

# Sarkoidozės diagnostika ir gydymas Didžiojoje Britanijoje

Vytis Dudzevičius

Džeimso Kuko universitetinė ligininės Kvėpavimo ligų departamentas, Midsbo, Jungtinė Karalystė

Sarkoidozė – nežinomos kilmės uždegimo liga, dažniausiai pažeidžianti plaučius ir (ar) tarpuplaučio limfmazgius. Tačiau retesniais atvejais sarkoidozė gali pažeisti ir kitus organus, taip pat ir gyvybiškai svarbius: širdį, smegenis, akis ar inkstus. Labai svarbu atlikti reikiamus tyrimus ir kaip galima tiksliau nustatyti diagnozę, sarkoidozę reikia atskirti nuo kitų plaučių ligų, taip pat ir limfomos.

## BENDRIEJI SARKOIDOZE SERGANČIŲ LIGONIŲ PRIEŽIŪROS PRINCIPAI

Be pradinių rutininių tyrimų (krūtinės ląstos rentgenogramos, spirometrijos ir bendrojo kraujo tyrimo), atliekami šiuolaikiniai sudėtingi tyrimai (detalus plaučių funkcijos tyrimas, didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tyrimas, nervų laidumo tyrimai, fizinio krūvio mėginiai, kraujo (nustatant pradinius angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) ir kalcio kiekius, autoantikūnus, būdingus kitoms sisteminiams ligoms, serologines reakcijas padidėjusio jautrumo ligoms nustatyti), šlapimo tyrimai, endoskopinė ar chirurginė tarpuplaučio limfmazgių, plaučių audinio bei kitų organų biopsija), dažniausiai skiriami gydytojo pulmonologo, dirbančio antrinio ar tretinio lygio gydymo įstaigoje. Jei liga paveikusi tik tarpuplaučio limfmazgius (I rentgenologinė sarkoidozės stadija), o ženklaus plaučių bei kitų organų pažeidimo nenustatoma, jų veikla nesutrikusi, laikomasi vyraujančios nuostatos, kad sarkoidozės gydyti nereikia [1]. Ligoniai stebimi šeimos gydytojo ar gydytojo pulmonologo. Pakartotiniai tyrimai atliekami tik tada, jei pablogėja ligonio klinikinė būklė. Jei nustatomas padidėjęs sarkoidozės aktyvumas bei organų funkcijos sutrikimas, skiriamas imuninę sistemą slopinantis gydymas. Seniausias ir geriausias žinomas vaistas yra gliukokortikoidai, deja, sukeliantys ir daug nepageidaujamų reiškinių. Todėl ilgalaikiam gydymui stengiamasi skirti kiek įmanoma mažesnes gliukokortikoidų dozes, o jei reikia, į gydymo schemas įtraukiami „gliukokortikoidus ribojantys“ alternatyvūs imunosupresiniai vaistai. Azatioprinas bei metotreksatas yra dažniausiai vartojami „gliukokortikoidus ribojantys“ vaistai. Naujesni medikamentai, vartojami sarkoidozei gydyti, yra mofetilio mikofenolatas ir infliksimabas [1, 2]. Sarkoidoze sergančių ligonių priežiūros modelyje svarbus vaidmuo tenka daugiadisciplinei komandai (DK), dažniausiai integruotai į Intersticinių plaučių ligų tarnybą [1], tiek vietinę – įsteigtą antrinio ir

tretinio lygio gydymo įstaigose (pvz., Džeimso Kuko universitetinėje ligininėje), tiek ir regioninę – įsteigtą tretinio lygio centruose, teikiančią specializuotas paslaugas (pvz., *Regional Interstitial Lung Disease Service Freeman/Royal Victoria Infirmary* ligininėse Niukasle ar Londono *Royal Free* ligininės Neurosarkoidozės centre). DK priklauso gydytojas-pulmonologas (dažniausiai – pirmininkaujantis DK susirinkimui), reumatologas, patologas, radiologas, torakalinis chirurgas, medicinos seserys – kvėpavimo ligų specialistės, socialinis darbuotojas, psichologas, fizioterapeutas-kineziterapeutas. Glaudžiai bendradarbiaujama ir su kitais gydytojais: nefrologais, paliatyviosios medicinos komanda. Ligai esant galutinių stadijų, daugiausia dėmesio skiriama ligonių gerovei ir komfortui, simptomų kontrolei. Iš stacionaro ligoniai išrašomi tik užtikrinus dusulio, hipoksijos, širdies bei inkstų nepakankamumo simptomų kontrolę ir adekvačią priežiūrą bei socialinę pagalbą namuose arba globos įstaigose.

Toliau šiame straipsnyje apžvelgiami pagrindiniai diagnostikos ir gydymo metodai, taikomi Didžiojoje Britanijoje.

## SARKOIDOZĖS DIAGNOSTIKOS PRINCIPAI

Dažniausiai taikomas pradinis tyrimas, padedantis įtarti sarkoidozę, yra krūtinės ląstos rentgenograma. Tiksliniam pokyčių įvertinimui beveik visada atliekama didelės skiriamosios gebos kompiuterinė plaučių tomografija. Dažniausia nustatomi pokyčiai yra paplatėjęs tarpuplautis ir padidėjusios plaučių šaknys su plaučių intersticiniais pokyčiais arba be jų (šie radiologiniai požymiai naudojami sarkoidozės stadijai nustatyti ir tolesnei tyrimo ir gydymo taktikai numatyti).

Spirograma ir detalus plaučių funkcijos ištyrimas padeda įvertinti kvėpavimo takų (vyraujant obstrukcinio pobūdžio pokyčiams ir (ar) padidėjus liekamajam tūriui ir bendrajai plaučių talpai) ar plaučių audinio (vyraujant restrikcijai ir (ar) sumažėjusiai dujų difuzijai plaučiuose,

ypač vystantis plaučių arterijos hipertenzijai vėlyvomis ligos stadijomis) pažeidimą. Įtariant plautinę hipertenziją, atliekama echokardiografija. Nustačius padidėjusio dešiniojo skilvelio sistolinio spaudimo požymių, sprendžiama dėl dešinėsios širdies ertmių kateterizavimo reikalingumo. Ligoniai siunčiami konsultacijos į regioninius intersticinių plaučių ligų ir plautinės hipertenzijos centrus.

Kai klinikiniai ir rentgeniniai sarkoidozės požymiai yra tipiniai (mazginė eritema ir (ar) simetriškai padidėjusios plaučių šaknys bei tarpuplaučio limfmazgiai, ir nėra plaučių audinio pokyčių krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos vaizduose), nėra bendrųjų simptomų ar nesutrikusi plaučių funkcija, tolesni tyrimai neatliekami. Nustatoma sarkoidozės diagnozė ir ligonis stebimas šeimos gydytojo arba gydytojo pulmonologo. Rekomenduojama kasmet atlikti spirometriją, ligoniui patariama pasitęsus naujų simptomų nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Jei ligoniui skundžiasi bendruoju negalavimu (ypač vadinamaisiais B simptomais: karščiavimu, svorio mažėjimu ir naktiniu prakaitavimu, kurie skatina įtarti limfomą) ir nėra plaučių bei kitų organų pažeidimo [3], atliekamas bendrasis ir biocheminis kraujo bei šlapimo tyrimas (taip pat AKF, kalcio kiekis), numatoma paimti histologinius limfmazgių, plaučių ar kitų pažeistų organų mėginius.

### BRONCHOLOGINIAI IR CHIRURGINIAI DIAGNOSTIKOS METODAI

Netolimoje praeityje dažniausiai atliekami bronchoskopiniai tyrimai buvo endobronchinė gleivinės (EBB) arba transbronchinė plaučių audinio biopsija (TBB) su transbronchine adatine aspiracija iš padidėjusių tarpuplaučio ar plaučių šaknų limfmazgių. Lietuvoje ir kitose šalyse atliekamas bronchų ir alveolinių nuoplovų (BAL skysčio) tyrimas Didžiosios Britanijos ligoninėse beveik neatliekamas, nors tam tikrais atvejais ir rekomenduojamas Britų torakalistų sąjungos. Manoma, kad jo diagnostinė vertė daug mažesnė nei histologinio tyrimo, ypač kai reikia sarkoidozę atskirti nuo kitų intersticinių plaučių ligų [1]. Reikšmės

turi ir organizaciniai veiksniai: tėkmės citometrijos tyrimas, reikalingas tariant BAL skystį, ir jo vertinimas yra hematologijos skyrių (o ne patologijos ar imunologijos laboratorijų kaip Lietuvos gydymo įstaigose) darbuotojų prerogatyva. Personalo išteklių dažnai neleidžia atlikti tyrimų, tiesiogiai nesusijusių su hematologinėmis ligomis sergančių ligonių priežiūra.

Naujausi endoskopiniai metodai, taikomi sarkoidozei diagnozuoti, yra endobronchinė ultrasonografija (angl. *Endobronchial Ultrasonography*, EBUS) bei stemplinė endoskopinė ultrasonografija (angl. *Endoscopic Ultrasonography*, EUS). Atliekant EBUS paaimama daug mėginių iš padidėjusių ar vizualiai nepakitusių plaučių šaknų ar tarpuplaučio limfmazgių (1 pav.). Šių tyrimų diagnostinė vertė neseniai buvo įvertinta atlikus GRANULOMA klinikinį atsitiktinių imčių tyrimą ir 2013 metais paskelbus jo rezultatus [4]. Tyrėjai, ištyrę 304 pacientus, kuriems buvo įtarta I ar II stadijos sarkoidozė, palygino įprastinius bronchoskopinius diagnostikos metodus EBB bei TBB su EBUS bei EUS. BAL skysčio tyrimas buvo atliktas abiejose grupėse. Granuliomų rasta 114 iš 154 EBUS/EUS mėginių (74 proc.), palyginti su 74 iš 149 TBB mėginių (48 proc.) ( $p < 0,001$ ). EBUS/EUS diagnostinė vertė buvo 80 proc., palyginti su 53 proc. bronchoskopijos ( $p < 0,001$ ). Endosonografinių metodų diagnostinė vertė buvo nedaug didesnė I stadijos nei II stadijos sarkoidozės grupėje (atitinkamai 84 proc. ir 77 proc.,  $p = 0,24$ ), tuo tarpu įprastinių bronchoskopinių metodų – didesnė II stadijos grupėje, palyginti su I stadijos grupe (atitinkamai 66 proc. ir 38 proc.,  $p < 0,001$ ). Tyrimo autoriai teigia, kad endoskopinės ultrasonografijos diagnostinė vertė diagnozuojant sarkoidozę pranoksta įprastinių bronchoskopinių metodų diagnostinę vertę. Tačiau šis tyrimas susilaukė kritikos, nes bronchoskopijos grupėje nebuvo atliekama transbronchinė adatinė punkcija, kuri, kai kurių autorių nuomone, padidintų diagnostinę bronchoskopinio tyrimo vertę iki 83–86 proc. ir susilygintų su EBUS ir EUS diagnostine verte [5]. Be to, statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas tik bendrą EBUS ir EUS grupę palyginus su bronchoskopijos grupe. EBUS ir EUS palyginus atski-



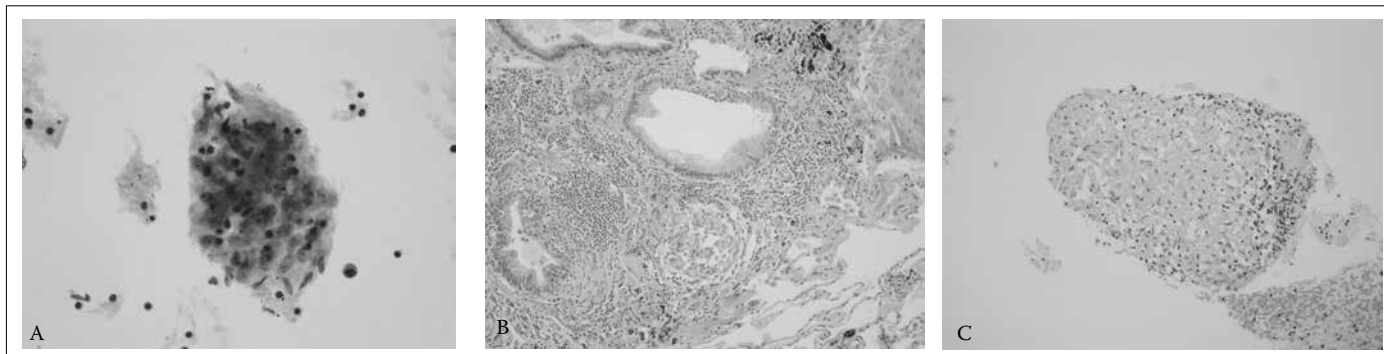
**1 pav.** EBUS mėginys konteineryje histologiniam tyrimui iš tarpuplaučio limfmazgių

(Dr. Rehan Mustafa nuotrauka, Džeimso Kuko universitetinė ligoninė)

rai, diagnostinė vertė buvo atitinkamai 88 proc. ir 66 proc.,  $p < 0,1$ . Vienam pacientui po EUS procedūros susiformavo tarpuplaučio abscesas. TBB grupėje vienam pacientui procedūra komplikavosi pneumotoraksu, kitam – po bronchoskopijos išsivystė kvėpavimo nepakankamumas, kurį reikėjo koreguoti neinvazine ventiliacija.

Šiuo metu Džeimso Kuko universitetinėje ligoninėje pirmos eilės tyrimas įtariant sarkoidozę ar kitą intersticinę plaučių ligą yra EBUS bei atvira plaučių audinio biopsija. EUS dažniausiai atliekama radiologijos ir gastroenterologijos skyrių gydytojų ir yra taikoma kiek rečiau nei EBUS, nes pasiekiami tik kairiojo tarpuplaučio bei subkariniai limfmazgiai ir yra didesnė tarpuplaučio infekcijos rizika. Kai kuriuose centruose atliekamas stemplinis EUS-B tyrimas, naudojant ultrasonografinį bronchoskopą. Jei atliekant diferencinę diagnostiką, nepavyksta atskirti sarkoidozės nuo limfomos, aptarus ligonį DK susirinkime, atliekama mediastinoskopija. Jei diagnozė neaiški ir yra plaučių audinio rentgeninių pokyčių, atliekama VATS (angl. *Video Assisted Thoracic Surgery*) plaučių audinio biopsija DK susirinkime gydytojui rentgenologui nurodžius pažeistas plaučių sritis, o gydytojui patologui rekomendavus tikėtinaai diagnozei nustatyti informatyvų mėginių kiekį (dažniausiai ne mažiau kaip trys mėginiai iš skirtingų skilčių).

Gavus limfmazgių ar plaučių audinio histologinio tyrimo (2 pav.) rezul-



**2 pav.** EBUS citologinio (A), krešulio histologinio (B) bei VATS atviros plaučių biopsijos (C) preparatų mikroskopiniai vaizdai: granulomos be nekrozės (Dr. Ursula Earl nuotrauka, padidinta x 200, Džeimso Kuko universitetinė ligoninė)

tatus, ligoniai aptariami intersticinių plaučių ligų DK susirinkime, peržiūrint radiologinių ir histologinių tyrimų vaizdus, apibendrinant funkcinių ir kraujo tyrimų duomenis. Jei patvirtinama sarkoidozės diagnozė, aptariami stebėjimo ar gydymo plano ypatumai. Atsižvelgiama į ligonio funkcinę būklę, ypač dusulio stiprumą pagal Medicinos tyrimų tarnybos (angl. *Medical Research Council*, MRC) skalę, ligos aktyvumą ir organų funkcijos sutrikimą, taip pat ir gretutines ligas (pvz., cukrinį diabetą, kai gliukokortikoidų nepageidaujamas poveikis gali būti itin stiprus).

## SARKOIDOZĖS GYDYMO PRINCIPAI

Svarbiausi vaistai sarkoidozei gydyti yra gliukokortikoidai, pvz., prednizolono 0,5–0,75 mg/kg/d. Tokia doze gydoma iki 4–6 savaičių, vėliau kas savaitę ji mažinama po 5 mg/d. iki palaikomosios dozės, pakankamos palaikyti sarkoidozės simptomų kontrolę ir užkirsti kelią paūmėjimui. Esant bronchų obstrukcijai, skiriama inhaliuojamųjų gliukokortikoidų, kai kada – kartu su ilgai veikiančiu beta 2 agonistu. Gydymas tęsiamas iki 6–24 mėnesių [1, 2]. Jei dozės nepavyksta sumažinti iki 2–0 mg/kg/d. ir gydymo gliukokortikoidais nutraukti pasiekus remisiją, DK rekomenduoja pasirinkti alternatyvų „gliukokortikoidus ribojantį“ vaistą. Dažniausiai plaučių sarkoidozei gydyti pasirenkamas azatioprinas (arba hidrokсихолоchinas, nors atlikus klinikinius tyrimus pastarojo veiksmingumo rezultatai prieštaringi), taip pat bandoma gydyti ciklosporinu A, ciklofosfamidu, leflunomidu [1, 2]. Vis dėlto alternatyviais vaistais gydymų ligonių nėra daug, nėra atlikta didelės apimties klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų. Pastaruoju metu daugėja ekstrapulmonine sarkoidoze sergančių ligonių, gydymų mofetilio mikofenolatu. Esant odos pažeidimui, vartojamas metotreksatas. Esant sunkiems paūmėjimams,

neurosarkoidozei arba nepavykstant pasiekti remisijos (atspari sarkoidozė), taikomas gydymas infliksimabu [1, 2, 6]. Būtina periodiškai tirti ligonių kraują dėl šalutinio imunosupresinio poveikio. Esant imunosupresijos būklei ir plaučių infiltratams nesirezorbuojant ar progresuojant, skiriamas gydymas nuo *Pneumocystis jirovecii* infekcijos. Tada atliekamas BAL bei mikrobiologinis skysčio tyrimas (taip pat pasėlis mikobakterijoms bei grybeliniams patogenams nustatyti).

Taigi, matyti, jog principinės nuostatos dėl sarkoidozės diagnostikos ir gydymo principų, ypač esant sunkioms plaučių ir ekstrapulmoninėms formoms, Didžiojoje Britanijoje bei pasaulyje iš esmės nesiskiria [7].

## IŠVADOS

Pastarųjų poros dešimtmečių laikotarpiu atsirado naujų minimaliai invazinių tyrimo metodų kartu su didelės skiriamosios gebos plaučių kompiuterine tomografija, padedančių tiksliau nustatyti sarkoidozės diagnozę. Nustačius padidėjusius plaučių šaknų ar tarpplaučio limfmazgius, histologiniams ir citologiniams mėginiams paimti plačiai taikomi EBUS/EUS metodai. Kai yra plaučių audinio pažeidimo klinikinių ir radiologinių požymių, bet diagnozė neaiški, atliekama atvira plaučių audinio biopsija VATS metodu. Įtariant ekstrapulmoninę sarkoidozę svarbu nustatyti ligos aktyvumą bei organų funkcijos sutrikimą. I stadijos sarkoidozė dažniausiai negydoma, ligoniai stebimi šeimos gydytojo ar gydytojo pulmonologo. II/III stadijos ar ekstrapulmoninė sarkoidozė pradedama gydyti gliukokortikoidais. Nesant pakankamo poveikio ir kartojantis sarkoidozės paūmėjimams, skiriami alternatyvūs imunosupresiniai vaistai. Sunkiais atsparios sarkoidozės ar neurosarkoidozės atvejais skiriamas gydymas monokloniniu anti-TNF-alfa antikūnu infliksimabu. Svarbu ligonius

stebėti dėl šalutinio imunosupresinio gydymo poveikio: laiku atlikti kraujo bei mikrobiologinius tyrimus ir skirti tinkamą gydymą.

### THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SARCOIDOSIS IN GREAT BRITAIN

VYTIS DUDZEVIČIUS  
DEPARTMENT OF RESPIRATORY MEDICINE THE JAMES  
COOK UNIVERSITY HOSPITAL, MIDDLESBROUGH  
UNITED KINGDOM

**Keywords:** EBUS, EUS, refractory sarcoidosis, treatment, multidisciplinary approach.

**Summary.** This review article will focus on sarcoidosis diagnosis and treatment principles commonly applied in clinical practice by the Respiratory Physicians in Great Britain. The emphasis has been put on modern diagnostic techniques – EBUS and EUS, compared in the GRANULOMA clinical trial. Also the Multidisciplinary Team approach to the management of the sarcoidosis patients and novel immunosuppressive therapies will be described briefly.

### LITERATŪRA

- Bradley B, Branley HM, Egan JJ et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. A U Wells, N Hirani and on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Soc. *Thorax* 2008;63:v1-v58.
- Coker RK. Management strategies for pulmonary sarcoidosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5: 575–584.
- Judson MA, Costabel U, Drent M et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *SARCOIDOSIS VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASES* 2014; 31: 19–27.
- von Bartheld MB, Olaf M, Dekkers OM, Szlubowski A et al. Endosonography vs Conventional Bronchoscopy for the Diagnosis of Sarcoidosis The GRANULOMA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;309(23):2457–2464.
- <http://pulmccm.org/main/2013/randomized-controlled-trials/ebus-beat-transbronchial-biopsies-for-diagnosis-of-sarcoidosis/>
- Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of tnf- $\alpha$  inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis And Diffuse Lung Diseases* 2014; 31: 91–107.
- Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 573–581.