigeno sukėlėju, limfocitų infiltracijos padidėjimu bronchoalveoliniame lavaže (toliau BAL), būdingais radiologiniais ir histopatologiniais požymiais. Gydymas priklauso nuo diagnozės – plaučių tuberkuliozė dažniausiai gydoma standartiniu keturių vaistų režimu, o lėtinio hipersensitivityvaus pneumonito atveju svarbiausia nutraukti kontaktą su antigenu ir, jei būtina, gydyti GKK ar antifibrotiniais vaistais.

Raktažodžiai: plaučių tuberkuliozė, lėtinis hipersensitivityvusis pneumonitas, bronchoalveolinis lavažas, molekulinė diagnostika, plaučių fibrozė.

Summary

Objective: to review the literature on the epidemiology, diagnostic challenges, treatment options and clinical presentation of pulmonary tuberculosis and chronic hypersensitivity pneumonitis.

Methods: a review of the scientific literature was performed, assessing recent studies on pulmonary tuberculosis and chronic hypersensitivity pneumonitis using PubMed, ClinicalKey, Google Scholar

databases. A total of 41 publications were selected and included in the review. A clinical case illustrating the diagnostic challenges and the course of treatment is also presented.

Case report: a 74-year-old female patient complaining of chronic cough and dyspnoea underwent extensive radiological and laboratory investigations. At the onset of the disease, bronchoalveolar lavage test showed no acid-fast bacilli, but Xpert MTB/RIF confirmed *Mycobacterium tuberculosis* infection without rifampicin resistance. After starting specific anti-tuberculosis treatment, the symptoms partially regressed but the radiological changes persisted. Further investigations suggested chronic hypersensitivity pneumonitis, and the patient's management was adjusted to include anti-inflammatory treatment with glucocorticoids.

Conclusions. certain radiological features may help to differentiate chronic hypersensitivity pneumonitis from tuberculosis, but these methods alone are not sufficient, as a thorough clinical, laboratory and histological evaluation is required. For tuberculosis, the identification of the tuberculosis mycobacterial complex by molecular methods or culture remains the main diagnostic standard, whereas chronic hypersensitivity pneumonitis is diagnosed on the basis of a known causative antigen, an increase lymphocyte infiltration in the bronchoalveolar lavage fluid, and characteristic radiological and histopathological features. Treatment depends on the diagnosis, with pulmonary tuberculosis being treated with a standard four-drug regimen, while in chronic hypersensitivity pneumonitis the mainstay of treatment is to discontinue contact with the antigen and, if necessary, treatment with glucocorticoids or antifibrotic drugs.

Keywords: pulmonary tuberculosis, chronic hypersensitivity pneumonitis, bronchoalveolar lavage, molecular diagnosis, pulmonary fibrosis.

1. Įvadas

Plaučių tuberkuliozė ir lėtinis hipersensityvusis pneumonitas – dvi skirtingos plaučių ligos, kurių diagnostika dažnai kelia iššūkių klinikinėje praktikoje. Plaučių tuberkuliozė yra infekcinė liga, kurią sukelia *Mycobacterium tuberculosis* kompleksui priklausančios bakterijos, tuo tarpu lėtinis hipersensityvusis pneumonitas yra intersticinė plaučių liga, atsirandanti dėl pasikartojančios imunologinės reakcijos į nuolatinį įkvepiamų antigenų poveikį.

Nepaisant skirtingos etiologijos, plaučių tuberkuliozė ir lėtinis hipersensityvusis pneumonitas gali būti panašūs klinikiniais simptomais, radiologiniais ir funkciniais tyrimų rezultatais, todėl jų diferencinė diagnostika išlieka sudėtinga. Abu susirgimai gali pasireikšti kosuliu, dusuliu, nuovargiu, svorio kritimu, o plaučių vaizdinimo tyrimuose būti stebimos intersticinės infiltracijos, matinio stiklo vaizdas ar

fibroziniai pokyčiai. Šie panašumai gali lemti klaidingą diagnozę, dėl ko pacientams skiriamas netinkamas gydymas, sukeliantis komplikacijas arba ligos progresavimą.

Lėtinis hipersensitivityvūsis pneumonitas yra gana retai diagnozuojama plaučių liga, kurią diferencijuoti nuo plaučių tuberkuliozės dažnai būna sudėtinga. Dėl šioms ligoms panašių klinikinių ir radiologinių požymių reikalingi aiškūs diagnostiniai kriterijai, kurie padėtų išvengti diagnostinių klaidų ir užtikrintų laiku paskirtą tinkamą gydymą. Naujausi tyrimai rodo, kad BAL, serologiniai ir molekuliniai tyrimai, taip pat didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija (toliau HRCT) gali pagerinti diferencinės diagnostikos tikslumą. Nepaisant to, vis dar trūksta standartizuotų diagnostikos algoritmų, kurie klinikinėje praktikoje leistų greitai ir tiksliai atskirti šias ligas. Šio darbo tikslas yra aprašyti klinikinį atvejį, kuris atspindi plaučių tuberkuliozės ir lėtinio hipersensitivityvaus pneumonito diferencinės diagnostikos iššūkius bei išnagrinėti literatūros šaltinius, kuriuose aptariami šių ligų klinikiniai ypatumai, diagnostika bei gydymo būdai.

2. Klinikinio atvejo aprašymas: plaučių tuberkuliozė ir lėtinis hipersensitivityvūsis pneumonitas

Pacientės ligos anamnezė:

74 metų moteris nukreipta į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikas (toliau VULSK) dėl intersticinės plaučių ligos įtarimo.

Pagrindiniai nusiskundimai:

keletą metų vargina ilgalaikis kosulys, skrepliavimas, dusulys menko fizinio krūvio metu, bendras silpnumas. Minėti nusiskundimai progresuoja. Pacientė anamnezėje nurodo, kad dusulys pasireiškė 2017 metais, o kosulys tęsiasi keletą metų.

Būklės įvertinimo informacija:

sąmoninga, kontaktiška, orientuota. Svoris 95 kg, ūgis 161 cm. Plaučių apatinėse srityse drėgni (pneumosklerotiniai) karkalai. KD – 16 k/min. P – 72 k/min., ritmiškas. AKS 210/125 mmHg. Nežymios edemos kojose. Pilvas minkštas, neskausmingas.

Gyvenimo anamnezė:

pacientė visą gyvenimą dirbo buhalterė, šiuo metu yra pensijoje. Turėjo ūkį, prižiūrėjo gyvulius (karves, vištas). Namų šildymui naudojo malkas su nepakankama ventiliacija. Nerūkanti. Neigia turėjusi kontaktą su tuberkulioze sergančiais žmonėmis.

Gretutinės ligos:

plautinė hipertenzija, mazginė struma, nutukimas, geltonosios dėmės degeneracija.

Vartojami vaistai:

tab. Bisoprololi 5 mg ryte p/os, tab. Rilmenidi 1 mg vakare p/os, tab. Valsartani/Hydrochlorothiazidi 160/12,5 mg ryte p/os. Alergijų vaistams nenurodo.

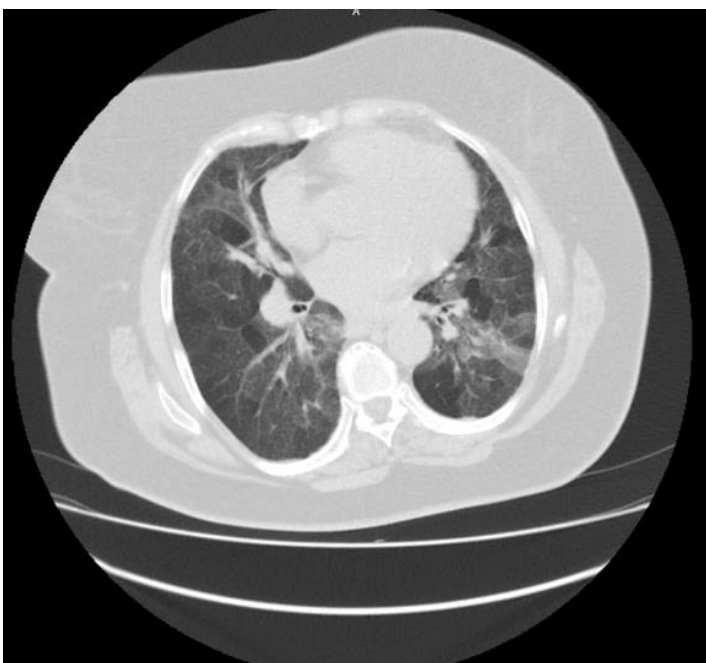
Ligos eiga**2022 m. vasara. Pulmonologijos skyrius (2022m. birželis)****Laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai pulmonologijos skyriuje:****Laboratorinių tyrimų rezultatai**

Tyrimas	Rezultatas	Norma	Vienetai
PaO ₂	57	83–108	mmHg
SaO ₂	89	95–99	%
PaCO ₂	47	32–45	mmHg
CRB	7	≤5	mg/l
Kreatininas	62	49–90	μmol/l
RBC	5,26	3,90–5,20	x10 ¹² /l
Hgb	157	120–156	g/l
WBC	11,01	3,6–10,5	x10 ⁹ /l

Arterinio kraujo dujų tyrime – hipoksemija, minimali hiperkapnija (PaO₂ 57 mmHg, SaO₂ 89%, PaCO₂ 47 mmHg). Uždegimo rodikliai reikšmingai nepadidėję (CRB ~ 7 mg/l), kreatinino kiekis normalus (62 μmol/l), BKT – antrinė eritrocitozė (RBC 5,26; Hgb 157 g/l), nedaug padidėjęs leukocitų kiekis (WBC 11,01).

Atliekant plaučių funkcijos tyrimus nustatyta II ° restrikcija ir vidutinio sunkumo dujų difuzijos sutrikimas (TLC 55%, DLCO adj. 58%).

Radiologiniai tyrimai pulmonologijos skyriuje:**Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) 2022-06**



1 paveikslas. Matomos plačios matinio stiklo zonos abipus su skiltelinių pertvarų sustorėjimu, pavieniais difuziniais židiniais. Plaučių fibrozės požymiai yra ryškesni kairėje. Taip pat matomi difuzinio intersticiumo pažeidimo požymiai L123/L12, vietomis su fibroze.

Krūtinės ląstos rentgenografija 2022-07



2 paveikslas. Matomi plaučių L123/L12 infiltracijos židiniai su irimo požymiais, šaknys – reaktyvios, skysčio pleuros ertmėse nematyti. Išvada: infiltracinė plaučių tuberkuliozė irimo fazėje.

Fibrobronchoskopija ir bronchoalveolinis lavažas 2022-07

Atlikta fibrobronchoskopija ir BAL. Iš bronchoalveolinio lavažo RAB nerasta, tačiau XpertMTB/RIF tyrimo metu rasta M.tuberculosis DNR, atsparumas rifampicinui nenustatytas.

Gydymas:

Pulmonologijos skyriuje specifinio gydymo negavo. Paskirti vaistai pulmonologijos skyriuje: tab.Bisoprololis 5 mg (savo), tab.Rilmenidinas 1 mg (savo), tab.Valsartanas/hidrochlorotiazidas 160/12,5 mg (savo).

Vaistams jautrios tuberkuliozės skyrius (2022 m. liepa – rugsėjis)

Patvirtinus plaučių tuberkuliozės diagnozę (krūtinės ląstos KT stebima infiltracija su irimu, iš BAL XpertMTB/RIF rasta M.tuberculosis DNR, atsparumo rifampicinui nerasta) pacientė iš VULSK Pulmonologijos skyriaus perkelta į VULSK Vaistams jautrios tuberkuliozės skyrių.

Laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai Vaistams jautrios tuberkuliozės skyriuje:

Laboratoriniai tyrimai:

Kraujo dujų tyrimas:

Tyrimas	Rezultatas	Norma	Vienetai
Ph	7,389	7,35–7,45	
pCO ₂	49,3	35–46	mmHg
pO ₂	48,0	83–108	mmHg
tHb	150	120–160	g/l
sO ₂	83,7	95–99	%
Lac	0,9	0,5–1,6	mmol/l

Arterinio kraujo tyrimuose – minimali hiperkapnija ir hipoksemija (PaCO₂ – 49,3 mmHg, PaO₂ – 48 mmHg, sO₂ – 83,7 mmHg).

Hematologinių tyrimų rezultatai

Tyrimas	Rezultatas	Norma	Vienetai
WBC	8,73	4,0–9,8	*10 ⁹ /l
NEU (%)	67,8	40–65	%
LYM (%)	20,4	25–37	%
NEU (*10 ⁹ /l)	5,90	1,5–6,0	*10 ⁹ /l

LYM (*10 ⁹ /l)	1,80	1,0–4,0	*10 ⁹ /l
RBC	4,87	4,1–5,8	*10 ¹² /l
HgB	145	117–145	g/l
Hct	0,430	36–42	l/l
Plt	252	140–450	*10 ⁹ /l

Hematologinių tyrimų rezultatuose reikšmingų pokyčių nėra.

Biocheminiai tyrimai

Tyrimas	Rezultatas	Norma	Vienetai
CRB	4,24	≤5	mg/l
K ⁺	4,2	3,8–5,3	mmol/l
Na ⁺	139	134–145	mmol/l
Cl ⁻	103	98–107	mmol/l
AST (GOT)	14	≤40	U/l
ALT (GPT)	10	≤40	U/l
ŠF	44	40–150	U/l
Kreatininas	64	49–90	μmol/l
eGFR (CKD-EPI)	83	>60	ml/min/1,73 m ²

Biocheminių tyrimų rezultatuose reikšmingų pokyčių nėra.

Krešėjimo tyrimai

Tyrimas	Rezultatas	Norma	Vienetai
ADTL (silicio)	38,1	24–35	S
SPA	77	70–140	%
INR (Owren)	1,12	0,90–1,19	

Krešėjimo tyrimų rezultatuose reikšmingų pokyčių nėra

Gydymas VULSK Vaistams jautrios tuberkuliozės skyriuje:

60 dozių tab. Isoniazidi – 0,3 g 1 k/d., tab. Rifampicini – 0,45 gr 1 k/d, tab. Etambutoli – 0,8 gr 1 k./d., tab. Pyrazinamidi 1,5 gr 1 k./d. + 15 dozių: tab. Isoniazidi – 0,3 gr. 1 k./d., Rifampicini – 0,45 1k./d., caps. Livosili 140 mg p/os 1k./d.

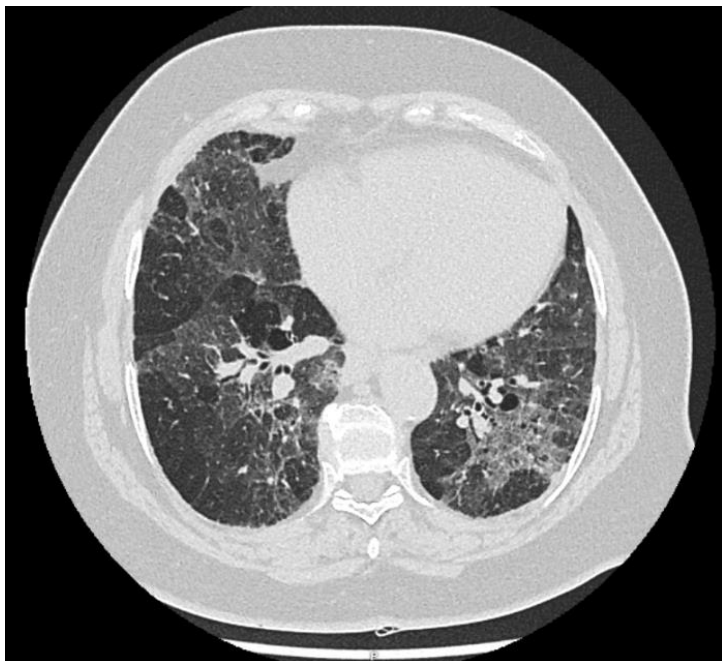
Lydinčių ligų gydymas: tab. Quetiapini 25 mg nakčiai p/os, tab. Rilmenidini 1 mg vakare p/os, tab. Valsartani/HCT 160/12,5 mg ryte p/os, tab. Hydrochlothiazidi 25 mg ryte p/os, tab. Moxonidini 0,4 2 k./d/ p/os, tab. Metformini 850 mg 2 k./d. p/os;

Po 2 mėnesių gydymo pagerėjo bendra pacientės savijauta - nustojo kosėti, skrepliuoti, bet dusulys liko fizinio krūvio metu, negauta teigiamos rentgeninės dinamikos.

Kadangi plaučių tuberkuliozės diagnozė patvirtinta XpertMTB/RIF tyrimu, bet BAL ir skreplių pasėliuose *Mycobacterium tuberculosis* neišaugo, o po 2 mėnesių gydymo teigiamos rentgeninės dinamikos nestebima, tuo tarpu vaizdas KT leidžia įtarti intersticinę plaučių ligą, todėl (konsiliumo sprendimu) tikslinga tęsti plaučių tuberkuliozės gydymą ir dėl galimos kitos plaučių patologijos papildomam ištyrimui pakartotinai hospitalizuoti į VULSK Pulmonologijos ir alergologijos skyrių kriobiopsijos atlikimui.

Pacientė, pabaigus intensyvią tuberkuliozės gydymo fazę, perkelta atgal į Pulmonologijos ir alergologijos skyrių plaučių audinio kriobiopsijai.

Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija 2022-09-20:



3 paveikslas. Lyginama su 2022-06-10 ir 2021 10-29 KT tyrimais. Plaučiuose matomos difuzinės matinio stiklo zonos, ryškiausios viršutinių skilčių priekinėse dalyse ir apatinėse skiltyse, tarp jų orangesnio audinio plotai - oro spąstai - trijų tankių mozaikos vaizdas, pakitimai be esminės dinamikos.

Skysčio, oro pleuros ertmėse nematyti. Pažastų l/m nepadidėję. Paratrachėjiniai l/m iki 10 mm, prevaskuliniai iki 7 mm. Išvados: plaučiuose trijų tankių mozaikos vaizdas, pakitimai be dinamikos lyginant su 2022-06-10 ir 2021-10-29 KT tyrimais intersticinės plaučių ligos požymiai (hipersensitivityvūs pneumonitas?)

Rigidinė bronchoskopija ir kriobiopsija 2022 09 21

Endobronchiškai - be ženklesnės patologijos, bronchai linkę spazmuoti. Kontroliuojant rentgenologiškai, iš dešinio plaučio S2,3, S4 ir S6,8 žnyplėlėmis (5 gab.) ir iš S2, S4, S8, padaryta tranbronchinė biopsija (5 gab.); Po procedūros paimtas aspiratas pakartotiniam ištyrimui dėl *Mycobacterium tuberculosis*.

Gautas histologinio tyrimo atsakymas 2022 m. spalį

Mikroskopinis aprašymas:

Peribronchinio plaučių audinio fragmentai su minimalia intersticine, daugiausia peribronchine, fibroze, peribronchioline epitelio metaplazija, fokaline reaktyvia pneumocitų atipija ir fokaliai akcentuotais smulkiais lygiųjų raumenų pluoštais. Plaučių audinyje keli smulkių limfocitų agregatai/folikulai su pabiromis daugiabranduolėmis gigantinėmis ląstelėmis ir stambiais cholesterolio kristalais jų citoplazmoje. Negausi, netolygiai pasiskirsčiusi intersticinė plazmocitų ir limfocitų infiltracija.

Galutinė patologijos diagnozė:

Plaučių audinio pokyčiai artimiausi hipersensitivityvaus pneumonito tipo pažeidimui - tikslinga klinikinė ir radiologinė koreliacija.

Tolimesnė eiga (2022 m. gruodis)

Nusiskundimai ir anamnezė: Pakartotinė konsultacija, po tyrimų.

2022-11-30 arterinio kraujo dujų tyrime - oksigenacijos rodikliai dinamikoje stabilūs, indikacijų ilgalaikiai deguonies terapijai nėra (PaO₂ 57 mmHg, SaO₂ 89%, PaCO₂ 45 mmHg).

2022-11-30 plaučių funkcijos tyrime - plaučių talpų rodikliai dinamikoje padidėjo, išlieka vidutinio sunkumo dujų difuzijos sutrikimas, dinamikoje dujų difuzijos rodiklis kiek sumažėjo (TLC 78%, DLCO adj. 49%).

Tyrimų rezultatai:

Mikroskopija Cylio-Nilseno būdu: RAB(-);

Skystoje BACTEC MGIT 960 terpėje *Mycobacterium tuberculosis* neišaugo;

Standžioje L-J terpėje *Mycobacterium tuberculosis* neišaugo.

Kraujų dujų tyrimas

Tyrimas	Rezultatas	Norma	Vienetai
pH	7,429	7,35–7,45	-
pCO ₂ (mmHg)	45,1	35–46	mmHg
pO ₂ (mmHg)	56,7	83–108	mmHg
tHb (g/l)	153	135–175	g/l
sO ₂ (%)	89,2	95–99	%

Kraujo dujų tyrime – hipoksemija (PaO₂ – 56,7 mmHg, sO₂ – 89,2 mmHg).

Krūtinės ląstos rentgenografija

Plaučiai sumažinto oringumo. Plaučių intersticinis piešinys paryškėjęs, pagausėjęs. Plaučių šaknys prasiplėtusios. Sinusai laisvi. Diafragmos skliautai ryškūs, padėti įprastinė. Širdis neprasiplėtusi.

Išvados: intersticinės plaučių ligos rentgeninis vaizdas. Rentgeninis vaizdas be esminės dinamikos nuo 2022.08.31.

Konsiliumo nuosprendis dėl tolimesnės pacientės gydymo eigos 2022-12-01:

Pacientės tolimesnis ligos gydymas aptartas tarpdiscipliniame gydytojų konsiliume po gauto histologinio tyrimo atsakymo. Remiantis histologinio tyrimo atsakymu, jog plaučių audinio pokyčiai artimiausi hipersensitivityvaus pneumonito tipo pažeidimui bei vaizdiniais tyrimais (krūtinės ląstos rentgenogramomis ir KT išvadomis), kurie taip pat rodo intersticinius požymius plaučiuose diagnozuotas hipersensitivityvūs pneumonitas ir esant ligos progresavimui pradėtas gydymas prednizolonu 15 mg parai.

Gydymo, slaugos, darbo, ambulatorinės priežiūros rekomendacijos:

Medikamentinis gydymas:

- Prednizolonas 15 mg ryte;
- Pantoprazolas 40 mg ryte (apie 30 min. prieš pusryčius);
- Tęsti tuberkuliozės gydymą izoniazidu 0,3 g 1 k/d. ir rifampicinu 0,45 g 1 k/d.

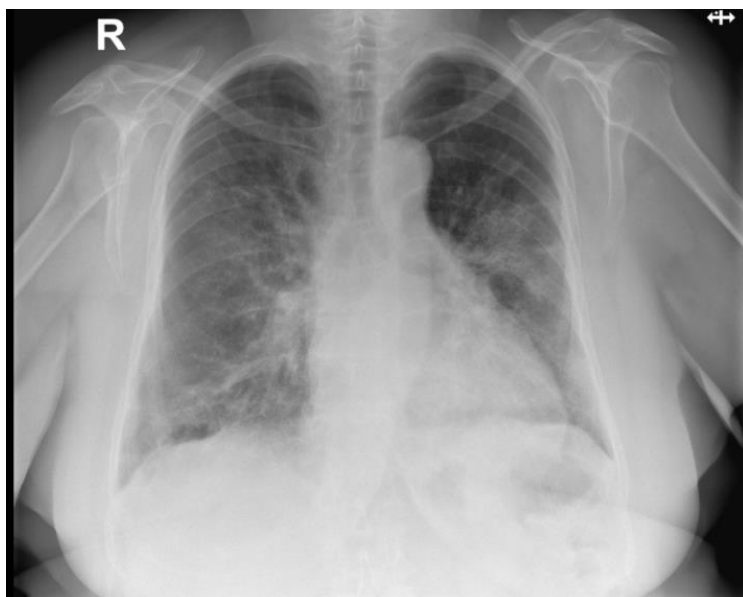
Ambulatorinio apsilankymo aprašymas 2023-03-02

Pacientė konsultuojama dėl lėtinio hipersensitivityviojo pneumonito ligos eigos. Šiuo metu vartoja prednizoloną 15 mg 4 mėnesius.

2023-03-02 plaučių funkcijos tyrime rodikliai stabilūs, bronchų obstrukcijos nėra, I° restrikcija, vidutinio sunkumo dujų difuzijos sutrikimas (FEV1/FVC 75%, kai individuali apatinė normos riba 64%, FEV1 58%, FVC 63%, TLC 68%, VC 76%, RV 74%, DLCO adj. 50%). Krūtinės ląstos rentgenogramoje

- radiologiniai plaučių pakitimai irgi be reikšmingos dinamikos nuo 2022-11-30, bet arterinio kraujo dujų tyrime oksigenacijos rodikliai kiek pagerėjo (PaO₂ 63 mmHg, SaO₂ 92%).

Krūtinės ląstos rentgenografija 2023-03-02:



4 paveikslas. Plaučiai sumažinto oringumo. Plaučių intersticinis piešinys paryškėjęs, pagausėjęs. Plaučių šaknys prasiplėtusios. Sinusai laisvi. Diafragmos skliautai ryškūs, padėtis įprastinė. Širdis neprasipletusi. Išvados: intersticinės plaučių ligos rentgeninis vaizdas. Rentgeninis vaizdas be esminės dinamikos nuo 2022-11-30.

Kraujo dujų tyrimai 2023-03-02

Tyrimas	Rezultatas	Norma	Vienetai
pH	7,364	7,35–7,45	-
pCO ₂ (mmHg)	51,4	35–46	mmHg
pO ₂ (mmHg)	63,4	83–108	mmHg
tHb (g/l)	153	135–175	g/l
sO ₂ (%)	92,0	95–99	%

Kraujo dujų tyrimų rezultatuose – hipoksemija (pO₂ 63,4 mmHg, sO₂ 92,0 %); minimali hiperkapnija pCO₂ 51,4 mmHg. Padidėjęs tiesioginis bilirubinas 39,0 μmol/l ir padidėjęs gliukozės kiekis 10,50 mmol/l.

Gydymo, slaugos, darbo, ambulatorinės priežiūros rekomendacijos:

Kadangi krūtinės ląstos rentgenogramoje - radiologiniai plaučių pakitimai be reikšmingos dinamikos. Plaučių funkcijos tyrimai – stabilūs, bet arterinio kraujo dujų tyrime oksigenacijos rodikliai pagerėjo (PaO₂ 63 mmHg, SaO₂ 92%). Pacientė vartodama prednizoloną reikšmingo efekto simptomams nepastebėjo. Tarpdisciplininio gydytojų konsiliumo metu nuspręsta sumažinti prednizolono dozę nuo 15 mg iki 10 mg.

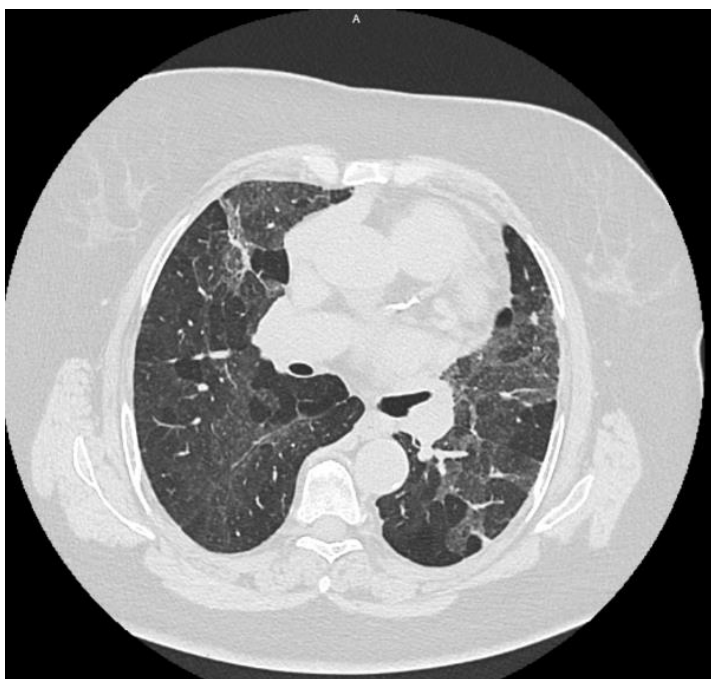
Medikamentinis gydymas:

- Prednizolonas 10 mg ryte;
- Pantoprazolas 40 mg ryte (apie 30 min. prieš pusryčius);

Ambulatorinio apsilankymo aprašymas 2023-06-29

Pacientė atvyko dėl lėtinio hipersensitivityviojo pneumonito ligos stebėsenos. Ji savarankiškai 2023-03/04 mėnesį nutraukė prednizolono vartojimą dėl padidėjusio svorio, sutrikusio miego bei apetito. Nutraukus prednizolono vartojimą būklės pablogėjimo nepastebėjo.

Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija 2023-06-28



5 paveikslas. Lyginama su 2022-09-20 krūtinės KT. Abipus plaučiuose išlieka difuzinės matinio stiklo zonos, ryškiausios viršutinių skilčių priekinėse dalyse ir apatinėse skiltyse, tarp jų oringesnio audinio plotai - oro spąstai - trijų tankių mozaikos vaizdas, be ženklesnės dinamikos. Bronchų sienelės nesustorėjusios, spindžiai neprasipletę, laisvi. Pažastų l/m nepadidėję. Paratrachėjiniai l/m išlieka iki 10 mm. PA - ~42 mm.

Išvados: Pakitimai būdingi fibrozuojančiam hipersensitivityviniam pneumonitui, lyginant su 2022-09-20 KT - be ženklesnės dinamikos. Hipertenzijos KT požymiai. Tulžies pūslės akmenligė.

Pacientė prednizoloną vartojo nuo 2022-12-01 ir pati savarankiškai juos nutraukė 2023-03/04 mėnesį dėl šalutinių poveikių (prasto miego bei apetito ir svorio priaugimo). Pacientė vartodama sisteminius steroidus dėl lėtinio hipersensitivityvaus pneumonito reikšmingo teigiamo efekto simptomams nepajuto. Ligos radiologiniai požymiai krūtinės ląstos KT ir plaučių funkcijos rodikliai per paskutinius metus išlieka stabilūs. Atsižvelgiant į vaistų nepageidaujamus poveikius ir abejotiną klinikinį efektą, šiuo metu gydymo sisteminiais steroidais atnaujinti nerekomenduojama.

Išvados

Pacientė skundėsi ilgalaikiu varginančiu kosuliu, skrepliavimu, dusuliu menko fizinio krūvio metu bei silpnumu. Atlikus krūtinės ląstos KT buvo stebima infiltracija su irimu. Plaučių tuberkuliozės diagnozę patvirtino iš BAL XpertMTB/RIF rasta *M. tuberculosis* DNR atsparumo rifampicinui nenustatyta. 2022-07-01 dieną pradėtas antituberkuliozinis gydymas izoniazidu, rifampicinu, etambutoliu, pirazinamidu. 2022-12-01 dieną vykusio tarpdisciplininio gydytojų konsiliumo metu pacientei diagnozuotas hipersensitivityvus pneumonitas ir pradėtas gydymas prednizolonu 15 mg. Tuberkuliozės gydymo kursas baigtas. 2023-03-02 apsilankymo metu dėl pašalinių vaisto poveikių (prasto miego bei apetito ir svorio priaugimo) ir teigiamos dinamikos nebuvimo prednizolono kiekis buvo sumažintas iki 10 mg. Pacientė savarankiškai gydymą nutraukė 2023-03/04 mėnesį, pablogėjimo nepastebėjo ir 2023-06-29 apsilankymo metu nuspręsta hipersensitivityvaus pneumonito gydymo sisteminiais gliukokortikosteroidais neatnaujinti.

3. Literatūros apžvalga

3.1. Epidemiologija

3.1.1. Plaučių tuberkuliozė

Plaučių tuberkuliozė išlieka viena iš labiausiai sergamumą ir mirtingumą sukeliančių infekcinių ligų pasaulyje. Pasak pasaulio sveikatos organizacijos, 2023 metais pasaulyje buvo užregistruota apie 10 milijonų naujų atvejų (1). Tuo tarpu tais pačiais metais Lietuvoje užfiksuoti 626 plaučių tuberkuliozės nauji atvejai ir recidyvai (2).

3.1.2. Lėtinis hipersensitivityvusis pneumonitas

Epidemiologiniai duomenys rodo, jog pasaulyje šia liga serga maždaug 0,3-0,9 atvejo 100 000 gyventojų (3). Liga vaikams diagnozuojama itin retai - Danijos duomenimis, ji pasireiškia 2-4 atvejais iš 1000000 vaikų (4). Daugiausia serga ūkininkai ir paukščių augintojai, kurie susiduria su organinių dulkių, pelėsių ir kitų antigenų poveikiu (3).

3.2. Patogenezė

3.2.1. Plaučių tuberkuliozė

Tuberkuliozė plinta oro lašeline būdu – ja užsikrečiama įkvėpus smulkių ar vidutinių dydžio lašelių (iki 5 μm), kuriuos aktyvia tuberkuliozės ligos forma sergantys žmonės paskleidžia kosėdami, kalbėdami, čiaudėdami ar dainuodami. Įkvėpus lašelių (iki 5 μm) su *M. tuberculosis* bakterijomis, jos keliauja per viršutinius kvėpavimo takus ir pasiekia plaučius. Galinėse alveolėse tuberkuliozės mikobakterijos yra fagocituojamos alveolinių makrofagų bei dendritinių ląstelių (5-7).

Makrofagai bando naikinti tuberkuliozės mikobakterijas, tačiau jei jiems nepavyksta, *Mycobacterium tuberculosis* bakterijos pradeda daugintis jų viduje, palaipsniui suardydamos makrofagus. Po makrofagų žūties jo turinys su bakterijomis išsilieja ir yra fagocituojamas kitų alveolinių makrofagų, taip tęsiant infekcijos ciklą (5–7). Infekcijos vietoje prasideda lokali edema, kuri pritraukia monocitus ir neutrofilus, aktyvinančius ląstelinį imuninį atsaką. Šio proceso metu imuninė sistema bando apriboti bakterijų plitimą ir sustabdyti jų dauginimąsi (7). Monocitams ir neutrofilams nepavykus sustabdyti tuberkuliozės mikobakterijų dauginimosi, jos plinta plaučiuose ir dendritinių ląstelių limfagyslėmis gali būti nunešamos į sritinius limfmazgius arba, rečiau, hematogeniniu būdu į kitus organus (6–8). Praėjus 3-4 savaitėms nuo užsikrėtimo Th1 limfocitai pradeda gaminti gama interferoną (IFN- γ), kuris kartu su TNF α ir TNF β aktyvina makrofagus. Tai leidžia jiems įgyti baktericidinių savybių ir naikinti tuberkuliozės mikobakterijas. TNF skatina kitų ląstelių, dalyvaujančių imuniniame atsake, migraciją į uždegimo židinį ir granuliomų susidarymą. Alveoliniai makrofagai transformuojasi į epitelioidines ląsteles, kurios kartu su kitomis ląstelėmis formuoja granuliomą (7).

Granuloma yra specifinė organizmo reakcija, skirta apriboti ir kontroliuoti tuberkuliozės mikobakterijas (6). Nors organizmui dažnai nepavyksta visiškai pašalinti patogeno, jam pavyksta lokalizuoti infekciją, sustabdyti bakterijų plitimą ir taip neleisti ligai progresuoti į aktyvią stadiją (8). Jei makrofagai žūsta kartu su bakterijomis, pažeistoje vietoje gali formuotis nekrozė. Tuo atveju, kai *Mycobacterium tuberculosis* išlieka gyvybingos, bet dauginasi lėtai, jų proliferaciją slopina T limfocitai, ypač citotoksiniai T limfocitai (CD8+), kurie atpažįsta ir naikina užkrėstus makrofagus, ribodami *Mycobacterium tuberculosis* plitimą. Šiame procese naviko nekrozės faktorius (TNF) atlieka svarbų vaidmenį. Jis padeda palaikyti granuliomų struktūrinį vientisumą, skatindamas ląstelių adhezijos baltymų ir chemokinių gamybą, kurie užtikrina efektyvų imuninės sistemos ląstelių susitelkimą infekcijos židinyje. Taip pat TNF reguliuoja IFN-gama sekretuojančių CD4+ ir CD8+ T limfocitų aktyvumą tokiu būdu slopindamas pernelyg intensyvų imuninį atsaką, kuris galėtų sukelti granuliomų irimą ir destruktinį uždegimą (5).

Pasibaigus uždegimui, prasideda pirminio tuberkuliozinio komplekso fibrozė ir kalkėjimas. Vėliau tuberkuliozinį židinį apgaubia jungiamasis audinys, susidaro tuberkuloma, neturinti kraujagyslių ir limfagyslių. Ši kapsulė neleidžia *Mycobacterium tuberculosis* plisti (7). Tokiu būdu susiformuoja palanki niša *Mycobacterium tuberculosis* bakterijoms, kurios gali išgyventi dešimtmečius latentinėje būsenoje arba lėtai besidauginti (8). Tokiu atveju pacientas yra besimptomis – tai vadinama latentine tuberkuliozės infekcija.

Jei imuninė sistema nesugeba suvaldyti infekcijos, bakterijos pradeda sparčiai daugintis (7). Iš infekuotų makrofagų išsilaisvinusios tuberkuliozės mikobakterijos plinta limfogeniniu būdu į tarpuplaučio ar kaklo limfmazgius. Susidaro tuberkuliozinis pirminio židinio infiltratas, vystosi kazeozinė nekrozė ir nespecifinis perifokalinis uždegimas (7).

3.2.2. Lėtinis hipersensitivityvusis pneumonitas

Kai asmuo ilgą laiką kontaktuoja su įvairiomis medžiagomis tokiomis kaip pelėsis, paukščių ekskrementai, cheminės medžiagos ar dulkių dalelės, jų antigenai gali patekti į plaučius ir sukelti III ir IV tipo hipersensitivityvią reakciją.

Ūminėje fazėje vyrauja III tipo imuninis atsakas, kai susidarę IgG antikūnų ir antigenų kompleksai skatina uždegimą. Poūminėje ir lėtinėje fazėje imuninis atsakas pereina į IV uždelsto tipo padidėjusio jautrumo reakciją, kuriai būdingas T ląstelių aktyvavimas ir granulomų formavimasis.

Šio proceso metu pirmiausia aktyvuojamos CD4⁺ (Th1 ir Th17) bei CD8⁺ T ląstelės, kurios skatina makrofagų infiltraciją bei uždegiminių citokinų – TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ , IL-17 ir IL-22 – gamybą.

Vėliau pradeda formuotis nekazeozinės granulomos, kurios padeda izoliuoti antigeną ir sumažinti audinių pažeidimus. Jei antigeninė ekspozicija išlieka ilgalaikė, gali išsivystyti plaučių fibrozė, cistiniai plaučių pokyčiai ir plautinė hipertenzija (3,9,10).

3.3. Klinikinis pasireiškimas

3.3.1. Plaučių tuberkuliozė

Plaučių tuberkuliozės klinikinis pasireiškimas yra nespecifinis ir gali varijuoti nuo besimptomės formos iki sunkaus kvėpavimo sutrikimo. Dažniausi simptomai yra:

- Lėtinis kosulys, trunkantis ilgiau nei 3 savaites, dažnai su skrepliavimu,
- Ilgalaikis subfebrilus karščiavimas,
- Bendras silpnumas, nuovargis,
- Naktinis prakaitavimas,
- Apetito stoka ir laipsniškas svorio kritimas,

- Hemoptizė (kraujo iškosėjimas) – pasireiškia retais atvejais
- Krūtinės skausmas – dažniausiai susijęs su pleuros pažeidimu.

Auskultacijos metu pokyčiai būna nežymūs – karkalai dažniausiai nėra išklausomi, tačiau pažengusiose ligos stadijose gali būti girdimi sausi ar drėgni karkalai, priklausomai nuo pažeidimo pobūdžio (1,11).

3.3.2. Lėtinis hipersensitivityvus pneumonitas

Lėtinio hipersensitivityvus pneumonito metu klinikinis pasireiškimas taip pat yra nespecifinis. Dažniausi simptomai yra šie:

- Dusulys fizinio krūvio metu,
- Nuolatinis sausas kosulys,
- Lėtinis nuovargis ir svorio mažėjimas (pažengusios ligos stadijoje),
- Laikrodžio stikliuko pirštų deformacija.

Auskultacijos metu gali būti girdimi aukšto dažnio smulkūs krepituojantys karkalai, dažniausiai įkvėpimo viduryje arba pabaigoje (3,9,10,12).

3.4. Diagnostika

3.4.1. Plaučių tuberkuliozė

3.4.1.1. Radiologiniai požymiai:

3.4.1.1.1. Krūtinės ląstos rentgenograma

Krūtinės ląstos rentgenograma yra svarbi plaučių tuberkuliozės pradinės diagnostikos priemonė. Deja, bet šiuo metodu negalima atskirti aktyvios ligos formos nuo neaktyvios.

Plaučių tuberkuliozė dažniausiai lokalizuojasi viršutinėse plaučių srityse bei apatinės skilties viršūniniame segmente. Sergant miliarine ar progresuojančia fibrozine kavernine tuberkulioze, pažeidimas gali apimti visus plaučius. Taip pat esant bronchogeninei tuberkuliozės diseminacijai, gali būti pažeisti ir apatiniai plaučių segmentai (11).

Tuberkuliozei būdingiausi radiologiniai pokyčiai:

1. Netolygi, neaiškių ribų konsolidacija (pritemimas) yra ankstyvas pasireiškiantis plaučių tuberkuliozės požymis, dažniausiai aptinkama viršutinės skilties viršūnėje ar užpakaliniame segmente, taip pat gali būti pastebima apatinės skilties viršūniniame segmente (13). Konsolidacija gali būti tiek segmentinė, tiek skiltinė (11).
2. Plaučiuose matomi įvairaus dydžio židiniai, kurie gali būti pavieniai arba dauginiai, kai kuriose vietose susiliejančios tarpusavyje (11),
3. Smulkių židinių sanauja, paprastai apsiribojanti vienoje plaučio skiltyje (11),

4. Storasieniai ertminiai plaučių židiniai (vienas, du arba keli) yra gana dažnas plaučių tuberkuliozės požymis, nustatomas 20-45% atvejų. Šie židiniai gali būti netaisyklingos formos ir siekti net kelis centimetrus skersmens. Dažniausiai jie susiformuoja konsolidacijos paveiktose plaučių srityse (13).

Prasiplėtusi plaučių šaknis dažniausiai pasireiškia kaip tuberkuliozinis tarpuplaučio limfmazgių pažeidimas. Be to, sergant tuberkulioze dažnai stebimas vienpusis pleuros skysčio kaupimasis dėl tuberkuliozinio pleurito (11).

3.4.1.1.2. Kompiuterinė tomografija (KT)

Nors krūtinės ląstos rentgenograma dažnai naudojama kaip pirminis plaučių tuberkuliozės diagnostikos metodas, tikslesniam pažeidimų vertinimui ir diferencinei diagnostikai rekomenduojama atlikti kompiuterinę tomografiją (KT) (11). KT leidžia žymiai tiksliau įvertinti tuberkuliozinę limfadenopatiją nustatant padidėjusius limfmazgius, kurių skersmuo viršija 2 cm., centrinėje dalyje matomi žemo tankio plotai, būdingi kazeozinei nekrozei. Šiuos limfmazgius dažniausiai gaubia periferinis kraštas, kaupiantis kontrastą ir būdingas granulomatoziniam audiniui (14). Dažniausiai nustatomi plaučių tuberkuliozės požymiai KT:

- Padidėję plaučių šaknų ir/arba tarpuplaučio limfmazgiai, kuriems būdinga centrinė mažo tankio sritis, atspindinti kazeozinę nekrozę, ir periferiniai kraštai, kaupiantys kontrastą. Retais atvejais limfadenopatija gali sukelti bronchų suspaudimą ir/arba kvėpavimo takų pažeidimą (15,16).
- Konsolidacija (pritemimas) - dažniausiai tanki ir homogeniška, vyraujanti apatinių ir vidurinių skilčių subpleurinėse srityse (17).

3.4.1.1.3. Pozitronų emisijos tomografija (PET)

Pozitronų emisijos tomografija (PET) paprastai nėra naudojama plaučių tuberkuliozės diagnostikai. PET tyrime naudojamos F-fluoro-2-deoksigliukozės (FDG) kaupimasis neleidžia tiksliai atskirti infekcinio proceso nuo piktybinio naviko (18–20).

Skirtingai nei piktybinių procesų metu, sergant aktyvia tuberkuliozės forma, makrofagai neproliferuoja ir nenaudoja ¹¹C-cholino, todėl aktyvios tuberkuliozės formos metu jo kaupimasis būna mažas. Dėl šios priežasties PET tyrime didelis FDG kaupimasis, bet mažas ¹¹C-cholino kiekis gali tik padėti atskirti aktyvius uždegiminius ar neoplastinius procesus nuo neaktyvių pažeidimų. Tačiau šio metodo diagnostinis jautrumas esant klinikiniam tuberkuliozės įtarimui dar nėra nustatytas (20).

3.4.1.1.4. Magnetinio rezonanso tomografija

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) nėra paprastai naudojama diagnozuojant plaučių tuberkuliozę. Dažniausiai MRT tyrimo metu gali būti nustatoma:

- Intratorakalinė limfadenopatija,
- Perikardo sustorėjimas,
- Perikardo ir pleuros efuzijos (21).

3.4.1.2. Kraujo pokyčiai:

Aktyviai plaučių tuberkuliozės ligos formai dažniausiai būdingi kraujo rodiklių pokyčiai: anemija, saikinga leukocitoze su leukocitų formulės nuokrypiu į kairę, limfocitopenija, monocitoze, saikinga eozinofilija, trombocitozė ir padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis. CRB koncentracija sergant aktyvia tuberkuliozės forma dažniausiai būna padidėjusi, bet nėra tokia aukšta kaip sergant bakterine pneumonija (11).

3.4.1.3. Mikrobiologiniai nustatymo metodai

Plaučių tuberkuliozę galima diagnozuoti pasitelkiant įvairius mikrobiologinius metodus: rūgščiai atsparių bakterijų (RAB) skreplių tepinėlio mikroskopija, mikobakterijų kultūrų pasėliu ir molekuliniiais metodais. Mikrobiologiniai tyrimai dažniausiai atliekami iš skreplių, bet gali būti imami ir iš bronchoalveolinio lavažo (BAL), pleuros skysčio, audinių biopsijos ar kitų biologinių mėginių, priklausomai nuo klinikinės situacijos (11).

3.4.1.3.1. Rūgščiai atsparių bakterijų skreplių tepinėlio mikroskopija

Rūgščiai atsparių bakterijų skreplių tepinėlio mikroskopija yra vienas pigiausių ir paprasčiausių būdų nustatant plaučių tuberkuliozės ligos diagnozę. Tyrimui imami 2-3 skreplių ėminiai (iš kurių bent 1-2 turėtų būti paimti ryte), tačiau jei atliekančios laboratorijos užtikrina gerą tyrimų kokybę ir dalyvauja išorinio kokybės vertinimo programoje gali būti imami 2 ėminiai. Mėginys turi būti geros kokybės ir ne mažesnis nei 3 ml tūrio. Mikobakterijų dažymo metodas paremtas jų gebėjimu išlaikyti dažą net ir po apdorojimo mineraline rūgštimi ar rūgšties-alkoholio tirpalu (11). Dažniausiai naudojami 2 rūgščiai atsparių bakterijų dažymo metodai:

- Karbolfuksino metodai (Ziehl-Neelsen ir Kinyoun metodai), taikomi naudojant šviesos mikroskopą.
- Fluorochrominis dažymas (Auramino-O arba Auramino-Rodamino dažai), atliekamas fluorescenciniu mikroskopu ir pasižymintis didesniu jautrumu bei greitesne analize (22).

Rūgščiai atsparių mikobakterijų mikroskopijos būdai:

- **Šviesos mikroskopija** – dažomi tepinėliai Cylio Nilseno (Ziehl-Neelsen) arba Kinyoun metodu ir tiriama šviesiniu mikroskopu su aliejaus imersija. Rezultatai vertinami pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) ir Tarptautinės tuberkuliozės ir plaučių ligų draugijos (IUATLD) skalę (11,22).

- **Fluorescencinė mikroskopija** – jautresnis nei šviesos mikroskopija metodas, tačiau mažiau specifiškas (11). Dažniausiai šiame metode naudojami Auramino-O arba Auramino-Rodamino dažai (22). Šis metodas leidžia greičiau įvertinti tepinėlius, tačiau dėl galimai klaidingų teigiamų rezultatų rizikos plaučių tuberkuliozės ligos patvirtinimui nerekomenduojama jo naudoti kaip vienintelės diagnostinės priemonės (11).
- **Šviesos diodų (LED) mikroskopija** – tai patobulintas fluorescencinės mikroskopijos metodas, pasižymintis didesniu diagnostiniu tikslumu negu tradicinė fluorescencinė mikroskopija bei šviesos mikroskopija. PSO rekomenduoja LED mikroskopiją naudoti kaip pirmo pasirinkimo metodą vietoj fluorescencinės ir šviesos mikroskopijos dėl mažesnio elektros suvartojimo, mažesnių išlaikymo kaštų ir didesnio tyrimų tikslumo (11).

Nors rūgščiai atsparių mikobakterijų mikroskopijos metodas yra pigus ir labai plačiai prieinamas tuberkuliozės diagnostikos būdas, jis turi tam tikrų trūkumų:

- Negalima atskirti tuberkuliozės mikobakterijų komplekso nuo ne tuberkuliozės mikobakterijų ir nuo *Mycobacterium* genčiai nepriklausančių RAB.
- Negalima diferencijuoti gyvų mikobakterijų nuo negyvybingų, todėl šis metodas netinkamas įvertinti infekcijos aktyvumą.
- Negalima nustatyti tuberkuliozės mikobakterijų jautrumo vaistams, todėl reikia papildomų tyrimų, tokių kaip molekuliniai testai ar pasėliai su vaistų jautrumo nustatymu (11).

3.4.1.3.2. Pasėlio metodai

Mikobakterijų pasėlis yra pagrindinis laboratorinės mikrobiologinės diagnostikos metodas, leidžiantis identifikuoti *Mycobacterium tuberculosis* kompleksą ir nustatyti jo jautrumą vaistams. Nors pasėlio metodas pasižymi didesniu jautrumu nei mikroskopija, jo atlikimas yra sudėtingesnis, brangesnis ir reikalauja daugiau laiko (11). Visi klinikiniai mėginiai (skrepliai, bronchoalveolinis lavažas ir kt.), kuriuose yra įtariamos tuberkuliozės mikoplazmos bakterijos, turėtų būti auginamos pasėlyje. Mikobakterijų pasėliams naudojamos 3 rūšių mitybinės terpės:

- Specifinės pusiau selektyvios,
- Selektivos standžiosios,
- Skystosios (11).

Tačiau klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojamos selektyvios standžiosios (kiaušinio arba agaro pagrindu) arba skystosios terpės (23). Tuberkuliozės mikobakterijų augimas greitesnis yra skystoje terpėje, kur paprastai trunka 1-3 savaites, tuo tarpu selektyviose standžioje terpėje augimas gali užtrukti 3-8 savaites (11,24).

Kiaušinio pagrindo selektyviosiose standžiosiose terpėse, pavyzdžiui, Löwenstein-Jensen (Levenšteino ir Jenseno) terpėje, mikobakterijų augimas yra geresnis, tačiau agar pagrindo terpėse jis vyksta greičiau. Be to, agar pagrindo terpės leidžia geriau įvertinti mikobakterijų kolonijos morfologiją ir atskirti skirtingas jų rūšis (25).

Skystosios terpės privalumas – spartesnis augimo nustatymas. Trūkumas – didesnė rizika užteršti kitomis bakterijomis, dėl ko gali pasireikšti klaidingai teigiami atsakymai (25).

Mycobacterium tuberculosis augimo rezultatai gali būti patvirtinami automatizuotai, stebint deguonies sunaudotą kiekį arba vizualiai įvertinant specifines morfologines mikroorganizmo kolonijų savybes (11). Išaugus mikobakterijoms yra labai svarbu jas identifikuoti ir atskirti nuo netuberkuliozinių mikobakterijų bakterijų. Šiai indentifikacijai naudojami metodai, tokie kaip nukleorūgšties hibridizacija su DNR/RNR zondais, aukšto slėgio skysčių chromatografija, biocheminiai metodai ar masių spektrometrija (MALDI-TOF). Pastaruoju metu MALDI-TOF metodas tampa vis populiariesnis dėl savo greitumo ir tikslumo (26–29).

Taip pat pasėliai naudojami *Mycobacterium tuberculosis* jautrumui vaistams (izoniazidui, rifampinui, pirazinamidui ir etambutoliui) nustatyti. Tam dažniausiai naudojama standi agar ar skysta terpė (30). „Kritinė koncentracija“ apibrėžia ribą tarp jautrių ir atsparių tuberkuliozės mikobakterijų padermių – ji nustatoma pagal mažiausią vaisto koncentraciją, kuri slopina 99 % mikobakterijų dauginimosi terpėje. Jei tam tikra vaisto dozė efektyviai stabdo mikobakterijų augimą šia riba, bakterijos laikomos jautriomis šiam vaistui (31).

3.4.1.4. Molekuliniai metodai

Molekuliniai *Mycobacterium tuberculosis* aptikimo metodai yra greičiausi, pasižymintys dideliu jautrumu ir specifiškumu, tačiau gana brangūs. Šie metodai leidžia per 48 valandas nustatyti *M. tuberculosis* kompleksą, atskirti jo rūšis ir identifikuoti mutacijas, lemiančias atsparumą rifampicinui, izoniazidui, fluorochinolonams, antros eilės injekciniams vaistams (kanamicinui, amikacinui ir kapreomicinui), protionamidui bei pirazinamidui (11).

Molekuliniai mikobakterijų aptikimo metodai skirstomi į:

- *M. tuberculosis* komplekso specifinių genų atpažinimą,
- Mikobakterijų nukleorūgščių išskyrimą iš grynos bakterijų kultūros ar tiesiogiai iš apdoroto ėminio (11).

3.4.1.4.1. Xpert MTB/RIF tyrimas

Xpert MTB/RIF yra automatizuotas molekulinės diagnostikos testas, skirtas *M. tuberculosis* komplekso nustatymui bei rifampicino atsparumo aptikimui. Šis metodas pagrįstas realiu laiku (real-time) polimerazės grandininės reakcijos (PCR) technologija ir leidžia per 2 valandas identifikuoti tuberkuliozės sukėlėją bei jo atsparumo rifampicinui mutacijas *rpoB* gene (11,32).

Be skreplių, šis testas gali būti atliekamas ir iš kitų respiracinių bei ekstrapulmoninių mėginių, įskaitant likvorą, skrandžio išplovą, limfmazgių bei kitų audinių biopsatus (11).

Xpert MTB/RIF testas pasižymi dideliu diagnostiniu tikslumu, ypač kvėpavimo takų mėginiuose. Jautrumas kvėpavimo takų mėginiuose siekia 68-88%, o specifiškumas – 98-99% (11).

3.4.1.4.2. Xpert MTB/RIF Ultra tyrimas

Xpert MTB/RIF Ultra yra patobulinta Xpert MTB/RIF versija, sukurta siekiant pagerinti tuberkuliozės (TB) diagnostikos jautrumą, ypač tais atvejais, kai bakterijų kiekis mėginyje yra mažas. Šis tyrimas naudoja tą patį GeneXpert analizatorių, kaip ir ankstesnė versija, tačiau pasižymi naujesne mėginio kasete ir patobulinta programine įranga, leidžiančia tiksliau aptikti *Mycobacterium tuberculosis* DNR bei nustatyti galimą atsparumą rifampicinui (33).

Xpert MTB/RIF Ultra tyrimas remiasi *M. tuberculosis* komplekso DNR nustatymu bei atsparumo rifampicinui identifikavimu, tačiau, skirtingai nei ankstesnė versija, be *rpoB* geno analizės, jis taip pat tiria pasikartojančias IS6100 ir IS1081 sekas genome, kas padidina *M. tuberculosis* DNR aptikimo tikslumą (11).

Tiek Xpert MTB/RIF Ultra, tiek Xpert MTB/RIF nėra tinkami gydymo efektyvumui vertinti, nes jie aptinka ne tik gyvybingas, bet ir negyvybingas bakterijų DNR (11).

3.4.1.4.3. GenoType tyrimas

GenoType yra molekulinės diagnostikos metodas, skirtas identifikuoti *Mycobacterium tuberculosis* ir nustatyti jų atsparumą antibiotikams. Šis metodas naudojamas taikant Line Probe Assay (LPA) technologija, kuri pagrįsta polimerazės grandinine reakcija (PGR) ir hibridizacija specifinių oligonukleotidų zondų deriniu, leidžiančiu aptikti tiek patogeną, tiek atsparumą vaistams lemiančias mutacijas (34). PSO jau daugiau nei dešimtmetį rekomenduoja LPA metodą kaip diagnostikos įrankį, skirtą pirmos eilės vaistų, tokių kaip izoniazidas ir rifampicinas bei antros eilės vaistų, įskaitant fluorochinolonus ir aminoglikozidus, atsparumui nustatyti (35). GenoType MTBDRplus metodas leidžia greitai nustatyti atsparumą rifampicinui identifikuojant mutacijas *rpoB* gene, o atsparumą izoniazidui – per *katG* geną ir *inhA* geno promotoriaus sritį. Šio metodo privalumas – galimybė atlikti tyrimą tiesiogiai iš paciento mėginių arba iš mikobakterijų kultūrų, rezultatus gaunant per maždaug 5 valandas, kai tuo tarpu tradiciniai metodai užtrunka 1-2 mėnesius (36). Šio tyrimo jautrumas izoniazido atsparumo

nustatymui siekia 94,3%, o specifiškumas yra 100%. Rifampicino atsparumo nustatymo jautrumas siekia 96,7%, specifiškumas – 98,8% (34,36).

Kita GenoType testo versija MTBDRsl skirta nustatyti *Mycobacterium tuberculosis* atsparumą antros eilės vaistams. Šis testas leidžia įvertinti atsparumą fluorochinolonams (pvz.: levofloksacinui, ofloksacinui, moksifloksacinui) identifikuojant mutacijas *gyrA* ir *gyrB* genuose, o atsparumą aminoglikozidams (kanamicinui, amikacinui, kapreomicinui) nustatant pokyčius *rrs* gene. Taip pat šis metodas leidžia nustatyti atsparumą etambutoliui aptinkant mutacijas *embB* gene (37). Šio testo diagnostinis tikslumas skiriasi priklausomai nuo vaisto: fluorochinolonų atsparumas nustatomas 87% jautrumu ir 96% specifiškumu, kanamicinui – 77% ir 100% specifiškumu, kapreomicinui – 80% jautrumu ir 98% specifiškumu, o amikacinui – tiek jautrumas, tiek specifiškumas siekia 100%. Etambutolio atveju jautrumas gerokai mažesnis – 57%, o specifiškumas – 92% (37). Remiantis meta-analizių duomenimis, MTBDRsl testo versija pasižymi gera diagnostine verte nustatant atsparumą fluorochinolonams, amikacinui ir kapreomicinui, tačiau jo patikimumas kanamicino ir etambutolio atsparumo nustatyme yra ribotas, todėl šių vaistų atsparumo nustatyme jis nėra laikomas tinkamiausiu diagnostikos metodu (37).

Šie testai leidžia identifikuoti specifines genetines mutacijas, sukeliančias atsparumą, todėl sudaroma galimybė personalizuoti gydymą ir parinkti pacientui tinkamiausią gydymo režimą (36). Vis dėl to GenoType testai turi ir trūkumų. Vienas iš labiausiai pasitaikančių trūkumų yra klaidingi rezultatai dėl prastos mėginio kokybės ar techninių klaidų laboratorijoje (36). Taip pat šiems tyrimams būtinas kvalifikuotas personalas, moderni laboratorinė įranga ir didesnės finansinės išlaidos, palyginti su tradiciniais pasėlio metodais (34).

Atsižvelgiant į turimus duomenis, GenoType MTBDRplus ir MTBDRsl testai yra svarbūs molekulinės diagnostikos įrankiai, leidžiantys greitai ir tiksliai nustatyti vaistams jautriems ir vaistams atspariems plaučių tuberkuliozės atvejus bei padedančiais greičiau paskirti gydymą. Nepaisant šių testų didelio jautrumo ir specifiškumo, jų taikymas išlieka ribotas dėl didelių kaštų ir būtinybės turėti specializuotą laboratorinę įrangą, todėl šie testai dažniausiai naudojami tik referentinėse laboratorijose ar regionuose, kur vaistams atspari *Mycobacterium tuberculosis* yra didelė problema (34).

3.4.2. Lėtinis hipersensityvusis pneumonitas

3.4.2.1. Radiologiniai pokyčiai

Dažniausiai krūtinės ląstos rentgenogramose patologinių plaučių pokyčių nestebima, bet gali būti matoma:

- Dauginiai smulkūs, švelnūs (matinio stiklo intensyvumo) centrilobuliniai židininiai pokyčiai,

- Sumažėjusio plaučių oringumo plotai,
- Retikuliniai pokyčiai.

Lėtinis hipersensityvusis pneumonitas pažeidžia labiau viršutines ir vidurines plaučių dalis nei apatines (9).

Geriausias būdas pamatyti radiologinius pokyčius yra aukštos rezoliucijos kompiuterinė tomograma (HCRT). Joje gali būti matoma:

- Viršutinėse ir vidurinėse skiltyse vyraujanti fibrozė,
- Peribronchovaskulinė fibrozė,
- Korėtumas vidurinėse ar viršutinėse plaučių skiltyse,
- Pavienių bronhektazių ir mozaikinių (margų) plaučių (dėl pažeistų smulkiųjų bronchų ir oro spastų) (3,9,38).

3.4.2.2. Kraujo pokyčiai

Sergant lėtiniu hipersensityviu pneumonitu (LHP), kraujo rodikliai dažniausiai būna normalūs, tačiau kai kuriais atvejais gali būti stebimas nedidelis C-reaktyviojo baltymo (CRB) ir eritrocitų nusėdimo greičio (ENG) padidėjimas. Šie rodikliai nėra specifiniai LHP ir dažniausiai nėra ryškiai išreikšti.

IgG antikūnai prieš galimus antigenus, tokius kaip pelėsiai, grybai ar grūdų dulkės, gali būti nustatomi paciento serume. Jų buvimas nepatvirtina ligos diagnozės, nes rodo tik antigeno poveikį ir gali būti aptinkami ir sveikiems asmenims, kurie turėjo kontaktą su šiais antigenais. LHP antigenams aptikti naudojami įvairūs serologiniai metodai, įskaitant elektroforezę, imunofermentinį tyrimą (ELISA) ir fluorofermentinį imunofermentinį tyrimą, o tam tikrų mikroorganizmų, tokių kaip *Mycobacterium immunogenum* ir *Pseudomonas* rūšys, identifikavimui skrepliuose gali būti taikomi peptidinės nukleino rūgšties fluorescencinės in situ hibridizacijos (PNA-FISH) bei DNR-FISH metodai.

IgG antikūnų prieš paukščių antigenus kiekybinis nustatymas fluorometrijos metodu gali būti naudingas LHP diagnozei, kadangi titrai mažesni nei 10 mg/l laikomi nereikšmingais, o didėjantys titrai gali būti susiję su liga (10). Nepaisant to, serologiniai tyrimai nėra patikimi LHP diagnostiniai metodai, nes jie pasižymi didelėmis klaidingai neigiamų rezultatų tikimybėmis, kai specifinis antigenas nebūna įtrauktas į tiriamųjų grupę. Teigiamas testas nepatvirtina diagnozės, o neigiamas testas neatmeta LHP galimybės, todėl diagnozė turi būti pagrįsta ne tik serologiniais tyrimais, bet ir klinicine anamneze, radiologiniais tyrimais (ypač aukštos skiriamosios gebos kompiuterine tomografija), histologiniais tyrimais, plaučių funkcijos rodikliais ir, jei reikia, bronchoalveoliniu lavažu (BAL) (10,38,39).

3.4.2.3. Fibrobronchoskopija su bronchoalveoliniu lavažu

Bronchoalveolinis lavažas (BAL) yra svarbus metodas, leidžiantis aptikti plaučių uždegiminius pokyčius pacientams, kuriems įtariamas lėtinis hipersensityvus pneumonitas (3). BAL metu gaunamo skysčio ląstelinė analizė padeda nustatyti uždegiminį procesą ir atskirti jį nuo kitų intersticinių plaučių ligų (12). LHP atveju būdingas padidėjęs limfocitų skaičius BAL skystyje dažnai viršija 20%, o kai kuriais atvejais gali siekti net 50% (10,12). Tai yra svarbus diagnostinis požymis, nes tokia limfocitozė yra reta kitose intersticinėse plaučių ligose, pavyzdžiui, idiopatinėje plaučių fibrozėje (**Error! Reference source not found.**). Vis dėlto BAL limfocitozė nėra tikslus diagnostinis rodiklis, nes gali būti nustatoma ir besimptomiams pacientams, o rūkantiems asmenims ar sergantiems lėtine fibrozuojančia hipersensityviuoju pneumonitu ji gali būti mažesnė (3,10).

LHP ligos metu CD4+/CD8+ santykis dažniausiai normalizuojasi arba gali būti net padidėjęs (9,12). Vis dėlto CD4+/CD8+ santykis nėra patikimas HP diagnostinis kriterijus, nes priklauso nuo antigeno tipo, ekspozicijos intensyvumo, rūkymo įpročių ir ligos stadijos. Dėl šios priežasties 2012 m. Amerikos krūtinės ląstos draugijos gairėse nerekomenduojama naudoti CD4+/CD8+ santykio kaip rutininio diagnostinio rodiklio (3,10).

3.4.2.4. Histopatologiniai pokyčiai

Lėtinio hipersensityvaus pneumonito histologiniai radiniai yra svarbūs diagnozuojant šią ligą, ypač kai klinikiniai ir radiologiniai duomenys nėra pakankamai aiškūs. Nors LHP neturi patognominių histopatologinių kriterijų, yra keletas būdingų požymių, kurie gali padėti jį atskirti nuo kitų intersticinių plaučių ligų.

Fibrozinio LHP histopatologiniai radiniai

Progresuojant ligai, uždegiminiai pokyčiai komplikuojasi plaučių fibroze. Fibrozinėje LHP stadijoje histologiniai požymiai gali būti panašūs su kitų intersticinių plaučių ligų požymiais, tačiau išlieka tam tikri specifiniai bruožai, leidžiantys diferencijuoti šią ligą.

Pagrindiniai fibrozinio HP histologiniai požymiai:

- Peribronchiolinė fibrozė, besikoncentruojanti aplink smulkiuosius kvėpavimo takus (3).
- Subpleurinė ir centrilobulinė fibrozė, kuri gali būti:
 - Izoliuota, apsiribojanti tik subpleurinėmis arba centrilobulinėmis sritimis (3).
 - Tilto formos (bridging) fibrozė – jungia subpleurinius ir centrilobulinius fibrozės židinius (9).

Papildomi galimi radiniai:

- Peribronchiolinė metaplazija su fibroze, pasireiškianti epitelio proliferacija kartu su jungiamojo audinio pokyčiais (3).

- Kvėpavimo takų centruota fibrozė, kuri gali progresuoti iki difuzinės plaučių fibrozės (9).
- Schaumanno kūneliai – dažnai stebimi granuliomose ar plaučių makrofaguose (40).
- Retos blogai suformuotos granulios (9).

3.4.2.5. Plaučių funkcijos tyrimai (PFT)

Plaučių funkcijos tyrimai (PFT) nėra specifiški LHP, tačiau jie gali suteikti vertingos informacijos apie plaučių pažeidimo pobūdį ir ligos progresavimą (12). LHP ligos metu dažniausiai nustatomas restriktinis ventiliacijos sutrikimas, kuris pasireiškia sumažėjusia forsuota gyvybine plaučių talpa (FVC), bendrąja plaučių talpa (TLC) bei dujų difuzijos sumažėjimu (DLCO) (12). Hipoksemija dažniausiai pasireiškia fizinio krūvio metu, kai padidėja alveolių-arterijų deguonies gradientas (12).

Kai kuriais atvejais LHP gali būti būdingas bronchų hiperreaktyvumas. Jis pasireiškia bronchų susiaurėjimu įkvėpus ligą sukeliantį antigeną, dėl to gali būti sunku diferencijuoti LHP nuo bronchinės astmos (12).

Plaučių funkcijos tyrimai yra svarbūs ne tik diagnozuojant LHP, bet ir stebint ligos eigą bei gydymo efektyvumą. Deguonies difuzijos sutrikimai ir hipoksemija dažniausiai pasireiškia anksčiausiai, todėl dujų apykaitos sutrikimų vertinimas fizinio krūvio metu gali būti jautresnis ligos progresavimo rodiklis nei DLCO matavimas ramybės būsenoje (12). Pacientams, kuriems nustatomas bronchų hiperreaktyvumas, būtina papildomai vertinti kitus kvėpavimo takų ligų požymius, jog būtų galima tiksliai atskirti LHP nuo bronchinės astmos ar lėtinio bronchiolito (12).

3.5. Diagnostikos kriterijai

3.5.1. Plaučių tuberkuliozė

Plaučių tuberkuliozė diagnozuojama remiantis paciento nusiskundimais, ligos anamneze, klinikine būkle, objektyvios apžiūros duomenimis, radiologiniais tyrimais bei skreplių ar histologinių tyrimų rezultatais (11).

Svarbiausias diagnostikos kriterijus yra iš tiriamosios medžiagos išaugusios ir identifikuotos *Mycobacterium tuberculosis* komplekso bakterijos. Plaučių tuberkuliozė gali būti diagnozuojama, kai pastebimi būdingi klinikiniai ir radiologiniai požymiai:

- Mikroskopijos metu nustačius RAB ir molekuliniiais diagnostikos metodais ėminiuose patvirtinus *Mycobacterium tuberculosis*.
- Nustačius būdingus pokyčius, pvz.: granulomas arba kazeozinę nekrozę, plaučių, pleuros ar limfmazgių biopsinėje medžiagoje arba atmetus kitas galimas granulios priežastis.
- Molekuliniiais diagnostikos metodais patvirtinus *Mycobacterium tuberculosis* respiraciniuose ėminiuose ar biopsinės medžiagos mėginiuose (11).

3.5.2. Lėtinis hipersensitivityvusis pneumonitas

Iki šiol nėra visuotinai patvirtintų lėtinio hipersensitivityvaus pneumonito diagnostikos kriterijų, todėl diagnozė grindžiama paciento klinikiniais simptomais, radiologiniais ir laboratoriniais tyrimais. Pagrindinis diagnostikos kriterijus yra kontaktas su įkvepiamu antigenu. Kadangi ne visiems pacientams pavyksta nustatyti sukėlėją, net ir esant histologiniams plaučių pokyčiams, suderinamiems su lėtinio hipersensitivityvaus pneumonito klinikiniais požymiais, šios ligos diagnozė negali būti patvirtinta (9). Amerikos krūtinės draugijos (ATS) gairės nurodo, jog LHP diagnozė gali būti patvirtinta pacientams, kuriems nustatytas ligą sukeliantis antigenas ir matomi tipiniai LHP požymiai aukštos raiškos kompiuterinėje tomografijoje (HRCT). ATS gairės taip pat akcentuoja BAL limfocitozės tyrimo svarbą (41).

Diagnozės pagrindimo kriterijai:

1. Anksčiau buvęs kontaktas su įkvepiamu antigenu,
2. Tipinė ligos eiga,
3. Būdingi HRCT radiniai,
4. Limfocitų procentas, viršijantis 30% visų BAL skysčio imunokompetentinių ląstelių,
5. Plaučių biopsijos radiniai, būdingi lėtiniam hipersensitivityvumo pneumonitui (9,41).

3.6. Gydymas

3.6.1. Plaučių tuberkuliozė

3.6.1.1. Vaistams jautrios tuberkuliozės gydymas

Kiekviena standartinė vaistams jautrios tuberkuliozės gydymo schema apima dvi fazes: 2-3 mėnesių pradinę fazę (intensyvaus, baktericidinio gydymo) ir 4-12 mėnesių tęstinę fazę (sterilizacijos). Pradinėje fazėje, jei nėra kontraindikacijų, visuomet skiriami keturi veiksmingiausi vaistai nuo tuberkuliozės: izoniazidas, rifampicinas, pirazinamidas ir etambutolis. Po pradinės gydymo fazės, tęsiamasis gydymas paprastai trunka dar 4-12 mėnesius. Jo metu dažniausiai skiriami du arba trys veiksmingiausi vaistai – izoniazidas ir rifampicinas, o etambutolis gali būti nutrauktas, jei patvirtintas *Mycobacterium tuberculosis* jautrumas. Visą gydymo laikotarpį vaistai vartojami kasdien (11).

Būtina atlikti išsamius diagnostinius tyrimus, įskaitant skreplių mikroskopiją, pasėlių, vaistų jautrumo tyrimus ir (arba) greituosius molekulinis tuberkuliozės diagnostikos testus prieš skiriant antituberkuliozinį gydymą (11).

3.6.1.2. Trumpesnis gydymo režimas naujam tuberkuliozės atvejui

Keturių mėnesių gydymo kursas gali būti taikomas pacientams, kurių tuberkuliozės ligos eiga nėra sunki, remiantis šiais radiologiniais požymiais: periferinių ar intratorakalinių limfmazgių tuberkulioze be

kvėpavimo takų obstrukcijos, nekomplikuotu tuberkulioziniu pleuritu (be pneumotorakso ar empiemos), vienos plaučių skilties pažeidimu (be plaučių ertmių ar diseminuotos tuberkuliozės požymių). Respiraciniuose ėminiuose neturėtų būti nustatytos RAB, o molekuliniais tyrimais aptinkamas tik labai mažas *Mycobacterium tuberculosis* kiekis ar pėdsakai. Klinikiniai simptomai turėtų būti lengvo pobūdžio: nėra febrilaus karščiavimo, dusulio, švokštimo, stipraus vangumo. Trumpesnis vaistams jautrios tuberkuliozės gydymo režimas netaikomas šiais atvejais:

- Radiologiškai nustatoma išplitusi, ertminė ar diseminuota plaučių tuberkuliozė.
- Klinikiniai požymiai rodo sunkią tuberkuliozė (reikalinga hospitalizacija, neurologinė simptomatika, stridoras).
- Sąnarių, kaulų, pilvo ertmės tuberkuliozė ar tuberkuliozinis meningitas.
- ŽIV infekuoti pacientai, kai CD4 limfocitų kiekis kraujyje mažesnis nei 100 ląstelių kubiniame mililitre.
- Nėštumas ar žindymo laikotarpis.

Trumpojo naujo tuberkuliozės atvejo gydymo kursas vyksta 4 mėnesius, iš kurių 2 mėnesius vartojami rifapentinas, izoniazidas, pirazinamidas ir moksifloksacinas, o po to 2 mėnesius vartojami rifapentinas, izoniazidas ir moksifloksacinas (11).

3.6.1.3. Vaistams atsparios tuberkuliozės gydymas

Atsparumas vaistams nuo tuberkuliozės turėtų būti įtariamas, jei pacientui, gydomam pagal standartinį režimą, kartotinai nustatomas *Mycobacterium tuberculosis* arba pastebimi klinikiniai ir (ar) radiologiniai ligos progresavimo požymiai. Tuberkuliozės mikobakterijų atsparumas vaistams patvirtinamas atlikus jautrumo tyrimus, kurie in vitro nustato *Mycobacterium tuberculosis* atsparumą vienam ar keliems vaistams. Atsparios vaistams tuberkuliozės gydymas turėtų būti vykdomas specializuotuose skyriuose, kur užtikrinama tinkama infekcijos kontrolė (11).

Vienam vaistui atspari tuberkuliozė apibrėžiama kaip *Mycobacterium tuberculosis* atsparumas vienam iš pirmos eilės vaistų, išskyrus rifampiciną. Keliems vaistams atspari tuberkuliozė – tai *Mycobacterium tuberculosis* atsparumas daugiau nei vienam pirmos eilės vaistui, tačiau be izoniazido ir rifampicino derinio (11).

Pacientams, kuriems nustatytas atsparumas izoniazidui (izoniazidui atspari tuberkuliozė), tačiau patvirtintas jautrumas rifampicinui, rekomenduojama skirti 6 mėnesių gydymo kursą, apimančią rifampicino, etambutolio, pirazinamido ir levofloksacino derinį.

Daugeliui vaistų atsparioms tuberkuliozės mikobakterijoms gydymo režimas sudaromas remiantis jautrumo vaistams tyrimų rezultatais ir vaistų nuo tuberkuliozės efektyvumo prioritetais. Gydymo

schemos gali būti koreguojamos pagal gydymo efektyvumą, paciento gretutines ligas (pvz., AIDS, inkstų ar kepenų ligas) bei vaistų toleravimą (11).

3.6.2. Lėtinis hipersensitivityvūsis pneumonitas

Lėtinio hipersensitivityvaus pneumonito gydymo tikslas yra pasiekti ligos regresiją arba bent jau remisiją arba stabilizaciją. Kadangi optimalus farmakologinis LHP gydymas nėra nustatytas, pagrindinis gydymo būdas yra kontakto su antigenu nutraukimas (**Error! Reference source not found.**).

3.6.2.1. Kontakto su antigenu nutraukimas

Pagrindinė LHP gydymo strategija – visiškai kontakto su sukėlėju nutraukimas. Ankstyvas ligos diagnozavimas ir antigeno pašalinimas iš paciento aplinkos yra esminiai veiksniai, padedantys sustabdyti ligos progresavimą ir pagerinti prognozę (9,38). Visiškai antigeno vengimas dažnai yra sudėtingas dėl socialinių, ekonominių ar profesinių priežasčių, todėl kai kuriais atvejais gali būti reikalingas gyvenamosios aplinkos pakeitimas arba darbo sąlygų gerinimas (10).

3.6.2.2. Farmakologinis gydymas

Kadangi LHP gydymo algoritmai nėra standartizuoti, gydymo schemos dažnai grindžiamos empiriniais duomenimis ir retrospektyvinėmis studijomis. Farmakologinė terapija dažniausiai apima gliukokortikosteroidus, imunosupresinius vaistus ir, kai kuriais atvejais, antifibrozinius preparatus.

3.6.2.2.1. Gliukokortikoidai

Nors nėra didelių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, įrodančių gliukokortikosteroidų naudą LHP gydymui, šie vaistai plačiai naudojami siekiant pagreitinti būklės pagerėjimą, ypač pacientams, kuriems pasireiškia sunkūs simptomai, reikšmingi plaučių funkcijos sutrikimai ar ryškūs radiologiniai pokyčiai (38). Pradinė gydymo schema paprastai apima 0,5–1 mg/kg prednizolono per parą (neviršijant 60 mg/d.), kurį pacientai vartoja 1–2 savaites, o vėliau dozė mažinama per 2–4 savaites iki palaikomosios dozės (apie 10 mg/d.) (10). Gliukokortikosteroidų veiksmingumas ilgalaikiam LHP valdymui nėra patvirtintas, todėl gydymas turi būti kuo trumpesnis, vengiant nepageidaujamų reiškinių (3).

3.6.2.2.2. Imunosupresantai

Pacientams, sergantiems LHP, dažnai papildomai skiriami imunosupresantai, tokie kaip azatioprinas ar mikofenolato mofetilis (38,41). Tyrimai rodo, kad šie vaistai gali pagerinti plaučių funkcijos rodiklius pacientams, kurių simptomai išlieka nepaisant kontakto su antigenu nutraukimo ir gliukokortikosteroidų terapijos (41). Tačiau PANTHER-IPF tyrimo duomenimis, azatioprino ir prednizolono derinys gali turėti neigiamą poveikį pacientams su IPF tipo plaučių fibroze, todėl šių vaistų vartojimas LHP gydymui išlieka diskutuotinas (41).

3.6.2.2.3. Antifibrotiniai vaistai

Kai LHP progresuoja iki plaučių fibrozės, gydymo tikslas tampa fibrozės progresavimo sulėtinimas. Nintedanibas, tirozinkinazių inhibitorius, patvirtintas fibrozinių intersticinių plaučių ligų gydymui, buvo įtrauktas į INBUILD tyrimą, kurio duomenys parodė, kad šis vaistas gali sumažinti FVC mažėjimo greitį fibroziniu LHP sergantiems pacientams (41). Pirfenidonas, kuris yra patvirtintas IPF gydymui, taip pat buvo tiriamas LHP gydymui, tačiau trūksta didelių klinikinių tyrimų, įrodančių jo veiksmingumą šiai ligai (41). Kadangi antifibrotinis gydymas LHP atveju nėra standartizuotas, jo taikymas priklauso nuo individualios paciento būklės ir ligos progresavimo požymių (3,12). Naujų antifibrotinių vaistų tyrimai, šiuo metu atliekami IPF gydymui, turėtų būti taikomi ir progresuojančio LHP atvejais (12).

3.6.2.3. Plaučių transplantacija

Pacientams, kuriems liga progresuoja nepaisant gydymo, gali būti svarstoma plaučių transplantacija. Duomenys rodo, kad LHP sergantys pacientai, kuriems atlikta plaučių transplantacija, turi geresnes vidutinės trukmės išgyvenamumo prognozes nei pacientai, sergantys IPF (41). Tarptautinės plaučių ir širdies transplantacijos draugijos gairės rekomenduoja ankstyvą pacientų siuntimą plaučių transplantacijos įvertinimui, siekiant užtikrinti jų tinkamumą laukiančiųjų sąrašą (41).

3.6.2.4. Papildomos terapijos ir palaikomasis gydymas

Kadangi LHP sergantiems pacientams dažnai pasireiškia hipoksemija, ilgalaikė deguonies terapija gali pagerinti gyvenimo kokybę ir sumažinti kvėpavimo nepakankamumo komplikacijas (41). Be farmakologinio gydymo, svarbūs yra ir nefarmakologiniai metodai, tokie kaip plaučių reabilitacija, vakcinacija, simptominis gydymas ir pacientų paramos grupės (41). Taip pat svarbu kontroliuoti gretutines ligas, tokias kaip gastroezofaginio reflukso liga ar LOPL, kurios gali pabloginti LHP eigą (40).

4. Išvados

Šiame darbe aprašytas klinikinis atvejis ir atlikta literatūros apžvalga atskleidė, jog LHP ir plaučių tuberkuliozės diferencinė diagnostika yra sudėtinga dėl šių ligų klinikinių ir radiologinių panašumų. Abi ligos gali pasireikšti ilgalaikiu kosuliu, dusuliu, svorio kritimu, tačiau jų patogenezė ir imunologiniai mechanizmai yra skirtingi.

Literatūros apžvalgos šaltinių duomenimis, radiologiniai tyrimai, ypač aukštos skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija (HRCT), yra vienas iš svarbiausių diagnostinių metodų diferencijuojant LHP nuo plaučių tuberkuliozės. LHP dažniausiai būdingas matinio stiklo vaizdas, centrilobuliniai mazgeliai bei mozaikinė perfuzija, o Plaučių tuberkuliozės ligos atveju dažniau matomos kavernos, viršutinių plaučių sričių pažeidimas ir kazeozinė nekrozė. Vis dėlto, šie radiologiniai požymiai nėra specifiniai ir

gali persidengti, todėl vien vaizdinių tyrimų nepakanka galutinei diagnozei nustatyti – būtinas išsamus klinikinis, mikrobiologinis ir imunologinis įvertinimas.

BAL yra svarbus diferencinės diagnostikos metodas, leidžiantis nustatyti LHP. Šios ligos atveju BAL skystyje dažniausiai stebima limfocitozė (>20 %), sumažėjęs CD4/CD8 santykis. Tačiau šis rodiklis nėra patikimas, nes tam tikriems pacientams (pvz., rūkantiems) BAL limfocitozė gali būti mažesnė ar jos nebūti. Be to, limfocitozė gali būti nustatoma ir sveikiems asmenims, turėjusiems kontaktą su antigenais, tačiau nesergantiems aktyvia ligos forma.

Mikrobiologiniai ir molekuliniai tyrimai yra būtini plaučių tuberkuliozės patvirtinimui. Xpert MTB/RIF tyrimas leidžia greitai ir tiksliai aptikti *Mycobacterium tuberculosis* komplekso bakterijų DNR bei įvertinti jų atsparumą rifampicinui. Tiriamosios medžiagos pasėlis išlieka diagnostikos auksiniu standartu. Jis leidžia ne tik patvirtinti plaučių tuberkuliozės diagnozę, bet ir atlikti išsamius vaistų jautrumo testus, tačiau dėl ilgo bakterijų augimo laiko tyrimų rezultatai gali būti gaunami tik po kelių savaičių.

Klinikinis atvejis iliustruoja diagnostinius iššūkius diferencijuojant LHP ir plaučių tuberkuliozę. Pacientei pasireiškė varginantis kosulys, bendras silpnumas, skrepliavimas ir dusulys menko fizinio krūvio metu. Krūtinės ląstos rentgenografijoje buvo matomi plaučių L123/L12 infiltracijos židiniai su irimo požymiais, todėl įtarta plaučių tuberkuliozė. Atlikus Xpert MTB/RIF tyrimą buvo aptikta *Mycobacterium tuberculosis* DNR be atsparumo rifampicinui ir taip patvirtinta plaučių tuberkuliozės diagnozė, pradėtas gydymas izoniazidu, rifampicinu, etambutoliu bei pirazinamidu.

Atlikus krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją plaučiuose pastebėtos difuzinės matinio stiklo zonos bei trijų tankių mozaikos vaizdas. Histologijos tyrimo rezultatas patvirtino hipersensitivityvaus pneumonito diagnozę, todėl pacientei buvo pradėtas gydymas prednizolonu. Šis atvejis iliustruoja, jog lėtinio hipersensitivityvaus pneumonito ir plaučių tuberkuliozės diferencinė diagnostika gali būti sudėtinga ir reikalauja kompleksinio požiūrio. Atsižvelgiant į šiuos diagnostikos iššūkius, būtina toliau plėtoti diferencinės diagnostikos kriterijus, įtraukiant naujus biomarkerius, geresnius radiologinius algoritmus ir patobulintus molekulinis testus, siekiant sumažinti klaidingų diagnozių skaičių ir užtikrinti optimalų pacientų gydymą.

5. Literatūros šaltiniai:

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023 [Prieiga per internetą]. Geneva: World Health Organization; 2023. Report No.: WHO/HTM/TB/2023.15. Adresas: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074929>

2. Nacionalinis visuomenės sveikatos centras prie Sveikatos apsaugos ministerijos. Tuberkuliozės situacija Lietuvoje 2023 m. Vilnius: Nacionalinis visuomenės sveikatos centras; 2024.
3. Vasakova M; Morell F; Walsh S; Leslie K; Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 m.;196(6):680–9.
4. Buchvald F, Petersen BL, Damgaard K, Deterding R, Langston C, Fan LL, ir kt. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr Pulmonol*. 2011 m. lapkričio;46(11):1098–107.
5. Heemskerk D, Caws M, Marais B, Farrar J. Tuberculosis in Adults and Children [Prieiga per internetą]. Cham: Springer International Publishing; 2015. (SpringerBriefs in Public Health; t. 2). Adresas: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-19132-4>
6. Ahmad S. Pathogenesis, Immunology, and Diagnosis of Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Clin Dev Immunol*. 2011 m.;2011:1–17.
7. Danila E. Klinikinė pulmonologija. II tomas. 5-asis leid. T. 2. Vilnius: Vaistų žinios;
8. Guirado E, Schlesinger LS. Modeling the Mycobacterium tuberculosis Granuloma – the Critical Battlefield in Host Immunity and Disease. *Front Immunol* [Prieiga per internetą]. 2013 m.;4. Adresas: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00098/abstract>
9. Danila E. Intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. 2-asis leid. Vilnius: Vaistų žinios; 2020. 280 p.
10. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity Pneumonitis: Insights in Diagnosis and Pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 m. rugpjūčio 15 d.;186(4):314–24.
11. PLAUČIŲ TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS (Lietuvos pulmonologų sutarimas). Antrasis papildytas leidimas Vilnius: UAB „Vaistų žinios“, 2023 m. – 88 p. ISBN 978-609-8215-46-5.
12. Costabel U, Bonella F, Guzman J. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2012 m. kovo;33(1):151–63.

13. Sharma SK, Ryan H, Khaparde S, Sachdeva KS, Singh AD, Mohan A, et al. Index-TB Guidelines: Guidelines on extrapulmonary tuberculosis for India. *Indian J Med Res.* 2017 m. balandžio;145(4):448–63.
14. Skoura E, Zumla A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2015 m. kovo;32:87–93.
15. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary Tuberculosis: Up-to-Date Imaging and Management. *Am J Roentgenol.* 2008 m. rugsėjo;191(3):834–44.
16. Lee KS, Song KS, Lim TH, Kim PN, Kim IY, Lee BH. Adult-onset pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans. *Am J Roentgenol.* 1993 m. balandžio;160(4):753–8.
17. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: A Radiologic Review. *RadioGraphics.* 2007 m. rugsėjo;27(5):1255–73.
18. Ma S, Liu Y. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in sublingual and submandibular salivary gland tumors. *Mol Clin Oncol* [Prieiga per internetą]. 2020 m. liepos 20 d.; Adresas: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2020.2097>
19. Ji Y, Shao C, Cui Y, Shao G, Zheng J. 18F-FDG Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Findings of Radiographic Lesions Suggesting Old Healed Pulmonary Tuberculosis and High-risk Signs of Predicting Recurrence: A Retrospective Study. *Sci Rep.* 2019 m. rugpjūčio 29 d.;9(1):12582.
20. Hara T, Kosaka N, Suzuki T, Kudo K, Niino H. Uptake Rates of 18F-Fluorodeoxyglucose and 11C-Choline in Lung Cancer and Pulmonary Tuberculosis. *Chest.* 2003 m. rugsėjo;124(3):893–901.
21. De Backer AI. Tuberculosis: epidemiology, manifestations, and the value of medical imaging in diagnosis. *JBR-BTR.* 2006 m.;89(5):243–50.
22. Bayot ML; Mirza TM; Sharma S. Acid Fast Bacteria. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537121/>

23. Moreira ADSR, Huf G, Vieira MAMDS, Costa PAD, Aguiar F, Marsico AG, ir kt. Liquid vs Solid Culture Medium to Evaluate Proportion and Time to Change in Management of Suspects of Tuberculosis—A Pragmatic Randomized Trial in Secondary and Tertiary Health Care Units in Brazil. Doherty TM, sudarytojas. PLOS ONE. 2015 m. birželio 5 d.;10(6):e0127588.
24. Ghodbane R, Raoult D, Drancourt M. Dramatic reduction of culture time of *Mycobacterium tuberculosis*. Sci Rep. 2014 m. vasario 28 d.;4(1):4236.
25. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, ir kt. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017 m. sausio 15 d.;64(2):111–5.
26. Procop GW. Laboratory Diagnosis and Susceptibility Testing for *Mycobacterium tuberculosis*. Schlossberg D, sudarytojas. Microbiol Spectr. 2016 m. gruodžio 23 d.;4(6):4.6.33.
27. Jeong J, Kim SR, Lee SH, Lim JH, Choi JI, Park JS, ir kt. The Use of High Performance Liquid Chromatography to Speciate and Characterize the Epidemiology of Mycobacteria. Lab Med. 2011 m. spalio;42(10):612–7.
28. Neuschlova M, Vladarova M, Kompanikova J, Sadlonova V, Novakova E. Identification of Mycobacterium Species by MALDI-TOF Mass Spectrometry. Pokorski M, sudarytojas. Pulmonary Care and Clinical Medicine [Prieiga per internetą]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [žiūrėta 2025 m. gegužės 9 d.]. p. 37–42. (Advances in Experimental Medicine and Biology; t. 1021). Adresas: http://link.springer.com/10.1007/5584_2017_26
29. Bacanelli G, Araujo FR, Verbisck NV. Improved MALDI-TOF MS Identification of Mycobacterium tuberculosis by Use of an Enhanced Cell Disruption Protocol. Microorganisms. 2023 m. birželio 29 d.;11(7):1692.
30. Dusthacker A, Saadhali SA, Thangam M, Hassan S, Balasubramanian M, Balasubramanian A, ir kt. Wild-Type MIC Distribution for Re-evaluating the Critical Concentration of Anti-TB Drugs and Pharmacodynamics Among Tuberculosis Patients From South India. Front Microbiol. 2020 m. birželio 30 d.;11:1182.

31. World Health Organization. Technical Report on Critical Concentrations for Drug Susceptibility Testing of Medicines Used in the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018. Report No.: WHO/CDS/TB/2018.5.
32. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Infectious Diseases Group, sudarytojas. Cochrane Database Syst Rev [Prieiga per internetą]. 2014 m. sausio 21 d.; Adresas: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009593.pub3>
33. Cattamanchi A, Reza TF, Nalugwa T, Adams K, Nantale M, Oyuku D, ir kt. Multicomponent Strategy with Decentralized Molecular Testing for Tuberculosis. N Engl J Med. 2021 m. gruodžio 23 d.;385(26):2441–50.
34. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. The Lancet. 2016 m. kovo;387(10024):1211–26.
35. Theron G, Peter J, Richardson M, Barnard M, Donegan S, Warren R, ir kt. The diagnostic accuracy of the GenoType® MTBDR *sl* assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. The Cochrane Collaboration, sudarytojas. Cochrane Database of Systematic Reviews [Prieiga per internetą]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. CD010705.pub2. Adresas: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010705.pub2>
36. Bartolomeu-Gonçalves G, Souza JMD, Fernandes BT, Spoladori LFA, Correia GF, Castro IMD, ir kt. Tuberculosis Diagnosis: Current, Ongoing, and Future Approaches. Diseases. 2024 m. rugsėjo 3 d.;12(9):202.
37. Nurwidya F, Handayani D, Burhan E, Yunus F. Molecular Diagnosis of Tuberculosis. Chonnam Med J. 2018 m.;54(1):1.
38. Chandra D; Cherian SV. Hypersensitivity Pneumonitis. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499918/>
39. McSharry C, Dye GM, Ismail T, Anderson K, Spiers EM, Boyd G. Quantifying serum antibody in bird fanciers' hypersensitivity pneumonitis. BMC Pulm Med. 2006 m. gruodžio;6(1):16.

40. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, ir kt. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 m. rugpjūčio 1 d.;202(3):e36–69.
41. Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev*. 2022 m. kovo 31 d.;31(163):210169.