

# INTERSTICINĖS PLAUČIŲ LIGOS. Kada ir kokius antikūnus tirti?

*Silvija Zemnickienė*

*VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras*

**Įvadas.** Intersticinių plaučių ligų (IPL) grupei priskiriama daugybė heterogeniškų plaučių ligų, turinčių klinikinių, radiologinių ir pataloginių panašumų, tačiau kartu besiskiriančių ne tik prognoze, bet ir atsaku į gydymą. IPL dažniausiai klasifikuojamos pagal etiologiją ir skirstomos į dvi grupes: idiopatinės ir atsiradusias dėl žinomų priežasčių.

Vienos dažniausių IPL priežasčių – sisteminės jungiamojo audinio (SJA) ligos ir ANCA sukelti vaskulitai. Atskirti, ar IPL yra idiopatinė, ar susijusi su SJA liga, sudėtinga, tačiau tai svarbu, nes skiriasi gydymo taktika ir prognozė. Konkrečiai SJA ligai diagnozuoti dažnai neužtenka vien klinikinių arba radiologinių duomenų. Neabejotina reikšmė teikiama serologiniams tyrimams (autoantikūnams kraujyje). Visgi klinikinėje praktikoje, siekiant patvirtinti arba paneigti SJA ligą, dažnai kyla klausimas, kada ir kokius antikūnus tikslinga tirti.

## Skirtingų antikūnų reikšmė

**1. Antinukleariniai antikūnai (ANA)** – tai dažniausiai tiriami antikūnai ligoniams, kuriems diagnozuota idiopatinė IPL, norint paneigti arba patvirtinti SJA ligą. Atliekant ANA testą, aptinkami ne tik branduolio antikūnai, tačiau ir kai kurie antikūnai, esantys citoplazmoje. Dideli ANA titrai sveikiems žmonėms būna labai retai (5 proc. visų atvejų). Esant nežinomos kilmės IPL, teigiamas ANA testas būna maždaug 56 proc. ligonių. Teigiamas ANA rodo gerokai didesnę SJA ligos tikimybę, tačiau, esant neigiamam ANA testui, būtina jį kartoti, nes kintant ligos eigai, testas gali tapti teigiamas. Visgi kai kurių SJA ligų atvejais ANA testas gali būti neigiamas (Sjögreno sindromas, idiopatinis uždegiminis miozitas). Skirtingi ANA antikūnai siejami su skirtingomis ligomis (apibendrinti duomenys pateikiami 1 lentelėje).

### 1 lentelė. Skirtingų antikūnų reikšmė

ANA	Antikūnai	SJA
Branduolio antikūnai	Sm, dsDNR	Sisteminė raudonoji vilkligė
	U1-RNP	Mišri SJA
	SSA, SSB	Sjögreno sindromas
	Mi-2	Miozitas
	Topo I/SCL-70, RNR polimerazės III, Th/To, CENP-B	Sisteminė sklerozė
Citoplazmos antikūnai	t-RNR sintetazės (Jo-1, PL-7, PL-12)	Miozitas, antisintetazės sindromas

**Santrumpa:** SJA – sisteminė jungiamojo audinio liga.

**1.1. t-RNR sintetazės antikūnai.** Šie antikūnai yra specifiski miozitu. Jie aptinkami 20–40 proc. pacientų, kuriems yra idiopatinis uždegiminis miozitas (dermatomiozitas,

polimiozitas). Išskiriami kiti t-RNR sintetazės antikūnai: anti-Jo-1 siejamas su antisintetazės sindromu (ASS), anti-PL 7 ir anti-PL 12 susiję su dažnesniu plaučių fibrozės pa-

sireiškimu. IPL dažnai pasireiškia sergant miozitu, ypač esant antisintetazės sindromui (požymiai, būdingi antisintetazės sindromui, pateikiami 2 lentelėje).

**2 lentelė.** Antisintetazės sindromui būdingi požymiai

Antisintetazės sindromas
<b>Teigiami t-RNR sintetazės antikūnai</b>
<b>Klinikiniai požymiai:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intersticinė plaučių liga.</li> <li>• Miozitas.</li> <li>• Simetrinis artritas.</li> <li>• Karščiavimas, svorio kitimas.</li> <li>• Reino sindromas.</li> </ul>

**1.2. Mi-2 ir CADM-140 antikūnai siejami su uždegimine miopatija.** Mi-2 būdinga miopatija ir plaučių pažeidimas. CADM-140 siejamas su amiopatinium dermatomiozitu ir greitai progresuojančia IPL.

**1.3. PM/Sci-75/100 antikūnai siejami su sisteminės sklerozės ir polimiozito persidengimo sindromu.** Šių ligų atvejais yra didelė IPL tikimybė.

**1.4. SSA/SSB antikūnai.** Abu šie antikūnai siejami su Sjögreno sindromu ir sisteminė raudonąja vilklige (SRV). SSA antikūnai taip pat gali būti aptinkami sisteminės sklerozės (SS), idiopatinį uždegiminių miopatių, reumatoidinio artrito (RA) atvejais. SSB antikūnai yra specifiski Sjögreno sindromui. Šiam sindromui būdingas lėtai progresuojantis plaučių pažeidimas.

**1.5. Topo I/SCL-70, RNR polimerazės III, Th/To, CENP-B antikūnai svarbūs sisteminės sklerozės diagnostikai.** Skirtingi antikūnai siejami su tam tikrais ligos fenotipais, skirtingų lokalizacijų pažeidimais. Pavyzdžiui, ligoniams, kuriems aptinkama topoizomerazės I antikūnų, dažniau pasireiškia plaučių fibrozė.

**1.6. Sm ir ds-DNR antikūnai specifiski sisteminė raudonajai vilkligei.** Plaučių pažeidimas dažnai pasireiškia SRV metu, tačiau dažniausiai progresuoja lėtai. Galimas pleurinis krūtinės skausmas, kraujavimas iš plaučių, infekcinės plaučių ligos.

**1.7. U<sub>1</sub>-RNP antikūnai.** Ligoniai, kuriems teigiamas U<sub>1</sub>-RNP ir kurie turi klinikinių simptomų, būdingų daugiau nei vienai SJA ligai, priskiriami mišriai sisteminė jungiamojo audinio ligai. Plaučių pažeidimas pasireiškia pakankamai dažnai, tačiau dažniausiai būna lengvas arba besimptomis. Sunkiausias – plautinė hipertenzija.

**2. Antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA).** Šie antikūnai siejami su vaskulitais. Pagal švytėjimo tipą klasikiniu netiesioginės imunofluorescencijos metodu ANCA skirstomi į c-ANCA (citoplazminius) ir p-ANCA (perinuklearinius). Jie siejami su skirtingais klinikiniais sindromais. c-ANCA būdingas granulomatozei su poliangu, p-ANCA – su smulkiųjų kraujagyslių vaskulitais (dažniausiai – mikroskopiniu poliangu). IPL dažnai būna pirmasis mikroskopinio poliangu pasireiškimas. p-ANCA testas – pakankamai jautrus metodas idiopatinį intersticinių pneumonijų diagnostikai.

**3. RF ir CCP antikūnai.** Klinikinėje praktikoje naudojami RA diagnostikai. CCP antikūnų nustatymas – pakankamai jautrus ir specifiskas metodas (jautrumas – 57 proc., specifiskumas – 96 proc.) RA diagnozuoti. Lyginant su RF, šių antikūnų jautrumas nesiskiria, tačiau CCP yra specifiskesni nei RF (96 ir 86 proc.). Nors RA dažniau pasireiškia moterims, tačiau IPL dėl RA dažnesnė vyrams. RA, pasireiškiantis IPL, siejamas su blogesniu išgyvenamumu. Plaučių ligos, sergant RA, tai antroji dažniausia mirties priežastis. RA yra dažniausia SJA liga, todėl tirti CCP ir RF antikūnus ligoniams, sergantiems nežinomos kilmės IPL, yra tikslinga. Neigiami RF, CCP antikūnai nepaneigia RA, todėl, neradus IPL priežasties, tikslinga šiuos antikūnus kartoti dinamikoje.

**Diagnostikos algoritmas.** Tiksliai nustatyti IPL paplitimą ir dažnį yra labai sudėtinga dėl skirtingos IPL ligų nomenklatūros, diagnostikos kriterijų. Nurodoma, jog dažniausiai pasireiškiančios IPL yra sarkoidozė ir idiopatinė plaučių fibrozė (IPF), sudarančios daugiau nei 50 proc. visų atvejų. Toliau yra IPL susijusios su SJA ligomis ir imunologinėmis plaučių ligomis. Dažniausia IPL išraiška sergantiesiems SJA yra NSIP. IPL, susijusios SJA ligomis, pasireiškia maždaug 7,1 proc. vyrų ir 11,6 proc. moterų. Bet kurios SJA ligos atveju gali pasireikšti IPL (3 lentelė). Būtina įvertinti klinikinius simptomus, galinčius padėti įtarti SJA (4 lentelė). Visus ligonius, kuriems diagnozuota nežinomos kilmės IPL, būtina ištirti dėl galimos SJA ir vaskulito.

**3 lentelė.** Intersticinių plaučių ligų pasireiškimo dažnis skirtingų sisteminių jungiamojo audinio ligų atvejais

Sisteminė jungiamojo audinio liga	Intersticinės plaučių ligos dažnis
Sisteminė sklerozė	45 proc.
Reumatoidinis artritas	20–40 proc.
Polimiozitas, dermatomiozitas	20–50 proc.
Sjögreno sindromas	iki 25 proc.
Sisteminė raudonoji vilkligė	2–8 proc.
Mišri jungiamojo audinio liga	20–60 proc.

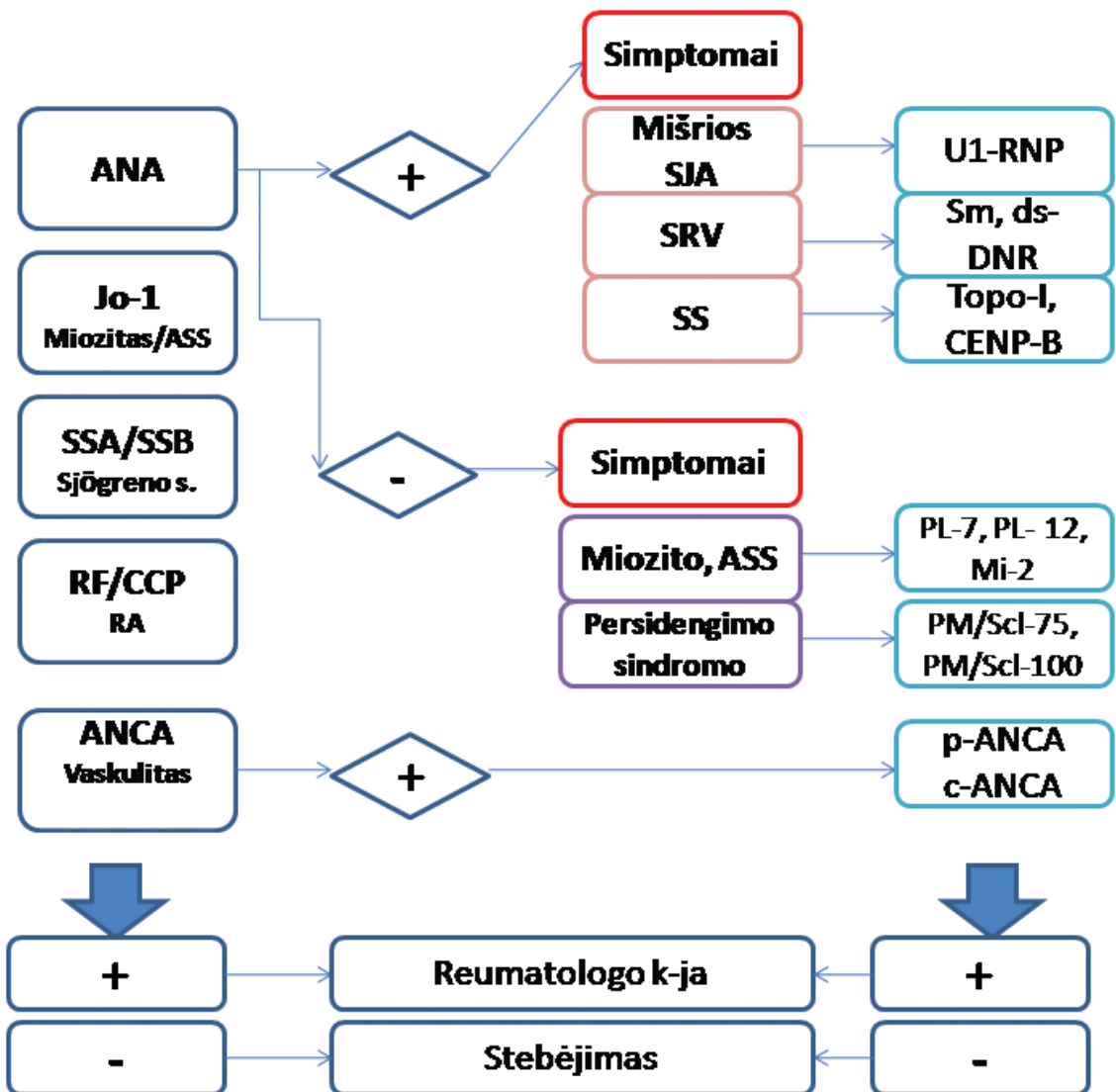
**4 lentelė.** Klinikiniai simptomai, galintys padėti įtarti sisteminę jungiamojo audinio ligą

Specifiniai simptomai	Nespecifiniai simptomai
Pirštų įtrūkimai	Artralgija, sąnarių maudimas
Pirštų išopėjimai	Svorio kritimas
Uždegiminis artritas arba sąnarių sustingimas ryte	Karščiavimas
Rankų, veido teleangiektazijos	Akių, burnos sausumas
Reino simptomas	Disfagija
Pirštų tinimas	Burnos opos
Eriteminės žvynais padengtos dėmės ant pirštų odos ( <i>Gottron</i> simptomas)	Refliuksas
	Fotojautrumas
	Proksimalinių raumenų silpnumas

**Laboratoriniai tyrimai.** Rekomenduojama atlikti šiuos tyrimus: bendrąjį kraujo tyrimą, uždegiminius kraujo žymenis, kepenų, inkstų funkcijos rodiklius, kreatinkinazę, laktatdehidrogenazę, mioglobina, C3 ir C4 komplementą, serumo baltymų elektroforezę, šlapimo tyrimą.

**Serologiniai tyrimai.** Serologinių žymenų įvairovė yra didelė, tačiau jų tyrimas brangus ir prieinamas ne visose laboratorijose, ne visi serologiniai žymenys pakankamai specifiški. Taigi ligoniui, kuriam diagno-

zuota IPL, galimai sąlygota SJA ligos arba vaskulito, klinikinėje praktikoje pirmiausia rekomenduojama tirti šiuos antikūnus (serologinės diagnostikos algoritmas pateikiamas 1 schemaje): **ANA**; **Jo-1** (kai kurių SJA ligų atvejų ANA būna neigiamas, todėl rekomenduojama tirti Jo-1 antikūnus miozito diagnostikai); **SSA, SSB** (ANA testas gali būti neigiamas, sergant Sjögreno sindromu, todėl būtina tirti SSA, SSB antikūnus, kurie yra specifiški šiam sindromui); **RF, CCP**; **ANCA**.



1 schema. Sisteminių jungiamojo audinio ligių ir vaskulitų serologinės diagnostikos algoritmas

**Santrumpos:** ASS – antisintetazės sindromas, RA – reumatoidinis artritas, SJA – sisteminė jungiamojo audinio liga, SRV – sisteminė raudonoji vilkligė, SS – sisteminė sklerozė.

**Apibendrinimas.** Sisteminės jungiamojo audinio ligos ir ANCA yra sukelti vaskulitai – vienos pagrindinių intersticinių plaučių ligų priežasčių. Tobulėjant serologinių tyrimų galimybės, sisteminių jungiamojo audinio ligų diagnozavimas tampa paprastesnis. Deja, ne visi serologiniai žymenys yra pakankamai specifiški, tyrimas yra brangus, todėl klinikinėje praktikoje, siekiant išsiaiškinti intersticinių plaučių ligų kilmę ir paneigti arba patvirtinti sisteminę ligą, pirmiausia rekomenduojama tirti antikūnus: ANA, Jo-1, SSA, SSB, CCP, RF ir ANCA. Diagnozavus idiopatinę IPL, tikslinga antikūnus kartoti ligos eigoje. Taip pat būtina atsiminti, kad sisteminių jungiamojo audinio ligų diagnostika remiasi ne tik serologiniais tyrimais, tačiau ir būdingų klinikinių, radiologinių rodmenų visuma.

---

## Literatūra

1. Bahmer T, Romagnoli M et al. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD) – A practical approach for the pulmonologist. *Respiratory Medicine*, 2016.
2. Pereira D, Kawassaki A et al. Interpretation of autoantibody positivity in interstitial lung disease and lung-dominant connective tissue disease. *J Bras Pneumol*. 2013; 39(6): 728–741.
3. Ryu JH, Olson EJ et al. Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77(11): 1221–1227.
4. Collard HR, King TE. Demystifying idiopathic interstitial pneumonia. *Arch Intern Med*. 2003 Jan 13;163(1):17–29.
5. King TE. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit. Care Med*. 2005; 172: 268–279.
6. Mittoo S, Gelber AC et al. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med*. 2009; 103(8): 1152–1158.
7. Fischer A, Antoniou KM et al. “ERS/ATS task force on undifferentiated forms of CTD-ILD”. An official European respiratory society/American thoracic society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015; 46(4): 976–987.
8. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J*. 2012; 39(3): 661–668.