

VILNIAUS UNIVERSITETAS

EDVARDAS DANILA

INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ DIAGNOSTIKOS METODŲ ĮVERTINIMAS

Habilitacijos procedūrai teikiamų mokslo darbų apžvalga
Biomedicinos mokslai, medicina (07B)

Vilnius, 2009

VILNIUS UNIVERSITY

EDVARDAS DANILA

**VALUATION OF DIAGNOSTIC METHODS OF INTERSTITIAL LUNG
DISEASES**

Survey of scientific papers presented for habilitation procedure
Biomedical sciences, medicine (07B)

Vilnius, 2009

Padėka

Habilitacijos procedūroje apžvelgiami darbai nebūtų sėkmingai įvykdyti be daugelio žmonių kruopštaus darbo. Nuoširdi mano mokytojų ir bendradarbių pagalba leido sėkmingai atlikti numatytą darbą, trukusį dvylika metų.

Nuoširdžiai dėkoju prof. Bronislovui Šatkauskui, doc. Remigijui Valdemarui Nargėlai, doc. Audrai Blažienei, prof. Rūtai Dubakienei, prof. Aleksui Petrauskui mokiusiems mane pulmonologijos, kitų medicinos ir mokslo paslapčių. Esu dėkingas savo mokytojams prof. Ričardui Janilioniui, doc. Vygantui Grusliui, gyd. Vladui Lašui, habil.dr. Vladui Vencevičiui, gyd. Pranui Naujokaičiui, gyd. Romualdui Mickevičiui, gyd. Elvyrai Draugelienei mokiusiems mane bronchologijos subtilybių. Dėkoju prof. Aldonai Bartusevičienei, habil.dr. Vitalijai Vitkienei ir doc. Romualdui Konstantinui Dobrovolskiui suteikusiems neįkainojamas plaučių radiologinės diagnostikos pamokas. Nuoširdžiai dėkoju dr. Mariui Zolubui paskatinusiam mane gilintis į bronchoalveolinio lavažo paslaptis. Be mano mokytojų suteiktų žinių, mokymo ir paskatinimo šis darbas nebūtų pradėtas ir įgyvendintas.

Esu dėkingas visiems Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, alergologijos ir radiologijos klinikos, Vilniaus universiteto Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos, Radiologijos, Krūtinės chirurgijos, Laboratorinės diagnostikos centrų ir Valstybinio patologijos centro gydytojams, slaugytojoms, laborantams ir rentgeno laborantams. Tik jų geranoriškumas ir kruopštus darbas lėmė sėkmingą darbo tikslų įgyvendinimą.

Šį darbą skiriu savo šeimai, kuriai nuolat trūko mano dėmesio.

Turinys

Darbo aktualumas ir naujumas.....	5
Darbo reikšmingumas ir įtaka mokslo ar studijų kryptčiai.....	7
Darbo tikslas ir uždaviniai.....	8
Tiriamieji ir tyrimo metodai.....	9
Darbo rezultatai.....	10
Rezultatų aptarimas.....	28
Išvados.....	32
Praktinės rekomendacijos.....	34
Tolesni moksliniai tyrimai.....	38
Santrauka.....	38
Literatūra.....	39
Apibendrinamų mokslo publikacijų sąrašas.....	42
Darbo rezultatų aprobavimas.....	44
Visų publikacijų, paskelbtų po daktaro disertacijos apgynimo sąrašas	47

Darbo aktualumas ir naujumas

Intersticinėmis plaučių ligomis (IPL) vadinama didelė grupė labai skirtingų ligų, sukeliančių smulkiųjų kvėpavimo takų (bronchiolių), alveolių ir intersticinio plaučių audinio uždegimą (imuninį ar infekcinį) ir fibrozę [1]. Įvairūs autoriai šias ligas vadina skirtingai – intersticinėmis plaučių ligomis, difuzinėmis intersticinėmis plaučių ligomis, difuzinėmis plaučių parenchimos ligomis ir panašiai [2]. Dabar žinoma daugiau kaip 200 atskirų IPL, dauguma jų labai retos. Kai kurios IPL yra tik plaučių ligos, kitos – įvairių ligų sudėtinė dalis. Dėl IPL įvairovės, turimų žinių apie jų paplitimą, etiologiją, patogenezę, eigą ir prognozę trūkumo, vieningos IPL klasifikacijos nėra [3]. Dažniausiai IPL skirstomos į keturias grupes. Pirmoji grupė – žinomos kilmės (pvz., susijusios su sisteminė jungiamojo audinio liga, žalingais profesiniais veiksniais, vaistų vartojimu, infekcija) IPL. Antroji grupė – vadinamosios idiopatinės intersticinės pneumonijos (idiopatinė plaučių fibrozė, nespecifinė intersticinė pneumonija, kriptogeninė organizuojanti pneumonija ir kt.). Trečioji grupė – granulominės plaučių ligos (sarkoidozė, egzogeninis alerginis alveolitas ir kt.). Ketvirtoji grupė – visos kitos intersticinės plaučių ligos (eozinofilinė pneumonija, plaučių limfangiolejomiozė, plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė, plaučių alveolinė proteinozė ir kt.) [4].

Intersticinės plaučių ligos pasireiškia panašiais radiologiniais difuziniais intersticiniais, infiltraciniais ar židininiais pokyčiais [5–7]. Santykinai mažas šių ligų paplitimas, nespecifiniai klinikiniai simptomai, panašūs radiologiniai požymiai kelia nemažai diagnostinių sunkumų. Labai dažnai šios ligos neatpažįstamos, laiku nediagnozuojamos, gydomos empiriškai [4, 8]. Tačiau empirinis gydymas dar pasunkina diagnozės nustatymą.

Kai kurios IPL gali pasireikšti ūminiu plaučių pažeidimu, sukeldamos ūminį kvėpavimo nepakankamumą. Jei nepaskiriamas specifinis gydymas, tokios būklės dažniausiai baigiasi ligonio mirtimi [9, 10]. Kai kurios IPL (pvz., bronchiolitas, idiopatinė plaučių fibrozė, organizuojanti pneumonija) tiksliausiai diagnozuojamos tuomet, kai atliekama plaučių biopsija [2, 11]. Tačiau plaučių biopsija labai dažnai pagreitina kai kurių IPL (pvz., idiopatinės plaučių fibrozės) progresavimą, plaučių funkcijos blogėjimą ir mirtį [12, 13].

Kai kurie autoriai [14] rekomenduoja visais atvejais, kai atliekama bronchoskopinė plaučių biopsija, atlikti ir bronchoalveolinį lavažą (BAL) ir išsamų BAL skysčio tyrimą.

Tačiau BAL skystis turėtų būti tiriamas tik referentinėje laboratorijoje [14]. Tai gi, klinikinėje praktikoje IPL diagnostika ir diferencinė diagnostika yra tikras iššūkis gydytojui [15]. Todėl labai svarbu suprasti IPL diagnostikos principus, žinoti optimalią diagnostikos veiksmų seką.

Įvairių autorių duomenys rodo, kad atskirų IPL dažnis, pasireiškimo pobūdis įvairiose šalyse labai skiriasi, nes priklauso nuo klimato, ekonominės, gyventojų socialinės padėties, kitų ligų paplitimo, vartojamų vaistų ir kitų veiksnių [3, 16–19]. Šie veiksniai lemia tam tikrų diagnostikos metodų jautrumą ir specifiškumą [20, 21]. Todėl kitų šalių duomenys gali netikti mūsų ligonių populiacijai.

Lietuvoje įvairius su IPL susijusius klausimus išsamiai nagrinėjo Ignatavičiūtė B., Gaidamonienė D., Purvaneckienė B., Gamperis I. ir kt. Tačiau kompleksiškai atliktų darbų nebuvo. Be to, praėjus keliolikai metų nuo šių darbų publikacijų gauta daug naujų duomenų apie IPL. Daugelis dažnesnių IPL jau geriau ištirtos ir apibūdintos. Esminis lūžis įvyko pastaraisiais metais šių ligų moksliniams tyrimams ir diagnostikai plačiai pradėjus taikyti bronchoalveolinį lavažą [22, 23] ir kompiuterinę plaučių tomografiją [5–7]. Tai lėmė poreikį ištirti IPL sergančius asmenis šiuolaikiniais tyrimo metodais. Kritiškai įvertinti gydytojui pulmonologui kasdienėje praktikoje prieinamų metodų efektyvumą IPL diagnostikai.

Pirmą kartą Lietuvoje tikslingai kompleksiškai ištirta daugiau kaip 600 IPL sergančių asmenų. Daugumai tiriamųjų atliktas klinikinis, laboratorinis, išsamus plaučių funkcijos tyrimas, krūtinės ląstos rentgenografija ir kompiuterinė tomografija, bronchoskopija, bronchoalveolinis lavažas ir (ar) bronchoskopinė plaučių biopsija, BAL skysčio citologinis, mikrobiologinis, imuninis, plaučių biopsinės medžiagos histologinis ir imunohistocheminis tyrimai. Daugelis ligonių po diagnozės nustatymo ilgą laiką stebėti ir toliau stebimi. Darbo autorius asmeniškai daugumai tiriamųjų atliko bronchoskopiją, bronchoalveolinį lavažą ir (ar) plaučių biopsiją, kartu su gydytoju radiologu vertino krūtinės ląstos rentgenogramas ir kompiuterines plaučių tomogramas.

Remdamasis darbo rezultatais ir asmenine patirtimi, autorius sudarė IPL diagnostikos algoritmą.

Darbo autorius 1997 m. inicijavo visapusio IPL sergančių ligonių tyrimo mokslinį darbą Vilniaus universiteto Pulmonologijos klinikoje (dabar – Krūtinės ligų, alergologijos ir

radiologijos klinika). Darbas pradėtas vykdyti ir visą laiką vykdytas Vilniaus universiteto ligoninės (VUL) Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre, ypač intensyviai įdiegus bronchoalveolinį lavažą ir BAL skysčio laboratorinį tyrimą. Po dviejų metų įvertinti preliminarūs darbo rezultatai, kurie leido numatyti tolesnę tyrimų eigą. 1999 m. šį darbą („Bronchoalveolinio lavažo taikymas plaučių ligų diagnostikai“) Vilniaus Medicinos draugija, vienijanti 20 specializuotų draugijų pripažino geriausiu mokslo darbu įdiegtu į klinikinę praktiką 1999 metais.

Tolesnis tyrimo etapas tęsėsi nuo 1999 m. iki 2008 m. Darbas vykdytas bendradarbiaujant su VUL Santariškių klinikų Radiologijos, Laboratorinės medicinos ir Krūtinės chirurgijos centrais, Valstybiniu patologijos centru. Tarpiniai darbo rezultatai pateikti nacionalinėse (14 pranešimų) ir tarptautinėse (19 pranešimų) konferencijose.

Šio darbo autorius buvo daugumos tyrimo sudedamųjų dalių iniciatorius ir vykdytojas. Asmeniškai konsultavo, atliko bronchologinį tyrimą, gydė ir toliau stebėjo daugumą tiriamųjų.

Darbo reikšmingumas ir įtaka mokslo ar studijų kryptims

Darbo rezultatai parodė, kad mūsų gyventojų populiacijoje IPL struktūra iš esmės skiriasi nuo JAV ir Vakarų Europos šalių (išsamų duomenų apie sergamumą šiomis ligomis Centrinės ir Rytų Europos šalyse aptikti nepavyko). Dauguma mūsų tiriamųjų buvo sarkoidoze sergantys ligoniai, gerokai rečiau pasitaikė sergančiųjų idiopatinėmis intersticinėmis pneumonijomis ir eozinofiline pneumonija. Daug rečiau negu kiti autoriai nustatėme egzogeninio alerginio alveolito atvejų. Tai rodo, kad geografiniai (klimato, aplinkos veiksniai), skirtingas gyventojų populiacijos amžius, socialiniai ir genetiniai faktoriai lemia šiuos skirtumus.

Dėl skirtingo palyginus su Vakarų Europos šalimis ir JAV IPL spektro (mažiau egzogeninio alerginio alveolito, daugiau plaučių tuberkuliozės), epitelioidinių ir gigantiškųjų ląstelių granulomos diagnostinė vertė (jautrumas ir specifiškumas) Lietuvoje yra kitokia negu šiose šalyse.

Daugiausiai naujų mokslo duomenų gavome apie sergančius plaučių sarkoidoze. Pirmasis sarkoidozės pasireiškimas (diagnozės nustatymo metu) gerokai skyrėsi palyginus su JAV, Japonijos gyventojais ir buvo panašus į Skandinavijos šalių gyventojų. Nepakanka duomenų tik dar teigti, kad iš esmės skiriasi ir ilgalaikė IPL

prognozė. Tikslinga toliau tirti galimus nuo tautybės (genetinius) ir (ar) gyvenamosios vietos priklausančius išorinius veiksnius. Būtinai tolesnis ištirtų asmenų stebėjimas norint įvertinti natūralią ligos eigą mūsų populiacijoje. Šis klausimas labai svarbus, nes lieka neaišku, ar gydymo gliukokortikosteroidais nauda mūsų pacientams yra didesnė už potencialią riziką (pvz., tuberkuliozės reaktyvaciją).

Tiesiogiai palyginome ligonius, sirgusius daug diagnostinių sunkumų keliančiomis IPL – idiopatine lėtine eozinofiline pneumonija ir kriptogenine organizuojančia pneumonija. Naujai gaunamus duomenis būtina toliau analizuoti ir sisteminti, nes akivaizdu, kad IPL liks santykinai retomis ligomis, keliančiomis vis naujų klausimų.

Darbo tikslas ir uždaviniai

IPL yra labai skirtingos ir klinikinėje praktikoje dažnai kyla įvairaus pobūdžio diagnostinių sunkumų. Kai kurias jų (organizuojančią pneumoniją ir eozinofilinę pneumoniją) labai svarbu laiku įtarti (nes jų diagnostikos kriterijai pakankamai aiškūs). Tačiau paskui iškyla jų etiologinio veiksnio (pvz., infekcijos, neoplazijos, vartojamų vaistų, sisteminės kolagenozės) nustatymo klausimas. Įtarus granulominę IPL iš karto kyla diferencinės diagnostikos klausimas – kokia granulomos priežastis? Todėl kiekviename darbo etape tiriant atskiras IPL buvo keliami skirtingi tikslai ir uždaviniai.

Svarbiausias viso darbo tikslas buvo kompleksiskai išnagrinėti tirtų dėl įvairių intersticinių plaučių ligų asmenų duomenis ir nustatyti optimalius šių ligų diagnostikos metodus klinikinėje praktikoje. Praktinis darbo tikslas buvo sudaryti originalų intersticinių plaučių ligų diagnostikos algoritmą. Tam pasiekti buvo numatyti šie uždaviniai: nustatyti labiausiai būdingus intersticinėms plaučių ligoms klinikinius simptomus; nustatyti konkrečiai intersticinei plaučių ligai labiausiai būdingus ir jų diferencinei diagnostikai specifiskus radiologinius požymius; ištirti plaučių funkcijos sutrikimo pobūdį atskirų intersticinių plaučių ligų atvejais; įvertinti laboratorinių kraujo tyrimų sergantiems intersticine plaučių liga reikšmę; įvertinti bronchoalveolinio lavažo skysčio laboratorinio tyrimo reikšmę intersticinių plaučių ligų diferencinei diagnostikai; ištirti bronchoskopinės plaučių biopsinės medžiagos histologinio tyrimo vertę galutinei intersticinių plaučių ligų diagnozei.

Tiriamieji ir tyrimo metodai

1997–2008 m. laikotarpyje ištirta 619 ligonių, kuriems buvo įtarta IPL. Pacientai buvo ištirti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre, kuriame jiems buvo pirmą kartą diagnozuota intersticinė plaučių liga (1 lentelė). Sarkoidozė diagnozuota remiantis būdingų klinikinių simptomų, radiologinių pokyčių, plaučių biopsijų, BAL skysčio duomenų visuma [5]. Idiopatinė plaučių fibrozė diagnozuota remiantis būdingais klinikiniais simptomais, kompiuterinės plaučių tomografijos ir plaučių funkcijos tyrimo rezultatais [31]. Pneumokoniozė patvirtinta remiantis būdingais plaučių biopsinės medžiagos histologinio tyrimo ar BAL skysčio radiniais [6, 10, 12]. Organizuojanti pneumonija diagnozuota aptikus tipiškus plaučių biopsinės medžiagos pokyčius [11], eozinofilinė pneumonija – nustatius padidėjusį eozinofilų kiekį BAL skystyje ir (ar) plaučių biopsiatuose [10, 21]. Kitos ligos taip pat diagnozuotos remiantis atitinkamais diagnostikos kriterijais (klinikinio, radiologinio, plaučių funkcijos, laboratorinio tyrimo duomenimis), neoplazija – aptikus naviko audinio ir (ar) ląstelių, tuberkuliozė, aspergiliozė, citomegalijos viruso sukeltą plaučių pažeidimą – išskyrus infekcijos sukėlėją ir t.t..

Į tyrimą neįtraukti asmenys, kurių diseminacinio pobūdžio plaučių pokyčių priežastis buvo iš anksto žinoma (pvz., atsiradusios metastazės plaučiuose ligoniui, kuriam buvo jau anksčiau nustatytas vėžys, dauginiai smulkūs kalcinatai po persirgtos tuberkuliozės,

1 lentelė. **Intersticinėmis plaučių ligomis sirgusių ligonių pasiskirstymas pagal atskiras ligas**

Liga	N	%	Liga	N	%
Sarkoidozė	372	60	Sjogreno sindromo sukeltas PP	3	0,5
IPF, NIP	43	6,9	Citomegalijos viruso sukeltas PP	2	0,3
Pneumokoniozė	30	4,8	Plaučių alveolinė proteinozė	2	0,3
Organizuojanti pneumonija	29	4,7	Langerhanso ląstelių histiocitozė	1	0,2
Eozinofilinė pneumonija	24	3,9	Mikroskopinio poliangito sukeltas PP	1	0,2
Diseminuota tuberkuliozė	22	3,6	Sisteminės raudonosios vilkligės sukeltas PP	1	0,2
Bronchioloalveolinis plaučių vėžys	12	1,9	<i>Goodpasture</i> sindromo sukeltas PP	1	0,2
Plaučių karcinozė	12	1,9	<i>Churg-Strauss</i> sindromas	1	0,2
Pneumocistinė pneumonija	11	1,8	Nekrozinė sarkoidinė granulomatozė	1	0,2
Egzogeninis alerginis alveolitas	9	1,5	Plaučių amiloidozė	1	0,2
Metastazės plaučiuose	7	1,1	Echinokoko metastazės plaučiuose	1	0,2
<i>Wegener's</i> granulomatozė	5	0,8	Granulominis pneumonitas	10	1,6
<i>Aspergillus</i> sukelta pneumonija	4	0,6	Alveolitas (nepatikslintas)	5	0,8
Plaučių limfangiolejomiomatozė	4	0,6	Bronchiolitas (nepatikslintas)	2	0,3
Amiodarono sukeltas PP	3	0,5			

Pastaba. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė. NIP – nespecifinė intersticinė pneumonija. PP – plaučių pažeidimas.

aktyvios tuberkuliozės progresavimas), t.y. tie ligoniai, kuriems iš esmės diferencinės diagnostikos klausimų nekilo. Nustačius diagnozę, daugumą pacientų toliau stebėjome. Tiriamųjų demografiniai duomenys, tyrimo metodai ir diagnostikos kriterijai pateikti atitinkamose mūsų publikacijose. Klinikinis pacientų tyrimas, plaučių funkcijos tyrimas [14] ir bronchoskopija [1, 7, 19] atlikti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre. Radiologinis plaučių ištyrimas (konvencinė bei skaitmeninė rentgenografija ir įprastinė ir didelės skiriamosios gebos spiralinė daugiasluoksnė (16 ir 64 pjūvių) kompiuterinė tomografija) atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Radiologijos centre [15]. Bronchoalveolinio lavažo skysčio ir kraujo tyrimas – Laboratorinės diagnostikos centre [20]. Plaučių biopsinė medžiaga histologiškai ištirta Valstybiniame patologijos centre [3]. Statistinis duomenų apdorojimas atliktas Vilniaus Gedimino technikos universiteto Matematinės statistikos katedroje.

Darbo rezultatai

Radiologinių tyrimų reikšmė. Klinikinėje praktikoje IPL dažniausiai įtariama tik atlikus krūtinės ląstos rentgenografiją ar kompiuterinę plaučių tomografiją, todėl radiologinio tyrimo rezultatai pateikiami pirmiausiai.

Dažniausi radiologiniai intersticinių plaučių ligų simptomai buvo dauginiai smulkūs židiniai plaučiuose ir dauginiai plaučių infiltratai. Rečiau pasitaikė dauginių matinio stiklo vaizdo plotelių ir kitų simptomų [15]. Krūtinės ląstos rentgenografija dažniausiai leido įtarti esant intersticinę plaučių ligą, tačiau daugumą radiologinių požymių (smulkių židinių išsidėstymą antrinėje plaučių skiltelėje, matinio stiklo vaizdą, netaisyklingos formos grindinio vaizdą, orines bronchogramas, tempimo bronhektazes, cistas ir kt.) galima buvo pamatyti ir įvertinti tik atlikus kompiuterinę plaučių tomografiją (KT).

Maždaug dviem trečdaliais atvejų sarkoidozė pasireiškė dauginiais labai smulkiais židiniais, ypač viršutinėse plaučių dalyse ir padidėjusiais plaučių šaknų ir (ar) tarpuplaučio limfmazgiais. Sarkoidozei KT vaizduose buvo būdingas vadinamasis perilimfinis išsidėstymas (šalia bronchiolovaskulinio pluoštelio, tarp skyltelių pertvarėlių ir pleuros). Trečdaliui sarkoidoze sirgusių tiriamųjų limfmazgiai nebuvo

padidėję. Tik nedaugeliui šios grupės pacientų buvo dauginių infiltratų (24 proc.) ar netaisyklingos formos grindinio vaizdo plotų KT vaizduose (12 proc.) [15].

Visiems sergantiems idiopatine plaučių fibroze ir nespecifine intersticine pneumonija (nespecifine pneumofibroze) kompiuterinėse tomogramose nustatėme difuzinių retikulinių plaučių pokyčių (korio vaizdas). Daugumai jų taip pat buvo smulkių cistų ir tempimo bronhektazių. Skirtingai nuo sirgusių limfangiolejomimotoze, cistos buvo gerokai mažesnės. Jų dažniausiai būdavo tik periferinėse plaučių dalyse. Retkarčiais sergantiems idiopatine ir nespecifine pneumofibroze pasitaikė ir pavienių matinio stiklo vaizdo plotelių. Skirtingai nuo sirgusių egzogeniniu alerginiu alveolitu, šie ploteliai apėmė tik nedidelę plaučių dalį. Dauginių susiliejančių „švelnių“ centrilobulinėse antrinių skiltelių dalyse išsidėsčiusių židinių derinys su matinio stiklo vaizdo plotais KT vaizduose buvo būdingas egzogeniniam alerginiam alveolitui. Daugumai idiopatine plaučių fibroze sirgusių asmenų buvo nežymiai (iki 15 mm dydžio) padidėjusių plaučių šaknų limfmazgių [15, 30].

Sergantiems pneumokonioze (išskyrus sirgusius silikoze ir sukelta medžio dulkių inhaliacijos) buvo didelės apimties retikulinių pokyčių, tempimo bronhektazių, be matinio stiklo vaizdo plotelių. Silikoze sergantiems ligoniams dažniausiai buvo dauginių smulkių židinių, padidėjusių plaučių šaknų ir (ar) tarpuplaučio limfmazgių, retikulinių pokyčių ir pleuros sustorėjimas [6, 12, 15].

Tuberkulioze sergantiems ligoniams dažniausia buvo dauginių infiltratų ir židinių derinys. Organizuojanti pneumonija, eozinofilinė pneumonija ir bronchioloalveolinis plaučių vėžys kompiuterinėse tomogramose dažniausiai pasireiškė dauginiais plaučių infiltratais su matinio stiklo vaizdo ploteliais, netaisyklingos formos grindinio vaizdo plotais. Tačiau skirtingai nuo bronchioloalveolinio vėžio, sergantiems organizuojančia pneumonija ir eozinofiline pneumonija, plaučių šaknų ir tarpuplaučio limfmazgiai buvo nepadidėję. Organizuojančios pneumonijos ir eozinofilinės pneumonijos atvejais plaučių infiltratai buvo santykinai gerai riboti, kompaktiški, o bronchioloalveolinio vėžio atveju pažeidimas buvo labiau difuzinis, infiltratai linę susilieti. Sergant pneumocistine pneumonija infiltratai buvo „švelnūs“ – matinio stiklo vaizdo. Šioms ligoms – organizuojančiai pneumonijai, bronchioloalveoliniam vėžiui ir pneumocistinei pneumonijai buvo būdingos vadinamosios orinės bronchogramos, matomos kompiuterinėse tomogramose [11, 15–17, 24].

Citomegalijos viruso sukeltos pneumonijos atvejais buvo matomi dauginiai smulkūs, „švelnūs“, linkę susilieti židiniai ir „šakelės su pumpurėliais“ simptomas KT vaizduose. Kitų organų vėžio dauginės metastazės plaučiuose dažniausiai pasireiškė įvairaus dydžio smulkiais židiniais. Kai kurie jų buvo išsidėstę maitinančių kraujagyslių periferiniuose galuose. Plaučių karcinozė pasireiškė dauginiais atsitiktine tvarka išsidėsčiusiais židiniais ir paryškėjusiomis tarpuskiltelinėmis pertvaromis [15].

Amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas pasireiškė dauginiais gana ribotais infiltratais, iš esmės neatskiriama nuo organizuojančios pneumonijos [9]. Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė (histiocitozė X) pasireiškė dauginiais infiltratais ir židiniais, ertminiais dariniais, ypač plaučių viršutinėse skiltyse, retikuliniiais pokyčiais [15].

Dauginius infiltratus sergantiems sisteminė raudonąja vilklige, mikroskopiniu polianguitu ir *Goodpasture* sindromu lėmė kraujavimas į plaučių parenchimą, o sergančiam *Churg-Strauss* sindromu – plaučių audinio infiltracija eozinofilais. Plaučių limfangiolejomiomatozė pasireiškė dauginėmis plonasieneis cistomis visame plaučių plote [15, 28].

Duomenys apie dažniausiai pasitaikiusius kompiuterinėse tomogramose aptiktus požymius sergantiems intersticine plaučių liga, pasireiškusia diseminacija plaučiuose, pateikti 2 lentelėje.

Būtina atkreipti dėmesį, kad kai kurios IPL (eozinofilinė pneumonija, organizuojanti pneumonija ir kt.) gali pasireikšti vienu plaučių infiltratu. Mūsų tirtiems ligoniams tik vienas plaučių infiltratas buvo 50 proc. sirgusių organizuojančia pneumonija ir 57 proc. sirgusių eozinofiline pneumonija.

Aibendrinant radiologinio tyrimo rezultatus matyti, kad labai būdingi (specifiniai konkrečiai ligai) požymiai, matomi kompiuterinėse tomogramose, buvo tik sergantiems idiopatine plaučių fibroze (išskyrus labai ankstyvą stadiją) ir limfangiolejomiomatozę. Tačiau tipiški pokyčiai KT vaizduose leido išskirti penkias atskiras intersticinių plaučių ligų grupes pagal vyraujančią simptomą, t.y. gerokai susiaurinti ligų, reikalaujančių diferencinės diagnostikos, skaičių. *Pirmajai* tokių ligų grupei priklausytų sarkoidozė (II ir III stadijos), silikozė, plaučių karcinozė, tuberkuliozė, metastazės, retos plaučių infekcijos (*Aspergillus* grybelio, citomegalijos viruso sukelta pneumonija). Šioms ligoms būdingi smulkūs dauginiai židiniai. Kiekvienai šių ligų, tipiškais atvejais, buvo būdingas savitas židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje ir kiti (gretutiniai)

2 lentelė. Dažniausi radiologiniai požymiai aptikti atlikus kompiuterinę plaučių tomografiją intersticine plaučių liga, pasireiškusia diseminacija plaučiuose, sergantiems ligoniams diagnozės nustatymo metu

	Dauginiai smulkūs židiniai	Dauginiai infiltratai	Retikuliniai pokyčiai	Tempimo BE	Plonasis-nės cistos	Dauginiai ertminiai dariniai	Matinio stiklo vaizdo ploteliai	Netaisyklingos formos grindinio vaizdas	Padidėję plaučių šaknų, tarpuplaučio limfmazgiai	Skysis pleuros ertmėje
Sarkoidozė II ir III stadija* (n=140)	88	24	18					12	57	
IPF, NIP (n=42)			100	62	62		46		64	
Pneumokoniozė** (n=24)	8		100	36						
Silikozė (n=6)	100		25							
Diseminuota tuberkuliozė (n=22)	91	86					5		91	
Organizuojanti pneumonija (n=16)	31	63					38			
BAPV (n=12)	25	100					67	33	75	17
Plaučių karcinozė (n=12)	100		100						83	33
Pneumocistinė pneumonija (n=11)		100					100			
EAA (n=9)	100						100			
Eozinofilinė pneumonija (n=8)		100					100			
Metastazės plaučiuose (n=6)	100									33
Vėgnerio granulomatozė (n=5)		20				80				
Aspergiliozė (n=4)	75	25								
Limfangiolejomimotozė (n=4)					100					
Amiodarono sukeltas PP (n=3)		100					100			
Sjogreno sindromas (n=3)					100					
CMV sukelta pneumonija (n=2)	100									
Plaučių alveolinė proteinozė (n=2)		100								
Mikroskopinis poliangitas (n=1)		100					100			
SRV (n=1)		100					67			
Churg-Strauss sindromas (n=1)		100								
Goodpasture sindromas (n=1)		100								
NSG (n=1)						100				
Histiocitozė X (n=1)		100	100			100				
Amiloidozė (n=1)		100								
Echinokoko metastazės (n=1)	100					100				

Pastaba. Pateikta procentais ligonių, sirgusių konkrečia liga. Kiekvienu atveju gali būti daugiau negu vienas simptomas. BE – bronhektazės, * – nedideli infiltratai ir mažos apimties retikuliniai pokyčiai, ** – išskyrus silikozę. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė, NIP – nespecifinė intersticinė pneumonija, BAPV – bronchioloalveolinis plaučių vėžys, EAA – egzogeninis alerginis alveolitas, PP – plaučių pažeidimas, CMV – citomegalijos virusas, SRV – sisteminė raudonoji vilkligė, NSG – nekrozinė sarkoidinė granulomatozė.

radiologiniai simptomai. *Antroji grupė* – ligos, kurios pasireiškė santykinai gerai ribotais plaučių infiltratais su dažnai matomomis orinėmis bronchogramomis juose. Tai – eozinofilinė pneumonija, organizuojanti pneumonija, bronchioloalveolinis plaučių vėžys ir amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas. *Trečioji grupė* – ligos, pasireiškusios retikuliniiais plaučių pokyčiais. Tai buvo – idiopatinė ir žinomos kilmės plaučių fibrozė, pneumokoniozė (išskyrus silikozę), karcinozė su limfangoitu. Kiekviena šių ligų turėjo savų išskirtinių simptomų. Sergant idiopatine plaučių fibroze, skirtingai nuo limfangoito, būdingas plaučių struktūros (antrinės skiltelės) suardymas, cistiniai dariniai, tempimo bronchaktazės ir kt. *Ketvirtoji grupė* – ligos dažniausiai pasireiškusios difuziniu matinio stiklo vaizdu. Tai – egzogeninis alerginis alveolitas, pneumocistinė pneumonija, sisteminio vaskulito sukeltas difuzinis kraujavimas į alveoles, ūminė eozinofilinė pneumonija (labai retai), idiopatinė plaučių fibrozė (ankstyva stadija). *Penktoji grupė* – ligos galinčios pasireikšti netaisyklingos formos grindinio vaizdu. Tai – sarkoidozė (II ir III stadijos – retai), bronchioloalveolinis plaučių vėžys, plaučių alveolinė proteinozė.

Klinikinių simptomų vertė. Klinikiniai intersticinių plaučių ligų simptomai buvo labai skirtingi. Paprastumo dėlei pagal klinikinį ligos pasireiškimą (nusiskundimus ir objektyvaus tyrimo duomenis) pacientus galima suskirstyti į keturias grupes. *Pirmoji grupė* – tai ligoniai, kuriems nebuvo jokių su liga susijusių klinikinių simptomų.

Tai buvo ligoniai sirgę sarkoidoze (apie 40 proc. visų šia liga sirgusių tiriamųjų), pavieniai organizuojančia pneumonija sergantys tiriamieji (apie 7 proc. visų šia liga sirgusių asmenų), taip pat visi trys Sjogreno sindromu sirgę pacientai (asimptominės plaučių cistos). *Antroji grupė* – ligoniai, kuriems buvo santykinai ilgai trunkančių nespecifinių klinikinių simptomų (progresuojantis dusulys ir fizinio pajėgumo mažėjimas, epizodinis sausas kosulys). Auskultuojant plaučius, šios grupės ligoniams dažniausiai buvo girdima krepitacija. Tokie simptomai buvo beveik visiems ligoniams, sirgusiems idiopatine ir žinomos kilmės difuzine pneumofibroze, pneumokonioze, bronchioloalveoliniu plaučių vėžiu, amiodarono sukeltu plaučių pažeidimu. *Trečioji grupė* – tiriamieji, kuriems buvo įvairios trukmės ir intensyvumo, bet santykinai akivaizdžių plaučių pažeidimo požymių (karščiavimas, kosulys, dusulys, skrepliavimas, atsikosėjimas krauju ir (ar) krūtinės skausmas). Šiai grupei priklausė dauguma intersticinių plaučių ligų (kaip nozologinių vienetų), bet ne dauguma visų tiriamųjų. Ją sudarė sergantieji organizuojančia pneumonija (dauguma šia liga sirgusių pacientų), visi

sirgę eozinofiline pneumonija, diseminuota tuberkulioze, plaučių karcinoze, pneumocistine ir *Aspergillus* grybelio sukelta pneumonija, egzogeniniu alerginiu alveolitu, metastazėmis plaučiuose, sisteminiu vaskulitu su plaučių pažeidimu. Auskultuojant plaučius jiems dažniausiai buvo girdima krepitacija ar smulkių drėgnų karkalų. Sausų karkalų buvo girdima eozinofiline pneumonija (daugumai) ir egzogeniniu alerginiu alveolitu (penktadaliui) sirgusių ligonių. *Ketvirtajai grupei* priklausė ligoniai (dažniausiai sergantys sarkoidoze), kuriems buvo akivaizdžių kitų organų (odos, sąnarių, akių, seilių liaukų) pažeidimo požymių. Šie simptomai dažniausiai buvo vienintelis klinikinis ligos pasireiškimas [11, 14, 16, 28, 30].

Dažniausioms IPL būdingi klinikiniai simptomai. 37 proc. sarkoidoze sergančių pacientų liga buvo asimptominė (nustatyta po to, kai buvo įtarta profilaktinio tyrimo metu atlikus krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą). Daugumai (53 proc.) sarkoidoze sergančių ligonių buvo ne kvėpavimo sistemos, o kitų organų pažeidimo simptomų (pvz., mazginė eritema, čiurnos sąnarių skausmas, karščiavimas ar jų derinys – Lefgreno sindromas). Lefgreno sindromo simptomai ligoniams pasireiškė gana greitai – paprastai per kelias dienas. Kai sarkoidozė pasireiškė ne Lefgreno sindromu, objektyvaus tyrimo duomenys beveik visuomet buvo normalūs. Tik pavieniams ligoniams buvo akių, odos (išskyrus mazginę eritemą) ar seilių liaukų pažeidimo simptomų. Asimptominių ligonių ligos trukmė dažniausiai neaiški arba tik apytikslė.

Idiopatinė plaučių fibrozė dažniausiai pasireiškė pamažu – nuo kelių iki keliolikos mėnesių be akivaizdžios priežasties stiprėjančiu dusuliu. Beveik visiems šia liga sergantiems pacientams plaučiuose buvo girdima pneumosklerozinė krepitacija ir trumpi „cytelėjimai“ įkvepiant.

Organizuojanti pneumonija dažniausiai pasireiškė ūminiais į respiracinę infekciją panašiais simptomais – kosuliu, silpnumu, karščiavimu. Tačiau skirtingai nuo infekcinės (bakterinės) pneumonijos, daugumai ligonių plaučiuose karkalų nebuvo girdima.

Eozinofilinei pneumonijai buvo būdingas bronchų obstrukcijos sindromas ir santykinai ilga (vidutiniškai keliolika savaičių) ligos trukmė iki diagnozės nustatymo. Skirtingai nuo infekcinės kilmės plaučių uždegimo, eozinofilinei pneumonijai nebūdingas krūtinės skausmas, pleuritas, didelis kraujo C reaktyvaus baltymo aktyvumas. Tik vienam iš mūsų tirtų eozinofiline pneumonija sirgusių ligonių, liga pasireiškė ūminiu progresuojančiu kvėpavimo nepakankamumu.

3 lentelė. Dažniausi su liga susiję klinikiniai simptomai aptikti sergantiems intersticine plaučių liga diagnozės nustatymo metu

Liga	Kosulys	Dusulys	Silpnumas	Karščiavimas	Kiti simptomai	Karkalų negirdėti	Sausi karkalai	Drėgni karkalai ar krepitacija
Sarkoidozė (<i>n</i> =371)	17	10	5	1*	52**	100	0	0
IPF, NPF (<i>n</i> =30)	67	100	100	0	0	8	16	92
Organizuojanti pneumonija (<i>n</i> =28)	90	40	80	80	30 ⁺	60	0	40
Eozinofilinė pneumonija (<i>n</i> =24)	79	54	63	63	0	21	67	8
Egzogeninis alveolitas (<i>n</i> =9)	100	100	100	33	0	0	22	100

Pastaba. Pateikta procentais ligonių, sirgusių konkrečia liga. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė, NPF – nespecifinė plaučių fibrozė. Simptomai pateikti procentais nuo visų atitinkama liga sirgusių asmenų. Kiekvienu atveju gali būti daugiau negu vienas simptomas. * – karščiavimas kaip izoliuotas, su Lefgreno sindromu nesusijęs simptomas. ** – Lefgreno sindromas (45 %), akių pažeidimas (4 %), odos pažeidimai, išskyrus mazginę eritemą (2 %), seilių liaukų pažeidimas (1 %).⁺ – krūtinės skausmas.

4 lentelė. Ligonų, sirgusių idiopatine lėtine eozinofiline pneumonija ir asmenų, sirgusių kriptogenine organizuojančia pneumonija, klinikiniai simptomai

Požymis	ILEP (<i>n</i> =20)	Kriptogeninė OP (<i>n</i> =10)
Karščiavimas	65	80
Kosulys	80	90
Dusulys	55	40
Krūtinės skausmas	0	30**
Karkalų negirdėti	20	60**
Švokštimas	70	0*
Smulkūs drėgni karkalai	10	40

Pastaba. Pateikta procentais ligonių, sirgusių konkrečia liga. ILEP – idiopatinė lėtine eozinofilinė pneumonija, OP – organizuojanti pneumonija. * $p < 0,001$, ** $p < 0,05$.

Egzogeninis alerginis alveolitas paprastai pasireiškė santykinai sunkiais klinikiniais simptomais (dusuliu, silpnumu, karščiavimu). Šiems ligoniams dažniausiai buvo aptinkama objektyvių ligos simptomų. Dažniausi su liga susiję nusiskundimai ir objektyvaus tyrimo duomenys pateikti 3 ir 4 lentelėse.

Apibendrinant klinikinio tyrimo rezultatus matyti, kad didelei daliai IPL sergančių asmenų gali nebūti jokių klinikinį simptomų (sergantiems sarkoidoze) arba šie simptomai yra labai nespecifiniai (idiopatinė plaučių fibrozė). Kita vertus, kai kurios ligos (sarkoidozė) gali pasireikšti akivaizdžiais kitų organų pažeidimo požymiais.

Plaučių funkcijos tyrimo vertė. Plaučių funkcijos pažeidimas sergantiems IPL buvo skirtingo pobūdžio ir laipsnio (5 lentelė) [14]. Daugumai sarkoidoze sirgusių ligonių plaučių funkcija buvo nesutrikdyta arba tik nežymiai sutrikusi (pablogėjusi dujų difuzija plaučiuose) (1 pav.) ir priklausė nuo sarkoidozės rentgeninės stadijos (6 lentelė). Daugeliui kitomis ligomis sirgusių tiriamųjų nustatytas obstrukcinio ar restrikcinio tipo ventiliacinės plaučių funkcijos pažeidimas [2, 27]. Obstrukcinio tipo plaučių funkcijos pažeidimas buvo nustatytas daugumai eozinofiline pneumonija sirgusių ligonių, pavieniams egzogeniniu alerginiu alveolitu ir sarkoidoze sirgusiems pacientams. Normalūs spirometrijos rodikliai nepaneigė restrikcinio tipo ventiliacinės plaučių funkcijos ir dujų difuzijos plaučiuose sutrikimo. Restrikcinio tipo plaučių pažeidimas buvo daugumai įvairios kilmės pneumofibroze ir pneumokonioze sirgusių tiriamųjų. Jiems taip pat buvo įvairaus laipsnio dujų difuzijos plaučiuose sutrikimas [14].

Apibendrinant plaučių funkcijos tyrimo rezultatus matyti, kad patikimai išsiskiria tik idiopatinė plaučių fibrozė (sunkus restrikcinio tipo plaučių funkcijos pažeidimas ir dujų difuzijos plaučiuose sutrikimas) ir eozinofilinė pneumonija (obstrukcinio tipo ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas).

Laboratorinis kraujo tyrimas. Svarbiausi atlikti laboratoriniai kraujo tyrimai sergantiems IPL buvo leukocitų formulės, kraujo dujų ir specifinių imuninių sisteminių vaskulitų bei jungiamojo audinio ligų žymenų tyrimai. Padidėjęs kraujo eozinofilų skaičius buvo nustatytas daugumai eozinofiline pneumonija sirgusių tiriamųjų. Lėtinį kvėpavimo nepakankamumą atitinkantys kraujo dujų sudėties pokyčiai dažniausiai buvo aptinkami sergantiems idiopatine plaučių fibroze, pneumokonioze ir limfangiolejomimotoze. Ūminis kvėpavimo nepakankamumas diagnozuotas tik pavieniams tiriamiesiems – sergantiems ūmine eozinofiline pneumonija, plaučių

karcinoze ir sisteminės jungiamojo audinio ligos sukeltas difuzinis kraujavimas į alveoles. Teigiami specifiniai sisteminių vaskulitų ir kolagenozių žymenys visiems mūsų tirtiems ligoniams, kuriems buvo šių ligų sąlygotas plaučių pažeidimas aptikti vėliau negu buvo patikslintas plaučių pažeidimo pobūdis [16, 28]. Laboratorinio kraujo tyrimo duomenys pateikti 7 lentelėje.

Taigi, būdingiausi laboratorinio kraujo tyrimo duomenys buvo eozinofilija (sergant lėtine eozinofiline pneumonija) ir sisteminių jungiamojo audinio ligų žymenys.

Bronchoalveolinio lavažo skysčio tyrimas. Tiriant bronchoalveolinio lavažo (BAL) skystį, vertinta imunokompetentinių ląstelių sudėtis, neoplazinių ląstelių, mikroorganizmų ir organinės bei neorganinės kilmės dalelių ar medžiagų buvimas. BAL skysčio ląstelių sudėties pokyčius pagal vyraujančias ląsteles galima buvo suskirstyti į kelis tipus – limfocitinį, neutrofilinį, eozinofilinį ir mišrų (8 lentelė) [10, 19]. Limfocitinis BAL skysčio tipas, kai T limfocitų CD4/CD8 santykis didesnis kaip 3,5 buvo labai būdingas sarkoidozei (jautrumas ne mažesnis kaip 80 proc., o specifiškumas – 90 proc.) (9 lentelė). Tačiau tyrimo jautrumas ir specifiškumas priklausė nuo ligos aktyvumo ir rentgeninės stadijos [2, 5, 8, 25, 26]. Nustatėme, kad optimalus ribinis diagnostinis BAL skysčio CD4/CD8 santykis yra 3,5 ir 4,0 atitinkamai ligoniams be klinikinių simptomų ir kortikosteroidais negydytiems ligoniams, turintiems klinikinių ligos simptomų [5]. Kortikosteroidais gydytų ligonių optimalus ribinis diagnostinis CD4/CD8 santykis buvo 3,5 (10 ir 11 lentelės).

Limfocitinis BAL skysčio tipas, kai T limfocitų CD4/CD8 santykis mažesnis kaip 1,0 buvo būdingas egzogeniniam alerginiam alveolitui. Visų ligų atvejais rūkančių asmenų BAL skysčio CD4/CD8 santykis buvo mažesnis negu nerūkančių [18, 20].

Visiems sergantiems eozinofiline pneumonija, BAL skystyje aptikome padidėjusį eozinofilų skaičių ($p < 0,001$ palyginus su kitomis IPL) [21]. Neutrofilinis ir mišrus BAL skysčio ląstelių sudėties pokyčių tipas pasitaikė sergantiems įvairios kilmės pneumofibroze, pneumokonioze, tuberkulioze, pneumocistine pneumonija [10].

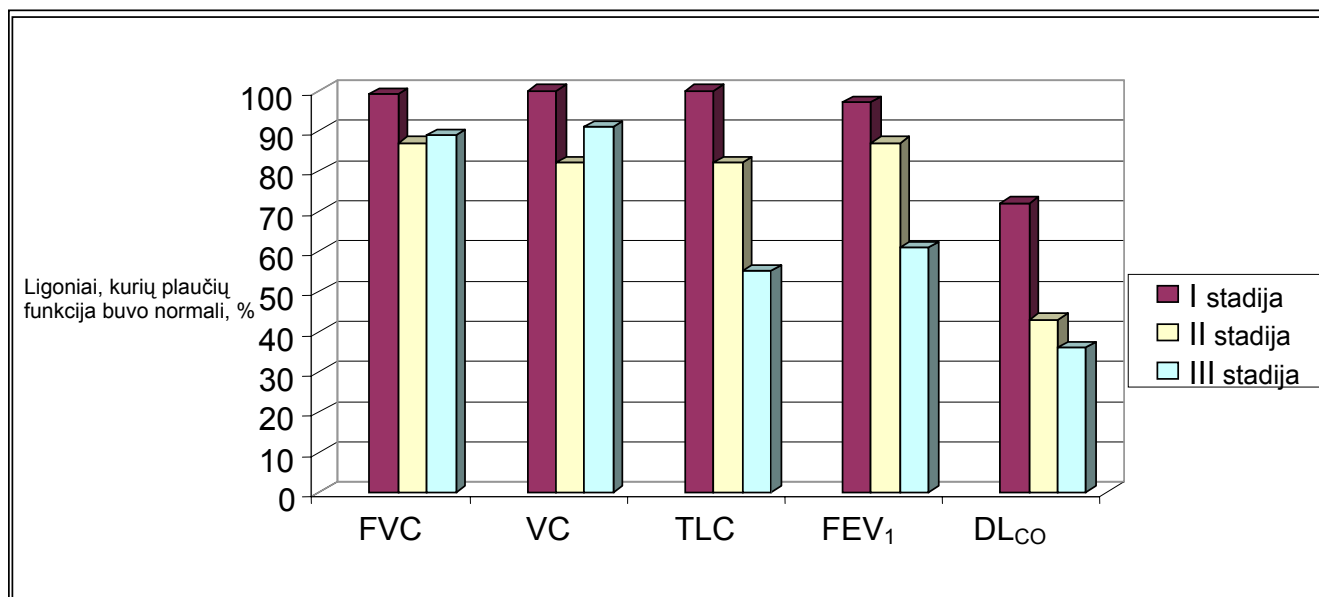
Daugumai sergančių pneumokonioze asmenų BAL skystyje aptikome fagocituotų ar ekstraląstelių neorganinių medžiagų dalelių, tačiau tik kai kuriais atvejais buvo įmanoma nustatyti jų pobūdį (kilmę). Tai buvo asbesto plaušeliai ir geležies dalelės. Kitais atvejais rūkančiam pacientui nustatyti fagocituotų dalelių kilmę buvo neįmanoma.

5 lentelė. Plaučių funkcijos rodikliai sergantiems intersticine plaučių liga diagnozės nustatymo metu

Liga	FVC	FEV ₁	FEV ₁ /FVC	TLC	VC	DLCO	PO ₂	PCO ₂	SaO ₂
Sarkoidozė (n =371)	104 ± 16	101 ± 16	81 ± 9	97 ± 14	106 ± 15	88 ± 13	69 ± 7	40 ± 4	94 ± 5
IPF, NPF (n =30)	70 ± 22	73 ± 21	84 ± 7	70 ± 20	76 ± 27	48 ± 12	54 ± 10	41 ± 5	86 ± 8
Organizuojanti pneumonija (n =28)	93 ± 33	88 ± 32	77 ± 6	NT	NT	NT	57 ± 8	39 ± 4	91 ± 5
Eozinofilinė pneumonija (n =24)	87 ± 22	75 ± 17	74 ± 13	NT	NT	NT	62 ± 10	40 ± 2	91 ± 5
Egzogeninis alveolitas (n =9)	88 ± 21	79 ± 17	75 ± 6	90 ± 19	97 ± 21	64 ± 17	62 ± 9	42 ± 1	91 ± 4

Pastaba. Plaučių funkcijos rodiklių vertės pateiktos vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė, NPF – nespecifinė plaučių fibrozė, FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę, FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa, TLC – bendroji plaučių talpa, VC – gyvybinė plaučių talpa, DLCO – plaučių difuzinė galia, PO₂ – kraujo dalinis (parcialinis) deguonies slėgis, PCO₂ – kraujo dalinis (parcialinis) anglies dvideginio slėgis, SaO₂ – arterinio kraujo įsotinimas deguonimi, NT – netirta.

1 pav. Sarkoidoze sergantys ligoniai, kurių plaučių funkcijos rodikliai buvo normalūs



FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa, VC – gyvybinė plaučių talpa, TLC – bendroji plaučių talpa, FEV₁ – forsuotas iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę, DLCO – plaučių difuzinė galia.

6 lentelė. Sarkoidoze sergančių ligonių, plaučių funkcijos priklausomai nuo rentgeninės ligos stadijos

Rodiklis	I stadija	II stadija	III stadija	p
FVC, % bd	106 ± 14)	99 ± 18	87 ± 15	< 0.001
FEV ₁ , % bd	102 ± 15)	95 ± 16	86 ± 17	< 0.001
VC, % bd	109 ± 13	104 ± 19	90 ± 15	< 0.01
TLC, % bd	100 ± 11	95 ± 14	84 ± 15	< 0.01
DL _{CO} , % bd	90 ± 14	79 ± 15	75 ± 12	< 0.01
PO ₂ , mm Hg	70 ± 6	66 ± 5	64 ± 5	< 0.001
PCO ₂ , mm Hg	39 ± 3	41 ± 4	42 ± 4	< 0.05

Pastaba. Pateikta vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška. FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa, VC – gyvybinė plaučių talpa, TLC – bendroji plaučių talpa, FEV₁ – forsuotas iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę, DLCO – plaučių difuzinė galia, PO₂ – dalinis deguonies slėgis, PCO₂ – dalinis anglies dvideginio slėgis, bd – būtinojo dydžio. Rastas statistiškai patikimas visų rodiklių skirtumas tarp grupių (ANOVA).

7 lentelė. Ligonių, sirgusių idiopatine lėtine eozinofiline pneumonija ir asmenų, sirgusių kriptogenine organizuojančia pneumonija, laboratoriniai kraujo žymenys

Žymuo	ILEP (n = 20)	Kriptogeninė OP (n = 10)
Leukocitai, 10 ⁹ L	10,5 (6–23)	9,2 (5–21)
Eozinofilai, 10 ⁹ L	1,5 (0,01–10,2)	0,15 (0,04–0,5)*
Eozinofilai, % L	14 (0–73)	2 (0–6)*
CRB, mg/L	47 (5–74)	79 (1–112)
PO ₂ , mm Hg	61 (40–81)	58 (47–72)
PCO ₂ , mm Hg	39 (34–44)	39 (32–45)
SO ₂ , %	92 (76–97)	92 (81–96)

Pastaba. Pateikta medianos, didžiausios ir mažiausios reikšmės (skliaustuose) išraiška. ILEP – idiopatinė lėtinė eozinofilinė pneumonija, OP – organizuojanti pneumonija. CRB – C reaktyvus baltymas, PO₂ – dalinis deguonies slėgis, PCO₂ – dalinis anglies dvideginio slėgis, SO₂ – kraujo įsotinimas deguonimi. * p < 0,001

8 lentelė. Sveikų asmenų ir ligonių, sergančių sarkoidoze, eozinofiline pneumonija, plaučių fibroze, pneumokonioze ir egzogeniniu alerginiu alveolitu, bronchoalveolinio lavažo skysčio uždegiminės ląstelės

Ląstelės	Sveiki nerūkaliai (n = 35)	Sveiki rūkaliai (n = 20)	Sarkoidozė be simptomų (n = 139)	Sarkoidozė su simptomais (n = 170)	Eozinofilinė pneumonija (n = 22)	Plaučių fibrozė (n = 16)	Pneumokoniozė (n = 18)	EAA (n = 9)
Makrofagai, %	79±8	79±7	56,4±17	49,3±20	42±25	48±21	64±19	40±29
Limfocitai, %	16±7	16±7	39±17	45±19	13±10	22±17	18±11	49±28
Neutrofilai, %	4,7±2	4,7±2	4±4	5±5	13±17	25±18	14±13	9±7
Eozinofilai, %	0,3±0,2	0,3±0,5	0,6±1	0,7±0,8	32±25	5±5	4±6	2±2
CD4 limfocitai, %	48±13	36±11	71±15	82±13	NT	27±12	52±12	27±12
CD8 limfocitai, %	30±9	41±12	17±8	12±7	NT	50±19	34±5	62±22
CD4/CD8	2,0±1,0	1,1±0,6	5,7±4	9,3±5	NT	0,7±0,7	1,6±0,6	0,5±0,4

Pastaba. EAA – egzogeninis alerginis alveolitas, NT – netirta.

9 lentelė. Sveikų asmenų ir ligonių, sergančių sarkoidoze, bronchoalveolinio lavažo skysčio uždegiminės ląstelės

Ląstelės	Sveiki (n = 55)	Be simptomų (n = 138)	Su simptomais (n = 170)	Gydyti (n = 40)
Makrofagai, %	79±8*	56,4±17 ⁺⁺	49,3±20	55,5±15
Limfocitai, %	15,7±7*	39±17 ⁺⁺	45±19	39±15
Neutrofilai, %	5±2	4±4	5±5	5±3
Eozinofilai, %	0,3±0,4	0,6±1 ^{***}	0,7±0,9*	0,5±0,7 ^{***}
CD4 limfocitai, %	44±13*	72±15 ⁺	82±13	80±12
CD8 limfocitai, %	32±13*	17±8 ⁺	12±7	13±7
CD4/CD8	1,7±1,0*	5,7±4,5 ⁺	9,3±5,0	8,3±4,8

Pastaba. Pateikta vidurkio ir standartinio nuokrypio išraiška. *p < 0.001 palyginus sveikus asmenis (SA) ir sarkoidoze sergančius ligonius (S), **p < 0.01 palyginus SA ir S. ***p < 0.05 palyginus SA ir S. ⁺p < 0.001 palyginus negydytus ligonius su simptomais (NSS) ir kitus ligonius (KS). ⁺⁺p < 0.01 palyginus NSS ir KS. ⁺⁺⁺p < 0.05 palyginus NSS ir KS.

10 lentelė. ROC kreivės analizė BAL skysčio CD4/CD8 santykiui sarkoidoze sergantiems ligoniams, priklausomai nuo klinikinio ligos aktyvumo

Grupė	Ribinė vertė	Jautrumas (95% PI), %	Specifiškumas (95% PI), %	TTV %	NTV %
Visi sergantys sarkoidoze (<i>n</i> = 318)	3.5	80	90	96	64
	4.0	76	93	97	59
	5.0	66	95	97	50
	8.0	58	99	99	37
	10.0	26	100	100	33
Sarkoidoze sergantys ligoniai be klinikinių simptomų (<i>n</i> = 118)	3.5	62	90	86	68
	4.0	57	93	89	67
	5.0	49	97	94	62
	8.0	21	99	99	54
	10.0	10	100	100	51
Sarkoidoze sergantys ligoniai, kuriems buvo klinikinių simptomų (<i>n</i> = 160)	3.5	86	90	92	90
	4.0	84	93	94	85
	5.0	81	95	95	79
	8.0	52	99	98	61
	10.0	37	100	100	55
Iki BAL tyrimo kortikosteroidais gydyti sarkoidoze sergantys ligoniai, kuriems buvo klinikinių simptomų (<i>n</i> = 40)	3.5	83	91	73	94
	4.0	77	93	77	93
	5.0	70	96	86	91
	8.0	50	99	98	85
	10.0	33	100	100	83

Pastaba. ROC – receiver-operating characteristic (angl.), gavėjų veiklos charakteristikų. BAL – bronchoalveolinis lavažas. PI – pasikliautinis intervalas. TTV – teigiama tyrimo vertė. NTV – neigiama tyrimo vertė.

11 lentelė. ROC kreivės analizė BAL skysčio CD4/CD8 santykiui sarkoidoze sergantiems ligoniams, priklausomai nuo ligos rentgeninės stadijos

Grupė	Ribinė vertė	Jautrumas (95% PI), %	Specifiškumas (95% PI), %	TTV %	NTV %
I stadija (n = 200)	3.5	88	90	94	81
	4.0	85	92	95	77
	5.0	78	96	97	69
	8.0	47	99	99	52
	10.0	33	100	100	46
II stadija (n = 74)	3.5	74	91	84	83
	4.0	69	92	87	80
	5.0	57	95	89	78
	8.0	25	99	95	67
	10.0	18	100	100	65
III stadija (n = 36)	3.5	46	90	59	85
	4.0	42	92	64	84
	5.0	34	96	66	83
	8.0	15	99	95	80
	10.0	5	100	100	77

Pastaba. ROC – receiver-operating characteristic (angl.), gavėjų veiklos charakteristikų. BAL – bronchoalveolinis lavažas. PI – pasikliautinis intervalas. TTV – teigiama tyrimo vertė. NTV – neigiama tyrimo vertė.

Tačiau nerūkančiam asmeniui BAL skystyje rastos neorganinės medžiagos patvirtino plaučių ekspozicijos su neorganinėmis dulkėmis prielaidą [10].

Septyniems iš devynių AIDS sergančių ligonių, BAL skystyje aptikta pneumocistų. Visais sisteminio vaskulito atvejais kraujingas BAL skystis nurodė esant difuzinį kraujavimą į alveoles. Asmenims, gydytiems imunitetą slopinančiais vaistais, remiantis BAL skysčio mikroskopijos, pasėlio, citomegalijos viruso DNR ir (ar) galaktomanano (*Aspergillus* antigeno) tyrimų duomenimis nustatytas atitinkamas sukėlėjas.

Per visą dvylikos metų tyrimo laikotarpį, pasitaikė tik viena sunki bronchoalveolinio lavažo komplikacija – pneumotorakso atvejis, lėmęs laikiną ligonio būklės pablogėjimą. Apibendrinant BAL skysčio tyrimo rezultatus matyti, kad tyrimo reikšmė sarkoidozės, eozinofilinės pneumonijos, difuzinio kraujavimo į alveoles, infekcinės (pneumocistinės, sukeltos aspergijų ar tuberkuliozės mikobakterijų) pneumonijos, pneumokoniozės (išskyrus silikozę), plaučių alveolinės proteinozės diagnostikai buvo didelė, kitų IPL – menka.

Bronchoskopinės plaučių biopsinės medžiagos tyrimas. Ištyrus bronchoskopinės plaučių biopsijos (BPB) metu gautą medžiagą, nustatyti šie dažniausiai pasitaikę plaučių pažeidimo tipai – granulominis pneumonitas, alveolitas, pneumofibrozę, organizuojanti pneumonija, eozinofilinė pneumonija ir difuzinis alveolių pažeidimas [1, 7].

Granulominio pneumonito požymių aptikta sergantiems sarkoidoze, tuberkulioze, egzogeniniu alerginiu alveolitu, neoplazija (plaučių adenokarcinoma, limfoma, mieloma), esant vaskulito ir grybelio pažeistiems plaučiams. Sergantiems sarkoidoze ir tuberkulioze pasitaikė granulomų be nekrozės ir su nekroze. Granulomų be nekrozės jautrumas sarkoidozės diagnostikai buvo 94 proc., o specifiškumas 60 proc. Granulomų su nekroze jautrumas tuberkuliozės diagnostikai buvo 76 proc., o specifiškumas 85 proc. [3].

Organizuojanti pneumonija (kaip patomorfologinė diagnozė) buvo susijusi su neoplazija (29 proc.), infekcija (17 proc.), virškinimo trakto liga (4 proc.), kriptogeninė (50 proc.). Difuzinis alveolių pažeidimas pasitaikė sergantiems sisteminė jungiamojo audinio liga, taip pat vartojusiems amiodaroną. Alveolitas be specifiškumo požymių ir įvairaus laipsnio pneumofibrozę nustatyta daugumai sirgusių idiopatine plaučių fibroze, pneumokonioze, taip pat kai kuriems sirgusiems sarkoidoze ir tuberkulioze [1, 11].

12 lentelė. Galutinė klinikinė diagnozė, nustatyta atlikus bronchoskopinę plaučių biopsiją, pagal vyraujančią radiologinį požymį

Galutinė diagnozė	Darinys (n=92)	Dauginiai smulkūs židiniai (n=61)	Infiltratas (n=59)	Difuziniai retikuliniai pokyčiai (n=27)	Dauginiai infiltratai (n=16)	Padidėję tarpuplaučio ar plaučių šaknų limfmazgiai (n=12)	Difuzinis matinio stiklo vaizdas (n=2)
Plaučių vėys, metastazės	64	27	12			17	
Pneumofibrozę	10	15	18	63			
Plaučių uždegimas	16	2	34				
Sarkoidozė		23			19	83	
Organizuojanti pneumonija			22		49		50
Tuberkuliozė	4	10	9				
Bronchiolitas	3	2		15			
Alveolitas		3		15			50
Pneumokoniozė	1	5	2	7			
Granulominis pneumonitas		10					
Eozinofilinė pneumonija			3		13		
Silikožė		3					
Plaučių alveolinė proteinozė					13		
<i>Wegener's</i> granulomatozė					6		
Limfomos metastazė	1						
Sarkomos metastazė	1						

Pastaba. Pateikta procentais ligonių atitinkamoje radiologinio požymio grupėje.

13 lentelė. Galutinė klinikinė diagnozė ligoniams, kuriems plaučių biopsinėje medžiagoje buvo rasta epitelioidinių gigantiškųjų ląstelių granulomų be nekrozės

Galutinė klinikinė diagnozė	N	%
Sarkoidozė	47	68
Tuberkuliozė	8	12
Plaučių vėžys	3	4
Egzogeninis alerginis alveolitas	2	3
Limfoma	1	1,5
Mielominė liga	1	1,5
Nežinomos kilmės	7	10
Viso	69	100

14 lentelė. Galutinė klinikinė diagnozė ligoniams, kuriems plaučių biopsinėje buvo rasta epitelioidinių gigantiškųjų ląstelių granulomų su nekroze

Galutinė klinikinė diagnozė	N	%
Tuberkuliozė	25	69,2
Grybelinė infekcija	4	11,2
Sarkoidozė	3	8,4
<i>Wegener's</i> granulomatozė	2	5,6
Nekrozuojanti sarkoidinė granulomatozė	1	2,8
Nežinomos kilmės	1	2,8
Viso	36	100

Beveik 3 proc. IPL sergantiems asmenims galutinė klinikinė diagnozė buvo tik sindrominė (pvz., alveolitas, granulominis pneumonitas), nors visiems jiems buvo gauta pakankamai plaučių biopsinės medžiagos patologijos diagnozei nustatyti. Dažniausiai tai buvo kitose gydymo įstaigose pradėti gydyti (dažniausiai kortikosteroidais ar vaistais nuo tuberkuliozės) ligoniai [1].

Per visą tyrimo laikotarpį, pasitaikė pneumotorakso, kuriam gydyti reikėjo drenuoti pleuros ertmę, 1,6 proc. atvejų, ir gausaus kraujavimo, kuris buvo sustabdytas to paties tyrimo metu, 1 proc. atvejų.

Bronchoskopinės plaučių biopsijos metu gautos medžiagos histologinio tyrimo rezultatai pateikti 12–14 lentelėse.

Išanalizavus bronchoskopinės plaučių biopsijos metu gautos medžiagos histologinio tyrimo rezultatus matyti, kad išskyrus neoplaziją ir infekcijos sukėlėjo (grybelio, tuberkuliozės mikobakterijų) nustatymą, kitais atvejais histologinė diagnozė leido tik išskirti atskiras grupes. Tai buvo – granulominės ligos (patologijos diagnozė – granulominis pneumonitas), neinfekcinės uždegiminės IPL (alveolitas – be specifiškumo požymių, difuzinis alveolių pažeidimas), organizuojanti pneumonija, pneumofibrozę (be specifiškumo požymių).

Apibendrinus visų tyrimų duomenis galima teigti: 1) klinikiniai simptomai ir jų deriniai dažniausiai buvo pakankamai būdingi ir reikšmingi diagnostikai tik kelioms IPL, tačiau dauguma klinikinių požymių buvo nepakankamai specifiški, kad padėtų jas diagnozuoti ar diferencijuoti nuo kitų ligų; 2) tik pavieniams IPL sergantiems ligoniams įprastinis laboratorinis kraujo tyrimas leido įtarti ir (ar) patvirtinti, kad jie serga intersticine plaučių liga; 3) plaučių funkcijos tyrimo duomenys leido įvertinti vyraujančią plaučių ventiliacinės funkcijos pažeidimo tipą, kuris buvo savitas skirtingoms IPL grupėms, tačiau savaime nebuvo pakankamai specifiškas jų diferencinei diagnostikai; 4) tipiški radiologiniai požymiai buvo pakankamai būdingi kelioms atskiroms nedidelėms ligų grupėms bei atskiroms ligoms, kad būtų jų diagnostikos kriterijais; 5) tipiški laboratoriniai bronchoalveolinio lavažo skysčio radiniai buvo pakankamai būdingi kelioms IPL, tačiau dažnai BAL skysčio tyrimo duomenys leido ne patvirtinti konkrečią ligą, o tik paneigti kitas ligas; 6) bronchoskopinės plaučių biopsijos metu gautos medžiagos histologinio tyrimo duomenys dažniausiai leido išskirti tam tikras IPL grupes ir paneigti kitas ligas, bet nebuvo pakankamai specifiniai daugumai atskirų IPL; 7) net ir

atlikus išsamų ištyrimą, ne visiems IPL sergantiems ligoniams pavyko patikslinti ligos diagnozę.

Dažniausiai pasitaikančių IPL būdingiausi klinikiniai ir radiologiniai požymiai bei plaučių funkcijos ir laboratorinio tyrimo žymenys pateikti 15 lentelėje.

Rezultatų aptarimas

Atlikti tyrimai parodė, kad daugumoje atvejų IPL diagnozė negalėjo būti patvirtinta remiantis tik vienu ar dviem kriterijais. Dažniausiai kiekvienas atskiras konkrečios IPL diagnostikos kriterijus nebuvo būdingas tik vienai ligai. Net ir tuo atveju, kai bronchoskopijos ar kito invazinio tyrimo metu buvo gauta pakankamai plaučių biopsinės medžiagos patologijos diagnozei (pvz., granulominiam pneumonitui) nustatyti, galutinė klinikinė diagnozė dažnai buvo kitokia (pvz., sarkoidozė, tuberkuliozė ar egzogeninis alerginis alveolitas). Todėl IPL diagnozuoti netiko įprastinis diagnostikos algoritmas, kai pacientas nuosekliai tiriamas, o galutinę klinikinę diagnozę lemia patologijos diagnozė [13]. Mūsų klinikiniai stebėjimai rodo, kad intersticinės plaučių ligos diagnozė dažniau turėtų būti grindžiama kelių kriterijų deriniais, o kartais – ir tolesnės ligos eigos stebėjimo rezultatais. Nors daugeliu atveju sergantiems IPL krūtinės ląstos rentgenogramose yra matoma patologiinių pokyčių, bet labai svarbu prisiminti, kad normali plaučių rentgenograma nepaneigia IPL. Visais atvejais, kai yra respiracinių klinikinių simptomų ir įtariama IPL, būtina atlikti kompiuterinės plaučių tomografijos tyrimą [14, 15]. Mūsų patirtis rodo, kad dažniausiai ir ilgiausiai (iki kelių savaičių) neatpažįstama (neįtariama) sarkoidozė, ypač tais atvejais, kai ji pirmą kartą pasireiškia ūmine forma – Lefgreno sindromu (mazgine eritema, čiurnos ar kitų stambiųjų sąnarių uždegimu ir karščiavimu). Nors šie simptomai kaip tik labai būdingi sarkoidozei [24]. Pacientai labai dažnai nukreipiami reumatologo ar dermatologo konsultacijai, empiriškai pradedami gydyti gliukokortikosteroidais. O gydymas gliukokortikosteroidais pakeičia ligai būdingus BAL skysčio ląstelių pokyčius [4, 5], todėl ligos diagnostika tampa sudėtingesnė. Gana ilgai (nuo kelių iki keliolikos mėnesių) nediagnozuojama eozinofilinė pneumonija, organizuojanti pneumonija, idiopatinė plaučių fibrozė, limfangiolejomiomatozė [13].

Labai svarbu, kad apie IPL galimybę gydytojas pagalvotų, kai yra ūminis kvėpavimo nepakankamumas (ŪKN) ir diseminacija plaučiuose. Iš mūsų tiriamųjų ŪKN pasireiškė

15 lentelė. Dažniausių intersticinių plaučių ligų būdingiausi požymiai*

	Sarkoidozė	Idiopatinė plaučių fibrozė	Organizuojanti pneumonija	Eozinofilinė pneumonija	Egzogeninis alerginis alveolitas
Trumpas apibūdinimas	1) Akivaizdūs rentgeniniai pokyčiai, bet nėra klinikinių simptomų 2) Staiga atsiradusi mazginė eritema, stambiųjų sąnarių uždegimas ir karščiavimas	Neaiškios kilmės progresuojantis dusulys	Netipiška pneumonijos eiga, lėta rezorbcija	1) Netipiška pneumonijos eiga, bronchų obstrukcija, kraujo eozinofilija, recidyvai 2) Ūminis, sunkus abiejų plaučių uždegimas (retai)	Ūminis, sunkus abiejų plaučių uždegimas
Klinikiniai simptomai	Nėra simptomų Lefgreno sindromas	Lėtai progresuojantis dusulys Krepitacija plaučiuose	Respiracinės infekcijos požymiai Nėra simptomų (retai)	Respiracinės infekcijos požymiai Bronchų obstrukcija	Respiracinės infekcijos požymiai Bronchų obstrukcija (retai)
Plaučių KT duomenys	Padidėję plaučių limfmazgiai (dažnai) Smulkūs šalia limfagyslių išsidėstę smulkūs židiniai plaučiuose	Retikuliniai plaučių pokyčiai, ypač periferinėse plaučių dalyse, smulkios cistos, tempimo bronchektazės Nedideli matinio stiklo vaizdo ploteliai Nežymiai (iki 15 mm) padidėję plaučių limfmazgiai (dažnai)	Vienas ar dauginiai gerai riboti infiltratai su orinėmis bronchogramomis juose	Vienas ar dauginiai gerai riboti infiltratai su orinėmis bronchogramomis juose	Difuzinis matinio stiklo vaizdas Dauginiai „švelnūs“ židiniai antrinės plaučių skiltelės centrilobulinėse dalyse
Plaučių funkcijos tyrimo rezultatai	Nežymus dujų difuzijos sutrikimas	Plaučių restrikcija, dujų difuzijos sutrikimas	Įvairūs	Kvėpavimo takų obstrukcija	Dujų difuzijos sutrikimas, bronchų obstrukcija (retai)
BAL skysčio ląstelių tyrimo duomenys	Padidėjęs limfocitų skaičius, padidėjęs CD4/CD8 santykis	Įvairūs	Įvairūs	Padidėjęs eozinofilų skaičius	Padidėjęs limfocitų skaičius, sumažėjęs CD4/CD8 santykis
Plaučių biotato histologinio tyrimo duomenys	Epitelioidinių ląstelių granulomos be nekrozės (dažnai) arba su nekroze (retai)	Fibrozinių pokyčių suardyta plaučių struktūra, smulkios cistos, fibroblastų židiniai	Granuliacinio tipo audinys alveolių spindžiuose Plaučių struktūra nepakitusi	Padidėjęs eozinofilų skaičius plaučių audinyje	Epitelioidinių ląstelių granulomos be nekrozės

Pastaba. * – nebūtinai turi būti visi. KT – kompiuterinė plaučių tomografija. BAL – bronchoalveolinis lavažas. CD4 – T limfocitai helperiai induktoriai, CD8 – T citotoksiniai limfocitai.

sisteminės jungiamojo audinio ligos (mikroskopinio poliangoito, sisteminės raudonosios vilkligės, *Wegener's* granulomatozės ir *Goodpasture* sindromo) sukeltas difuzinis alveolių pažeidimas ir ūminė eozinofilinė pneumonija su respiracinio distreso sindromu. Ligonius pavyko išgelbėti tik greitai nustatčius diagnozę ir paskyrus specialų gydymą. Todėl labai rekomenduojame ligonius, kuriems diseminacija plaučiuose ir kvėpavimo nepakankamumo požymių, kuo skubiau nukreipti ištyrimui į specializuotą pulmonologijos skyrių.

Joks invazinis tyrimas netikslingas, jei jis neduos esminės papildomos informacijos ir (ar) pablogins ligonio būklę ar ligos eigą [14]. Kai yra būdingi klinikiniai, plaučių funkcijos ir plaučių kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimų duomenys, invazinis tyrimas nebūtinai plaučių limfangiolejomiomatozės diagnostikai [25, 26]. Daugelis sisteminių jungiamojo audinio ligų gali sukelti įvairius plaučių pažeidimo tipus (alveolitą, pneumofibrozę, organizuojančią pneumoniją, difuzinį alveolių pažeidimą ir kt.), todėl BAL ir bronchoskopinė plaučių biopsija mažai vertinga jų diagnostikai ir diferencinei diagnostikai [27, 28], išskyrus ūminius atvejus. BAL labai svarbus ūminio difuzinio kraujavimo į alveoles diagnostikai [28, 29]. Tris mūsų pacientus išgelbėjome BAL metu nustatę sisteminio vaskulito sukeltą difuzinį kraujavimą į alveoles (visais atvejais atsikosėjimo krauju nebuvo). Remdamiesi šio tyrimo rezultatais diagnozavome difuzinį alveolių pažeidimą ir paskyrėme specifinį gydymą.

Įvairių autorių nuomonės, ar tikslinga atlikti plaučių biopsiją idiopatinei plaučių fibrozei (IPF) diagnozuoti, iš esmės skiriasi [30]. Tradiciškai manoma, kad IPF morfologiškai patvirtinti galima tik atlikus chirurginę plaučių biopsiją [4]. Tačiau dabar ši nuostata praktiškai taikoma tik moksliniams tyrimams ir klinikiškiems vaistų tyrimams. Visų pirma dar yra labai daug neatsakytų klausimų dėl šios ligos patogenezės ir diferencinės diagnostikos [31–34], todėl net chirurginė biopsija yra ne visuomet pakankamai informatyvi [35]. Išsamus šiuolaikinės plaučių kompiuterinės tomografijos duomenų įvertinimas labai sumažina poreikį atlikti plaučių biopsiją [36]. IPF sergantiems ligoniams plaučių biopsija pablogina plaučių funkciją ir pagreitina mirtį [12, 13]. Pradiniame tyrimo etape (kol dar nebuvo paskelbti kitų autorių tyrimų duomenys) IPF sergantiems ligoniams mes atlikdavome bronchoskopinę plaučių biopsiją, tačiau jų būklė pablogėdavo. Pastaraisiais metais plaučių biopsijos šiems ligoniams neatliekame. Dabar invazinį plaučių tyrimą (BAL, bronchoskopinę ar chirurginę plaučių biopsiją) IPF

diagnostikai rekomenduojama atlikti tik tais atvejais, kai yra nebūdingi klinikiniai, plaučių funkcijos ir plaučių KT tyrimų duomenys [14, 30, 37–39].

Organizuojanti pneumonija turėtų būti patvirtinta tipiškais plaučių pokyčiais, aptiktais biopsinėje medžiagoje [11, 40]. Egzogeniniam alerginiam alveolitui (EAA) diagnozuoti dažniausiai pakanka anamnezės (kontaktas su organinėmis dulkėmis) ir būdingų klinikinių simptomų, o tipiški BAL skysčio pokyčiai patvirtina ligą [41]. Bronchoskopinės plaučių biopsijos duomenų dažniausiai nepakanka EAA patvirtinti [42]. Sarkoidozė gali būti diagnozuojama remiantis būdingais klinikiniais simptomais, radiologiniais ir (ar) BAL skysčio pokyčiais [5, 24, 43–46]. Plaučių ar kito organo biopsinėje medžiagoje rastos epitelioidinės granulomos nėra specifinės tik sarkoidozei, todėl būtina paneigti kitas granulomų priežastis [1, 3, 24, 43].

Tais atvejais, kai ligos klinikiniai simptomai, eiga, radiologiniai pokyčiai, BAL ir (ar) bronchoskopinės plaučių biopsijos duomenys yra nepakankamai informatyvūs ir labai tikėtina, kad chirurginė biopsija iš esmės pakeis diagnozę ir gydymą, indikuotina mediastinoskopija (dažniausiai sarkoidozės ir limfomos diferencinei diagnostikai), atvira ar torakoskopinė plaučių biopsija (idiopatinė intersticinė pneumonijų diferencinei diagnostikai). Įtarus idiopatinę intersticinę plaučių ligą, chirurginė plaučių biopsija turėtų būti atlikta iš 2 ar 3 skirtingų skilčių (išskyrus vidurinę ir liežuvėlinę skiltis), vengiant labiausiai pažeistų plaučių vietų [47]. Tačiau ir šiuo atveju būtinas kompleksinis visų duomenų įvertinimas.

IPL diagnostika yra sudėtinga dar ir dėl to, kad pirmasis jų pasireiškimas gali būti nepakankamai būdingas. Nustačius diagnozę būtina toliau pacientus stebėti, nes tik po tam tikro laiko gali pasireikšti tikroji ligos priežastis ar su IPL susijusi kita liga [11, 28, 48–51].

Dar yra labai daug neišspręstų klausimų apie daugelio IPL etiologiją, patogenezę ir raidą. Akivaizdu, kad kol daugelio IPL etiologija liks nežinoma klinikinėje praktikoje pasitaikys nepatikslintų IPL atvejų ir diagnostikos netikslumų. Kita vertus, plaučiai neizoliuoti nuo daugybės išorinių veiksnių – naujų aplinkos ir profesinių teršalų, naujų savybių įgyjančių respiracinių mikroorganizmų, vartojamų vaistų ir įvairių šių ir kitų veiksnių derinių. Todėl labai svarbu, kad IPL sergantys būtų kompleksiskai ištiriami, konsultuojami, gydomi ir stebimi centruose, turinčiuose tokių ligų diagnostikos ir gydymo patirtį.

Išvados (bendrosios ir ligoms specifinės)

1. Dauguma IPL turi savitų klinikinių, radiologinių, funkcinių ir morfologinių požymių, tačiau jų pasireiškimo spektras labai platus ir ne unikalus vienai ligai, todėl dažniausiai kiekvienas atskiras požymis ar žymuo nepakankamai specifiškas konkrečiai ligai diagnozuoti.
2. Kompiuterinė plaučių tomografija ir visapusiškas plaučių funkcijos tyrimas (įskaitant plaučių talpų ir dujų difuzijos tyrimą) visuomet turi būti pirmaisiais instrumentiniais diagnostikos metodais, kai įtariama IPL, nes leidžia išskirti atskiras IPL grupes ir palengvinti jų diferencinę diagnostiką.
3. BAL skysčio ląstelių sudėtis priklauso nuo sarkoidozės rentgeninės stadijos, ligos klinikinių simptomų ir kortikosteroidų vartojimo. Sarkoidozei būdingiausi BAL skysčio imunokompetentinių ląstelių sudėties pokyčiai aptinkami kortikosteroidais negydytiems ligoniams, kuriems yra klinikinių simptomų.
4. Optimalus ribinis diagnostinis BAL skysčio CD4/CD8 T limfocitų santykis priklauso nuo sarkoidozės klinikinio aktyvumo, rentgeninės stadijos ir kortikosteroidų vartojimo. Jo jautrumas didžiausias sergantiems kliniškai aktyvia sarkoidoze. Didėjant rentgeninei sarkoidozės stadijai jis mažėja. Optimalus ribinis diagnostinis BAL skysčio CD4/CD8 santykis yra 3,5 ir 4,0 atitinkamai ligoniams be klinikinių simptomų ir kortikosteroidais negydytiems ligoniams, esant klinikinių ligos simptomų. Kortikosteroidais gydytų ligonių optimalus ribinis diagnostinis CD4/CD8 santykis yra 3,5.
5. Nors tipiniai BAL skysčio ląstelių pokyčiai (padidėjęs limfocitų skaičius ir CD4/CD8 santykis) yra labai būdingi sarkoidozei, bet tai nėra visiškai specifinis diagnostikos kriterijus, nes retais atvejais gali būti aptinkami ir kitomis ligomis sergantiems asmenims.
6. Epitelioidinių gigantiškųjų ląstelių granulomų be nekrozės plaučių biopsinėje medžiagoje specifiškumas sarkoidozei diagnozuoti yra vidutinis dėl santykinai didelio tuberkuliozės paplitimo.
7. Epitelioidinių granulomų be nekrozės diagnostinis jautrumas ir neigiama diagnostinė tyrimo vertė yra didesnė negu BAL skysčio optimalaus ribinio CD4/CD8 santykio. Tačiau optimalaus ribinio BAL skysčio CD4/CD8 santykio specifiškumas ir teigiama diagnostinė vertė yra gerokai didesnė negu epitelioidinių granulomų be nekrozės.

8. Sarkoidozės diagnostikos metodų vertė priklauso nuo ligos klinikinio pasireiškimo ir rentgeninės stadijos.
9. Organizuojanti pneumonija turėtų būti įtarta, kai yra vienas ar dauginiai, santykinai gerai riboti ilgai nesirezorbuojantys plaučių infiltratai su orinėmis bronchogramomis be skysčio pleuros ertmėje, tačiau ligos klinikiniai simptomai yra santykinai nesunkūs, o kraujo CRB koncentracija padidėjusi nedaug. Organizuojančios pneumonijos diagnostika galima tik atlikus plaučių biopsiją, tačiau ši liga gali būti susijusi su neoplazija ir kitomis patologinėmis būklėmis.
10. Lėtinę eozinofilinę pneumoniją reikia įtarti, kai yra vienas ar dauginiai, santykinai gerai riboti ilgai nesirezorbuojantys plaučių infiltratai be skysčio pleuros ertmėje, tačiau yra sausų karkalų, kraujo eozinofilija ir sekreto kamščių bronchuose. Ligos diagnostika galima tik atlikus BAL ir (ar) plaučių biopsiją. Tačiau būtinas tolesnis tyrimas ir stebėjimas, nes liga gali būti susijusi su sisteminė kolagenoze.
11. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostika turėtų būti grindžiama būdingais klinikiniais, kompiuterinės plaučių tomografijos ir plaučių funkcijos tyrimo rodikliais. Bronchoskopiniai tyrimo metodai turėtų būti taikomi tik netipiškais atvejais, įvertinus jų galimą naudą ir riziką.
12. Kai yra ūminio kvėpavimo nepakankamumo požymių, o krūtinės ląstos rentgenogramoje ar kompiuterinėje tomogramoje matoma difuzinių plaučių infiltratų ar matinio stiklo vaizdo plotų, visuomet reikia įtarti sisteminės jungiamojo audinio ligos sukeltą plaučių pažeidimą (difuzinį kraujavimą į alveoles), amiodarono sąlygotą plaučių pažeidimą, sunkios eigos ūminę eozinofilinę pneumoniją ar egzogeninį alerginį alveolitą. Tais atvejais būtina skubiai atlikti diagnostinį bronchoalveolinį lavažą.

Apibendrinimas. Intersticinių plaučių ligų diagnostika ir diferencinė diagnostika yra sudėtinga net ir specializuotoje gydymo įstaigoje. IPL gali pasireikšti įvairiais klinikiniais, radiologiniais, funkciniais ir (ar) laboratoriniais plaučių ar kitų organų pažeidimo simptomais. Dauguma dažniausiai pasitaikančių IPL neturi absoliučių diagnostikos kriterijų. Joms diagnozuoti būtinas išsamus ištyrimas, dalyvaujant įvairių medicinos sričių specialistams, o diagnozė pagrįsta remiantis keliais būdingiausiais simptomais ir (ar) tyrimų rezultatais. Tačiau net ir tais atvejais, kai IPL buvo patvirtinta remiantis tuo metu esančių požymių visuma, pacientą būtina toliau stebėti, nes ji gali

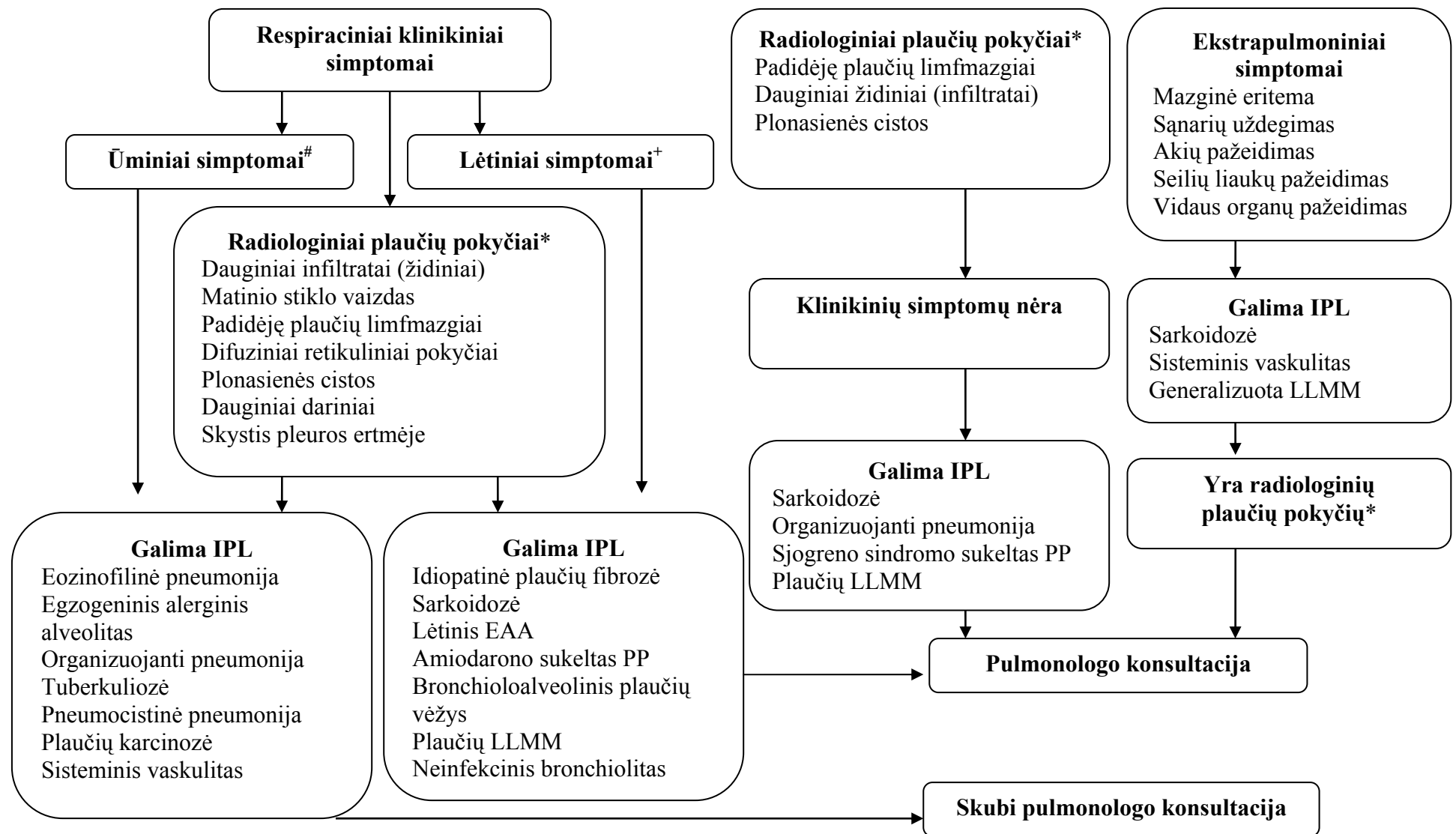
būti pirmuoju sisteminės ligos pasireiškimu ar būti susijusi su kita, tuo metu latentine, liga.

Praktinės rekomendacijos

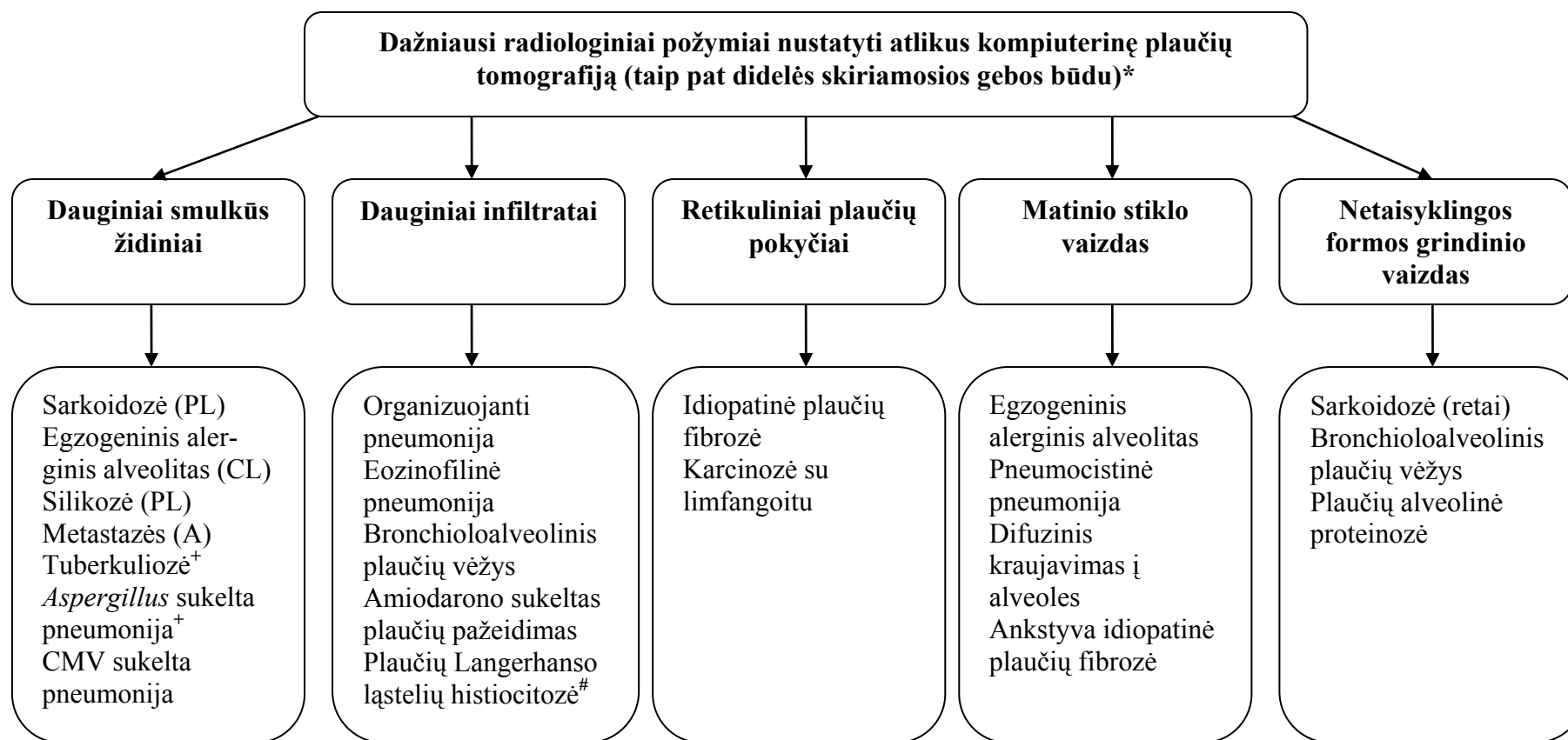
IPL reikia visuomet įtarti kai yra neatitikimas tarp klinikinių simptomų sunkumo ir spirometrijos tyrimo duomenų, o ligos simptomai ne visai būdingi infekcinei pneumonijai (yra dauginių plaučių infiltratų, tačiau klinikiniai simptomai santykinai menki; yra bronchų obstrukcija; lėta rezorbcija; ligos recidyvai; difuzinis matinio stiklo vaizdas), yra mazginė eritema, stambiųjų sąnarių (ypač čiurnų) uždegimo požymių.

Praktiniu tikslu IPL diagnostinį kelią rekomenduojame suskirstyti į tris etapus. Pirmajame diagnostikos etape gali pasitaikyti trys klinikinės situacijos: 1) yra klinikinių plaučių pažeidimo požymių (kosulys, dusulys, karščiavimas, krūtinės skausmas, skrepliavimas ir (ar) atsikosėjimas krauju); 2) profilaktinio patikrinimo metu ar dėl kitos priežasties atlikus radiologinį plaučių tyrimą, rasta IPL būdingų požymių, tačiau klinikinių ligos simptomų nėra; 3) yra IPL būdingų ekstrapulmoninių simptomų (2 pav.). Antrasis, ligos diagnozės patikslinimo etapas visuomet, kai įmanoma, turėtų prasidėti plaučių kompiuterinės tomografijos (taip pat ir didelės skiriamosios gebos būdu), kraujo dujų ir išsamiau plaučių funkcijos (spirometrijos, plaučių talpų ir dujų difuzijos plaučiuose) tyrimu. Vertinant kompiuterinės plaučių tomografijos metu gautus radiologinius požymius (pvz., smulkius židinius) būtina nurodyti jų išsidėstymą antrinėje plaučių skiltelėje ir kitų plaučių struktūrų atžvilgiu, įvertinti pačios antrinės plaučių skiltelės struktūrą (3 pav.). Toliau (trečiajame etape) turėtų būti nuspręsta, ar tiriamajam tikslinga atlikti invazinį plaučių tyrimą, ir jei taip – tai kurį (4 pav.). Diagnozė pagrindžiama būdingiausių požymių deriniu (15 lentelė), tačiau ligonius paskui būtina stebėti ir pakartotinai tirti.

IPL diagnostikos algoritmas ateityje gali keistis priklausomai nuo didėjančios ne universiteto ligoninių gydytojų pulmonologų ir radiologų patirties, vis plačiau klinikinėje praktikoje naudojamų santykinai naujų diagnostikos metodų – video torakoskopijos ir mediastinoskopijos. Diagnostikos algoritmas gali keistis ir dėl labai sparčiai tobulėjančių plaučių vaizdo tyrimo metodų. Užsienio šalių patirtis rodo, kad universitetų ligoninių, kuriuose yra naujausia įranga, IPL gydytojai diagnozuoja greičiau ir tiksliau. Šie veiksniai gali lemti optimalesnį pirminį sprendimą parenkant diagnostikos metodus.



2 pav. **Pirmasis intersticinių plaučių ligų diagnostikos etapas, principinė schema.** * – matomi krūtinės ląstos rentgenogramose ar kompiuterinėse tomogramose.
 # – dažniausiai iki 2 savaičių, bet gali trukti ilgiau. + – dažniausiai nuo kelių iki keliolikos mėnesių. IPL – intersticinė plaučių liga. EAA – egzogeninis alerginis alveolitas.
 PP – plaučių pažeidimas. LLMM – limfangiolejomiotozė.



3 pav. Antrasis intersticinių plaučių ligų diagnostikos etapas, principinė schema. * – pagal vyraujantį radiologinį požymį. ⁺ – dažniausiai su pavieniais ar dauginiais plaučių infiltratais. [#] – dažniausiai su cistiniais plaučių pokyčiais. PL – perilimfinis židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje. CL – centrilobulinis židinių išsidėstymas. A – atsitiktinis židinių išsidėstymas. CMV – citomegalijos virusas. Limfangiolejomiozatozei būdingos dauginės ploniasienės cistos. Bronchiolitui būdingas mozaikinis pažeidimo pobūdis ir radiologiniai oro spąstų požymiai.

Spirometrija, plaučių talpų, dujų difuzijos plaučiuose ir kraujo dujų tyrimas

Bronchoalveolinis lavažas, kai įtariama

Sarkoidozė
Egzogeninis alerginis alveolitas
Eozinofilinė pneumonija
Tuberkuliozė
Pneumocistinė pneumonija
Aspergiliozė
Difuzinis kraujavimas į alveoles
Bronchioloalveolinis plaučių vėžys
Plaučių karcinozė
Plaučių alveolinė proteinozė
Pneumokoniozė (išskyrus silikozę)
Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė
Amiodarono sukeltas alveolitas

Bronchoskopinė plaučių biopsija, kai įtariama

Organizuojanti pneumonija
Silikozė
Wegener's granulomatozės sukeltas difuzinis alveolių pažeidimas
Amiodarono sukeltas difuzinis alveolių pažeidimas
Sarkoidozė*
Egzogeninis alerginis alveolitas*
Bronchioloalveolinis plaučių vėžys*
Plaučių karcinozė*
Plaučių alveolinė proteinozė*

Atvira chirurginė, videotorakoskopinė plaučių biopsija ar mediastiniskopija

Neinfekcinis bronchiolitas#
Idiopatinė plaučių fibrozė#
Sisteminės jungiamojo audinio ligos#
sukeltas plaučių pažeidimas#
Sarkoidozė#

4 pav. Trečiasis intersticinių plaučių ligų diagnostikos etapas, principinė schema. * – kai bronchoalveolinio lavažo skysčio tyrimo duomenys nebūdingi ar neinformatyvūs.

– kai kitų tyrimų duomenys nepakankamai informatyvūs diagnozei patvirtinti ir būtinas morfologinis plaučių tyrimas.

Tolesni moksliniai tyrimai

Numatomas ilgalaikis IPL eigos tyrimas, nes duomenų apie daugelio IPL natūralią eigą nepakanka. Todėl sergantieji IPL asmenys bus toliau periodiškai stebimi ir tiriami (atliekami radiologiniai, plaučių funkcijos ir kiti tyrimai). Bus ieškoma optimalių (pagal naudos ir rizikos santykį) gydymo schemų.

Sergamumas IPL Lietuvoje nežinomas, todėl būtų tikslinga sukurti IPL registrą. Planuojama įsteigti Lietuvos referentinį IPL centrą, kuris vykdytų tokių ligų paplitimo, diagnostikos, patogenezės ir kitus tyrimus.

Numatoma tirti galimus autoimuninio mechanizmo ir fibrozės progresavimo žymenis bronchoalveolinio lavažo skystyje ir kraujyje. Bus ieškoma potencialių IPL prognostinių (ląstelinių, funkcinų, radiologinių) faktorių, kurie galėtų padėti parinkti ligonių gydymo ir (ar) stebėjimo schemas ir metodus.

Santrauka

Habilitacijos procedūrai teikiamoje darbų apžvalgoje apibendrinti po daktaro disertacijos apgynimo (1999 m.) atliktų mokslinių tyrimų, skirtų intersticinėms plaučių ligoms, darbų rezultatai.

Šioje apžvalgoje remiamasi autoriaus atliktų ir su bendraautoriais vykdytų intersticinių plaučių ligų tyrimų nuo 1999 m. iki 2008 m. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Krūtinės ligų, alergologijos ir radiologijos klinikoje, Viešojoje įstaigoje Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose, rezultatais.

Svarbiausias darbo tikslas buvo nustatyti optimalią intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir diferencinės diagnostikos seką kasdienėje klinikinėje praktikoje, pateikti praktines dažniausių intersticinių plaučių ligų diagnostikos rekomendacijas. Darbo uždaviniai buvo nustatyti klinikinių simptomų, radiologinių požymių, plaučių funkcijos rodiklių, bronchoalveolinio lavažo skysčio tyrimo ir bronchoskopinės plaučių biopsijos histologinio tyrimo diagnostinę vertę.

Šioje apžvalgoje apibendrinamas 30 mokslinių straipsnių, paskelbtų 1999–2009 m. Dauguma straipsnių parengta kartu su kitais bendraautoriais (23 iš jų apžvalgos autorius buvo pirmasis autorius). Darbo rezultatų pagrindu perskaityta 14 pranešimų nacionalinėse ir 19 pranešimų tarptautinėse konferencijose (14 iš jų užsienio šalyse).

Pagrindiniai žodžiai: intersticinės plaučių ligos, bronchoskopija, sarkoidozė

Summary

The results of scientific research published since acquisition of PhD degree in 1999 are reviewed in this survey for habilitation procedure.

The interstitial lung diseases research was conducted and performed by author together with other researchers at Clinic of Chest Diseases, Allergology and Radiology of Vilnius Univesity and Vilnius University Hospital Santariškių klinikos in 1999–2008.

The aim of this research was to determine optimal diagnostic pathway for interstitial lung diseases in daily clinical practice, to propose practical recommendations for diagnostic of the most common interstitial lung disorders. The tasks of the research were to evaluate diagnostic value of clinical symptoms, radiological signs, indices of respiratory function, examination of bronchoalveolar lavage fluid and bronchoscopic lung biopsy material.

The review material covers 30 scientific papers published during 1999–2009. The most of papers were prepared together with co-authors, but in 23 of them the author of this survey was the first author. On the base of obtained scientific material 14 presentations at national conferences and 19 presentations at international conferences (14 of them in foreign countries) were done.

Key words: interstitial lung diseases, bronchoscopy, sarcoidosis

Literatūra

1. Bourke S J. Interstitial lung disease: progress and problems. *Postgrad Med J* 2006; 82: 494–499.
2. King TE. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 268–279.
3. Demedts M, Wells AU, Anto JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J* 2001; 18(suppl. 32): 2–16.
4. Travis WD, King TE. American Thoracic society/European Respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
5. Schaefer-Prokop C, Prokop M, Fleischmann D, Herold C. High-resolution CT of diffuse interstitial lung disease: key findings in common disorders. *Eur Radiol* 2001; 11(3): 373–392.
6. Kazerooni EA. High-resolution CT of the lungs. *AJR* 2001; 177(3): 501–519.
7. Raouf S, Amchentsev A, Vlahos I, Goud A, Naidich DP. Pictorial essay: multinodular disease. A high-resolution CT scan diagnostic algorithm. *Chest* 2006; 129(3): 805–815.

8. Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, Steimel J, Knatterud GL, Lackland DT, et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest* 2003; 123(2): 406–412.
9. Schwarrz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax* 2000; 55: 502–510.
10. Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB, Shanks GD, Ockenhouse CF, Smoak BL, et al. Acute eosinophilic pneumonia among US military personnel deployed in or near Iraq. *JAMA* 2004; 292: 2997–3005.
11. Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis. The pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 41–47.
12. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17: 175–179.
13. Park JH, Kim DK, Kim DS, Koh Y, Lee S-D, Kim WS et al. Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1115–1119.
14. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic society in collaboration with Thoracic society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic society. *Thorax* 2008; 63(suppl. 5): 1–58.
15. Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. *Chest* 1998; 113: 192–202.
16. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 36: 1224–34.
17. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885–9.
18. Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 424–8.
19. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA* 2003; 289: 3300–3.
20. Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; 104: 352–61.
21. Ergete W, Bekele A. Acid fast bacilli in aspiration smears from tuberculous patients. *Ethiop J Health Dev* 2000; 14: 99–104.
22. Klech H, Pohl W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group. *Eur Respir J* 1989; 2: 561–585.
23. Klech H, Hutter C. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir J* 1990; 3: 937–974.
24. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du Bois R et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736–755.
25. Johnson S, Tattersfield AE. Lymphangiomyomatosis – pathology, clinical features, diagnosis and management. *Eur Respir Mon* 2000; 5(14): 165–180.

26. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR. Lymphangiomyomatosis: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2005; 25: 803–828.
27. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J* 2001; 18(suppl. 32): 69–80.
28. Grutters JC, Wells AU, Wuyts W, Schenk P, Leroy S, Dawson JK. Evaluation and treatment of interstitial lung involvement in connective tissue diseases: a clinical update. *Eur Respir Mon* 2005; 10(34): 27–49.
29. Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(1): 48–57.
30. Katzenstein A-LA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. To biopsy or not to biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 185–186.
31. Khali N, O'Connor R. Idiopathic pulmonary fibrosis: current understanding of the pathogenesis and the status of treatment. *CMAJ* 2004; 171(2): 153–160.
32. Strieter MR. Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia. The whole story or the last chapter of a long novel. *Chest* 2005; 128(suppl): 526–532.
33. Leslie KO. A pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2005; 128(suppl): 513–519.
34. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691–697.
35. Qureshi RA, Ahmed TA, Grayson A D, Soorae AS, Drakeley MJ, Page RD. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 621–626.
36. Aziz ZA, Wells AU, Bateman ED, Copley SJ, Desai SR, Grutters JC et al. Interstitial lung disease: effects of thin-section CT on clinical decision making. *Radiology* 2006; 238: 725–733.
37. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, JR., Lynch J, Hegele R et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 193–196.
38. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Müller N, Schwartz DA et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1215–1223.
39. Fishbein MC. Diagnosis: To biopsy or not to biopsy. Assessing the role of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 520–525.
40. Cordier J-F. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 422–446.
41. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin J-C, Ando M, Morell F et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952–958.
42. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest* 1997; 112: 1459–1465.

43. Baughman RP, Iannuzzi MC. Diagnosis of sarcoidosis: when is a peek good enough? *Chest* 2000; 117: 931–932.
44. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18(suppl. 32): 56–68.
45. Kvale PA. Is it difficult to diagnose sarcoidosis? *Chest* 2003; 123: 330–332.
46. Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2004; 24: 1000–1006.
47. Halkos ME, Gal AA, Kerendi F, Miller DL, Miller JI. Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 2172–2179.
48. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest* 2002; 122: 2150–2164.
49. Seersholm N, Vestbo J, Viskum K. Risk of malignant neoplasms in patients with pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1997; 52: 892–894.
50. Reich JM, Mullooly JP, Johnson RE. Linkage analysis of malignancy-associated sarcoidosis. *Chest* 1995; 107: 605–13.
51. Bouros D, Labrakis H, Zeibecoglou K, Hatzakis K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002; 121: 1278–1289.

Apibendrinamų mokslo publikacijų, paskelbtų po daktaro disertacijos apgynimo sąrašas
Straipsniai ISI Web of Science duomenų bazės žurnaluose

1. Danila E., Žurauskas E., Loskutovienė G., Zablockis R., Nargėla R., Biržietytė V, Valentinavičienė G. Significance of bronchoscopic lung biopsy in clinical practice. *Adv Med Sci* 2008; 53: 11–16.
2. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R. BAL fluid cells and pulmonary function in different radiographic stages of newly diagnosed sarcoidosis. *Adv Med Sci* 2008; 53: 228–233.
3. Danila E., Žurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Inter Med* 2008; 47: 2121–2126.
4. Danila E, Jurgauskienė L, Norkūnienė J, Malickaitė R. BAL fluid cells in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Ups J Med Sci* 2009; 114: 26–31.
5. Danila E, Norkūnienė J, Jurgauskienė L, Malickaitė R. Diagnostic role of BAL fluid CD4/CD8 ratio in different radiographic and clinical forms of pulmonary sarcoidosis. *Clin Respir J* 2009; DOI:10.1111/j.1752-699X.2008.00125.x: 1–8.
6. Danila E, Šileikienė V, Nargėla R, Žurauskas E, Loskutovienė G. Different courses of silicosis in four brothers of one family. *Int J Occup Med Environ Health* 2009; 22: 1–7.

Straipsniai Lietuvos mokslo tarybos patvirtintų tarptautinių duomenų bazių žurnaluose

7. Danila E, Loskutovienė G, Nargėla R, Dementavičienė J, Šatkauskas B, Aleksionienė R, Zablockis R. Bronchoskopinė plaučių biopsija. *Medicinos teorija ir praktika* 2002; 4(32): 94–97.

8. Ginevičienė V, Jurgauskienė L, Danila E. Sergančiųjų plaučių sarkoidoze T limfocitų apoptozės iniciavimo ir IL-2 receptorių tyrimas bronchoalveolinio lavažo skystyje ir periferiniame kraujyje. *Laboratorinė medicina* 2006; 8(30): 7–12.
9. Danila E, Ostonevičiūtė E, Žurauskas E, Aleksonienė R. Amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas. *Laboratorinė medicina* 2008; 10(37): 18–22.
10. Danila E, Characiejūtė V, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Meškienė D, Ostonevičiūtė E, Zablockis R. Bronchoalveolinio lavažo reikšmė diseminacijos ir intersticinių plaučių ligų diagnostikai ir diferencinei diagnostikai. *Laboratorinė medicina* 2008; 10(38): 89–94.
11. Danila E, Žurauskas E, Zablockis R, Nargėla R. Organizuojanti pneumonija. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2008; 9: 3856–3866.
12. Šileikienė V, Danila E, Nargėla R. Pneumokoniozės. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2008; 11: 3961–3968.
13. Danila E. Intersticinių plaučių ligų diferencinė diagnostika. *Laboratorinė medicina* 2008; 10(40): 203–211.
14. Danila E, Aleksonienė R, Bernotienė E, Nargėla RV, Rimševičienė VV, Šatkauskas B, Šileikienė V, Švedas V, Zablockis R. Dažniausiomis intersticinėmis plaučių ligomis sergančių ligonių klinikiniai simptomai ir plaučių funkcijos būklė. *Sveikatos mokslai* 2009; 19: 2162–2166.
15. Danila E, Dementavičienė J. Radiologinių pokyčių reikšmė intersticinių plaučių ligų diferencinei diagnostikai. *Sveikatos mokslai* 2009; 19: 2166–2172.

Straipsniai kituose recenzuojamuose žurnaluose

16. Danila E. Retas lėtinės eozinofilinės pneumonijos atvejis. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 1999; 2(2-3): 474–478.
17. Katkienė DT, Danila E. Bronchioloalveolinis plaučių vėžys su trombocitopenine purpura. *Medicina* 1999; 35(8): 34–37.
18. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Avižienienė M, Šatkauskas B. Sergančiųjų lėtiniu bronchitu bronchoalveolinio lavažo skysčio tyrimas. *Medicina* 1999; 35(8): 893–901.
19. Danila E. Bronchoalveolinio lavažo taikymas plaučių ligų diagnostikai. *Medicinos teorija ir praktika* 2000; 1(21): 33–34.
20. Jurgauskienė L, Malickaitė R, Danila E. Rūkymo įtaka sveikų žmonių ir lėtiniu bronchitu sergančių ligonių bronchoalveolinio lavažo skysčio imunokompetentinėms ląstelėms. *Medicina* 1999; 35(7): 208–213.
21. Danila E, Nargėla R, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Bronchoalveolinio lavažo reikšmė diagnozuojant eozinofilinę pneumoniją. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2001; 4(4): 1533–1540.
22. Vitkienė V, Danila E. Obliteruojantis bronchiolitas. *Medicinos teorija ir praktika* 2001; 4(28): 40–42.

23. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Nargėla R, Avižienienė M, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Bronchoalveolinio lavažo reikšmė sarkoidozės diagnostikai. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2002; 5(3): 1812–1816.
24. Vitkienė V, Dobrovolskis KR, Danila E. Bronchioloalveolinio plaučių naviko radiologiniai ir klinikiniai ypatumai. *Sveikatos mokslai* 2003;13(5): 60–63.
25. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Nargėla R, Avižienienė M, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Alveolito intensyvumo nustatymas sergant plaučių sarkoidoze. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2004; 7(1): 2468–2474.
26. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Nargėla R, Zablockis R, Avižienienė M, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Bronchoalveolinio lavažo skysčio ląstelių pokyčiai priklausomai nuo plaučių sarkoidozės stadijos. *Laboratorinė medicina* 2004; 3(23): 8–11.
27. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Nargėla R, Anziulis A, Balbieris A, Zablockis R, Avižienienė M, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Kvėpavimo funkcijos pokyčiai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota plaučių sarkoidoze. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2004; 7(2): 2584–2588.
28. Danila E, Nargėla R, Zablockis R, Šatkauskas B. Plaučių pažeidimas sergant sisteminiais vaskulitais ir jungiamojo audinio ligomis. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2006; 9(1): 3162–3172.
29. Zablockis R, Nargėla R, Danila E, Žurauskas E, Characiejūtė V. Plaučių alveolių proteinozė. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2006; 9(1): 3187–3193.
30. Danila E, Nargėla R, Zablockis R, Šatkauskas B. Idiopatinės intersticinės pneumonijos. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2007; 10(2): 3648–3659.

Darbo rezultatų apibavimas

Pranešimai darbo tema nacionalinėse mokslinėse konferencijose

1. Danila E. Sarkoidozės diagnostika ir gydymas. Respublikinė konferencija “Diseminacinio pobūdžio pakitimai plaučiuose”. Vilnius, 2001 m. gruodžio 14 d.
2. Danila E. Eozinofilinės pneumonijos diagnostika ir gydymas. Mokslinė konferencija „Aktualūs pulmonologijos klausimai“. Vilnius, 2002 m. rugsėjo 27 d.
3. Danila E, Loskutovienė G, Nargėla R, Dementavičienė J, Šatkauskas B, Aleksonienė R, Zablockis R. Bronchoskopinė plaučių biopsija rentgeno kontrolėje. Mokslinė praktinė konferencija “Radiologija 2002”. Druskininkai, 2002 m. spalio 18–19 d.
4. Danila E. Bronchologiniai plaučių ligų diagnostikos metodai. Lietuvos Ftiziatrų ir pulmonologų suvažiavimas „Šiuolaikinė kvėpavimo sistemos ligų diagnostika ir gydymas“. Vilnius, 2003 m. sausio 24 d.
5. Danila E. Plaučių infiltracinių pakitimų diagnostika. Mokslinė konferencija „Šiuolaikiniai diagnostikos ir gydymo metodai pulmonologijoje“. Vilnius, 2003 m. gegužės 16 d.

6. Danila E. Sarkoidozės diagnostika ir gydymas. Vilniaus krašto internistų mokslinė konferencija. Vilnius, 2003 m. lapkričio 27 d.
7. Danila E. Idiopatinio fibrozuojančio alveolito diagnostika ir gydymas. Vilniaus krašto internistų mokslinė konferencija. Vilnius, 2004 m. sausio 15 d.
8. Danila E. Sarkoidozės diferencinė diagnostika. Vilniaus krašto gydytojų ftiziatrų ir pulmonologų konferencija. Vilnius, 2004 m. vasario 12 d.
9. Danila E. Bronchologinių tyrimų galimybės plaučių ligų diagnostikai. Mokslinė praktinė konferencija „Plaučių ligų spindulinės diagnostikos galimybės“. Vilnius, 2004 m. kovo 25 d.
10. Danila E. Plaučių sarkoidozė: aktualūs klausimai. Respublikinė mokslinė praktinė konferencija „Aktualūs pulmonologijos klausimai“. Vilnius, 2004 m. gegužės 14 d.
11. Danila E. Klinikinis atvejis – kordarono sukeltas plaučių pažeidimas. Respublikinė mokslinė praktinė konferencija „Aktualūs pulmonologijos klausimai“. Vilnius, 2005 m. balandžio 22 d.
12. Danila E. Laboratorinių tyrimų vertė pulmonologijoje. Konferencija „Dažniausios klaidos įvertinant laboratorinius rodiklius“. Vilnius, 2005 m. lapkričio 24 d.
13. Danila E. Plaučių pažeidimai sergant vaskulitais ir kolagenozėmis. Respublikinė mokslinė praktinė konferencija „Aktualūs pulmonologijos klausimai“. Vilnius, 2006 m. birželio 2 d.
14. Danila E. Intersticinės pneumonijos: kas naujo? Respublikinė mokslinė konferencija „Pulmonologijos ir alergologijos naujienos: 2006“. Vilnius, 2006 m. lapkričio 10 d.

Pranešimai darbo tema tarptautinėse mokslinėse konferencijose

1. Jurgauskienė L, Malickaitė R, Avižėnienė M, Danila E. Immune parameters in bronchial (BLF) and alveolar lavage fluids (ALF). 4th Baltic Congress Laboratory Medicine. August 27–29, 1998, Tartu, Estonia.
2. Jurgauskienė L, Danila E, Avižėnienė M, Malickaitė R. Lymphocyte subsets and cell differentials in bronchial (BLF) and alveolar lavage fluids (ALF). ERS Annual Congress Geneva, Switzerland, September 19–23, 1998.
3. Jurgauskienė L, Malickaitė R, Danila E. Lymphocyte subsets of lung lavage cells from patients with interstitial lung diseases. 29th Immunology Annual Meeting, Freiburg, Germany, September 23–26, 1998.
4. Jurgauskienė L, Malickaitė R, Avižėnienė M, Danila E. Influence of cigarette smoking on T lymphocyte activation in patients with lung sarcoidosis. 5th Baltic Congress Laboratory Medicine. May 4–6, 2000, Vilnius, Lithuania.
5. Jurgauskienė L, Malickaitė R, Avižėnienė M, Danila E. T cell activation study in BALF and PB in patients with lung sarcoidosis in dependency of cigarette smoking. World Congress on Lung Health and ERS Annual Congress Florence, Italy, August 30–September 3, 2000.

6. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Nargėla R, Šatkauskas B, Aleksionienė R. Relationship between clinical symptoms and severity of alveolitis in patients with new-onset sarcoidosis. ERS Annual Congress Stockholm, Sweden, September 14–18, 2002.
7. Jurgauskienė L, Malickaitė R, Avižienienė M, Danila E. Immunological investigation of bronchoalveolar lavage fluid of sarcoid patients. ERS Annual Congress Stockholm, Sweden, September 14–18, 2002.
8. Danila E, Loskutovienė G, Nargėla R, Dementavičienė J, Šatkauskas B, Aleksionienė R, Zablockis R. Bronchoskopinė plaučių biopsija rentgeno kontrolėje. International scientific conference "Radiologija 2002". Druskininkai, 18–19 October 2002.
9. Jurgauskienė L, Danila E. Activation markers of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid of different sarcoidosis stages. ERS Annual Congress Vienna, Austria, September 27–October 1, 2003.
10. Jurgauskienė L, Danila E, Malickaitė R, Avižienienė M. Comparison of cytotoxic markers expression on surface of lymphocytes in BAL fluid and peripheral blood samples from patients with pulmonary sarcoidosis. ERS Annual Congress Glasgow, Scotland, September 4–8, 2004.
11. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Zablockis R, Nargėla R, Avižienienė M, Šatkauskas B, Aleksionienė R, Balbieris A, Andziulis A. The relationship between the clinical symptoms, BALF cells and indices of respiratory function in patients with newly diagnosed sarcoidosis. ERS Annual Congress Glasgow, Scotland, September 4–8, 2004.
12. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Zablockis R, Nargėla R, Avižienienė M, Šatkauskas B, Aleksionienė R, Balbieris A, Andziulis A. The relationship between the radiographic stages and BALF cells in patients with newly diagnosed sarcoidosis. ERS Annual Congress Glasgow, Scotland, September 4–8, 2004.
13. Jurgauskienė L, Malickaitė R, Danila E, Avižienienė M. Expression of CD69 molecules on T lymphocytes in BAL fluid and peripheral blood samples in sarcoid patients. The 7th Baltic Congress in Laboratory Medicine, Parnu, Estonia, September 9–11, 2004.
14. Danila E, Jurgauskienė L, Nargėla R, Malickaitė R, Šatkauskas B, Avižienienė M, Zablockis R. The clinical symptoms of newly diagnosed sarcoidosis. ERS Annual Congress Copenhagen, Denmark, September 17–21, 2005.
15. Jurgauskienė L, Danila E, Avižienienė M, Malickaitė R. Correlation between the lymphocytes metabolic enzymes activity and the expression of some T cell surface markers in BAL fluid of sarcoid patients with different disease activity. ERS Annual Congress Copenhagen, Denmark, September 17–21, 2005.
16. Danila E. Pulmonary complications of systemic vascular and connective tissue diseases. VIth international bronchial asthma and IIIrd international orphan pulmonology conference-school Vilnius, Lithuania, April 28–29, 2006.
17. Danila E. Rheumatic diseases and lung impairment: International conference „Vilnius rheumatology seminars/13“, Vilnius, November 23–24, 2006.

18. Danila E, Jurgauskienė L, Nargėla R, Švedas V, Malickaitė R, Balčiuvienė R, Šatkauskas B. BALF cells and pulmonary function in different radiographic stages of newly diagnosed sarcoidosis. ERS Annual Congress Stockholm, Sweden, September 15–19, 2007.
19. Danila E. Bronchoscopic lung biopsy. International conference „Actual topics of Pulmonology“. Vilnius, May 9, 2008.

Visų publikacijų, paskelbtų po daktaro disertacijos apgynimo, sąrašas

Knygos, metodinės rekomendacijos ir sutarimai

1. Šatkauskas B, Danila E. Klinikinė pulmonologija. Vilnius: Vaistų žinios, 2001, 352 p.
2. Nargėla R., Bagdonas A., Danila E. ir kt. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Vilnius: Vaistų žinios, 2002, 44 p.
3. Stakišaitis D., Danila E. Farmakologinio budrumo pagrindai (metodinės rekomendacijos). Vilnius: Žygimantų spaustuvė, 2004, 112 p.
4. Šatkauskas B, Danila E. Klinikinė pulmonologija, antrasis papildytas ir pataisytas leidimas. Vilnius: Vaistų žinios, 2004, 426 p.
5. Stakišaitis D, Danila E, Ramanauskas J, Didžiapetrienė J, Vaitkevičius A, Švedas E. Gera klinikinė praktika. Metodinės rekomendacijos tyrėjui. Vilnius: BSPB spaustuvė, 2005, 129 p.
6. Bagdonas A, Danila E, Blažienė A ir kt. Vyresnio ir pagyvenusio amžiaus žmonių ligų diagnostika bei gydymas. Vilnius: UAB "Dalių dizainas", 2005, 126 p.
7. Danila E. Pulmonologija, 103–164 p., II dalis knygoje „Šeimos gydytojo vadovas“. Vilnius: Vaistų žinios, 2006, 776 p.
8. Sakalauskas R, Bagdonas A, Danila E, Malakauskas K, Miliauskas S, Nargėla R, Šatkauskas B, Valavičius A, Vitkauskienė A, Zolubas M. Suaugusiųjų apatinių kvėpavimo takų ir plaučių infekcijų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas, 2006, 52 p.
9. Sakalauskas R, Bagdonas A, Blažienė A, Bojarskas J, Danila E, Dubakienė R, Nargėla R ir kt. Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. Kaunas, 2007, 56 p.
10. Nargėla RV, Bagdonas A., Danila E ir kt. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Vilnius, 2007, 49 p.
11. Danila E, Šatkauskas B. Klinikinė pulmonologija, trečiasis leidimas. Vilnius: Vaistų žinios, 2008, 598 p.
12. Danila E. Dažniausios plaučių ligos, 179–188 p., skyrelis knygoje „Šeimos sveikatos enciklopedija“, red. Kučinskas V, Drąsutienė GS, Kasiulevičius V, Kučinskienė ZA, Raugalė A. Kaunas: Šviesa, 2008, 448 p.

Straipsniai ISI Web of Science duomenų bazės žurnaluose

13. Danila E., Žurauskas E., Loskutovienė G., Zablockis R., Nargėla R., Biržietytė V, Valentinavičienė G. Significance of bronchoscopic lung biopsy in clinical practice. Adv Med Sci 2008; 53: 11–16.

14. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R. BAL fluid cells and pulmonary function in different radiographic stages of newly diagnosed sarcoidosis. *Adv Med Sci* 2008; 53: 228–233.
15. Danila E., Žurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Inter Med* 2008; 47: 2121–2126.
16. Danila E, Jurgauskienė L, Norkūnienė J, Malickaitė R. BAL fluid cells in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Ups J Med Sci* 2009; 114: 26–31.
17. Danila E, Norkūnienė J, Jurgauskienė L, Malickaitė R. Diagnostic role of BAL fluid CD4/CD8 ratio in different radiographic and clinical forms of pulmonary sarcoidosis. *Clin Respir J* 2009; DOI:10.1111/j.1752-699X.2008.00125.x: 1–8.
18. Danila E, Šileikienė V, Nargėla R, Žurauskas E, Loskutovienė G. Different courses of silicosis in four brothers of one family. *Int J Occup Med Environ Health* 2009; 22: 1–7.

Straipsniai Pubmed/Medline duomenų bazės žurnaluose

19. Sakalauskas R, Bagdonas A, Blažienė A, Bojarskas J, Danila E, Nargėla R ir kt. Vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. *Medicina* 2005; 41(3): 251–278.

Straipsniai Lietuvos mokslo tarybos patvirtintos tarptautinių duomenų bazių žurnaluose

20. Danila E, Loskutovienė G, Nargėla R, Dementavičienė J, Šatkauskas B, Aleksonienė R, Zablockis R. Bronchoskopinė plaučių biopsija. *Medicinos teorija ir praktika* 2002; 4(32): 94–97.
21. Ginevičienė V, Jurgauskienė L, Danila E. Sergančiųjų plaučių sarkoidoze T limfocitų apoptozės iniciavimo ir IL-2 receptorių tyrimas bronchoalveolinio lavažo skystyje ir periferiniame kraujyje. *Laboratorinė medicina* 2006; 8(30): 7–12.
22. Danila E. Inhaliuojamųjų gliukokortikosteroidų įtaka koronariniams širdies įvykiams sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2007; 7: 540–542.
23. Danila E. Bronchinės astmos gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikostroidais ir β_2 agonistais. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2007; 12: 860–863.
24. Danila E, Ostonevičiūtė E, Žurauskas E, Aleksonienė R. Amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas. *Laboratorinė medicina* 2008; 10(37): 18–22.
25. Danila E, Characiejūtė V, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Meškienė D, Ostonevičiūtė E, Zablockis R. Bronchoalveolinio lavažo reikšmė diseminacijos ir intersticinių plaučių ligų diagnostikai ir diferencinei diagnostikai. *Laboratorinė medicina* 2008; 10(38): 89–94.
26. Danila E, Žurauskas E, Zablockis R, Nargėla R. Organizuojanti pneumonija. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2008; 9: 3856–3866.
27. Šileikienė V, Danila E, Nargėla R. Pneumokoniozės. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2008; 11: 3961–3968.
28. Danila E. Intersticinių plaučių ligų diferencinė diagnostika. *Laboratorinė medicina* 2008; 10(40): 203–211.

29. Danila E, Aleksonienė R, Bernotienė E, Nargėla RV, Rimševičienė VV, Šatkauskas B, Šileikienė V, Švedas V, Zablockis R. Dažniausiomis intersticinėmis plaučių ligomis sergančių ligonių klinikiniai simptomai ir plaučių funkcijos būklė. Sveikatos mokslai 2009; 19: 2162–2166.
30. Danila E, Dementavičienė J. Radiologinių pokyčių reikšmė intersticinių plaučių ligų diferencinei diagnostikai. Sveikatos mokslai 2009; 19: 2166–2172.
31. Šileikienė V, Nargėla R, Danila E. Plaučių funkcijos tyrimų reikšmė sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga. Sveikatos mokslai 2009; 19: 2201–2205.

Straipsniai kituose recenzuojamuose žurnaluose

32. Petrauskas A, Šatkauskas B, Nargėla R, Aleksonienė R, Danila E. Užsitęsusio pulmonologinių ligonių karščiavimo priežastys. Medicina 1999; 35(5): 53–57.
33. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Avižienienė M, Šatkauskas B. Sergančiųjų lėtiniu bronchitu bronchoalveolinio lavažo skysčio tyrimas. Medicina 1999; 35(8): 893–901.
34. Danila E. Retas lėtinės eozinofilinės pneumonijos atvejis. Vaikų pulmonologija ir alergologija 1999; 2(2-3): 474–478.
35. Katkienė DT, Danila E. Bronchioloalveolinis plaučių vėžys su trombocitopenine purpura. Medicina 1999; 35(8): 34–37.
36. Danila E. Bronchoalveolinio lavažo taikymas plaučių ligų diagnostikai. Medicinos teorija ir praktika 2000; 1(21): 33–34.
37. Danila E. Bronchų tuberkuliozė. Vaikų pulmonologija ir alergologija 2000; 3(1): 70–74.
38. Katkienė DT, Kiuberienė V, Danila E, Griškevičius L. Bronchų ne Hodžkino limfoma imituoja plaučių uždegimą. Medicina 2000; 36(10): 1192–1195.
39. Danila E, Broslavskis E, Aleksonienė R, Nargėla R, Šatkauskas B. Difterija sukėlė difuzinį membraninį tracheobronchitą. Vaikų pulmonologija ir alergologija 2001; 4(1-2): 1225–1228.
40. Jurgauskienė L, Malickaitė R, Danila E, Tamošiūnas V. Ligonų, sergančių plaučių sarkoidoze, limfocitų fenotipas bronchoalveolinio lavažo skystyje. Laboratorinė medicina 2001; 2(10): 17–22.
41. Danila E, Aleksonienė R, Nargėla R, Šatkauskas B, Bernotienė E. Nepastebėti bronchų svetimkūniai: klinika, komplikacijos, diagnostika. Vaikų pulmonologija ir alergologija 2001; 4(3): 1469–1474.
42. Danila E. Rūkymo nutraukimas. Biomedicina 2001; 1(1): 66–69.
43. Danila E. Rūkymo paplitimas, mirtingumas nuo rūkymo sukeltų ligų, ekonominė žala. Biomedicina 2001; 1(1): 70–74.
44. Danila E, Nargėla R, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Bronchoalveolinio lavažo reikšmė diagnozuojant eozinofilinę pneumoniją. Vaikų pulmonologija ir alergologija 2001; 4(4): 1533–1540.
45. Vitkienė V, Danila E. Obliteruojantis bronchiolitas. Medicinos teorija ir praktika 2001; 4(28): 40–42.
46. Danila E, Vitkienė V, Nargėla R, Loskutovienė G, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Broncho hamartoma sukėlė recidyvuojančią pneumoniją. Medicinos teorija ir praktika 2001; 4(28): 85–86.

47. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Nargėla R, Avižienienė M, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Bronchoalveolinio lavažo reikšmė sarkoidozės diagnostikai. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2002; 5(3): 1812–1816.
48. Zablockis R, Rubavičiūtė R, Valantinas J, Danila E. Pleuros skysčio ultragarsinio tyrimo reikšmė. *Laboratorinė medicina* 2002; 1(13): 13–17.
49. Zablockis R, Nargėla R, Danila E. Fibrobronchoskopijos reikšmė pleuros skysčio diagnostikai. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2003; 6(1): 2044–2048.
50. Danila E, Nargėla R, Aleksonienė R, Šatkauskas B, Zablockis R. Trachėjos ir bronchų osteochondropatija. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2003; 6(2): 2312–2315.
51. Vitkienė V, Dobrovolskis KR, Danila E. Bronchioloalveolinio plaučių naviko radiologiniai ir klinikiniai ypatumai. *Sveikatos mokslai* 2003; 13(5): 60–63.
52. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Nargėla R, Avižienienė M, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Alveolito intensyvumo nustatymas sergant plaučių sarkoidoze. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2004; 7(1): 2468–2474.
53. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Nargėla R, Zablockis R, Avižienienė M, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Bronchoalveolinio lavažo skysčio ląstelių pokyčiai priklausomai nuo plaučių sarkoidozės stadijos. *Laboratorinė medicina* 2004; 3(23): 8–11.
54. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Nargėla R, Anziulis A, Balbieris A, Zablockis R, Avižienienė M, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Kvėpavimo funkcijos pokyčiai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota plaučių sarkoidoze. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2004; 7(2): 2584–2588.
55. Šileikienė V, Danila E, Nargėla R, Logunova Z. Bendruomenėje įgytos suaugusiųjų pneumonijos diagnostikos ir gydymo ypatumai. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2005; 8(2): 3011–3018.
56. Danila E, Nargėla R, Zablockis R, Šatkauskas B. Plaučių pažeidimas sergant sisteminiais vaskulitais ir jungiamojo audinio ligomis. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2006; 9(1): 3162–3172.
57. Zablockis R, Nargėla R, Danila E, Žurauskas E, Characiejūtė V. Plaučių alveolių proteinozė. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2006; 9(1): 3187–3193.
58. Danila E, Nargėla R, Zablockis R, Šatkauskas B. Idiopatinės intersticinės pneumonijos. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2007; 10(2): 3648–3659.

Straipsniai kituose Lietuvos žurnaluose

59. Šatkauskas B, Danila E. Lėtinis bronchitas. *Internistas* 2001; 10-2002; 1: 62–65.
60. Danila E, Nargėla R, Aleksonienė R. Difuzinės plaučių fibrozės atvejis. *Gydymo menas* 2001; 9: 82–85.
61. Danila E. Rūkymo poveikis žmogaus sveikatai. *Gydymo menas* 2001; 10: 46–48.
62. Danila E. Visuomenėje įgytos pneumonijos gydymas. *Internistas* 2002; 2: 28–35.
63. Danila E. Kraujavimas iš plaučių. *Internistas* 2002; 3: 29–31.

64. Danila E. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymas. *Internistas* 2002; 10: 8–12.
65. Danila E. Bronchinės astmos diagnostika. *Farmacija ir laikas* 2002; 12: 33–35.
66. Danila E. Vaistų sukelti plaučių ir apatinių kvėpavimo takų pažeidimai. *Farmakologinis budrumas* 2002; 1: 4–6.
67. Danila E. Transfuzijų sukeltas ūminis plaučių pažeidimas. *Farmakologinis budrumas* 2002; 1: 13–14.
68. Danila E. Vaistų sukelti kraujo ląstelių pažeidimai. *Farmakologinis budrumas* 2002; 1: 14–16.
69. Danila E. Vaistų įtaka gebėjimui vairuoti. *Farmakologinis budrumas* 2002; 1: 23–24.
70. Danila E. Farmakologinio budrumo ABC. *Farmakologinis budrumas* 2002; 1: 27–28.
71. Danila E. Sausgyslių plyšimas vartojant fluorochinolonų grupės antibiotikus. *Farmakologinis budrumas* 2002; 1: 28–29.
72. Danila E, Didžiapetrienė J, Kaikarienė M ir kt. Sunkių nepageidaujamų reakcijų į vaistą MedDRA terminai (versija 3.1). *Farmakologinis budrumas* 2002; 1: 40–48.
73. Danila E. Publikacijų apie vaistus etiniai aspektai: autorystė, rėmimas ir atsakomybė. *Farmakologinis budrumas* 2002; 1: 50–51.
74. Danila E. Nauja informacija apie nepageidaujamą COX-2 inhibitorių poveikį. *Farmakologinis budrumas* 2002; 1: 59–60.
75. Danila E. Vaistų sukeltos anafilaksinės ir anafilaktoidinės reakcijos. *Farmakologinis budrumas* 2002; 1: 61.
76. Danila E. Ūminis bronchitis. *Gydymo menas* 2002; 2: 34–36.
77. Danila E. Anticholinerginių vaistų reikšmė gydant LOPL. *Gydymo menas* 2002; 8: 42–43.
78. Danila E. Kaip mesti rūkyti. *Gydymo menas* 2002; 9: 22–26.
79. Danila E. Pulmonologijos naujovės. *Gydymo menas* 2002; 11: 99.
80. Danila E, Trakymienė S. Lėtai besirezorbuojanti ir nesirezorbuojanti pneumonija. *Gydymo menas* 2002; 12: 32–35.
81. Danila E. Nauja dozuotų aerosolinių inhaliatorių forma LOPL ir bronchinei astmai gydyti. *Gydymo menas* 2003; 3: 113.
82. Danila E. Apie angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių nepageidaujamą poveikį. *Farmakologinis budrumas* 2003; 28: 8.
83. Danila E. Kosulio priežasties nustatymo diagnostinis algoritmas. *Gydymo menas* 2003; 5: 96.
84. Danila E. Peršalimo ligų profilaktika geriamąja vakcina Ribomunyl. *Gydymo menas* 2003; 10: 94.
85. Danila E, Malžinskaitė M. Kvėpavimo sistemą veikiančys vaistai. *Gydymo menas* 2003; 1: 3–8.
86. Danila E. Bronchinės astmos farmakoterapija. *Gydymo menas* 2003; 1: 14–15.
87. Danila E, Nargėla R, Šatkauskas B, Petrauskas A. Visuomenėje įgytos pneumonijos diagnostika ir gydymas. *Internistas* 2004; 1: 36–41.
88. Danila E. Plaučių ligų farmakoterapijos aktualijos. *Gydymo menas* 2004; 1: 35–37.
89. Danila E. Inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai sergant LOPL – ar viską numatė GOLD? *Gydytojo žurnalas* 2004; 4: 18–20.

90. Nargėla RV, Bagdonas A, Danila E ir kt. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga. Gydytojas 2004; 4: 75–79.
91. Sakalauskas R, Bagdonas A, Blažienė A, Bojarskas J, Danila E, Nargėla R ir kt. Vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. Gydytojas 2005; 3: 32–42, 44–50.
92. Danila E. Plaučių ligų farmakoterapijos aktualijos. Gydytojas 2005; 1: 8–10.
93. Logunova Z, Danila E, Nargėla R. Vyresnių žmonių visuomenėje įgyta pneumonija: klinikinių simptomų ir diagnostikos ypatumai. Internistas 2005; 5: 104–106.
94. Danila E. Symbicort vaidmuo lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimų prevencijai. Gydytojas 2005; 2: 66–67.
95. Danila E. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymas budesonido ir formoterolio deriniu. Internistas 2006; 3: 124–126.
96. Danila E. Bronchų astmos nuolatinis ir priepuolio gydymas budesonido ir formoterolio deriniu. Internistas 2007; 1: 74–77.
97. Bagdonas A, Danila E, Nargėla RV ir kt. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas (Lietuvos pulmonologų sutarimas, 2007). Gydytojas 2007; 9: 42–59.
98. Sakalauskas R, Bagdonas A, Blažienė A, Bojarskas J, Danila E, Nargėla R ir kt. Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. Gydytojas 2007; 9: 60–80.
99. Danila E. Nauja bronchinės astmos gydymo budesonido ir formoterolio deriniu strategija. Farmacija ir laikas 2007; 1: 37–38, 43.
100. Danila E. Plaučių ligų farmakoterapijos aktualijos. Gydytojas 2007 ; 2: 19–22.
101. Danila E. Ilgalais bronchinės astmos gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais ir β_2 agonistais. Gydytojas 2007; 11: 11–13.
102. Danila E. Gydymo Symbicort įtaka lėtinei obstrukcinei plaučių liga sergančių pacientų gyvenimo kokybei. Internistas 2008; 1: 66–68.
103. Danila E. Rytinių simptomų mažinimas LOPL sergantiems ligoniams. Gydytojas 2008; 156: 45–46.