

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Povilas Bartas Kotok, VI kursas, 10 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Granuliomatozė su poliangitu. Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Granulomatosis With Polyangiitis. Clinical Case and Literature Review

Darbo vadovas

lekt. Ernesta Bagurskienė

Katedros ar klinikos vadovas

prof. (HP) dr. Edvardas Danila

Vilnius, 2025

povilas.kotok@mf.stud.vu.lt

Turinys

1.	Santrauka	4
2.	Summary	6
3.	Santrumpos	8
4.	Sąvokos	9
5.	Įvadas	10
6.	Klinikinis atvejis	10
7.	Literatūros apžvalga	16
7.1.	<i>Mokslinės literatūros paieška</i>	16
7.2.	<i>Ligos apibrėžimas</i>	16
7.3.	<i>Vaskulitų istorija</i>	16
7.4.	<i>Epidemiologija</i>	18
7.5.	<i>Etiologija</i>	19
7.5.1.	Rizikos veiksniai	19
7.5.2.	Patogenai	19
7.5.3.	Genetiniai rizikos veiksniai	19
7.5.4.	Mikrobiomas	20
7.5.5.	Vaistai ir kitos medžiagos	20
7.6.	<i>Patogeneizė</i>	21
7.7.	<i>Klinikinė išraiška, simptomai.</i>	23
7.7.1.	Kvėpavimo takų pažeidimai	24
7.7.2.	Inkstų pažeidimai	24
7.7.3.	Odos pažeidimai	25
7.7.4.	Širdies pažeidimai	25
7.7.5.	Akių ir ausų pažeidimai	25
7.8.	<i>Diagnostika</i>	26
7.8.1.	Diagnostiniai kriterijai	26
7.8.2.	Paciento ištyrimas	27
7.8.3.	Antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai	28
7.8.4.	Biopsijos	29
7.8.5.	Radiologiniai tyrimai	30
7.8.6.	Bronchoskopija	31
7.8.7.	Eksperimentiniai tyrimai	32
7.9.	<i>Diferencinė diagnostika.</i>	32
7.10.	<i>Gydymas</i>	33
7.11.	<i>Ligos prognozė ir aktyvumo stebėjimas</i>	36
8.	Diskusija	38

9.	Išvados _____	41
10.	Literatūros sąrašas _____	42
11.	Priedai _____	48

1. Santrauka

Vegenerio granulomatozė (dar vadinama granuliomatozė su poliangitu) – sisteminė liga, kuriai būdingas granuliomatinis viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų uždegimas su nekrotizuojančiu vaskulitu, labiausiai pažeidžiančiu smulkias ir vidutines kraujagysles. Ligai būdingas heterogeniškas pasireiškimas, svarbi ankstyva diagnostika ir gydymas – reikšmingai pagerina paciento išgyvenamumo rodiklius. Vienas iš gyvybei pavojingų ligos simptomų – kvėpavimo takų stenozė. Bronchų stenozė nustatoma sąlygiškai retai, bet linkusi atsikartoti.

Aprašomas klinikinis atvejis 26 metų amžiaus pacientės, kuriai buvo nustatyta granuliomatozė su poliangitu. Pacientė kreipėsi į gydymo įstaigą dėl karščiavimo, dusulio, kosulio ir atsikosėjimo krauju. Prieš tai gydyta dėl viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, otito, pneumonijos. Tiriant pacientę aptikti aukšti uždegiminiai rodikliai, c-ANCA prieš PR3, stebėti granulominio uždegimo su nekroze požymiai biopsijuose. Atlikus krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimą, nustatyti dauginiai susiliejęs židiniai plaučiuose. Įvertinus atliktus tyrimus ir pacientės būklę, patvirtinta granuliomatozė su poliangitu, pradėtas gydymas metilprednizolono pulsterapija. Gydymo eigoje pacientei kartojosi kvėpavimo takų stenozė ir infekcinės komplikacijos. Dėl aktyvaus infekcinio proceso, nebuvo galimybės skirti optimalaus imunosupresinio gydymo. Progresuojant ligai, koreguota imunosupresinė terapija – pacientė gydyta ciklofosfamidu, hidroksichlorokvinu, rituksimabu. Hospitalizacijų metu pacientei buvo atliekamos bronchoskopijos, rekanalizuojami kvėpavimo takai. Atvejis iliustruoja granuliomatozės su poliangitu klinikinės eigos sudėtingumą, iššūkius skiriant imunosupresinę terapiją ir bronchoskopijų reikšmę gydyme.

Baigiamojo darbo tikslas – pristatyti granuliomatozės su poliangitu (Vegenerio granulomatozės) klinikinį atvejį, apžvelgti mokslinės literatūros šaltinius – diagnostikos ir gydymo galimybes.

Metodai. Remiantis medicinine dokumentacija aprašyta pacientės, gydytos VU SK, ligos eiga, įvertinti tyrimų duomenys. Atlikta literatūros apžvalga pasitelkiant recenzuotas duomenų bazes (PubMed, Scopus). Paieškoje naudoti raktažodžiai anglų kalba: „Wegener’s granulomatosis“, „granulomatosis with polyangiitis“, „ANCA associated vasculitides“, „treatment of vasculitis“. Ieškota straipsnių, kurie buvo publikuoti 2014-2024 m. Iš viso literatūros apžvalgai panaudotas 71 šaltinis.

Tyrimo rezultatai. Vaskulitas ligonei diagnozuotas ne pirmos hospitalizacijos metu – pacientė gydyta dėl viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, otito, pneumonijos. Pagrindinė diagnozė nustatyta remiantis skundais (dusuliu, kosuliu, bendriniais negalavimo simptomais, atkosėjimu krauju), laboratoriniais (aptikti teigiami ANCA prieš PR3), radiologiniais (dauginiai, susiliejęntys židiniai abipus, su „matinio stiklo“ zonomis) ir histologinių tyrimų duomenimis (bioptatuose – granuliozinio uždegimo su nekroze požymiai). Imunosupresinis gydymas pradėtas gliukokortikosteroidais, vėliau skirti ir kiti imunosupresantai: azatioprinas, ciklofosfamidą, hidroksichlorkvinas, rituksimabas. Imunosupresinė terapija koreguota dėl progresuojančios ligos eigos. Gydymo eigoje, pacientė dažnai hospitalizuota dėl respiracinių infekcijų, taip pat pasireiškė kvėpavimo takų stenozė. Kvėpavimo takų spindis atkurtas balionine dilatacija, bužavimu, stentavimu.

Granuliozė su poliangitu retai pasireiškia jauniems žmonėms. Sergant granuliozė su poliangitu, dažniausiai būdingas apatinių kvėpavimo takų pažeidimas. Diagnozuojant granuliozė su poliangitu, derinami laboratorinių, radiologinių ir histologinių tyrimų duomenys. Gydymo indukcijai visais atvejais naudojami gliukokortikosteroidai. Kombinacijoje su gliukokortikosteroidais gali būti naudojami skirtingi imunosupresiniai vaistai, konkretus vaistas parenkamas individualiai pacientui, pagal klinikinį pasireiškimą ir ligonio būklę. Esant apatinių kvėpavimo takų pažeidimams itin svarbi tiek diagnostinė, tiek gydomoji bronchoskopija.

Išvados. Granuliozė su poliangitu būdingi lokalūs (dažniausiai viršutinių, apatinių kvėpavimo takų) ir sisteminiai (silpnumas, karščiavimas) simptomai. Dėl plataus simptomų spektro, skirtingos klinikinės eigos ir mažo sergamumo sudėtinga ankstyva diagnostika, svarbus skirtingų sričių specialistų bendradarbiavimas. Diagnozuojant ligą derinami laboratorinių, instrumentinių, histologinių tyrimų duomenys, visgi, granuliozė su poliangitu – klinikinė diagnozė. Ne retai ligai būdingi atkryčiai ir progresavimas, todėl itin svarbu nuolat stebėti pacientą ir esant poreikiui koreguoti gydymą. Siekiant efektyviai stabdyti ligos progresavimą itin reikšmingas paciento budrumas, todėl svarbi pacientų edukacija, kad ligonis atpažintų simptomus ir kreiptųsi į gydymo įstaigą. Bronchų stenozė yra sąlygiškai reta, bet sunki granuliozės su poliangitu komplikacija, kuri reikalauja tiek endoskopinio, tiek sisteminio gydymo.

Raktažodžiai: Vegenerio granuliozė, granuliozė su poliangitu, ANCA asocijuoti vaskulitai.

2. Summary

Granulomatosis with Polyangiitis (formerly known as Wegener's granulomatosis) is a systemic disease characterized by granulomatous inflammation of the upper and lower respiratory tract with necrotizing vasculitis, predominantly affecting small and medium-sized blood vessels. The disease has a heterogeneous presentation, and early diagnosis and treatment significantly improve patient outcomes. One of the life-threatening manifestations is airway stenosis. Although airway stenosis is relatively rare, it has a tendency to reoccur.

Presented clinical case of 26 year old female who was diagnosed with granulomatosis with polyangiitis. The patient presented to the medical facility with fever, shortness of breath, cough, and hemoptysis. She had previously been treated for upper respiratory tract infection, otitis, and pneumonia. Investigations revealed elevated inflammatory markers, positive c-ANCA against PR3, and signs of granulomatous inflammation with necrosis in biopsy samples. Computed tomography revealed multiple bilateral pulmonary lesions. Based on the clinical findings and patient condition, granulomatosis with polyangiitis was confirmed, and treatment with methylprednisolone pulse-therapy was initiated. During the course of treatment, the patient experienced recurrent infectious complications and airway stenosis. Due to active infectious process, it was not possible to administer optimal immunosuppressive therapy. As the disease progressed, immunosuppressive therapy was adjusted – the patient was treated with cyclophosphamide, hydroxychloroquine, and rituximab. During the course of treatment, bronchoscopies were performed and the airways were recanalized on multiple occasions. This case illustrates the complexity of the clinical course of granulomatosis with polyangiitis, the challenges of immunosuppressive treatment, and the therapeutic importance of bronchoscopy.

Objective: The aim of this thesis is to present a clinical case of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) and to review scientific literature sources regarding diagnostic and treatment options.

Methods: The course of the disease of a patient treated at Vilnius University Hospital Santaros Clinics was described based on medical records, and the corresponding test results were analyzed. A literature review was conducted using peer-reviewed databases (PubMed, Scopus). The search keywords in English included: "Wegener's granulomatosis," "granulomatosis with polyangiitis," "ANCA associated vasculitides," and "treatment of vasculitis." Articles published between 2014 and 2024 were selected. A total of 71 sources were used for the literature review.

Results: Vasculitis was not diagnosed during the patient's initial hospitalization; instead, she was repeatedly treated for upper respiratory, ear infections and pneumonia. The final diagnosis was made based on symptoms (dyspnea, cough, general malaise, hemoptysis), laboratory tests (positive ANCA against PR3), radiological findings (multiple confluent lung nodules with areas of "ground-glass" opacity), and histological results (granulomatous inflammation with necrosis in biopsy samples).

The patient's treatment was initiated with glucocorticoids, while azathioprine, cyclophosphamide, hydroxychloroquine, and rituximab were used as baseline immunosuppressive therapies. Immunosuppressive therapy was adjusted due to the progressive course of the disease. During treatment, the patient was frequently hospitalized due to respiratory infections and developed airway stenosis. Airway recanalization was performed using balloon dilation, bougienage, and stent placement.

Granulomatosis with polyangiitis rarely occurs in young individuals. The disease commonly involves lower respiratory tract manifestations. The diagnosis of granulomatosis with polyangiitis is based on a combination of laboratory, radiological data and histological samples. Glucocorticoids are universally used for induction therapy, often in combination with various immunosuppressive agents, selected individually depending on the clinical presentation and patient's condition. In cases of lower respiratory tract involvement, both diagnostic and therapeutic bronchoscopy play a crucial role.

Conclusions: Granulomatosis with polyangiitis is characterized by localized (primarily upper and lower respiratory tract) and systemic symptoms (such as fatigue and fever). Due to the wide range of symptoms, varied clinical course, and low incidence rate, early diagnosis is challenging and requires close collaboration among specialists. The diagnosis is based on a combination of laboratory, imaging, and histological findings, however, granulomatosis with polyangiitis remains primarily a clinical diagnosis. The disease is often associated with relapses and progression, emphasizing the need for continuous monitoring and timely adjustment of therapy. Patient alertness and education are essential to ensure timely recognition of symptoms and prompt medical intervention, which are critical for controlling disease progression. Bronchial stenosis is a relatively rare but severe complication of granulomatosis with polyangiitis, requiring both endoscopic and systemic treatments.

Keywords: Wegener's granulomatosis, granulomatosis with polyangiitis, ANCA-associated vasculitis

3. Santrumpos

AA – autoantikūnai

AAV – ANCA asocijuotas vaskulitas

ANCA – antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai

anti-LAMP2 – antikūnai prieš su lizosomomis asocijuotą baltymą 2 (angl. *lysosome associated membrane protein-2*)

CIMDL – kokaino sukelti vidurinės linijos destruktiniai pažeidimai (angl. *Cocaine-Induced Midline Destructive Lesions*)

CLAAS – su kokainu ir levamizoliu asocijuotas autoimuninis sindromas

EGPA – eozinofilinė granulomatozė su poliangitu

EULAR – Europos reumatologų asociacija

GFG – glomerulų filtracijos greitis

GKKS – gliukokortikosteroidai

GPA – granulomatozė su poliangitu

MPA – mikroskopinis poliangitas

MPO – mieloperoksidazė

PR3 – proteinazė 3

PTX3 – pentraksinas 3 (angl. *Pentraxin 3*)

SGS – subglotinė stenoze

TMP/SMX – trimetoprimas/sulfametoksazolas

4. Sąvokos

Aktyvi liga (angl. *active disease*) – persistuoja tipiniai AAV požymiai, simptomai ar kitos ligai būdingos būklės.

Atsakas (angl. *response*) – ≥ 50 % ligos aktyvumo rodiklio sumažėjimas, kai neatsiranda naujų ligos požymių.

Atspari liga – nepakitę arba sustiprėję aktyvios AAV požymiai, simptomai ar kitos būklės po standartinės indukcinės terapijos laikotarpio. Prieš tai būtina atmesti galimas nuolatinių ar pablogėjusių ligos pasireiškimų priežastis, tokias kaip organų pažeidimai, infekcijos, gydymo šalutiniai poveikiai ar gretutinės ligos.

Ilgalaikė remisija (angl. *sustained remission*) – tipinių aktyvios AAV požymių, simptomų ar kitų būklių nebuvimas per nustatytą laikotarpį, nepriklausomai nuo imunosupresinės terapijos

Ligos atkrytis (angl. *relapse*) – aktyvios AAV pasikartojimas po remisijos laikotarpio.

Remisija (angl. *remission*) – tipinių aktyvios AAV požymių, simptomų ar kitų būklių nebuvimas, nepriklausomai nuo to, ar taikomas imunosupresinis gydymas.

5. Įvadas

Vegenerio granulomatozė – su antineutrofiliniais citoplazminiais antikūnais (ANCA) asocijuotais vaskulitais. Su antineutrofiliniais citoplazminiais antikūnais (ANCA) susijusiems vaskulitams (AAV) priklauso: granulomatozė su poliangitu (GPA), mikroskopinis poliangitas (MPA) ir eozinofilinis granuliomatozinis poliangitas (EGPA). Pirmasis Vegenerio granuliomatozės atvejis aprašytas 1931m. Per beveik šimtmetį samprata apie ligą ženkliai pagilėjo ir gydymo, diagnostikos metodikos nuolatos keičiasi ir tobulėja. Sergamumas varijuoja tarp 20-160 atvejų milijonui gyventojų. Nepaisant mokslo postūmių, Vegenerio granuliomatozės ankstyva diagnostika ir efektyvus gydymas neretai – iššūkis skirtingų sričių specialistams. Granuliomatozei su poliangitu būdinga įvairi klinikinė išraiška – gali būti pažeistas ne vienas organas ar organų sistema. Klasikinė pažeidimų triada: viršutinių kvėpavimo takų, apatinių kvėpavimo takų ir inkstų pažeidimas. Negydant ligos, prognozė išimtinai bloga, gydant – 80% pacientų išgyvenamumas per 10 metų, todėl itin svarbi ankstyva diagnostika. Taip pat granuliomatozei su poliangitu būdingi ligos atkryčiai, todėl svarbus tinkamas gydymo parinkimas ir reguliarus paciento stebėjimas. Baigiamojo darbo tikslas – pristatyti granulomatozės su poliangitu (Vegenerio granulomatozės) klinikinį atvejį, apžvelgti mokslinės literatūros šaltinius – diagnostikos ir gydymo galimybes.

6. Klinikinis atvejis

Pacientė, 26 metų moteris, 2021 m. gegužę dėl karščiavimo, bendro silpnumo, kosulio, krūtinės ir nugaros skausmo, atsiųsta stacionariniam pneumonijos gydymui į VU SK. Simptomai vargino keturias dienas – karščiavo febriliai iki 39 °C, antipiretikų poveikis trumpalaikis, vargino priepuolinis kosulys ir kosulio lydimas krūtinės, nugaros skausmas. Pacientė kartais atkosėjo skreplius, su kraujo priemaiša. Gydėsi ambulatoriškai, vartojo amoksiciliną su klavulano rūgštimi 875/125 mg 2k./d. *per os*. Ambulatoriškai atliktoje krūtinės ląstos rentegenogramoje – pneumonijos požymiai dešinėje. Būklei negerėjant, atsiųsta šeimos gydytojo į VU SK SPS ir hospitalizuota į Vidaus ligų skyrių.

Iš anamnezės žinoma, kad pacientė jautė klausos susilpnėjimą nuo 2021 m. vasario mėn. Nuo vasario keletą kartų gydytas otitas, 2021 m. balandžio mėn. atlikta abipusė timpanostomija dėl serozinio vidurinio otito, taip pat abipusė miringotomija – po jos klausia kiek pagerėjo. Gegužės mėn. pradžioje vėl gydyta stacionare dėl pūlingo otito, atlikta toninė audiograma – stebėtas mišraus tipo klausos sutrikimas, blogėjantis dinamikoje.

Hospitalizavus, laboratoriniuose tyrimuose nustatyti aukšti uždegiminiai rodikliai : leukocitozė – $10.61 \times 10^9/l$, su nuokrypiu į kairę (neutrofilų $8,40 \times 10^9/l$), C reaktyvus baltymas – 175,6 (mg/l). Taip pat, d-dimerai –1270 (μg/L). Pacientei skyriuje atliktas išsamus klinikinis ištyrimas, konsultuota įvairių sričių gydytojai specialistai. Atliktoje krūtinės ląstos KT angiografijoje: kairiajame plautyje židininė infiltracija – susiliejęntys židiniai, daugiau viršutinėje skiltyje ir pavieniai židiniai dešiniajame plautyje, tarpuplaučio limfadenopatija, PATE požymių nenustatyta (žr. 1 priedą). Atsižvelgiant į tai, kad gydymas amoksiklavu buvo neefektyvus, pacientei skirtas platesnio spektro antibiotikas – tazocinas. Pacientė konsultuota otorinolaringologų – diagnozuotas lėtinis serozinis vidurinis otitas, be ūmios infekcijos židinių. Eigoje, nemažėjant uždegiminiais rodikliams, negerėjant klinikinei būklei ir blogėjant požymiams krūtinės ląstos rentgenografijoje, pridėtas vankomicinas. Būklei negerėjant, pacientė pakartotinai konsultuota otorinolaringologų, įtariant vaskulitą. Iš dešinės ausies paimtas mikrobiologinis pasėlis, iš nosies pertvaros gleivinės ir apatinės kriauklės paimti 2 mėginiai histologiniam ištyrimui. Faringoskopuojant stebėtas susiaurintas balso plyšys ir paburkusios vedeginės klostės. Atlikus galvos KT – mastoidinės celės kairėje neoringos, užpildytos sekretu, be kaulo destrukcijos požymių. Pacientei atlikti imunologiniai tyrimai ir aptikti c-ANCA prieš PR3. Įtariant vaskulitą, vietinėje nejauroje paimta medžiaga iš kairiojo inksto parenchimos histologiniam ištyrimui. Antibakterinis gydymas tęstas tazocinu. Pacientei atlikta ir fibrobronchoskopija, stebėtas balso klosčių, trachėjos ir abiejų plaučių bronchų gleivinės difuzinis išopėjimas. Iš trachėjos bifurkacijos srities atlikta žnyplinė biopsija histologiniam ištyrimui. Paimtas ir aspiratas mikrobiologiniam tyrimui, mikroskopijai ir pasėliams dėl tuberkuliozės mikobakterijų bei Xpert tyrimui. Patogeninės bakterijos nenustatytos, RAB neaptikta, Xpert molekulinis tyrimas dėl tuberkuliozės mikobakterijų – neigiamas. Taip pat įvertinus visus tyrimus, ekskliuduota ir tuberkuliozė. Esant sunkiai pacientės būklei, blogėjančiai inkstų funkcijai ir trūkstam duomenų už ūminį infekcinį procesą paskirtas gydymas metilprednizolono pulsterapija i/v (po 500mg 3 dienas iš eilės), toliau tęsiant metilprednizoloną *per os* (32mg/d.). Gautos histologinių tyrimų išvados: viršutinių kvėpavimo takų biopsijoje – smulkių kraujagyslių vaskulitas su granuliozinio uždegimo požymiais nosies gleivinėje, inksto biopsijoje – nežymūs histologiniai pokyčiai inksto žievinio ir šerdinio sluoksnio bioplate, tyrimui gautas nedidelis žievės kiekis, apatinių kvėpavimo takų biopsijoje – gleivinės išopėjimas su granuliozinio uždegimo požymiais ir plokščialąsteline epitelio metaplazija. Įvertinus kliniką (viršutinių kvėpavimo takų, plaučių, inkstų pažeidimus) ir laboratorinių, histologinių tyrimų duomenis – pacientei diagnozuota granuliomatozė su poliangitu.. Gydymo eigoje bendra būklė pagerėjo (sumažėjo kosulys, pagerėjo klausa, pagerėjo inkstų funkcija (kreatininas $171 \rightarrow 108$ (μmol/l)) ir sumažėjo uždegiminiai rodikliai (CRB $207 \rightarrow 12$ (mg/l))),

dėl tolimesnės priežiūros ir imunosupresinio gydymo, numatyta planinė hospitalizacija į VU SK Reumatologijos skyrių.

Po keturių savaičių pacientė atvyko planinei hospitalizacijai. Pacientė skundėsi akių paraudimu, vandens jausmu kairėje ausyje, pablogėjusia klausa, kosuliu, sąnarių skausmais. Laboratoriniuose tyrimuose – leukocitozė ($12,45 \times 10^9/l$) su nuokrypiu į kairę (neutrofilų – $8,0 \times 10^9/l$), CRB – 13,0 (mg/l), kreatininas – 63 ($\mu\text{mol/l}$). Ambulatoriškai atliktame šlapimo pasėlyje stebėtas bakterijų augimas. Įvertinus šlapimo pasėlio tyrimą, pacientei paskirtas gydymas ciprofloksacinu. Dėl akių simptomatikos, konsultuota oftalmologo ir paskirtas gydymas deksametazono suspensija *i ou*. Taip pat, konsultuota ir otorinolaringologo, atlikus fibrolaringoskopiją – stebėta granulioma kairės balso klostės viduriniame trečdalyje, pakitimai kvėpavimui nereikšmingi. Stebint akių ir ausų pažeidimus (skleritą, serootitą) ir atsižvelgiant į stabilią pacientės būklę, jauną amžių, inkstų funkciją, baziniam gydymui skirtas azatioprinas 50mg 2k./d. Pacientės būklė stabilizavosi – akių paraudimas ir kosulys sumažėjo, išnyko sąnarių skausmas. Skyriuje sumažinta paros metilprednizolono dozė iš 32 į 28 mg, o po dviejų savaičių dozę numatyta sumažinti iki 16 mg per parą. Pacientė išrašyta ambulatoriniam reumatologiniam gydymui.

2021 m. spalio mėnesį pacientė konsultuota pulmonologo dėl dusulio fizinio krūvio metu, sumažėjusios fizinio krūvio tolerancijos, produktyvaus kosulio, atsikosėjimo su kraujo priemaiša ir kraujingo nosies sekreto. Pacientei atliktas išplėstinis plaučių funkcijų tyrimas ir nustatyta lengvo laipsnio negrįžtama bronchų obstrukcija, lengvas dujų difuzijos sutrikimas. Atlikta krūtinės ląstos rentgenografija – stebėta teigiama pokyčių dinamika. Dėl kosulio ir bronchų obstrukcijos pridėtas papildomas gydymas ipratropio bromido/fenoterolio įkvėpiamuoju tirpalu.

2022 m. sausio mėnesį pacientė hospitalizuota būklės įvertinimui. Laboratoriniai tyrimai be nuokrypių, dujų difuzijos tyrimas be pakitimų. Plaučių pažeidimui įvertinti, atlikta krūtinės ląstos KT. Tyrimas palygintas su 2021 m. gegužę atliktu tyrimu. Kairiojo plaučio viršutinėje bei apatinėje skiltyse stebėtų susiliejančių židinių nebematyti, dešiniajame plautyje pakitimai be neigiamos dinamikos. Įvertinus pacientės būklę ir tyrimų rezultatus, gydymui nuspręsta tęsti azatiopriną 50mg 2k./d, mažinti metilprednizolono dozę iki 8 mg/d.

Po trijų savaičių pacientės būklė pablogėjo – hospitalizuota dėl progresuojančio dusulio, karščiavimo, produktyvaus kosulio, skrepliavimo su kraujo priemaiša. Laboratoriniuose tyrimuose – neutrofilinė leukocitozė, CRB – 59,0 (mg/l). Krūtinės ląstos rentgenogramoje apatinėse dalyse abipus stebėti 25mm dydžio židiniai. Patikslinimui atlikta krūtinės ląstos KT – dešiniajame ir kairiajame

plaučiuose ovalios formos židiniai atitinkamai 36×25×25mm ir 28×28×24mm dydžio, silpnai kaupiantys kontrastinę medžiagą, su nežymia „matinio stiklo“ zona. Prieš mėnesį atliktoje krūtinės ląstos KT židiniai atitinkamai 20 ir 14 mm skersmens. Bronchoskopijoje stebėtas abiejų plaučių bronchų gleivinės difuzinis išopėjimas, ženkliai kairiojo pagrindinio ir dešiniojo tarpinio broncho stenozė, pūlingas sekretas bronchų spindžiuose abipus. Dėl gleivinės trapumo ir randinių pakitimų nebuvo atliktos spindžio rekanalizacijos, bet plaunant steriliu fiziologiniu tirpalu sanuoti kvėpavimo takai. Konsiliumo metu nuspręsta intensyvuoti imunosupresinį gydymą. Hospitalizacijos metu skirta pulsterapija metilprednizolonu (500 mg/d. 3 dienas), vėliau paskirta tęsti metilprednizoloną 16 mg/d. Numatyta ambulatorinė reumatologo konsultacija, planuojant sisteminį gydymą rituksimabu.

2022 m. vasario pabaigoje pacientė vėl hospitalizuota stacionariniame gydymui, dėl progresuojančio dusulio, kuris atsiranda ir ramybėje, stridoro, kosulio, krūtinės skausmo ir kvėpavimo takų infekcijos požymių. Bronchoskopijos metu bronchai sanuoti plaunant steriliu fiziologiniu skysčiu. Poklostinėje gerklų ir trachėjos proksimalinėje srityse stebėta grublėta, išopėjusi gleivinė, patologiškai pakitusi trachėjos bifurkacinė sritis. Kairiojo plaučio pagrindinis, viršutinis bei apatinis skiltiniai bronchai, dešiniojo plaučio tarpinis ir apatinis skiltiniai bronchų spindžiai atstatyti bužuojant. Bronchų aspirate aptiktas *Pneumocystis jirovecii*, skirtas gydymas TMP/SMX. BAL skystyje – *Klebsiella aerogenes* augimas, todėl keistas antibakterinis gydymas pagal pasėlio rezultatus – meropenemas *i/v*. Gydymo stacionare metu pacientei nustatyta COVID-19 liga, gydymas ciklofosfamidu ar rituksimabu atidėtas. Išgydžius infekciją, dėl ligos progresavimo, konsiliumo metu nuspręsta stiprinti imunosupresinį gydymą (pradėti ciklofosfamido pulsterapiją (1000mg vienkartinai)). Paskirta tęsti gydymą metilprednizolonu *per os* (16 mg 1 k./d.) ir profilaktinis gydymas TMP/SMX., pacientė išleista ambulatoriniam gydymui.

2022 m. balandžio mėnesį pacientė hospitalizuota dėl karščiavimo, dusulio, kosulio ir skrepliavimo. Bronchektazių paūmėjimui skirta empirinė antibiotikoterapija meropenemu, amikacinu, priešgrybelinis gydymas flukonazoliu. Atlikta FBS su BAL, sanuoti kvėpavimo takai (atsiurbtas pūlingas sekretas), paimtas aspiratas ištyrimui. Pasėlyje iš bronchų aspirato nustatytas *Streptococcus pneumoniae* augimas. Hospitalizacijos metu atlikta rigidinė bronchoskopija. Pagrindiniai bronchai po anksčiau atlikto bužavimo – be neigiamos dinamikos. Procedūros metu bužuoti kairiojo plaučio viršutinis bei apatinis skiltiniai bronchai, dešiniojo plaučio tarpinis ir apatinis skiltiniai bronchai. Iš paimto bronchų aspirato nustatytas *Aspergillus fumigatus* augimas, paskirtas gydymas vorikonazolu.

Išgydžius infekciją, pacientei skirtas gydymas ciklofosfamidu (500 mg) *i/v* vienkartinai. Pacientė išleista ambulatoriniam gydymui, tęstas metilprednizolonas *per os* (24mg/d).

2022 m. birželio mėnesį pacientė hospitalizuota gydymui ciklofosfamidu. Atlikus krūtinės rentgenografiją stebėta teigiama dinamika. Naujų infiltracinių pakitimų nenustatyta, dešiniajame plautyje ženkliai sumažėję, o kairiajame – aiškiai nebematomi. Sumažinta metilprednizolono dozė iki 16mg per parą, profilaktinis gydymas vorikonazolu ir biseptoliu. Liepą ir rugpjūtį (kas 4 sav.) sulašintos 4 ir 5 ciklofosfamido dozės. Rentgenografiškai stebėta nežymiai teigiama dinamika. Tęstas metilprednizolonas 16mg/d., profilaktiškai – vorikonazolas ir biseptolis.

2022 m. rugsėjo mėnesį hospitalizuota ligos aktyvumui įvertinti. Atliktoje krūtinės ląstos KT stebėti sumažėję židininiai pakitimai plaučiuose, bet ženkliai prasiplėtę subsegmentinių bronchų spindžiai su gausiu skystu turiniu juose. Atsirado „matinio stiklo“ ir „pumpuruoto medžio“ tipo židinių (žr. 2 priedą). Dėl progresuojančių bronhektazių atlikta fibrobronchoskopija – pagrindinių bronchų spindžiai laisvi, poklostinėje gerklų ir trachėjos proksimalinėje srityse gleivinės pakitimai be dinamikos. Planuotas dešiniojo vidurinio skiltinio ir kairiojo viršutinio skiltinio bronchų spindžio praplėtimas. Dėl bronhektazių gydymas ciklofosfamidu atidėtas.

Po mėnesio, pacientė hospitalizuota kvėpavimo takų rekanalizavimui. Rigidinės bronchoskopijos metu atlikti dešiniojo vidurinio skiltinio, kairiojo viršutinio skiltinio ir kairiojo 6 segmentinio bronchų plėtimai balionu.

2023 m. sausio mėnesį pacientė konsultuota pulmonologo dėl progresuojančio dusulio, produktyvaus kosulio, švokštimo, karščiavimo. Rentgenografiškai – neigiama dinamika, o spirometrijoje – sunki negrįžtama obstrukcija. Pacientė hospitalizuota stacionariniam gydymui. Rigidinės bronchoskopijos metu dilatuoti kairiojo plaučio viršutinis skiltinis, viršutinio skiltinio broncho viršutinė šaka ir dešiniojo plaučio tarpinis bei vidurinis skiltinis bronchai. Konsiliumo metu nuspręsta stiprinti tolesnį imunosupresinį gydymą, skirta: metilprednizolonas (12 mg 1k./d.), azatioprinas (50 mg 1k./d.), hidroksichlorokvinas (200 mg 1k./d.). Būklei pagerėjus, išleista ambulatoriniam gydymui.

2023 m. vasario mėnesį pacientės būklė pablogėjo – naktimis pradėjo varginti dusulys, nuolatinis mažai produktyvus kosulys, karščiavimo epizodai, artralgijos ir pacientė hospitalizuota stacionariniam gydymui. Rentgenografijoje stebėta neigiama plaučių pakitimų dinamika – ryškesni infiltratai dešinio plaučio vidurinėje ir apatinėje skiltyse, kairiojo plaučio 3 segmente. Atlikta

endoskopinė susiaurėjusių bronchų balionoplastika, 3 sanacinės bronchoskopijos, kurių metu pašalintas tirštas, pūlingas sekretas, bronchai gausiai praplauti steriliu fiziologiniu tirpalu. Po mėnesio suplanuotas stento implantavimas.

2023 m. balandžio pacientė hospitalizuota ir gydyta dėl bronhektazių paūmėjimo, kvėpavimo nepakankamumo. Nusiskundimai: progresuojantis dusulys menkiausio fizinio krūvio metu ir ypač naktimis, subfebrilus karščiavimas, kosulys, pūlingi skrepliai su kraujo priemaiša, sąnarių ir nugaros skausmas. Atlikta krūtinės ląstos KT angiografija, stebėtos bronhektazės, infiltracijos ir konsolidacijos židiniai abiejuose plaučiuose, PATE požymių nenustatyta (žr. 3 priedą). Laboratoriniuose tyrimuose ūmios infekcijos požymiai – leukocitozė su nuokrypiu į kairę, CRB 199,6 (mg/L). Paskirtas antibakterinis gydymas, papildomai pridėtas priešgrybelinis vaistas dėl patogenų augimo bronchų aspirate. Pakartotinai atliktas labiausiai pažeistų bronchų plėtimas ir balionoplastika, implantuotas kobalto-chromo nedengtas stentas į dešinįjį vidurinį skiltinį bronchą. Gydomo eigoje ligonės savijauta pagerėjo, sumažėjo dusulys, kosulys, skrepliavimas, išnyko karščiavimas. Stebėta teigiama laboratorinių tyrimų ir rentgenologinė dinamika, imunosupresinis gydymas nekoreguotas dėl didelės infekcijų rizikos, rekomenduota hospitalizacija planine tvarka gydymo kontrolei.

Po bronchų stentavimo, pacientės būklė laikinai pagerėjo, tačiau 2023 m. liepos mėnesį pacientė hospitalizuota gydymo korekcijai. Pacientę vargino švokštimas, kosulys, dusulys minimalaus fizinio krūvio metu, artralgijos, silpnumas. Hospitalizacijos metu atlikta rigidinė bronchoskopija. Nustatyta balso plyšio stenozė (apie 50%), poklostinėje gerklų-trachėjos srityje atsinaujinęs granuliozinis uždegimas. Gerklų ir trachėjos spindis rekanalizuotas bužuojant. Konsiliumo metu konstatuotas ligos progresavimas. Būklei blogėjant, nuspręsta nutraukti azatiopriną ir hidroksichlorokviną, skirti gelbstintį gydymą rituksimabu *i/v* (375 mg/m² kas 4 savaites), tęsti gydymą metilprednizolonu (12mg) *per os*. Pacientė supažindinta su galimomis gydymo rizikomis, numatyta reumatologo konsultacija stacionare.

Po kelių dienų, nuo paskutinio išrašymo iš stacionaro, pacientė sunegalavo – atsikosėjo skrepliais su šviežio kraujo priemaiša, sustiprėjo bendras silpnumas, kreipėsi į Priėmimo sk. Hospitalizuota į Pulmonologijos skyrių dėl bronhektazių, rinovirusų sukkelto paūmėjimo gydymo. Atliktos 3 sanacinės bronchoskopijos, skirtas gydymas antibiotikoterapija. Gydomo fone, simptomai sumažėjo. Pakartotinai aptarta konsiliume ir nuspręsta, kad nesant aktyvios infekcijos požymių, tęsti gydymą rituksimabu VU SK Reumatologijos dienos stacionare.

Toliau pacientės gydymas sėkmingai tęstas rituksimabu. Pacientė gydyta 4 rituksimabo infuzijomis, po 6 mėnesių skirta palaikomoji dozė. Paskirta palaikomoji metilprednizolono dozė 12mg *per os*. 2024

m. rugpjūčio mėnesį atlikta krūtinės ląstos rentgenografija – žymių infiltracijos požymių nematyti, stebimi intersticiniai fibroziniai pakitimai. Lyginant su prieš tai atliktomis rentgenografijomis, stebėta nežymiai teigiama dinamika. Pacientei paskirtas inhaliacinis tirpalas Spiolto (tiotropis/olodaterolis 2,5/2,5 µg) 2 inh. 1k./d. Infekcijų profilaktikai – TMP/SMX 80mg/400mg po 4 tabletes 2 kartus per savaitę.

7. Literatūros apžvalga

7.1. Mokslinės literatūros paieška

Atlikta literatūros apžvalga pasitelkiant recenzuotas duomenų bazes (PubMed, Scopus). Paieškoje naudoti raktažodžiai anglų kalba: „Wegener’s granulomatosis“, „granulomatosis with polyangiitis“, „ANCA associated vasculitides“, „treatment of vasculitis“. Ieškota straipsnių, kurie buvo publikuoti 2014-2024 m. Iš viso literatūros apžvalgai panaudotas 71 šaltinis.

7.2. Ligos apibrėžimas

Vegenerio granulomatozė (dar vadinama granuliomatozė su poliangitu) – sisteminė liga, kuriai būdingas granuliomatinis viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų uždegimas su nekrotizuojančiu vaskulitu, labiausiai pažeidžiančiu smulkias ir vidutines kraujagysles (1–3).

7.3. Vaskulitų istorija

Vegenerio granulomatozė priklauso su antineutrofiliniais citoplazminiais antikūnais (ANCA) asocijuotų vaskulitų ligų grupei. Su antineutrofiliniais citoplazminiais antikūnais (ANCA) asocijuotiems vaskulitams (angl. *AAV*) priklauso: granulomatozė su poliangitu (angl. *GPA*), mikroskopinis poliangitas (angl. *MPA*) ir eozinofilinis granuliomatozinis poliangitas (angl. *EGPA*). ANCA asocijuoti vaskulitai priklauso pirminio sisteminio vaskulito pogrupiui, kuris apibrėžtas pagal Chapel Hill sutarimo nomenklatūrą (1,4).

Medicinos mokslui užtruko daugiau nei šimtmetį klasifikuoti heterogeninę ligų grupę – vaskulitus. Pirmasis vaskulito aprašymas priskiriamas Adolfui Kusmauliui ir Rudolfui Majeriui (angl. *Adolf Kussmaul and Rudolf Maier*), kurie 1866 m. aprašė mazginio poliarterito atvejį. Mokslininkai aprašė 27 m. pacientą, kuris skundėsi šaltkrėčiu, karščiavimu, viduriavimu, raumenų silpnumu. Tiriant pacientą pastebėti mazgeliai poodyje pilvo ir krūtinės srityse. Autopsijos metu patvirtintos kraujagyslių aneurizmos, stenozės ir kraujagyslių uždegimas. Ryškiausi pažeidimai stebėti vidutinio ir smulkaus

spindžio arterijose (smulkesnėse nei a. hepatica ir stambiosiose koronarų šakose). Mokslininkai atrado ligų grupę, kuri pažeidžia kraujagysles, susiejo pažeidimą su kraujagyslių spindžiu (5).

Pirmasis Vegenerio granuliomatozės atvejis aprašytas 1931 m. vokiečių patologo Heinzo Klingerio (angl. *Heinz Klinger*) (6). 70 metų pacientė su destruktiniu sinusitu, artritu, karščiavimu, glomerulonefritu ir uremija. Autopsijos metu nustatyta blužnies granulioma, glomerulų pažeida, kraujagyslių pažeida. Mokslininkui labiausiai buvo panašu į tuo metu jau žinomą mazginį poliarteritą. 1936 m. Fridrichas Vegeneris (angl. *Friedrich Wegener*) aprašė dar tris atvejus panašia klinicine ir histologine išraiška – arteritu, glomerulonefritu ir granuliomomis gerklose bei nosiaryklėje. Vegeneriui tai irgi priminė mazginį poliarteritą, tačiau išskirtinis požymis – granuliozinė kvėpavimo takų pažeida. Nepaisant to, kad Vegeneris neišskyrė savo nagrinėtų atvejų, kaip atskiros ligos, bet, visgi, susiejo nagrinėtus atvejus su specifine klinika – kvėpavimo takų pažeida. XX a. viduryje vis dar manyta, jog tai – mazginio poliarterito netipinė apraiška su granuliomomis kvėpavimo takuose, tačiau tokia vaskulito forma pradėta vadinti Vegenerio granuliomatoze. Istorškai be pažangių medicinos diagnostikos metodų, vaskulitus diferencijuoti buvo sudėtinga, ankstyvieji aprašymai buvo pagrįsti patologiniais radiniais autopsijose, kurių esminis radinys – kraujagyslių pažeida. Taigi, bendrame mokslo evoliucijos kontekste, vaskulitų grupė pradėta kiek smulkiau diferencijuoti ir pagal klinikinį pasireiškimą, šis diagnostikos kriterijus įeina ir į šiuolaikines vaskulitų gaires (2,7).

Vaskulitai pradėti skirstyti pagal 1994 m. Chapel Hillyje priimtą tvarką (angl. *CHCC – Chapel Hill Consensus Conference*). Sutarimo tikslas – išskirti klasifikacinius kriterijus, kurie padėtų standartizuoti pacientų skirstymą terapeutiniams, epidemiologiniams ir kitiems tyrimams (3,8). Vaskulitai suskirstyti pagal pažeistų kraujagyslių spindį – išskiriami stambių (aorta ir stambiosios jos šakos bei analogiškos venos), vidutinių (pagrindinės visceralinės arterijos ir venos, pirminės jų šakos) ir smulkių (intraparenchiminės arterijos, arterioles, kapiliarai, venulės ir venos) kraujagyslių vaskulitai (8). Nors 1994 m. priimta tvarka susistemino vaskulitus, tačiau turėjo nemažai trūkumų – ligų sąrašas nebuvo baigtinis (neįtraukti antriniai vaskulitai), neįvertinta ANCA reikšmė (neįtrauktas kaip diagnostikos kriterijus, tik rekomendacinio pobūdžio). Taigi, didžiausias dėmesys buvo skirtas klinicinei išraiškai. Pagal 1994 m. klasifikaciją nebuvo aiškios ribos tarp vaskulitų tipų. Pirmasis bandymas susisteminti pastūmėjo toliau tirti vaskulitus ir tobulinti nomenklatūrą. Per du dešimtmečius buvo surinkta vis daugiau duomenų apie vaskulitus ir tai sąlygojo klasifikacijos atnaujinimą – 2012 m. Chapel Hillyje patobulinta nomenklatūros sistema. Vaskulitai suskirstyti į pirminius ir antrinius, išskirti su ANCA susiję vaskulitai ir imuninių kompleksų vaskulitai. Kartu atsiradus ir tobulėjant vaskulitų

klasifikacijai, buvo kuriamos ir naujinamos gydymo gairės. 2009 m. Europos reumatologų asociacija (angl. *European League Against Rheumatism* (EULAR)) paskelbė išsamias gydymo ir diagnostikos gaires, jos patobulintos 2016 m. ir galiausiai atnaujintos 2022 m. Gairių tikslas – pateikti standartizuotą diagnostikos ir gydymo praktiką, remiantis naujausiais klinikiniais tyrimais (2).

7.4. Epidemiologija

GPA priskiriamas retoms ligoms, duomenys skiriasi priklausomai ir nuo to, kokiame regione atlikti tyrimai (žr. 1 lentelė). Sergamumas varijuoja tarp 20-160 atvejų milijonui gyventojų (4,9–12). Vidutinis ligos pasireiškimo amžius nagrinėtoje literatūroje irgi skiriasi, dažniausiai pasireiškia tarp 40 ir 60 metų (10,11,13–18). Visgi, pastebėtina, kad GPA labiau vyresnių žmonių liga, tačiau liga pasireikšti gali bet kokiame amžiuje. Suaugusiems žmonėms liga nustatoma apie 20 kartų dažniau, nei vaikams (7). Lyčių pasiskirstymas – tyrimų duomenys skirtingi, ypač suaugusių populiacijoje. Priklausomai nuo atlikto tyrimo, pacientų skaičiaus, nežymiai didesnis sergamumas pastebėtas vyrų arba moterų populiacijoje. Kiti tyrimai nepažymi ženklaus sergamumo skirtumų tarp lyčių. Apibendrinant – nei vienas didesnės apimties tyrimas neišskiria lyties kaip nekoreguojamo rizikos faktoriaus.

Vaikų GPA kiek kitokie duomenys – vienareikšmiškai dažniau serga mergaitės, didžiausias sergamumas paauglystėje (10,19). Taip pat pastebėta, kad vaikams, susirgusiems GPA, iki 3 kartų padidėja subglotinės stenozės rizika. Negydant GPA, mirštamumas siekia 80,0%, gydant – 10,0%, nepaisant gerėjančių išgyvenamumo rodiklių, reikšminga įtaka ir gyvenimo kokybei.

1 lentelė.

Šaltinis	Vidutinis ligonio amžius (metai)	Vyrų (procentais)	Moterų (procentais)
<i>B. Hellmich et al.</i> (2)	53,6	53,0	47,0
<i>E. Berglin et al.</i> (13)	52,0	42,4	57,6
<i>S. Guneyli et al.</i> (14)	47,3	72,9	27,1
<i>S. Panupattanapong et al.</i> (10)	53,0	45,9	54,1
<i>J. Land et al.</i> (20).	55,0	46,0	54,0
<i>M. Faurschou et al.</i> (16)	53,0	46,0	54,0
<i>A. Borowiec et al.</i> (17)	50,4	36,0	64,0
<i>S. Laque et al.</i> (18)	51,4	49,0	51,0

Lentelėje pateikiamas šaltinio autorius, vidutinis ligonio amžius GPA diagnozės metu ir segančių pacientų skaičius procentais (vyrų ir moterų).

7.5. Etiologija

7.5.1. Rizikos veiksniai

Pagrindinis veiksnys, lemiantis GPA išsivystymą – ANCA antikūniai (21–24). Net sveikų individų kraujo serume aptinkami ANCA titrai. Lyginant su GPA sergančiais asmenimis, sveikų žmonių ANCA titras ženkliai mažesnis, antikūniai pasižymi mažesniu afinitetu, nesąlygoja žymios neutrofilų aktyvacijos. Yra veiksnių, kurie didina patogeninių ANCA atsiradimą – išskiriami aplinkos ir genetiniai veiksniai, specifinės infekcijos ir vaistai, kurie turi ryšį su ligos atsiradimu (4). Iš aplinkos veiksnių išskiriami pesticidai, angliavandeniliai ir jų produktai (tokie kaip dažai, dyzelinas), silicio dioksidas, rūkymas (20). Šios cheminės medžiagos didina ne tik vaskulitų, bet ir kitų autoimuninių ligų atsiradimą, pavyzdžiui, reumatoidinio artrito ar sisteminės raudonosios vilkligės.

7.5.2. Patogenai

Literatūroje ne vienas patogenas išskiriamas kaip rizikos veiksnys: *Staphylococcus aureus*, Hepatito C, CMV, EPB ir Parvo virusai. Visgi, *S. aureus* plačiausiai aprašytas infekcinis rizikos veiksnys. *Staphylococcus aureus* ir GPA tikslios sąsajos nežinomos, bet *S. aureus* kolonizacija nosies gleivinėje stebima tris kartus dažniau GPA sergantiems nei bendrajai populiacijai (25). Pastebėta, kad 60-70% sergančiųjų GPA yra *S. aureus* nešiotojai. Remiantis *in vitro* tyrimais, *S. aureus* – stiprus imunostimuliatorius. Imunostimuliacinis poveikis siejamas su superantigenais (pvz.; TSST-1), kurie sąlygoja polikloninę T ir B ląstelių proliferaciją, imunoglobulinų sekreciją, citokinų produkciją. *Staphylococcus aureus* gali būti tiek veiksnys, provokuojantis ligą, tiek ir veiksnys, sąlygojantis GPA recidyvą (25).

7.5.3. Genetiniai rizikos veiksniai

Sparčiai tobulėjant genetikos mokslui, randama vis daugiau ir genetinių rizikos veiksnių. Nustatyta, kad genetinė predispozicija lemia apie 20% su ANCA susijusių vaskulitų atvejų. Daugiausiai tyrimų atlikta Europoje, kadangi sergamumas GPA Europoje yra vienas didžiausių. 80% sergančiųjų GPA randamas reikšmingas ANCA-PR3 antikūnių titras. Proteinazė 3 – serino proteazė, aptinkama neutrofilų azurofilinėse granulėse. GPA atveju susidaro autoantikūnai prieš PR3 ir vyksta neutrofilų aktyvacija. *APEA* geno lokusą, kuris randamas 19 chromosomos trumpajame petyje, sudaro *PRTN3*, *AZUI* ir *ELANE* genai. Šie genai koduoja funkcinę grupę – serino proteazes. Vieno nukleotido polimorfizmas (angl. SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*) *rs62132295* promotoriaus regione, yra siejamas su GPA. Taip pat su GPA siejamas ir defektinis alfa-1 antitripsino alelis (angl. *SERPINA1 Z*). *SERPINA11*, koduoja alfa-1 antitripsiną. Alfa-1 antitripsinas yra PR3 inhibitorius. Tam tikri *SERPINA11*

genetiniai variantai lemia mažiau funkcionalų alfa-1 antitripsiną, iš to seka rezultatas – daugėja PR3 ir ANCA. Taigi, genetiniai ir epigenetiniai veiksniai reguliuojantys PR3 svarbūs išsivystyti GPA (25,28,29).

Su citotoksinais T-limfocitais susijęs antigenas 4 (CTLA-4) (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) koduoja glikoproteiną, kuris randamas aktyvuotose T ląstelėse. Jo funkcija – T ląstelių slopinimas. Šio geno mutacijos yra siejamos ne tik su GPA, bet ir su kitomis autoimuninėmis ligomis. Atlikus genomo masto asociacijų tyrimų, rasta ir daugiau genetinių rizikos veiksnių, turinčių įtakos GPA išsivystymui. Nepaisant to, kad aptinkami ir rizikos veiksniai, genetiniai tyrimai padeda išsamiau suprasti sudėtingą GPA patogenezę. Tai pat siekiama genetinius tyrimus atlikti ne tik europiečių populiacijose (25,28,29).

7.5.4. Mikrobiomas

Publikuojama vis daugiau tyrimų, kurie pabrėžia mikrobiomo svarbą palaikant organizmo homeostazę ir ryšį su autoimuninėmis ligomis (26,27). *Y.Chen et al. (2023)* atliktame tyrime, nustatytos sąsajos tarp sergamumo GPA ir tam tikrų bakterijų genčių. Gentys *Desulfovibrio*, *Lactococcus*, *Ruminiclostridium5*, *Phascolarctobacterium* siejamos su aukštesne GPA sergamumo rizika, o gentys *Ruminococcus torques*, *Eubacterium oxidoreducens*, *DeFluviitaleaceae UCG011*, *Ruminococcaceae UCG004*, *Prevotella9* pasižymi protekcinio poveikiu (28).

7.5.5. Vaistai ir kitos medžiagos

Beveik visose vaistų grupėse yra medikamentų, kurie gali išprovokuoti vaskulitą, arba sukelti būklę panašią į AAV. Daugiausia sąsajų yra tarp ANCA asocijuotų vaskulitų (kartu ir GPA) ir tam tikrų vaistų (žr. 2 lentelę). Dažniausia vaistų grupė, sukelianti AAV – skydliaukę veikiantys vaistai (angl. *ATD*). Kliniškai sudėtinga atskirti vaistų indukuotą ir pirminį GPA. Nepaisant to, yra pažymėtinų skirtumų. ATD sukeltam vaskulitui labiau būdingas didžiausias sergamumas tarp jaunų moterų, o mažiau būdinga inkstų ir apatinių kvėpavimo takų pažeida. Galimas antinuklearinių antikūnų (ANA) titras, netipiniai ANCA taikiniai – ne tik MPO ir PR3. Kadangi inkstų ir apatinių kvėpavimo takų pažeidos dažnis yra mažesnis, ligos eiga yra lengvesnė, o prognozė palankesnė. Gydytas prasideda nuo ligą galimai provokuojančio vaisto nutraukimo, didžiąjai daliai pacientų tai – vienintelis gydymas. Nepaisant to, liga gali vystytis ir progresuoti net ir nutraukus vaisto vartojimą. Tokiu atveju taikomas įprastas GPA gydymas (29).

Kitos medžiagos, siejamos su didesne GPA rizika yra kokainas ir levamizolis. Stebima globali tendencija, jog visame pasaulyje didėja kokaino suvartojimas. Levamizolis – viena dažniausių

priemaišų, randama kartu su kokainu mišinyje. Tiek levamizolis, tiek ir kokainas gali paskatinti patogeninių ANCA produkciją ir sukelti kliniškai panašią būklę į GPA. Yra žinoma, kad ši kombinacija sukelia su kokainu ir levamizoliu asocijuotą autoimuninį sindromą (angl. *CLAAS*). Neutropenija ir vaskulitas – dažniausios CLAAS klinikinės išraiškos. Šiam sindromui būdingas reikšmingai teigiamas ANCA titras, manoma, kad ANCA antikūniai – reikšmingiausia patogenezės dalis. Šis medžiagų mišinys sukelia ir CIMDL (angl. *Cocaine-Induced Midline Destructive Lesions*), kuris kliniškai labai panašus į lokalizuotą GPA. CIMDL atveju, gali būti randami ir ANCA antikūniai prieš PR3, histologiniai radiniai atitinkantys GPA. CIMDL ypatybė – pažeidimas, kuris prasideda nosies pertvoroje ir jam būdingas išcentrinis plitimas (angl. *Centrifugal expansion*). Šių būklių esminė gydymo dalis – nutraukti medžiagų vartojimą. Nėra paprasta atskirti kokaino sukeltus vaskulitus nuo pirminio GPA, bet dažniausiai nebūdingas apatinių kvėpavimo takų pažeidimas, ANCA nukreipti ne tik prieš MPO ir PR3 (30,31).

1 lentelė.

Vaistas	Įrodymai
Kokainas ir levamizolis	Daug atvejų serijų ir atvejų aprašymų
Hidralazinas	Atvejų serijos ir atvejų aprašymai
Skydliaukę veikiantys vaistai	Daug atvejų serijų ir atvejų aprašymų
Minociklinas	Nedidelės atvejų serijos ir atvejų aprašymai
Penicilaminas	Atvejų aprašymai
Sulfasalazinas	Atvejų aprašymai
Alopurinolis	Atvejų aprašymai

Lentelėje nurodyti vaistai, kurie siejami su AAV (įskaitant ir GPA) atsiradimu ir pateikiamas įrodymų lygmuo (literatūroje aprašyti atlikti tyrimai). Lentelė adaptuota remiantis Hogan et al. (2015) (29).

7.6. Patogenezė

Vaskulitai sukelia kraujagyslių uždegimą, kurio rezultatas – kraujagyslės sienelės destrukcija (aneurizmos), arba stenozė (išemija ir nekrozė). GPA priklauso AAV grupei, kuriai būdingi patogeniniai ANCA antikūniai. GPA patogenizė yra sudėtinga ir kompleksinė, dar nėra visiškai aiški ir išsamiai išstudijuota. Nepaisant sąsajų su ANCA, su ANCA asocijuoti vaskulitai gali būti ir ANCA-neigiami (neaptinkamas AA titras), tačiau klinikinė išraiška ir histologiniai pakitimai nesiskirti tarp ANCA-teigiamų ir ANCA-neigiamų GPA (21).

ANCA antikūniai gali priklausyti bet kuriai imunoglobulinų klasei, bet dažniausia forma esant aktyviai ligai – IgG. Neatmetama galimybė, kad autoantikūnai gali susiformuoti prieš bet kokį neutrofilų fermentą, tačiau GPA kliniškai reikšmingi anti-MPO ir anti-PR3. Kadangi ANCA asocijuotų vaskulitų grupei priklauso ne viena liga, yra specifinės sąsajos tarp AA ir ligos – GPA dažniausiai aptinkamas antikūnis yra anti-PR3 (2,24).

Autoantikūnai yra esminis veiksnys su ANCA susijusių vaskulitų patogenezėje. Išskiriami du pagrindiniai ANCA tipai pagal švytėjimą atlikus netiesioginę imunofluorescenciją: c-ANCA (prieš PR3) ir p-ANCA (prieš MPO). PR3 ir MPO fermentai yra randami neutrofilų azurofilinėse granulėse, taip pat monocitų lizosomose, taigi ANCA yra nukreipti prieš fermentus, esančius neutrofilų ir monocitų granulėse. Granulių turinys skiriasi priklausomai nuo granulių tipo: pirminėse (azurofilinėse), antrinėse (specifinėse) ir tretinėse granulėse esančias medžiagas, tokias kaip proteolitiniai fermentai, reaktyviosios deguonies formos ir lipidų mediatoriai (LTB₄, PAF ir tromboksanas A₂). Neutrofilų granulėse yra daugiau nei 20 fermentų, iš kurių elastazė, kolagenazė ir želatinazė turi didžiausią potencialą sukelti audinių pažeidimus. Neutrofilai, po kontakto su citokinais, tampa iš dalies suaktyvinti (angl. *primed neutrophils*) ir granulės translokuojasi iš citoplazmos į ląstelės paviršių. Tai įgalina sąveiką su autoantikūniais ANCA, vyksta neutrofilų aktyvacija (žr. 4 priedą). Neutrofilų funkcionalumas tiesiogiai priklauso nuo granulių turinio. Aktyvuoti neutrofilai degranuliuoja, granulių turinys patenka už citozolio ir membranos ribų ir sukelia audinių pažeidimą (32).

Neutrofilai sudaro didžiąją dalį leukocitų suaugusio žmogaus organizme ir tai ne tik gausiausia granulocitų frakcija kiekybiškai, bet kartu yra ir esminė įgimto ir įgyto imuniteto dalis. NET-ozė – procesas, kurio metu susidaro neutrofilų ekstraląsteliniai tinklai (žr. 5 priedą). Šis procesas yra sąlygiškai naujas atradimas, pirmą kartą literatūroje aprašytas 2004 m. Klasikinė NET-ozė – užprogramuota neutrofilo žūtis, kurios metu susidaro NET. NET sandara – modifikuotas chromatinas ir baktericidiniai granulių bei citoplazmos baltymai. NET-ozė yra dviejų tipų – užprogramuota ląstelės žūtis (lizinė NET-ozė, vyksta ląstelės lizė ir neutrofilas praranda membranos integralumą) ir ne lizinė NET-ozė, kai neutrofilas membranos integralumo nepraranda, užtikrinamos ir kitos ląstelės funkcijos, NET formacija vyksta pūslelėse. Nors rezultatas – NET susidarymas, tačiau yra išskiriami ir du rekomenduojami terminai, priklausomai nuo to, ar įvyksta neutrofilo žūtis – NET-ozė ir NET formavimasis. Šie procesai yra itin svarbi įgimto imuniteto dalis, kurio metu supresuojami patogenai, tačiau perteklinė NET-ozė ir NET formavimasis yra autoimuninių ligų patogenezės dalis, įskaitant ir GPA. GPA patogenezėje NET-ozė ir NET formavimasis sąlygoja kraujagyslių pažeidimą. Tikslios NET

susidarymo schemos nėra detalios išnagrinėtos, yra žinomas ne vienas mechanizmas. NET susidarymą gali indukuoti patogenai, o GPA atveju autoantikūniai ANCA, tačiau taip pat yra žinoma, kad gali vykti ir autoamplifikacija (22). Jos metu vyksta antrinė NET-ozė ir NET-otiniai neutrofilai aktyvuoja proksimaliai esančius neutrofilus. Taigi, neutrofilai yra ne tik efektoriai, sukeliantys ląstelių pažeidimą, bet ir veikia kaip imunomodulatoriai. NET susidarymas reikšmingas ligų progresavimui, kurių patogenezėje dalyvauja NET, įskaitant ir GPA (33).

Neutrofilai, išskyrę chemokinus ir citokinus, reguliuoja ir kitų imuninių ląstelių veiklą, kuri svarbi patogenezėje. Ne mažiau svarbios T ir B ląstelės. B ląstelės gamina ANCA nukreiptus prieš PR3 arba MPO. Tikslus B ląstelių vaidmuo patogenezėje yra nežinomas, tačiau aktyviai nagrinėjamas, kadangi GPA gydymui naudojamas anti-CD20 monokloninis antikūnis rituksimabas veikia būtent B ląsteles. Patologinės T ir dendritinės ląstelės išskiria citokinus ir stimuliuoja tolesnę ANCA produkciją ir granuliomų formavimąsi (11,34).

7.7. Klinikinė išraiška, simptomai.

GPA klinikinė išraiška labai skirtinga. Simptomai gali būti specifiški organams, ar organų sistemoms ir nespecifiški negalavimo simptomai. *Dirikgil et al.* (2022) atliktame tyrime nustatyta, kad dėl simptomų heterogeniškumo, pacientai patenka pas skirtingų sričių specialistus. Apie pusę hospitalizuotų pacientų atitinkamai dažniausiai patenka pas vidaus ligų gydytojus, pulmonologus, otorinolaringologus ir reumatologus. Kita pusė – pas kitus gydytojus specialistus (35). Bendrieji (nespecifiniai) simptomai pasireiškia daugumai pacientų. Bendriesiems simptomams priskiriamas bendras negalavimas, galvos skausmas, silpnumas, karščiavimas, apetito ir svorio netekimas. GPA išskiriama klinikinė triada: viršutinių kvėpavimo takų pažeidimas, apatinių kvėpavimo takų pažeidimas ir inkstų pažeidimas. Nors klinikinei triadai priskiriama inkstų pažeidimas, odos ir akių sistemos pažeidimai yra netgi dažnesni, lyginant su inkstų pažeidimais. Skirtingą simptomų dažnį lemia ligos sunkumo laipsnis ir kokioje stadijoje (ankstyvoje ar vėlyvoje) GPA diagnozuota (žr. 3 lentelę). Ligos pradžioje ir terminalinėse stadijose klinikinė išraiška skiriasi. Sunkiais atvejais – inkstų pažeidimai nustatomi beveik visiems pacientams. Literatūros duomenys varijuoja – inkstų pažeidimas nustatomas 10-20% pacientų, tačiau kvėpavimo takų pažeidimai – visuose nagrinėtuose literatūros šaltiniuose nustatomi dažniausiai (7,11,35,36).

2 lentelė.

Organas	Pažeidimų dažnis
Viršutiniai kvėpavimo takai	90%
Apatiniai kvėpavimo takai	50%
Inkstų pažeida	10–20%
Akių pažeidimai	10–15%
Ausų pažeidimai	Stebėti, tikslus dažnis nenustatytas
Odos pažeidimai	50–60%
Nervų sistemos pažeidimai	30–40%
Raumenų ir skeleto sistemos pažeidimai	70%
Širdies pažeidimai	6–64%

Lentelėje nurodomi, kokie organai būna pažeisti granuliomatozės su poliangitu atveju, taip pat ir pažeidimų dažnis procentais.

7.7.1. Kvėpavimo takų pažeidimai

Nepaisant to, kad kvėpavimo sistemos sutrikimai pasireiškia didžiajai daliai pacientų, simptomai nėra visiems pacientams vienodi. Pacientai skundžiasi sloga, kraujingu nosies sekretu, skausmu veido srityje (sinusų projekcijose), stebimos nosies pertvarų perforacijos, gleivinės pažaidos, nosies pertvaros erozija – balno tipo nosies formos deformacija. Viena iš dažniausių pirminių diagnozių – lėtinis sinusitas. Lėtinis sinusitas diagnozuojamas, kai ligos simptomai tęsiasi ilgiau nei 12 savaičių. Esant apatinių kvėpavimo takų pažeidimams, pastebimas dusulys, kosulys, švokštimas, atkosėjimas krauju, rečiau – pleuritinis krūtinės skausmas, kvėpavimo takų obstrukcija. GPA atveju, centrinių kvėpavimo takų stenozės lokalizacija – subglotinėje srityje. Subglotinės stenozės simptomai (tokie kaip dusulys, atsikosėjimas krauju) gali pasireikšti izoliuotai, ne visada priklauso nuo ligos aktyvumo (11,37,38).

7.7.2. Inkstų pažeidimai

Inkstų pažeidimams būdingas nekrozuojantis glomerulonefritas ir platus simptomų spektras, priklausomai nuo pažeidimo laipsnio – iki greitai progresuojančio inkstų nepakankamumo (39). Greitai progresuojantis inkstų nepakankamumas apibrėžiamas kaip glomerulų filtracijos greičio (GFG) sumažėjimas daugiau nei 50% per mažiau nei 3 mėn. Nustatoma proteinurija, hematurija, stebima

hipertenzija, edemos, šlapimo susilaikymas. Kliniškai inkstų pažaidos pirminiai požymiai mikroskopinė hematurija, eritrocitų cilindrai, proteinurija ($< 3\text{g}/24\text{ val.}$), vėliau seka kreatinino padidėjimas. Ligos pradžioje, inkstų pažaida nustatoma 10-20% atvejų, tačiau ligai progresuojant per du metus pažeidimų dažnis ženkliai padidėja iki 80%. Taip pat pastebėta, kad, nepaisant gydymo, 20-30% pacientų su inkstų pažaida vystosi galutinės stadijos inkstų nepakankamumas ir būdinga bloga ligos prognozė (37,40).

7.7.3. Odos pažeidimai

Odos pažeidimai. Odos pažeidimai stebimi ligos eigoje, oda – nėra tipinė lokalizacija manifestacijos simptomams. Nustačius ligą, patologiniai odos pakitimai stebimi 10-15% pacientų. Ligai progresuojant odos pažeidimų dažnis didėja ir pakitimai pasireiškia apie pusę pacientų. Dažniausiai stebima odos išraiška – palpuojama purpura. Šis pasireiškimas siejamas su dažnesne inkstų pažaida (37). Pažeidimai gali atsirasti bet kurioje kūno vietoje, kadangi tiek odoje, tiek poodyje gausu smulkių kraujagyslių. Galimos dažniausios pažeidimo vietos sergant GPA – apatinės galūnės, viršutinės galūnės, liemu, ausų ir nosies oda. Labiausiai paplitusi odos pažeidimų lokalizacija suaugusiems – apatinės galūnės. Vaikams stebėti dažnesni viršutinės galūnės pažeidimai. Kiti galimi pasireiškimai – opos, leukocitoklastinis angitas, nekrotinės papulės, *livedo reticularis*, *pyoderma gangrenosum*. Odos manifestacijoms būdinga priklausomybė nuo paciento amžiaus (40).

7.7.4. Širdies pažeidimai

Širdies ir kraujagyslių pažeidimai – heterogeninė pažeidimų grupė, pasižyminti įvairiais patologiniais radiniais. Širdies pažeidimai nėra tipinė GPA apraiška, širdies pažeidimų dažnis varijuoja tarp 6 ir 44%. Dažniausiai stebimi pažeidimai – perikarditas ir koronarinis arterijitas ar kiti, retesni – miokarditas, valvulitas, endokarditas, laidžiosios sistemos pažeidimai, miokardo infarktas. Širdies pažeidimai galimi ne tik kaip manifestuojanti klinika, tačiau ir lėtinė ligos pasekmė – ilgalaikis uždegimas bei tęstinis remisijos palaikymas medikamentais sąlygoja endotelio pažeidimus, spartesnę aterosklerozės vystymąsi (2). Taip pat pastebėta, kad pacientams, sergantiems GPA, išimtinai būdingas aortos ir mitralinio vožtuvo nesandarumas, o ne stenoze. *Žycińska et al.* (2017) atliktame tyrime, net 43% pacientų buvo nustatytas aortos vožtuvo nesandarumas diagnozavus GPA (41). Vožtuvų nesandarumui įtakos gali turėti tiek pacientų amžius, tiek ir gretutiniai susirgimai, tačiau ši patologija ženkliai dažnesnė sergantiems GPA ir yra linkusi progresuoti ligos eigoje (2).

7.7.5. Akių ir ausų pažeidimai

Ausų pažeidimai išskiriami atskirai arba priskiriami prie ausų, nosies ir gerklės (angl. ENT)

pažeidimų. Eustachijaus vamzdžio pažeidimai persidengia su viršutinių kvėpavimo takų grupe ir gali būti priskiriami į šią pažeidimų grupę. Stebėti ir izoliuoti neurosensorinio prikurtimo atvejai, kurie jau vienareikšmiškai klasifikuojami kaip ausų ar klausos pažeidimai. Dažniausiai pacientai skundžiasi klausos susilpnėjimu ar praradimu, otorėja, ausies skausmu. Kiti šaltiniai pažeidimus klasifikuoja pagal anatomicinę sritį (pavyzdžiui, galvos sritis). Prie šios grupės priskiriami ir akių pažeidimai. Akių pažeidimai – episkleritas, skleritas, konjunktyvitas, keratitas, uvejitas, tinklainės vaskulitas, tinklainės kraujagyslių trombozė ir kraujavimas, regos praradimas. Dažniausi pacientų skundai: akies paraudimas, jautrumas šviesai, diskomfortas ar akies skausmas, regėjimo sutrikimai (37,42).

7.8. Diagnostika

7.8.1. Diagnostiniai kriterijai

Pagal 2022 metų EULAR gaires, išskiriami klinikiniai ir laboratoriniai, radiologiniai ir biopsijos diagnostiniai kriterijai. Siekiant suderinti diagnostikos paprastumą, bet kartu ir aukštą diagnostinę vertę, išskiriama 10 reikšmingiausių kriterijų (žr. 7 priedą). Diagnostinio modelio jautrumas yra 92,5%, o specifiškumas 93,8%. Šie kriterijai naudotini, kai pacientui yra diagnozuojamas smulkių ar vidutinių kraujagyslių vaskulitas. Už kiekvieną atitinkantį kriterijų, skiriami balai atitinkamai nuo -4 iki +5 už vieną punktą. Diagnozei patvirtinti pagal šiuos kriterijus reikia ne mažiau 5 balų. Daugiausiai balų (+5) skiriama už teigiamą (c-ANCA) arba (anti-PR3) antikūnų testą. Verta pažymėti, kad šis kriterijus gali būti ir vienintelis diagnozuojant GPA, tačiau nėra būtinas. 82-94% sergančiųjų GPA aptinkama c-ANCA ar anti-PR3. Visgi, literatūros duomenimis apie 10% atvejų, teigiamas c-ANCA ar anti-PR3 titras neaptinkamas. Paminėti kriterijai, atsižvelgia į galimai neigiamą c-ANCA ar anti-PR3 ir +5 diagnostinius balus galima surinkti remiantis kitais kriterijais – kitų teigiamų kriterijų suma yra 12. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad biopsijos radiniams, atsižvelgiant į skiriamus balus, yra suteikiama menkesnė diagnostinė vertė nei c-ANCA ar anti-PR3 antikūnams. Dėl iššūkių atliekant diagnostikai reikšmingą biopsiją, ANCA testas yra jautresnis, o biopsija – specifiškesnė diagnozuojant GPA. PR3-ANCA tyrimas dažniau klaidingai teigiamas, o biopsija dažniau klaidingai neigiama ar radiniai nespecifiški GPA. Taigi, nors į 2022 m. EULAR GPA diagnostinius kriterijus yra įtrauktas pakankamai jautrus ir specifiškas žymuo ANCA, kriterijai nepaneigia, kad GPA yra klinikinė diagnozė (2).

Dar vienas ypatumas, kuris parodo EULAR visapusiškumą – neigiami balai. Išskiriami du punktai: teigiamas (p-ANCA) arba (anti-MPO) antikūnų testas ir aukštas neutrofilų skaičius kraujyje ($> 1 \times 10^9/\text{litre}$). Už reikšmingai teigiamą p-ANCA ir anti-MPO titrą skiriamas -1 balas, o už didelį absoliutų eozinofilų skaičių kraujyje -4 balai. Remiantis rekomendacijomis, šie kriterijai taikomi

nustačius smulkių ar vidutinių kraujagyslių vaskulitą. Neigiami balai labiau skirti diferencinei diagnostikai. Į smulkių su ANCA asocijuotų vaskulitų grupę įeina GPA, MPA ir EGPA. p-ANCA ir anti-MPO yra labiau asocijuojami su MPO ir EGPA, o didelis eozinofilų skaičius su EGPA (2,11).

EULAR 2022 m. diagnostinis modelis nėra vienintelis, tačiau yra jautresnis ir specifiškesnis už kitus diagnostinius modelius. Palyginimui, ACR (angl. *American College of Rheumatology*) 2011 m. išleisti klasifikacijos kriterijai: nosies ar burnos uždegimas, patologiniai radiniai krūtinės rentgenogramoje, patologinis šlapimo tyrimas ir granuliominis uždegimas (žr. 5 lentelę). Esant nemažiau dviejų kriterijų, ACR jautrumas – 88%, o specifiškumas 92% .

5 lentelė.

Kriterijai	Aprašymas
Nosies ar burnos uždegimas	Skausmingos ar neskausmingos burnos opos arba nosies išskyros su pūlių ar kraujo priemaiša
Nenormalus krūtinės ląstos rentgenograma	Židiniai plaučiuose, infiltratai ar kavitacijos
Nenormalus šlapimo tyrimas	Mikroskopinė hematurija su eritrocitų cilindrais arba be jų
Granuliominis uždegimas biopsijoje	Granuliominis kraujagyslių ar perivaskulinio audinio uždegimas

Lentelėje pateikiami ACR 2011 m. išleisti GPA diagnostiniai kriterijai ir jų aprašymai.

7.8.2. Paciento ištyrimas

GPA diagnostika yra sudėtinga, dėl sąlygiškai reto sergamumo ir heterogeniškos klinikinės išraiškos, plačios diferencinės diagnostikos. Ligos pradžioje, simptomai gali būti nespecifiniai. Dominuojant bendriesiems simptomams, būdingi nespecifiniai uždegiminiai pokyčiai bendrame ir biocheminiame kraujo tyrimuose – leukocitozė, padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis, reaktyvus C baltymo padidėjimas. Tolimesnė diagnostika priklauso nuo konkrečios klinikinės išraiškos, atliekami kiti, specifiniai tyrimai organui ar organų sistemai (žr. 6 lentelėje) (7).

3 lentelė.

Organų ar simptomų detalus ištyrimas	Tyrimai
Uždegiminio sindromo ir krešėjimo sistemos vertinimas	Bendras kraujo tyrimas (BKT), protrombino laikas (PL), aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas (ADTL), C reaktyvus baltymas (CRB), fibrinogenas

6 lentelė (tęsinys).

Inkstų funkcijos vertinimas	Kreatininas, glomerulų filtracijos greitis (GFG), proteinurijos/kreatinino santykis, mikroskopinė hematurija, inkstų biopsija
Plaučių vertinimas	Krūtinės ląstos rentgenograma, kompiuterinė tomografija, kvėpavimo funkcijos tyrimai (spirometrija, pletizmografija, dujų difuzijos tyrimas)
Alveolinio kraujavimo vertinimas	Bronchoskopija su bronchoalveoliniu lavažu (BAL), bronchų biopsijos (jei yra židinių ar endobronchinių pakitimų), mikrobiologiniai tyrimai
Ausų, nosies, gerklės vertinimas	Otolaringologinis ištyrimas, sinusų kompiuterinė tomografija
Širdies ir kraujagyslių sistemos vertinimas	Klinikinė apžiūra, elektrokardiograma (EKG), transtorakalinė echokardiografija, angiografija, troponinas, BNP/NT-proBNP, širdies magnetinio rezonanso tomografija (MRT)
Neurologinė būklė	Elektroneuromiografija, galvos, stuburo MRT, juosmeninė punkcija esant centrinės nervų sistemos pažeidimo požymiams
Kepenų funkcijos vertinimas	Alanino aminotransferazė (ALT), aspartato aminotransferazė (AST), gama gliutamiltransferazė (GGT), šarminė fosfatazė (ŠF), bilirubinas, gliukozė, kreatinkinazė (CK), laktatdehidrogenazė (LDH), lipidograma
Hematologinis įvertinimas	Mielodisplastinio sindromo vertinimas
Kaulų mineralinio tankio vertinimas	Kaulų densitometrija (jei planuojamas ilgalaikis gliukokortikoidų gydymas $\geq 7,5$ mg per parą >3 mėn.)
Papildomi tyrimai	Oftalmologinis ištyrimas, virškinamojo trakto endoskopijos, pozitronų emisijos tomografija (PET), ar kiti specifiniai tyrimai pagal simptomus

Lentelėje pateikiami rekomenduojami tyrimai tiek bendraklinikiniai, tiek specifiniai, priklausomai nuo paciento simptomų. Lentelė adaptuota pagal Terrier et al. (2020) (7)

7.8.3. Antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai

Pirmosios sąsajos tarp GPA ir c-ANCA, pastebėtos 1985 m., o beveik per pusę amžiaus ANCA reikšmė GPA diagnostikoje ir patogenezėje gana ženkliai pasikeitė. Nors dar išlieka nemažai neaiškumų, ANCA GPA diagnostikoje užima vis reikšmingesnę vietą. Iki šiol, buvo atliktas ne vienas tyrimas, lyginantis skirtingus ANCA aptikimo metodus. AAV vaskulitų grupei būdingi ANCA – antikūnai, nutaikyti prieš MPO arba PR3. Literatūros duomenimis, ANCA jautrumas ir specifiškumas varijuoja tarp 50-90%. ANCA aptinkami netiesioginės imunofluorescencijos metodu. Pagal švytėjimo tipą imunofluorescencijoje skirstoma p ir c-ANCA. p-ANCA būdinga perinuklearinis švytėjimas, c-ANCA būdingas citoplazminis. Aptinkami ir a-ANCA (atipiniai), kurių švytėjimas mišrus.

Granulimatozei su poliangitu 80% atvejų aptinkami c-ANCA, 20% – p-ANCA, a-ANCA nebūdingi. Patikslinimui, prieš kokį antigeną nukreipti ANCA – naudojama imunofermentinė analizė. c-ANCA aptikimo netiesioginės imunofluorescencijos (angl. *IIF*) metodu jautrumas 75,2%, specifiškumas 98,4%. Imunofermentinės analizės jautrumas 79,8-86,6%, specifiškumas – 96,8-98,3% (39). Kliniškai nėra prasminga atlikti IIF, nes imunofermentinės analizės metodas pasižymi ne blogesniu specifiškumu ir didesniu jautrumu (2).

Nors bendrame kontekste ANCA jautrus tyrimas, jautrumas priklauso nuo ligos stadijos ir ligos aktyvumo. Sergant generalizuota GPA forma, kai pažeistos kelios organų sistemos, tik retais atvejais ANCA neaptinkami. Esant lokalizuotai formai, ANCA aptinkama mažiau nei pusei pacientų. Neatsižvelgiant į ligos stadiją ir aktyvumą, neigiami ANCA pasitaiko apie 9% pacientų. Nepaisant to, ANCA titras gali būti teigiamas ir be klinikinių simptomų. *Berglin et al.* (2021) atliktame atvejo kontrolės tyrime, nustatyta, kad ANCA gali būti aptinkami ne vienerius metus prieš pasireiškiant GPA klinikiams simptomams (13).

7.8.4. Biopsijos

Atnaujintose EULAR ir kitose metodikose, didelę diagnostinę reikšmę turi biopsija. Biopsijos atlikimas itin svarbus ne tik nustatant ligą pirmą kartą, bet ir įtariant ar patvirtinant ligos atkrytį. Visgi, dėl ligos heterogeniško pasireiškimo biopsijos atlikimas nėra vienoda procedūra visiems pacientams – atliekamas skirtingų organų ar audinių ištyrimas. Dažniausiai atliekamos kvėpavimo takų, inkstų ir odos biopsijos. Kiekviena lokalizacija turi savo pranašumų ir trūkumų. Kadangi GPA atveju dažniausiai stebimas kvėpavimo takų pažeidimas ir klinika, kvėpavimo takų biopsijos atliekamos dažnai. Viršutinių kvėpavimo takų biopsija dažniausiai mažai invazyvi, jos paprastesnė atlikimo technika ir pasiekama lokalizacija, tačiau viršutinių kvėpavimo takų biopsijų diagnostinė reikšmė pakankamai menka – 61% biopsijų būdingi nespecifiniai radiniai ir histologinė triada stebima tik 16% atvejų (36). Apatinių kvėpavimo takų biopsijų jautrumas – 64%, o atliekant inkstų biopsiją, klinikinė diagnozė patvirtinama 86% atvejų (43).

Pagal naujausius EULAR kriterijus nebenaudojamos sąvokos: generalizuota ir negeneralizuota (lokali), lengva, sunki formos. Sąvokų atsisakyta dėl subjektyvių apibrėžimų. Lokalizuota forma gali būti apibrėžiama kaip GPA, kai pažeidžiamas vienas organas (dažniausiai viršutiniai kvėpavimo takai). Generalizuota forma – daugiau nei vieno organo ar organų sistemos pažeidimas, arba bent vieno organo pažeidimas kartu su konstituciniais simptomais (44). Senesni nei 2022 m. straipsniai, vertinantys biopsijos reikšmę GPA diagnostikoje, remiasi aukščiau pateiktomis sąvokomis. Tyrimuose vertinti

rodikliai – jautrumas, specifiškumas, teigiama ir neigiama prognostinės vertės. *Borner et al.* (2012) tyrime nagrinėta biopsijos diagnostinė vertė. Išskirtos dvi kategorijos – esant lokalizuotai ir generalizuotai formoms. Lokalizuotai formai biopsijos jautrumas nustatytas 53%, teigiama prognozė 73% ir neigiama prognozė 87%. Esant generalizuotai formai: jautrumas – 44%, teigiama prognozė 70% ir neigiama prognozė 84%. Biopsijos specifiškumas 94% tiek lokalizuotai, tiek generalizuotai formai (45). *Teames et al.* (2024) atliktame tyrime jautrumas – 53%, neišskiriant lokalizuotos ir generalizuotos formų (46). Generalizuotos GPA histologinė diagnostika yra sudėtingesnė, tačiau generalizuotai formai dažniau aptinkami ANCA.

7.8.5. Radiologiniai tyrimai

Krūtinės ląstos rentgenografija ir kompiuterinė tomografija – vieni dažniausiai atliekamų tyrimų. Krūtinės rentgenograma – rutiniškai atliekamas radiologinis tyrimas, rekomenduojamas įtariant GPA. Visgi, tyrimas nepakankamai jautrus patvirtinti ligą ir tinkamas tik pirminei diagnostikai. Kvėpavimo takų pažeida – itin dažna GPA atveju, taigi, apie 70-85% pacientų aptinkami patologiniai radiniai atliekant kompiuterinę tomografiją. Patologiniai radiniai matomi ir trečdaliui GPA pacientų be kvėpavimo takų simptomatikos. Kompiuterine tomografija vizualizuojami ir viršutiniai ir apatiniai kvėpavimo takai, tarpuplautis ir kraujagyslės. Kompiuterinė tomografija reikšminga tiek diferencinei diagnostikai, tiek tolesniam gydymo ir diagnostikos planavimui – įvertinus anatomines struktūras ir patologinius pakitimus, planuojama biopsijų tiriamosios medžiagos paėmimo būdas ir lokalizacija. Atliekama tiek įprasta, tiek dinaminė ekspiracinė kompiuterinė tomografija (angl. *Dynamic expiratory chest CT*), kuri leidžia tiksliau įvertinti subglotinę stenozę, tracheomaliaciją. Kompiuterinės tomografijos metu vizualizuojami ir kiti organai, ne tik kvėpavimo organų sistema. Visgi, didžiausia kompiuterinės tomografijos diagnostinė reikšmė – kvėpavimo takų pokyčiams (11,14,42).

Dažniausiai nustatomi židiniai plaučių parenchimoje, intersticinė fibrozė, matinio stiklo tipo infiltracija, retikuliniai pokyčiai, bronhektazės, atelektazės, trachėjos ar bronchų sienelės sustorėjimas ir spindžio sumažėjimas. Rečiau kiti pažeidimai – pneumotoraksas, skystis pleuros ertmėje, tarpuplaučio limfadenopatija. Židiniai nustatomi apie pusę pacientų sergančių GPA, dažniausiai dauginiai, lokalizuoti bilateraliai ir išsidėstę atsitiktinai. Dariniams būdinga nekrozė ir kavitacija, neretai stebimas ir aureolės vaizdas. Židiniai skirstomi į mazgelius (angl. *nodules*, jų dydis < 30mm) ir mases (angl. *masses*, jų dydis > 30mm). GPA būdingi židiniai įvairaus dydžio, bet dažniausiai varijuoja tarp 20-40 mm (14).

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) taip pat gali būti reikšmingu tyrimu, esant širdies, centrinės nervų sistemos, akių pažeidimams ir audiniams, esantiems aplink šias struktūras. Širdies ir centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimai, iš šios grupės, pasireiškia rečiau už akių pažeidimus. Akių pažeidimai per visą ligos eigą stebimi daugiau nei pusei pacientų (37). Dažniausia klinikinė išraiška – episkleritas ir MRT diagnostikai reikšmės neturi, bet MRT geriausias metodas įvertinti minkštiesiems audiniams. Orbitalinei granuliomai būdingas hipointensyvumas T2 sekoje (47). CNS pažeidimams įvertinti MRT kombinacijoje su MRT angiografija. Dažniausia CNS patologija stebima atlikus MRT – kietojo smegenų dangalo lokalūs sustorėjimai. MRT angiografija padeda įvertinti kraujagyslių pažeidimus – stenozę, galimas aneurizmas. Tyrimas tinkamas įvertinti ne tik širdies morfologijai, bet ir funkicinei būklei. Dažniausiai stebimas pažeidimas – aortos sienelės sustorėjimas. Neretai, įvertinus minkštąsias struktūras, duomenys derinami su KT radiniais ir atvirkščiai (37).

7.8.6. Bronchoskopija

Bronchoskopijos indikacijos: kvėpavimo takų pažeidimo simptomai, patologiniai plaučių funkciniai mėginiai, patologiniai apatinių kvėpavimo takų radiniai radiologiniuose tyrimuose. Bronchoskopijos metu, ne tik vizualizuojami kvėpavimo takai, bet kartu galima paimti mėginius histologiniams ir mikrobiologiniams tyrimams. Dažniausia indikacija atlikti bronchoalveolinį lavažą (BAL) yra difuzinis alveolinis kraujavimas (angl. *diffuse alveolar hemorrhage (DAH)*). BAL kriterijai DAH patvirtinimui: makroskopiškai hemoraginis skystis, citologiniame tyrime daugiau kaip 20% sinderofagų. Bronchoskopijos metu aptinkami gleivinės pokyčiai, centrinių kvėpavimo takų obstrukcija. Procedūros metu, galima atlikti endobronchinę biopsiją iš vizualizuotų židinių. Dažniausiai stebimi pokyčiai: gleivinės uždegimas ir kraujavimas, gleivinės išopėjimai, dariniai, stenozės. Taigi, bronchoskopija yra ne tik diagnostinė, bet gali būti ir gydomoji procedūra (48).

Šiuo metu prieita išvados, kad GPA yra klinikinė diagnozė. Nei biopsija, nei kiti diagnostiniai tyrimai savaime nėra patvirtinantys ar paneigiantys AAV diagnozės. Kiekvienas tyrimas turi savo apribojimų ir didžiausia diagnostinė vertė užtikrinama, atsižvelgiant į visus atliktus tyrimus ir klinikinę išraišką. ANCA kol kas išlieka patikimiausiu GPA serologiniu žymeniu, tačiau, atsižvelgiant į tai, kad daliai pacientų sergančių GPA ANCA titras būna neigiamas, taip pat į tai, kad šio žymens jautrumas ir specifiskumas nėra pakankamos diagnostinės vertės, siekiama atrasti naujų žymenų, ar metodų, kurie būtų labiau tinkami ir ankstyvajai diagnostikai. Vienas iš svarbiausių tikslų – užtikrinti kuo ankstyvesnę ligos diagnostiką ir nedelsiant pradėti gydymą, taip stabdant ligos progresavimą ir išvengiant komplikacijų (2,7).

7.8.7. Eksperimentiniai tyrimai

Kol kas į diagnostinius algoritmus neįtrauktas, tačiau aktyviai tiriamas žymuo – PTX3. PTX3 yra ūmios fazės baltymas, kuris aktyviai gaminasi ir yra išskiriamas uždegimo metu. Vykdomi tyrimai siekiant išsiaiškinti šio baltymo vaidmenį ne tik vaskulitų patogenezėje (pvz.: ir sepsio, ir aterosklerozės ir kt.) (11,49,50). PTX3 lokalizuojasi neutrofilų granulėse. GPA atveju, susidaro ANCA prieš neutrofilų granulių turinį. Ramirez *et al.* (2019) atliktame tyrime, kuriame buvo tirti 150 AAV sergančių asmenų kraujo serumai, anti-PTX3 antikūniai buvo rasti 40% pacientų (51). Aktyvios ligos metu, kaip anti-MPO ar anti-PR3, taip ir anti-PTX3 titras stebėtas didesnis, negu pacientų remisijoje. Anti-PTX3 netiesioginės imunofluorescencijos metu būdingas atipinis švytėjimas. Taip pat, pusei pacientų, kurie buvo anti-MPO ir anti-PR3 neigiami, buvo aptikti reikšmingi anti-PTX3 titrai (11). Dar vienas žymuo, kurio diagnostinė reikšmė tiriama yra anti-LAMP2 (antikūniai prieš su lizosomomis asocijuotą baltymą 2 (angl. *lysosome associated membrane protein-2*)). Pastebėta, kad anti-LAMP2 antikūnai aptinkami AAV pacientams (52). Visgi, dėl sąlygiškai mažos tiriamųjų imties, neprieita tvirtų išvadų, dėl šių žymens klinikinės reikšmės.

7.9. Diferencinė diagnostika.

GPA heterogeniškai pasireiškianti liga, turinti platų spektrą simptomų, taigi ir diferencinė diagnostika gali apimti platų spektrą ligų (žr. 8 priedą). GPA diagnostika remiasi klinikine išraiška, radiologiniais ir laboratoriniais tyrimais. Priklausomai nuo klinikinės išraiškos, patologinių radinių tyrimuose, skiriasi diferencijuojamų ligų spektras. Kai kurioms ligoms, kurios nėra klasifikuojamos kaip autoimuninės, irgi būdingas teigiamas ANCA titras. Pavyzdžiui, infekciniam endokarditui ar tuberkuliozei. Sergamumas infekciniu endokarditu beveik 10 kartų didesnis nei sergamumas GPA. Infekcinio endokardito atvejais net 18-43% pacientų aptinkamas reikšmingas padidėjęs ANCA titras, dažniau, kai sukėlėjas būna gramteigiamas. 79% atvejų ANCA būdingas citoplazminis švytėjimas arba anti-PR3 antikūniai (53). Lietuvoje 2023 m. fiksuota 611 naujų tuberkuliozės atvejų, sergamumas – 21,3 atvejo 100 tūkst. gyventojų, taigi, visuomenėje labiau paplitusi liga už GPA. Iki 44% pacientų, sergančių tuberkulioze, aptinkami teigiami ANCA. Be teigiamų antikūnių, gali būti ir panaši klinikinė išraiška. Tiek GPA, tiek tuberkuliozei būdingi bendrieji simptomai (silpnumas, karščiavimas ir kita), apatinių kvėpavimo takų pažeidimas ir panašūs radiniai radiologiniuose tyrimuose. Šių ligų diferenciacijai naudingi radiologiniai, histologiniai, mikrobiologiniai ir serologiniai tyrimai (54). Ne GPA diferencijuojama nuo kitų AAV, pagrindiniai požymiai palyginti 8 lentelėje (žr. 8 lentelę) (11).

4 lentelė.

Požymis	GPA	MPA	EGPA
ANCA tipas(2)	PR3-ANCA dažniausiai	MPO-ANCA dažniausiai	MPO-ANCA (40%)
Histologiniai pakitimai(43,46)	Nekrotizuojantis granuliozinis uždegimas, vaskulitas	Vaskulitas	Granuliozinis uždegimas, eozinofilinis vaskulitas
Konstituciniai simptomai	70-100% pacientų	55-80% pacientų	30-50% pacientų
Granuliozės	Būdingos	Nebūdingos	Būdingos
Plaučių pažeidimai	Židiniai, kavitacijos, difuzinis alveolinis kraujavimas, bronchų stenozė, subglotinė stenozė	Difuzinis alveolinis kraujavimas	Infiltratai, astma, skystis pleuros ertmėje
Inkstų pažeidimas(39)	Greitai progresuojantis glomerulonefritas	Greitai progresuojantis glomerulonefritas	Retai
Ausų, nosies ir gerklės (angl.ENT) pažeidimai	Dažnai, 50-95% pacientų. Sinusitas, nosies balno deformacija, pertvaros perforacija, vidurinės ausies uždegimas	Retai, 2-30 % pacientų. Nespecifiniai simptomai.	Dažnai, 50% pacientų. Alerginis rinitas, sinusų polipozė.
Eozinofilija	Nebūdinga	Nebūdinga	Būdinga
Širdies pažeidimas(7,11,17)	Retai, tikimybė didėja progresuojant ligai	Retai	Būdinga (miokarditas, perikarditas)
Odos pažeidimas(40)	Purpura, nekrozės	Purpura	Purpura, mazgeliai
Nervų pažeidimas(11,37)	Mononeuritas multiplex	Mononeuritas multiplex	Dažnas (periferinė neuropatija)

Lentelėje pateikiama su ANCA susijusių vaskulitų diferencinė diagnostika, atsižvelgiant į reikšmingiausius skirtumus. Lentelė adaptuota pagal Potentia-Policewicz et Fijolek (2024) (11)

7.10. Gydymas

GPA gydymas yra kompleksinis, išskiriami du pagrindiniai gydymo tikslai – remisijos indukcija ir remisijos palaikymas. Kiti, irgi svarbūs, terapiniai tikslai yra siekis išvengti komplikacijų, susijusių su liga, ir su vaistų šalutiniais poveikiais, taip pat siekiama, kiek įmanoma, užtikrinti gyvenimo kokybę. Komplikacijos yra itin svarbus aspektas išskirtas atskirai, nes tokios komplikacijos, kaip subglotinė stenozė, nepriklauso nuo ligos sisteminio aktyvumo. Naujausiose gairėse minimi ir tikslai, susiję ne tik su paciento sveikatos būkle, bet ir su socialine gerove – siekis išsaugoti socialinę paciento integraciją. Dėl GPA ligos heterogeniškumo, yra poreikis skirtingų sričių specialistų

bendradarbiavimo, taigi GPA turėtų būti gydoma specialiuose centruose (2).

Kertinė GPA patogenezės dalis – autoantikūnai ir nenormalus imuninės sistemos aktyvavimas. Atsiradus imunosupresinei terapijai ir jai tobulėjant, GPA mirštamumas ženkliai sumažėjo. GPA gydyme gali būti naudojami skirtingi medikamentai ir skirtingos tų pačių vaistų dozės. Pagal EULAR 2022 metų rekomendacijas, siekiant paskirti tinkamą gydymą, privalu įvertinti, ar liga pavojinga organams ir gyvybei, ar ne. Klinikinė prezentacija turi būti vertinama individualiai, nes ta pati patologija gali būti ir pavojinga, ir nepavojinga, priklausomai nuo lokalizacijos, pažeidimų masto, paciento būklės ar kitų faktorių. EULAR pateikia galimą klasifikaciją su pavyzdžiais (žr. 9 lentelę) (2).

5 lentelė.

Organams ar gyvybei pavojinga liga	Organams ar gyvybei nepavojinga liga
Glomerulonefritas	Nosies ir prienosinių ančių pažeidimas be kaulo erozijos, kremzlės kolapso, uoslės sutrikimo ar kurtumo
Plaučių hemoragija	Odos pažeidimas be išopėjimo
Meninginio dangalo pažeidimas	Griaučių skersaruožių raumenų miozitas
CNS pažeidimas	Nekavituojantys plaučių mazgeliai (angl. <i>Non-cavitating pulmonary nodules</i>)
Retroorbitalinis pažeidimas	Episkleritas
Širdies pažeidimas	
Mezenterinis pažeidimas	
Mononeuritis multiplex	

Lentelėje pateikiamos pavyzdinės gyvybei ar organams pavojingos ir nepavojingos būklės, pagal EULAR 2022 metų išleistas gaires (2).

Gydymo indukcijai rekomenduojami gliukokortikoidai. Dozė 50-75 mg prednizolono per parą, priklausomai nuo svorio (žr. 10 lentelę), per 4-5 mėnesius rekomenduojama pasiekti paros dozę – 5mg prednizolono. Indukcijai gali būti naudojamas metilprednizolonas *i/v*, kumuliacinė dozė 1-3 g. 1-3 parą. (2). Gliukokortikoidų dozė nėra griežtai apibrėžta – literatūros šaltiniuose rekomenduojamos ir kitokios dozės, pavyzdžiui, 1mg/kg per parą (55). Pagnoux *et al.* (2016) atliktas tyrimas, kuris palygino pacientų, vyresnių nei 65 metai, AAV gydymą naudojant skirtingus protokolus. Eksperimentinis gydymas – GKKS 9 mėnesių terapija ir 6 ciklofosfamido boliusai IV kas 2-3 savaites. Kontrolinės grupės gydymas 26 mėn. GKKS su ciklofosfamido 500 mg/m² boliusais IV. Tyrimo rezultatas – remisija buvo pasiekta taip pat dažnai ir su mažesnėmis vaistų dozėmis, eksperimentinio gydymo

grupei pasireiškė mažiau šalutinių poveikių. Gliukokortikoidų ir kitų vaistų, naudojamų GPA gydyme, dozavimo iššūkis – suderinti gydymo efektyvumą su siekiu išvengti šalutinių poveikių (56).

6 lentelė.

Savaitės	Kūno svoris (kg) <50	Kūno svoris (kg) 50–75	Kūno svoris (kg) >75
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
15–18	5	5	7,5
19–52	5	5	5

Lentelėje pateikiama gliukokortikoidų dozavimo schema (mg, prednizolono ekvivalentu), priklausomai nuo kūno svorio ir gydymo savaitės.

Pagal EULAR 2022 m. rekomendacijas, organams ar gyvybei pavojingai GPA formai kombinacijoje su gliukokortikoidais rekomenduojamas rituksimabas arba ciklofosfamidą (2). Rituksimabas – naujesnis vaistas, GPA gydymui gliukokortikoidų ir ciklofosfamido kombinacija buvo naudojama dešimtmečius. Ciklofosfamido specifiniai šalutiniai poveikiai – šlapimo takams, gonadoms (57). Tiek rituksimabas, tiek ciklofosfamidą naudojami ne tik AAV gydymui ir atliktas ne vienas tyrimas, siekiant nustatyti, ar rituksimabas turi ne blogesnę poveikį už ciklofosfamidą (angl. *non-inferiority*) (58,59). GPA gydyme rituksimabas efektyvesnis refrakterinei ar relapstujančiai GPA, taip pat rekomenduojamas pacientams, siekiantiems išsaugoti vaisingumą. Skiriant rituksimabą, rekomenduojama sekti imunoglobulinų koncentraciją prieš kiekvieną terapinę dozę, siekiant išvengti antrinio imunodeficito. Pacientams, gydomiems rituksimabu, ciklofosfamidu ir didelėmis gliukokortikoidų dozėmis, rekomenduojama profilaktinė antibiotikoterapija trimetoprimu su sulfametoksazoliu (2).

Organams ir gyvybei nepavojingai formai kombinacijoje su gliukokortikoidais rekomenduojamas rituksimabas, arba alternatyvos: mikofenolato mofetilis ar metotreksatas (žr. 6

priedą). Mikofenolato mofetilį rekomenduojama skirti, kai rituksimabas ar ciklofosfamidą netoleruojamas(2). Lyginant šio vaisto efektyvumą, indukuojant remisiją, su ciklofosfamidu, ciklofosfamido pranašumas nepastebėtas. Visgi nustatyta, kad pacientams, gydytiems mikofenolato mofetiliu, dažnesni ligos atkryčiai ir išgyvenamumas mažesnis(60,61). Metotreksatą, lyginant su ciklofosfamidu, remisijos indukcijai, efektyvumo skirtumų nepastebėta, tačiau fiksuoti dažnesni ligos atkryčiai (16).

Avakopanas gali būti naudojamas remisijos indukcijai vietoje gliukokortikoidų, jeigu jų vengiama (pavyzdžiui, dėl šalutinio poveikio). Avakopanas gali būti labiau tinkamas pacientams su aktyviu glomerulonefritu (2). *Jayne et al.* (2021) atliktame tyrime nustatyta, kad po 52 sav. kombinuoto gydymo su avakopanu, pasiekiamą remisiją, palyginus, dažniau, nei gydymo kombinacijoje su gliukokortikoidais (62). Visgi, trūksta duomenų apie ilgalaikį medikamento vartojimą (> 12 mėn.) (2).

Terapinė plazmaferezė (angl. *therapeutic plasma exchange (PLEX)*) rekomenduoja indukcijai, esant aktyviam glomerulonefritui ir serumo kreatininui > 300 μmol/l, tačiau procedūra neefektyvi gydant alveolinį kraujavimą (2). Literatūros duomenys ir rekomendacijos skiriasi. Terapinės plazmaferezės pagrindas - cirkuliuojančių ANCA pašalinimas (63). *Walsh et al.* (2011) atlikto tyrimo duomenimis, plazmaferezė rekomenduojama pacientams, su kraujavimu į alveoles, taip pat, pažymėta, kad procedūra saugi ir gerai toleruojama (64). Kito tyrimo duomenys – plazmaferezės atitolina GPA pacientų poreikį dializei. Visgi, šių tyrimų ribotumas – sąlygiškai nedidelė pacientų imtis. 2022 m. publikuotoje sisteminėje analizėje išnagrinėtas plazmaferezės taikymas GPA gydyme. Plazmaferezė sumažina dializių poreikį 12 mėnesių laikotarpyje, tačiau didina infekcijų riziką ir neturi įtakos išgyvenamumui (65). Nors ANCA kartinė GPA patogenezės dalis, tačiau plazmaferezė nėra rutiniškai nei atliekama, nei rekomenduojama, išskyrus kriterijus, paminėtus aukščiau – svarstyтина (66). EULAR 2022 m. rekomendacijos pagrįstos apibendrinant anksčiau atliktų tyrimų duomenis (2).

7.11. Ligos prognozė ir aktyvumo stebėjimas

Prognozei ir ligos aktyvumui stebėti yra sukurtos dvi skalės FFS (angl. *Five Factor Score*) ir BVAS (angl. *Birmingham vasculitis activity score*). FFS supaprastinta balų skaičiuoklė, skirta ligos prognozei. BVAS, pagal kriterijų skaičių, sudėtingesnė ir skirta ligos aktyvumui nustatyti. FFS naudojama įvertinus simptomus diagnozuojant ligą, o BVAS skalė tinkama labiau periodiniam ligos aktyvumui vertinti (18).

Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) – plačiai paplitęs, validuotas įrankis skirtas įvertinti

vaskulito aktyvumui. BVAS įrankis sukurtas 1994 m., atnaujintas 1997 m. ir paskutinė versija išleista 2003 m. Atsižvelgiant į kriterijus, įvertinamos klinikinės apraiškos, kurios yra suskirstytos į 9 organų grupes. Naujausia versija atsižvelgia į 56 punktus. Maksimalus balų skaičius susumavus visus punktus – 63, minimalus – 0. 0 indikuoja ligos remisiją, 1 balas ir daugiau nurodo aktyvią ligą. *Solans-Laqué et al.* (2020) atliktame tyrime patvirtintos tiesioginės sąsajos tarp balų skaičiaus ir mirštamumo rodiklio (20).

Penkių faktorių balas (angl. *five factor score* (FFS)). 1996 m. sukurta balų skaičiuoklė, kuri naudojama kaip prognostinis įrankis, netaikoma GPA. 2009 m. išleista nauja versija, taikoma ir GPA. Skalė sudaryta iš 5 punktų, už kuriuos atitinkamai skiriami balai:

1. Inkstų nepakankamumas – kreatinino koncentracija $\geq 150 \mu\text{mol/l}$.
2. Amžius >65 .
3. Širdies pažaida.
4. Virškinamojo trakto pažaida.
5. Taip pat, jeigu nėra LOR (ausų, nosies, gerklės) simptomų, pridedamas dar vienas balas (angl. *absence of ear, nose and throat (ENT) manifestations*).

Nustatyta, kad pacientų, kuriems yra pasireiškusi ausų ir viršutinių kvėpavimo takų simptomatika, prognozė yra palankesnė, nepriklausomai nuo kitų simptomų. Balų interpretacija: 0 balų – mirštamumas 9% per 5 metus, 1 balas – mirštamumas 21% per 5 metus, 2 ir daugiau balų – mirštamumas 40% per 5 metus. Kadangi skalei daugiau nei dešimtmetis, kriterijai neatsižvelgia į ANCA. *Laque et al.* (2020) atliktame tyrime, pacientų imtis 550, įvertintas skalės tikslumas (18). Tyrėjų surinkti mirštamumo rodikliai, per 5 metus: 0 balų – 5%, 1 balas – 7,6%, 2 ir daugiau – 35%. Pagal šį tyrimą, FFS prognozės geresnės, visgi mirštamumo rodikliai skiriasi. Šio įrankio esminis trūkumas – rodiklis nėra dinaminis, neatsižvelgiama į ligos eigą. Taip pat, į FFS diagnostikos kriterijus nėra įtrauktas difuzinis alveolinis kraujavimas. Nors tai gali būti sudėtinga ir gyvybei pavojinga būklė, tačiau reikšmė išgyvenamumui abejotina.

Atkryčių rizikai įvertinti naudojama FRS skalė (angl. *French vasculitis study group relapse score*) (67). FRS skalė sudaryta iš 3 punktų:

1. Amžius ≤ 75
2. Teigiami PR3-ANCA
3. eGFR (CKD-EPI) $> 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

Už kiekvieną punktą skiriami balai ir vertinama atkryčio rizika per 3 bei 5 metus po diagnozės nustatymo. Surinkus 1 balą rizika atitinkamai yra 39,7% ir 46,4%. Surinkus 2 balus rizika atitinkamai yra 31,8 % ir 56,1%. Surinkus 3 balus rizika atitinkamai yra 60,0% ir 76,4%. Atkryčio rizikos įvertinimas – itin svarbi gydymo dalis. Vienas iš gydymo tikslų yra pasiekti ilgalaikę remisiją, taigi, esant aukštai atkryčio rizikai, svarbu tinkama gydymo trukmė (67).

8. Diskusija

Aprašytame klinikiname atvejuje 26 metų pacientei diagnozuota granulimatozė su poliangitu. Šis klinikinis atvejis iliustruoja diagnostikos ir gydymo iššūkius. Pacientė ne kartą hospitalizuota dėl infekcinių komplikacijų ir centrinių kvėpavimo takų stenozės. Remiantis literatūros duomenimis pastebėta, kad subglotinė ar bronchų stenozė pasireiškia ne tipiniam GPA pacientui. GPA sergamumas didžiausias apie 50 gyvenimo metus ir nėra ryškių skirtumų tarp lyčių. Subglotinė ar bronchų stenozė, sergant GPA, dažniausiai pasireiškia moterimis iki 30 metų amžiaus (38). Taip pat, rizika pastebėta didesnė vaikams – vaikų populiacijoje GPA dažniau serga mergaitės (19).

Ligonė, prieš diagnozuojant vaskulitą, ne kartą gydyta dėl otito. Ausų pažeidimai – nėra tipinė, bet, sąlygiškai dažna granulimatozės su poliangitu klinikinė išraiška (35). Po kelių mėnesių, pacientei pasireiškė bendrieji negalavimo simptomai, produktyvus kosulys. Literatūros duomenimis, konstituciniai ir apatinių kvėpavimo takų pažeidimų simptomai pasireiškia beveik visiems pacientams. Atliktuose radiologiniuose tyrimuose, nustatyti pokyčiai, būdingi pneumonijai, tačiau nustatyti ir kiti pakitimai. Literatūros duomenimis, pacientės pakitimai atitinka tipinius plaučių pakitimus GPA atveju – židiniai dauginiai, lokalizuoti bilateraliai ir išsidėstę atsitiktinai (20). Kaip ir būdinga tipinei manifestacijai – pacientei, hospitalizavus pirmą kartą, nustatyti žymūs uždegiminiai rodikliai (7). Diagnozuojant ligą, pacientei buvo atliktos viršutinių kvėpavimo takų, apatinių kvėpavimo takų ir inkstų biopsijos. Atlikus imunologinius tyrimus, nustatyti c-ANCA prieš PR3. Literatūros duomenimis, citoplazminis ANCA švytėjimas ar antikūnai, nukreipti prieš PR3, nustatomi 90% GPA sergančių pacientų (11). Diferencinei diagnostikai ir kvėpavimo takų būklės įvertinimui, o vėliau ir gydymui, atliktos bronchoskopijos, aspirato ir BAL tyrimai. Hospitalizavus pirmą kartą, nustatytas granulimatinis kvėpavimo takų pažeidimas, kliniškai reikšmingų kvėpavimo takų patogenų neaptikta. Remiantis atliktų tyrimų duomenimis, atmesta galima tuberkuliozės diagnozė. Atsižvelgiant į histologinio tyrimo atsakymus, ne vienos lokalizacijos biopsija savaime nepatvirtino GPA diagnozės, patologiniai pakitimai derinti su klinika ir kitų tyrimų duomenimis. Nagrinėtu atveju, informatyviausia, priešingai

nei literatūros duomenimis – viršutinių kvėpavimo takų biopsija. Literatūroje taip pat pabrėžiama, kad biopsijos ne visada būna informatyvios ir didžiausią diagnostinę vertę turi inkstų biopsiją (43,46).

Aprašytame atvejuje pacientės skundai, hospitalizuojant pakartotinai, dažniausiai buvo produktyvus kosulys ir dusulys – dominavo apatinių kvėpavimo takų klinika ir GPA progresija. Kvėpavimo nepakankamumas pagal eigą gali būti ūminis arba lėtinis. GPA pacientams gali pasireikšti tiek ūminis, tiek lėtinis kvėpavimo nepakankamumas, sąlygotas centrinių kvėpavimo takų stenozės (68). Aprašytai pacientei gydymo metu fiksuoti ūminio, tiek lėtinio kvėpavimo nepakankamumo epizodai.

Kvėpavimo takų stenozėi būdingi atkryčiai, daugiau nei pusei pacientų stenozė kartojasi ir nėra susijusi su sisteminiu GPA aktyvumu. Lokalizacija skirtinga (nuo gerklų iki bronchų), bet subglotinei stenozėi priklauso didžioji dalis atvejų (apie 80%). GPA sąlygoja audinių, esančių apie balso plyšį, uždegimą, remodeliaciją ir fibrozę. Galimos kvėpavimo takų stenozės gydymo galimybės GPA atveju: balioninė dilatacija ar bužavimas, rezekcija lazeriu, krioterapija, koaguliacija argono plazma, vietinė medikamentų aplikacija, stentavimas, didesnės apimties chirurginės intervencijos. Gydymo galimybių yra ne viena, visgi, teikiamas prioritetas medikamentinėms ir mažiau invazyvioms priemonėms ar metodams. Dilatacija balionu ir bužavimas yra panašios mechaninės procedūros, tačiau po dilatacijos balionu stebima mažesnė kraujavimo rizika (69). Vietiškai naudojami medikamentai: mitomicinas-C, GKKS, alemtuzumabas. Medikamentai derinami su dilatacija ar bužavimu tos pačios procedūros metu. Kvėpavimo takų stenozė yra linkusi atsikartoti, todėl procedūros atliekamos pakartotinai. Pacientės atveju, intervencijos ir buvo atliekamos pakartotinai. Remiantis nagrinėtos literatūros šaltiniais, stentavimas, nepriklausomai nuo stento tipo, GPA atveju nėra rekomenduojamas, dėl uždegiminio atsako į stentą (68). Gydymas individualizuojamas kiekvienu atveju, pacientei buvo taikomas kvėpavimo takų stentavimas ir pasiektas patenkinamas terapinis rezultatas. Didesnio masto chirurginės operacijos nėra dažnai taikomos, nes dėl sisteminio gydymo imunosupresiniais būdingas prastas gijimas ir didelė komplikacijų rizika. Pirmo pasirinkimo – endoskopinės procedūros. Tracheostomos rezervinė priemonė, kurios siekiama išvengti (38,69).

Šis klinikinis atvejis iliustruoja ir GPA imunosupresinio gydymo iššūkius. Sudėtinga suderinti gydymo efektyvumą su siekiu išvengti gydymo komplikacijų. Vienas pagrindinių iššūkių – infekcijų prevencija. Pacientė ne kartą hospitalizuota dėl infekcinių komplikacijų. Sukėlėjai: ir bakterijos, ir virusai, ir grybeliniai patogenai. Gydant infekcijas, nutraukiamas ar atidedamas agresyvus imunosupresinis gydymas. Atidėtas gydymas nestabdo ligos atsinaujinimo ar progresavimo. Dar vienas

iššūkis, prieš skiriant imunosupresinį gydymą, pacientės atveju ciklofosfamidų ar rituksimabu – privalu paneigti galimą infekcinį procesą. Aspirato ar BAL tyrimai – jautrūs ir informatyvūs, diagnozuojant apatinių kvėpavimo takų infekcijas, tačiau tyrimų atsakymai nėra gaunami iš karto. Taigi, laukiant tyrimų atsakymų, prailgėja laikas, kai pacientui neskiriamas visas gydymas. Imunosupresinis gydymas, didina infekcijų riziką, todėl gydymo eigoje, infekcinių komplikacijų rizika didėja. Infekcijų profilaktikai skiriami vaistai, pagal rekomendacijas – TMP/SMX (2,7). TMP/SMX nepadengia viso galimų patogenų spektro, pacientei buvo nustatyti ir grybeliniai patogenai, profilaktikai skirtas papildomai vorikonazolas.

Atvejis iliustruoja ir skirtingų specialistų bendradarbiavimo svarbą. Multidisciplininis požiūris svarbus tiek gydant ligą ir komplikacijas, tiek siekiant sutrumpinti laiką iki diagnozės nustatymo (35). Konsiliumo sprendimais buvo numatoma pacientės tolesnė gydymo taktika. Taip pat, svarbu ir skirtingų specialistų vaidmuo, vertinant organų pakitimų dinamiką. Gydymo efektyvumas vertintas atsižvelgiant į apžiūros duomenis, radiologinius tyrimus, pacientės skundus ir kitus tyrimus. Šiame klinikiname atvejuje, itin svarbią diagnostinę (kartu stebint ir dinamiką) ir gydomąją vertę turi bronchoskopija. Atliekant rigidinę ar fibrobronchoskopiją buvo vertinama kvėpavimo takų gleivinė, stenoze, atliekamos gydomosios procedūros (bužavimas, dilatacija, stentavimas). Literatūroje aprašomi ir metodai, kai bronchoskopijos metu naudojami vietiniai medikamentai (38,69,70). Šios pacientės gydyme, vietinės injekcijos, paviršinės vaistų aplikacijos naudojamos nebuvo. Literatūroje pažymimas šių metodų efektyvumas, vietiškai stabdant pakitimų progresiją. Visgi, pacientei tik pavieniais atvejais buvo atliekamos pakartotinės rekanalizacijos toje pačioje lokalizacijoje. Šis atvejis išskirtinis ir tuo, kad dominavo ne subglotinės stenozės, o bronchų stenozės sukelta klinika. Bronchų stenozė GPA pacientams pasireiškia apie 4 kartus rečiau nei subglotinė stenozė (48). Subglotinio regiono pakitimai stebėti, tačiau ilgą laiką buvo be neigiamos dinamikos, o bronchų stenozės progresavo ir atsinaujino. Pacientei itin svarbią terapinę reikšmę turėjo ne tik mechaninis spindžio plėtimas, bet ir sanacinės procedūros – tiršto sekreto atsiurbimas, po kurių pagerinta ventiliacija (71). Trumpuoju periodu stebėtas reikšmingas pagerėjimas, nors pagerėjimui įtakos turi visos procedūros, atliktos bronchoskopijos metu. Visgi, sekreto kaupimasis, bronhektazių progresavimas (kaupiantis sekretui) – aktyvus procesas, net ir tos pačios hospitalizacijos metu sanacijos atliktos pakartotiniai.

Pacientei gydymui buvo naudojami skirtingi medikamentai imunosupresinei terapijai. Remiantis EULAR 2022 m. rekomendacijomis, pacientės manifestacijos klinika, galėtų būti klasifikuojama kaip gyvybei ar organams pavojinga forma. Šlapimo tyrime – mikrohematurija,

epizodiškai baltymo pėdsakai, laboratoriniuose tyrimuose – kreatinino didėjimas ir GFG mažėjimas iki 35 (ml/min/1.73 m² pagal CKD-EPI). Tokiu atveju, pagal rekomendacijas galėtų būti skiriamas gydymas GKKS kombinacijoje su rituksimabu remisijos indukcijai. Skyrus gydymą rituksimabu, pacientės būklė ženkliai pagerėjo, pasiekta ligos remisija. Nepaisant gairių, GPA pacientai – heterogeninė grupė, todėl sudėtinga išleisti rekomendacijas, kurios būtų tinkamos visiems pacientams. Pacientei nebuvo nei taikytos, nei svarstytos plazmaferzės. Literatūros duomenimis, jos gali būti naudojamos, tačiau pacientė neatitiko rekomendacinių kriterijų (2).

Terapinėms išeitims svarbus ir paciento įsitraukimas į gydymą (2,7). Nagrinėtu atveju, pacientė buvo supažindinta su galima ligos eiga, numatytu gydymu ir galimomis komplikacijomis. Atsinaujinus simptomams ar būklei pablogėjus, pacientė kreipdavosi į gydymo įstaigas. Pakartotinių hospitalizacijų metu buvo taikomas ar koreguojamas reikiamas gydymas.

9. Išvados

Granulimatozei su poliangitu būdingi lokalūs (dažniausiai viršutinių, apatinių kvėpavimo takų) ir sisteminiai (silpnumas, karščiavimas) simptomai. Dėl plataus simptomų spektro, skirtingos klinikinės eigos ir mažo sergamumo sudėtinga ankstyva diagnostika, svarbus skirtingų sričių specialistų bendradarbiavimas. Diagnozuojant ligą derinami laboratorinių, instrumentinių, histologinių tyrimų duomenys, visgi, granulimatozė su poliangitu – klinikinė diagnozė. Ne retai ligai būdingi atkryčiai ir progresavimas, todėl itin svarbu nuolat stebėti pacientą ir esant poreikiui koreguoti gydymą. Siekiant efektyviai stabdyti ligos progresavimą itin reikšmingas paciento budrumas, todėl svarbi pacientų edukacija, kad ligonis atpažintų simptomus ir kreiptųsi į gydymo įstaigą. Bronchų stenoze yra sąlygiškai reta, bet sunki granulimatozės su poliangitu komplikacija, kuri reikalauja tiek endoskopinio, tiek sisteminio gydymo.

10. Literatūros sąrašas

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1–11.
2. 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*. 2024 Jan 1;83(1):30–47.
3. Jennette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Oct;17(5):603–6.
4. Berti A, Dejaco C. Update on the epidemiology, risk factors, and outcomes of systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr;32(2):271–94.
5. Matteson EL. History of vasculitis: The life and work of Adolf Kussmaul. *Cleve Clin J Med*. 2012 Nov;79(11 suppl 3):S54–6.
6. Mercado U. Wegener's granulomatosis: the man behind the eponym. *Cleve Clin J Med*. 1994 Nov 1;61(6):428–30.
7. Terrier B, Darbon R, Durel CA, Hachulla E, Karras A, Maillard H, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Dec 29;15(Suppl 2):351.
8. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of Systemic Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):187–92.
9. Banerjee P, Jain A, Kumar U, Senapati S. Epidemiology and genetics of granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Int*. 2021 Dec;41(12):2069–89.
10. Panupattanapong S, Stwalley DL, White AJ, Olsen MA, French AR, Hartman ME. Epidemiology and Outcomes of Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) in Pediatric and Working-age Adults Populations in the United States: Analysis of a Large National Claims Database. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2018 Dec;70(12):2067–76.
11. Potentas-Policewicz M, Fijolek J. Granulomatosis with polyangiitis: clinical characteristics and updates in diagnosis. *Front Med [Internet]*. 2024 Aug 27 [cited 2025 Feb 20];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1369233/full>
12. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):414–9.
13. Berglin E, Mohammad AJ, Dahlqvist J, Johansson L, Eriksson C, Sjöwall J, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies predate symptom onset of ANCA-associated vasculitis. A case-control study. *J Autoimmun*. 2021 Feb 1;117:102579.
14. Guneyli S, Ceylan N, Bayraktaroglu S, Gucenmez S, Aksu K, Kocacelebi K, et al. Imaging findings of pulmonary granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): lesions

- invading the pulmonary fissure, pleura or diaphragm mimicking malignancy. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Nov;128(21–22):809–15.
15. Land J, Abdulahad WH, Sanders JSF, Stegeman CA, Heeringa P, Rutgers A. Regulatory and effector B cell cytokine production in patients with relapsing granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther.* 2016 Apr 4;18(1):84.
 16. Faurschou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Höglund P, et al. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012 Oct;64(10):3472–7.
 17. Borowiec A, Rosinska M, Kowalik I, Rybski S, Chwyczko T, Jankowski J, et al. Cardiac valvular involvement in granulomatosis with polyangiitis in long-term observation. *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol.* 2024 Mar;43(3):97–103.
 18. Solans-Laqué R, Rodriguez-Carballeira M, Rios-Blanco JJ, Fraile G, Sáez-Comet L, Martinez-Zapico A, et al. Comparison of the Birmingham Vasculitis Activity Score and the Five-Factor Score to Assess Survival in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Study of 550 Patients From Spain (REVAS Registry). *Arthritis Care Res.* 2020 Jul;72(7):1001–10.
 19. Costin M, Cinteza E, Croitoru A, Popescu I, Ionescu MD. Pediatric Granulomatosis With Polyangiitis: A Case Report Compared to a Case Review in the Last 10 Years. *Cureus.* 17(1):e77239.
 20. Doliner B, Rodriguez K, Montesi SB, Fu X, Sharma A, Wallace ZS. Interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis: associated factors, radiographic features and mortality. *Rheumatol Oxf Engl.* 2023 Feb 1;62(2):716–25.
 21. Csernok E, Gross WL. Current understanding of the pathogenesis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Expert Rev Clin Immunol.* 2013 Jul;9(7):641–8.
 22. Deng P, Xu A, Grin PM, Matthews K, Duffy SP, Ma H. Auto-amplification and spatial propagation of neutrophil extracellular traps. *Commun Biol.* 2024 Mar 29;7(1):1–9.
 23. Relle M, Föhr B, Fasola F, Schwarting A. Genetics and pathophysiology of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and its main autoantigen proteinase 3. *Mol Cell Probes.* 2016 Dec 1;30(6):366–73.
 24. McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V, Smith KGC. The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Semin Immunopathol.* 2014;36(4):461–78.
 25. Glasner C, van Timmeren MM, Stobernack T, Omansen TF, Raangs EC, Rossen JW, et al. Low anti-staphylococcal IgG responses in granulomatosis with polyangiitis patients despite long-term *Staphylococcus aureus* exposure. *Sci Rep.* 2015 Feb 2;5(1):8188.
 26. Wang X, Yuan W, Yang C, Wang Z, Zhang J, Xu D, et al. Emerging role of gut microbiota in autoimmune diseases. *Front Immunol [Internet].* 2024 May 3 [cited 2025 Apr 11];15. Available from:

<https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1365554/full>

27. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019 Jan;195(1):74–85.
28. Chen Y, Tang S. Gut microbiota and immune mediation: a Mendelian randomization study on granulomatosis with polyangiitis. *Front Immunol* [Internet]. 2023 Nov 28 [cited 2024 Sep 27];14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1296016/full>
29. Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Drug-Induced Glomerular Disease: Immune-Mediated Injury. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2015 Jul 7;10(7):1300–10.
30. Charn G, Sturman J, Ozbek L, Henderson S, Burns A, Hamour S, et al. Cocaine-induced granulomatosis with polyangiitis: an under-recognised condition. *Clin Med*. 2024 Apr 11;23(Suppl 6):23.
31. Cosola MD, Ambrosino M, Limongelli L, Favia G, Santarelli A, Cortelazzi R, et al. Cocaine-Induced Midline Destructive Lesions (CIMDL): A Real Challenge in Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 23;18(15):7831.
32. Al-Hussain T, Hussein MH, Conca W, Al Mana H, Akhtar M. Pathophysiology of ANCA-associated Vasculitis. *Adv Anat Pathol*. 2017 Jul;24(4):226–34.
33. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochem Biokhimiia*. 2020;85(10):1178–90.
34. London J, Dumoitier N, Lofek S, Dion J, Chaigne B, Mocek J, et al. Skewed peripheral B- and T-cell compartments in patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2021 May 1;60(5):2157–68.
35. Dirikgil E, Tas SW, Verburgh CA, Soonawala D, Hak AE, Remmelts HHF, et al. Identifying relevant determinants of in-hospital time to diagnosis for ANCA-associated vasculitis patients. *Rheumatol Adv Pract*. 2022 May 6;6(2):rkac045.
36. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri G, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016 Jun 1;29(2):151–9.
37. 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*. 2021 Nov;41(7):1973–91.
38. Almuhanha A, Almahboob A, Alhussien A, Aljurayyed R, Alammar A. Current Therapeutic Approaches to Subglottic Stenosis in Patients With GPA: A Systematic Review. *Ear Nose Throat J*. 2024 Feb 1;103(2):117–25.
39. Sinico RA, Di Toma L, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2013 Feb 1;12(4):477–82.

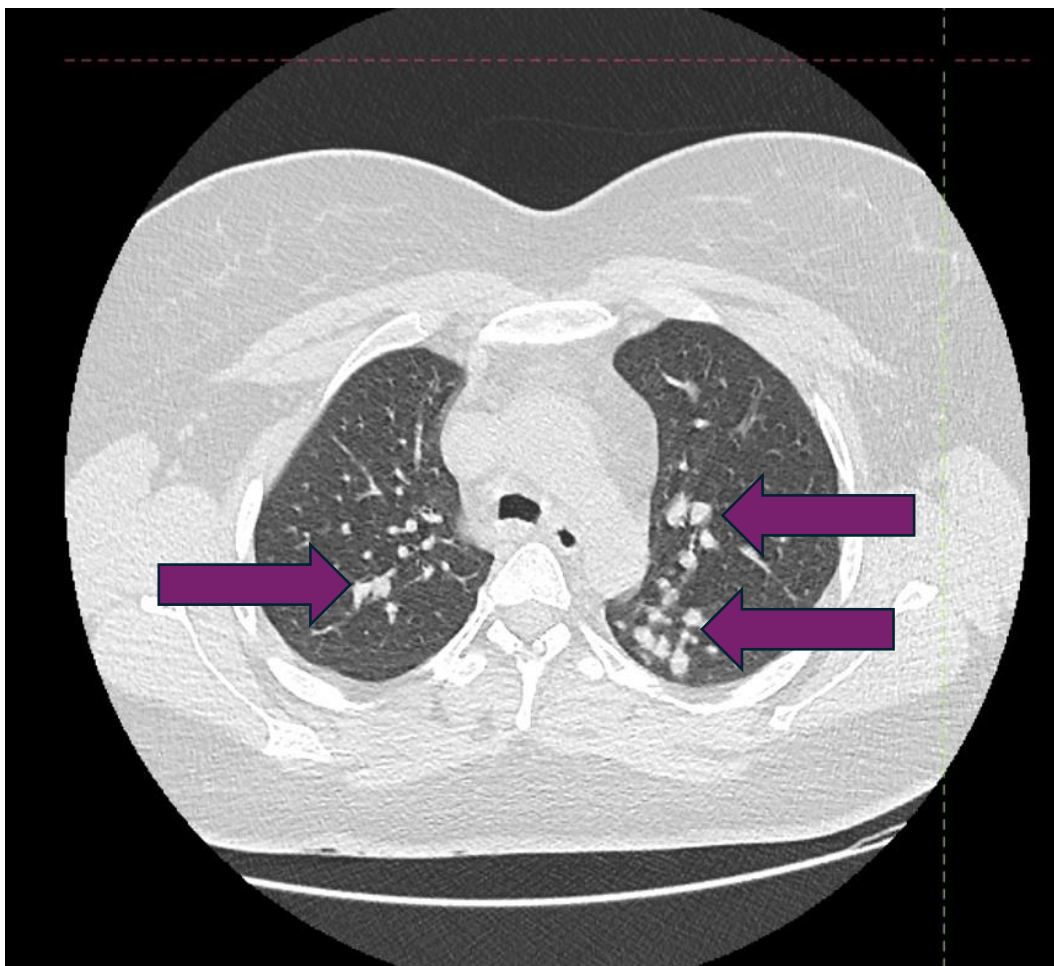
40. MONTERO-VILCHEZ T, MARTINEZ-LOPEZ A, SALVADOR-RODRIGUEZ L, DEL CARMEN RAMÍREZBARBERENA M, TERCEDOR-SANCHEZ J, MOLINA-LEYVA A, et al. Cutaneous Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Case Series Study. *Acta Derm Venereol*. 2020 May 28;100(10):5761.
41. Życińska K, Borowiec A, Zielonka TM, Rusinowicz T, Hadzik-Błaszczyk M, Cieplak M, et al. Echocardiographic Assessment in Patients with Granulomatosis with Polyangiitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1022:27–33.
42. Allam MN, Baba Ali N, Mahmoud AK, Scalia IG, Farina JM, Abbas MT, et al. Multi-Modality Imaging in Vasculitis. *Diagnostics*. 2024 Apr 18;14(8):838.
43. Flores-Suarez LF, Echeagaray H, Tona-Acedo G, Rivera-Rosales RM, Ruiz N, Castorena-Maldonado A. AB0681 Biopsy results from patients with suspected granulomatosis with polyangiitis in a decade (2005–2015). aleatorised sample analysis of clinicopathological correlation. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun 1;77:1483–4.
44. Comarmond C, Cacoub P. What is the best treatment option for granulomatosis with polyangiitis? *Int J Clin Rheumatol*. 2015 Aug;10(4):227–34.
45. Borner U, Landis BN, Banz Y, Villiger P, Ballinari P, Caversaccio M, et al. Diagnostic value of biopsies in identifying cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody-negative localized Wegener's granulomatosis presenting primarily with sinonasal disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(6):475–80.
46. Teames C, Highland J, Cox D, Elstad M, Koenig C, Smith M. The Diagnosis of Granulomatosis With Polyangiitis When Serology and Biopsies are Negative. *OTO Open*. 2024 May 15;8(2):e138.
47. Santiago YM, and Fay A. Wegener's Granulomatosis of the Orbit: A Review of Clinical Features and Updates in Diagnosis and Treatment. *Semin Ophthalmol*. 2011 Sep 1;26(4–5):349–55.
48. Villeneuve T, Prévot G, Pugnet G, Plat G, Héluain V, Faguer S, et al. Role of bronchoscopy for respiratory involvement in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *ERJ Open Res*. 2023 Sep 11;9(5):00141–2023.
49. Visconti VV, Greggi C, Fittipaldi S, Casamassima D, Tallarico M, Romano F, et al. The long pentraxin PTX3: a novel serum marker to improve the prediction of osteoporosis and osteoarthritis bone-related phenotypes. *J Orthop Surg*. 2021 Apr 30;16(1):288.
50. Zhang Y, Li X, Zhang X, Wang T, Zhang X. Progress in the study of pentraxin-3(PTX-3) as a biomarker for sepsis. *Front Med*. 2024 Jul 3;11:1398024.
51. Ramirez GA, Rovere-Querini P, Blasi M, Sartorelli S, Di Chio MC, Baldini M, et al. PTX3 Intercepts Vascular Inflammation in Systemic Immune-Mediated Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2019 May 29 [cited 2025 Apr 9];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.01135/full>
52. Kyurkchiev D, Yoneva T, Yordanova A, Kurteva E, Vasilev G, Zdravkova Y, et al. Alterations of serum levels of plasminogen, TNF- α , and IDO in granulomatosis with polyangiitis patients. *Vascular*. 2021 Dec;29(6):874–82.

53. Van Gool IC, Kers J, Bakker JA, Rotmans JI, Teng YKO, Bauer MP. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis: a case report and systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2022;41(10):2949–60.
54. Mahmood FS, Schwatz E, Kurrup S, Sharp C, Hands G, Moody A. A diagnostic dilemma: differentiating between granulomatosis with polyangiitis and tuberculosis. *Clin Med*. 2013 Aug;13(4):411–3.
55. Puéchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Joint Bone Spine*. 2020 Dec 1;87(6):572–8.
56. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, Diot E, Kyndt X, de Wazières B, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015 Apr;67(4):1117–27.
57. Dan D, Fischer R, Adler S, Förger F, Villiger PM. Cyclophosphamide: As bad as its reputation? Long-term single centre experience of cyclophosphamide side effects in the treatment of systemic autoimmune diseases. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14030.
58. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial - ScienceDirect [Internet]. [cited 2025 Mar 31]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260022003599>
59. 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*. 2010 Jul 15;363(3):221–32.
60. Kuzuya K, Morita T, Kumanogoh A. Efficacy of mycophenolate mofetil as a remission induction therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis—a meta-analysis. *RMD Open*. 2020 Apr 29;6(1):e001195.
61. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, Broekroelofs J, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission in Nonlife-Threatening Relapses of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2019 Jul 5;14(7):1021–8.
62. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):599–609.
63. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2003 Dec;42(6):1149–53.
64. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2011 Apr;57(4):566–74.

65. 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*. 2020 Feb 13;382(7):622–31.
66. Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022 Feb 25;376:e064604.
67. Samson M, Devilliers H, Thietart S, Charles P, Pagnoux C, Cohen P, et al. Score to assess the probability of relapse in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *RMD Open*. 2023 Mar 27;9(1):e002953.
68. 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*. 2014 Nov 1;140(11):1038–44.
69. Blackabey V, Gan RWC, Buglass H, Kaul V, Ward VMM. Granulomatosis with polyangiitis causing subglottic stenosis—two cases and their management. *AME Case Rep*. 2018 Apr 30;2:17.
70. Tiernan J, Shah C, McGuigan J, Elborn J. Successful Stenting in Endobronchial Wegener's Granulomatosis. *Ulster Med J*. 2006 May;75(2):155–7.
71. Inaty H, Kumar A, Das A, Cicienia J, Almeida F, Sethi S, et al. Tracheobronchial Manifestations and Bronchoscopic Therapies in Patients Diagnosed With Granulomatosis With Polyangiitis. *CHEST*. 2016 Oct 1;150(4):1067A.

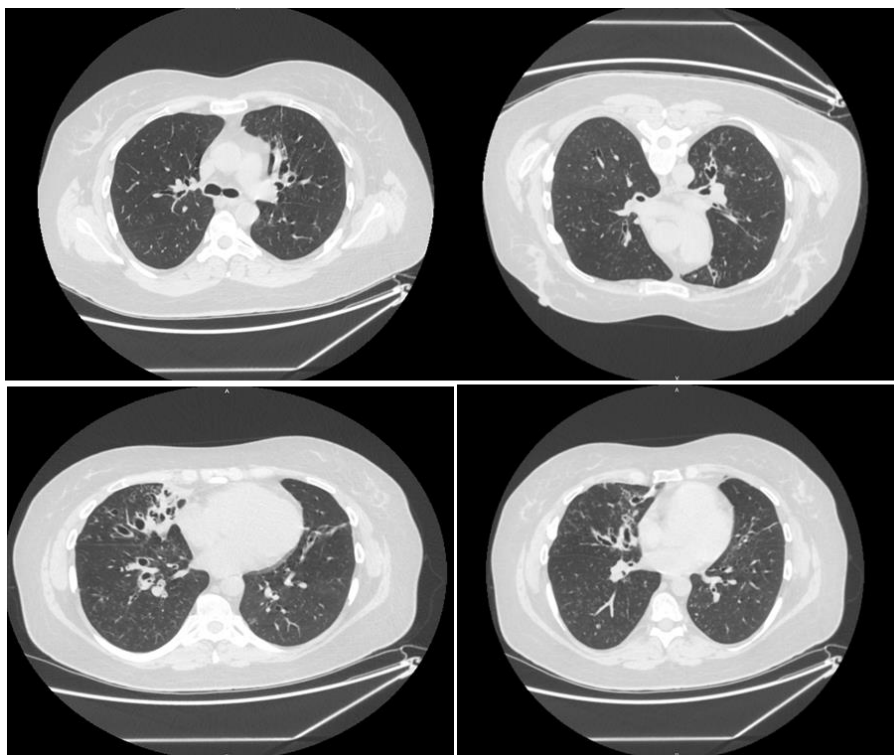
11. Priedai

1 priedas.



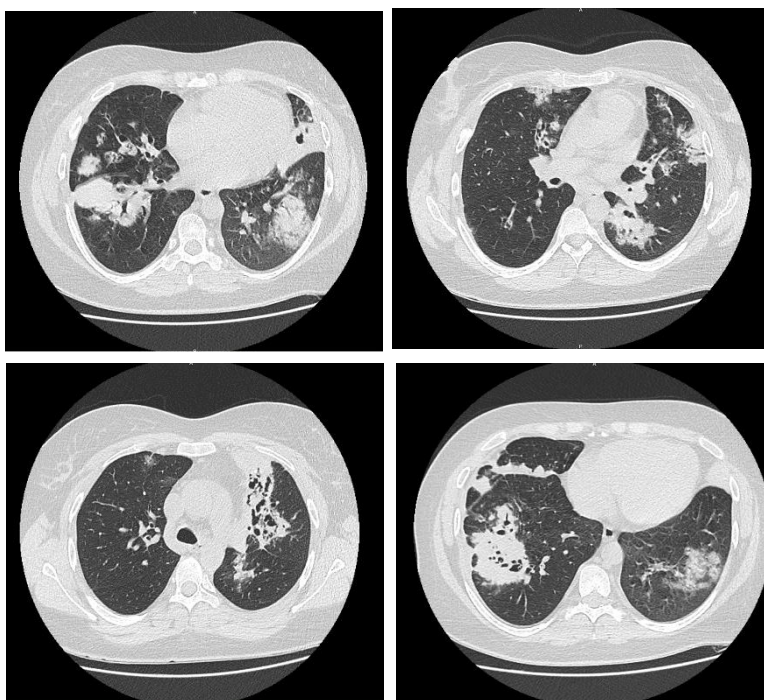
2021-05 atlikta KT. Rodyklėmis parodyti židiniai krūtinės ląstos KT. Dešiniajame plautyje – pavieniai židiniai, kairiajame – dauginiai, susilieję.

2 priedas.



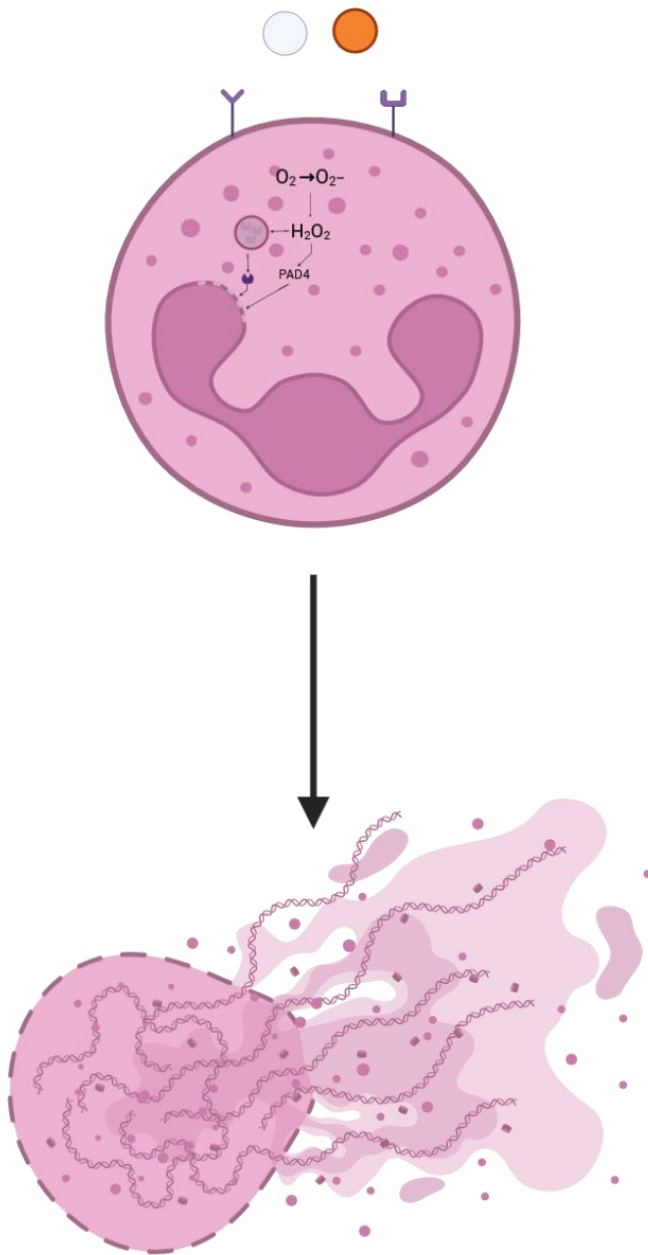
2022-09 atliktoje krūtinės ląstos KT stebima mišri dinamika – sumažėjo židininiai pakitimai plaučiuose, bet ženkliai prasiplėtė subsegmentinių bronchų spindžiai, padaugėjo skysto turinio juose, atsirado matinio stiklo ir pumpuruoto medžio tipo židinių.

3 priedas.



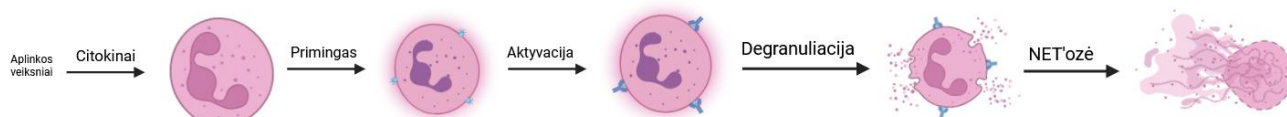
2023-04 atliktoje krūtinės ląstos KT stebimos abiejų plaučių bronhektazės, infiltracijos ir konsolidacijos židiniai.

4 priedas.



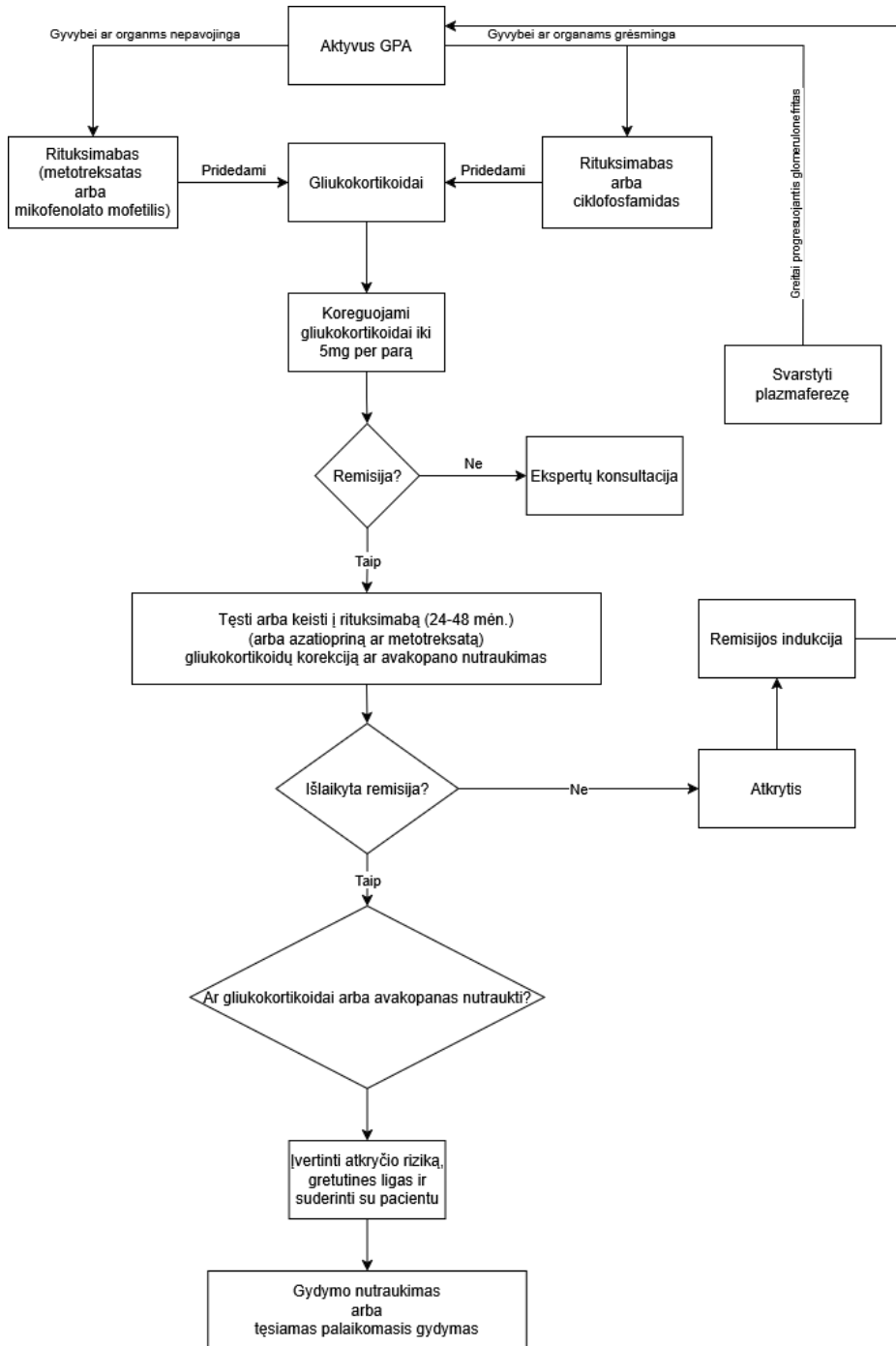
Paveikslėlyje pavaizduotas NET formavimasis. Aktyvuoti receptoriai inicijuoja RAF/MEK/ERK kaskadą, kurios rezultatas – NADPH ir superoksidas. Vandenilio peroksidas sąlygoja proteazių atsipalaidavimą iš azurofilinių granulių. Proteazės juda į neutrofilo branduolį, vyksta histonų proteolizė. Vandenilio peroksidas aktyvuoja PAD4, tai sąlygoja histonų citruliaciją. Suyra branduolio apvalkas ir baltymai susimaišo su DNR. Plazminė membrana suardoma, atsipalaiduoja NET. Parengta naudojant „Biorender“ <https://BioRender.com>

5 priedas.



Paveikslėlyje pavaizduota neutrofilų sąveika su ANCA. Neutrofilai, po kontakto su citokiniais, tampa iš dalies suaktyvinti (angl. primed neutrophils) ir granulių turinys ekspresuojamas ląstelės paviršiuje (įskaitant PR3 ir MPO). Tai įgalina sąveiką su autoantikūniais ANCA, vyksta neutrofilų aktyvacija. Neutrofilai degranuliuoja, granulių turinys atpalaiduojamas – patenka už citozolio ribų. Degranuliavę neutrofilai apoptuoja arba vyksta NET-ozė. Parengta naudojant „Biorender“ <https://BioRender.com>

6 priedas.



Paveikslėlyje pateikiama GPA gydymo schema pagal EULAR 2022 metų rekomendacijas. Visų pirma, nustatoma, ar liga pavojinga organams ar gyvybei. Esant nepavojingai ligai, skiriamas rituksimabas (metotreksatas arba mikofenolato mofetilis) kombinacijoje su gliukokortikosteroidais. Esant pavojingai ligai, skiriamas rituksimabas (ciklofosfamidą) kombinacijoje su gliukokortikosteroidais. Atitinkant kriterijus, svarstoma dėl plazmaferezės taikymo. Toliau koreguojama gliukokortikosteroidų dozė iki 5mg per parą (prednizolono ekvivalentu). Nepasiekus remisijos, rekomenduojama ekspertų konsultacija. Pasiekus – koreguoti gliukokortikoidų (avakopano) dozę arba nutraukti jų skyrimą, tęsti remisijos palaikymui skiriamą vaistą (rituksimą, azatiopriną, ar metotreksatą) 24-48 mėn. Atkryčio atveju gydymo indukcija pradama iš naujo. Išlaikius remisiją, įvertinama atkryčio rizika, paciento būklė ir nutraukiamas arba tęsiamas palaikomasis gydymas(2).

7 priedas.

Kategorija	Kriterijai	Balai
Klinikiniai kriterijai	Nosies pažeidimas: kraujingas sekretas, opos, šašai, nosies užgulimas, obstrukcija ar pertvaros defektas/perforacija	+3
	Kremzlinio audinio pažeidimas (ausies ar nosies kremzlės uždegimas, balso užkimimas ar stridoras, endobronchinis pažeidimas ar nosies „balno tipo“ deformacija)	+2
	Kondukcinis ar neurosensorinis prikurtimas	+1
Laboratoriniai, vaizdiniai ir biopsijos kriterijai	Teigiamas c-ANCA arba anti-PR3 antikūnių testas	+5
	Mazgeliai, masė ar kavitacija krūtinės ląstos radiologiniuose tyrimuose	+2
	Granulioma, ekstravaskulinis granuliominis uždegimas arba gigantinės ląstelės biopsijoje	+1
	Uždegimas, konsolidacija arba nosies/prienosinių ančių ar mastoidito požymiai vaizdiniuose tyrimuose	+1
	Paucimuninis glomerulonefritas biopsijoje	+1
	Teigiamas p-ANCA arba anti-MPO antikūnių testas	-1
	Eozinofilų kiekis kraujyje $> 1 \times 10^9/\text{litre}$	-4

Lentelėje pateikiami EULAR 2022 m. GPA diagnostiniai kriterijai. Išskirti laboratoriniai, vaizdiniai, biopsijos ir klinikiniai kriterijai. Kiekvienam punktui priskiriamas balų skaičius. GPA diagnozei reikiamas balų skaičius – ne mažiau 5 balų (2).

8 priedas.

Organų sistema	Pasireiškimas	Diferencinė diagnostika
Apatiniai kvėpavimo takai	Židiniai plaučiuose, kavitacijos, difuzinis alveolinis kraujavimas, trachėjos, bronchų stenozė	Tuberkuliozė, netuberkuliozinių mikobakterijų infekcija, sarkoidozė, navikai, grybelinės infekcijos
Inkstai	Greitai progresuojantis glomerulonefritas	Lupus nefritas, IgA nefropatija, poststreptokokinis glomerulonefritas
Viršutiniai kvėpavimo takai	Lėtinis sinusitas, nosies pertvaros perforacija, subglotinė stenozė	Sarkoidozė, recidyvuojantis polichondritas
Akys	Skleritas, episkleritas, akiduobės pseudotumoras	Sarkoidozė, limfoma, idiopatinis akiduobės uždegimas
Nervų sistema	Mononeuritas multiplex, centrinės nervų sistemos vaskulitas	Diabetinė neuropatija, išsėtinė sklerozė, CNS infekcijos
Širdies ir kraujagyslių sistema	Perikarditas, miokarditas, vožtuvų pažeidimai	Infekcinis endokarditas, reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė
Oda	Palpuojama purpura, nekrotiniai mazgeliai, opos	Vaistų sukeltas vaskulitas, krioglobulinemija
Raumenų ir skeleto sistema	Artralgija, mialgija, neerozinis artritas	Reumatoidinis artritas, reaktyvusis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė
Virškinimo traktas	Mezenterinis vaskulitas, išeminis kolitas	Uždegiminė žarnyno liga, mazginis poliarteritas

Lentelėje pateikiami simptomai, klinikinės būklės ir ligos diferencinei diagnostikai. Lentelė adaptuota pagal Terrier et al. (2020) (7).