

# PLAUČIŲ INFEKCIJOS SERGANT REUMATINĖMIS LIGOMIS

Rasa Gauronskaitė

Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika,  
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

**Įvadas.** Reumatinės ligos priskiriamos autoimuninių ligų grupei, kurių pagrindinė atsiradimo priežastis – įvairūs žmogaus imuninės sistemos pokyčiai. Šioms ligoms būdingas uždegimas, kuris paveikia sąnarius, sausgysles, raiščius, kaulus, raumenis, kitus organus ir organų sistemas. Mirtingumas nuo sisteminių reumatinių ligų sukeltų komplikacijų yra didelis, ypač nuo plaučių uždegimo, kurį sukelia tiek įprastos bakterijos arba virusai, tiek oportunistiniai mikroorganizmai.

**Rizikos veiksniai.** Pagrindiniai veiksniai, sąlygojantys infekcinių komplikacijų atsiradimą sergant reumatinėmis ligomis, yra imuninės sistemos pokyčiai ir imunosupresantų vartojimas (1 lent.). Dėl komplemento faktorių stygiaus šiems pacientams padidėja infekcijų rizika, kurias sukelia bakterijos, turinčios polisacharidinę kapsulę (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*). Be to, dėl šio imuninės sistemos pokyčio gali sutrikti apsauginis kvėpavimo takų mechanizmas – mukociliarinis klirensas.

Gliukokortikosteroidai (GKS) pasižymi tiek priešūždegiminiu poveikiu, tiek imunosupresinėmis savybėmis. Vartojant GKS, sutrinkdoma fagocitų funkcija ir ląstelinis imunitetas. Tyrimų duomenimis, reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams, kurie vartoja prednisoloną, padidėja hospitalizacijų dėl plaučių uždegimo dažnis. Tikimybė susirgti plaučių uždegimu didėja vartojant didesnes prednisolono dozes. Sergant sisteme raudonąja vilklige (SRV), GKS var-

tojimas didina grybelinių infekcijų riziką. Šie pacientai dažniau serga pneumocistine pneumonija. Nustatyta, kad azatioprino vartojimas taip pat didina infekcinių komplikacijų riziką, tačiau mažiau nei ciklofosfamidą. Vartojant naviko nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitorius, galimatuberkulozės, grybelinių, virusinių infekcijų reaktyvacija.

## PLAUČIŲ INFEKCIJOS SERGANT REUMATINĖMIS LIGOMIS

**Plaučių uždegimas sergant reumatoidiniu artritu.** Kvėpavimo takų infekcijos išlieka viena pagrindinių mirties priežasčių sergant RA. Ištyrus 1600 RA sergančių pacientų, nustatyta, kad rizika sirgti plaučių uždegimu padidėja tiems pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, rūkantiems, persirgusiems miokardo infarktu ir tiems, kuriems prieš tai buvo nustatyta kvėpavimo takų infekcija. Sergant RA, gali būti pažeidžiama tiek plaučių parenchima, pleura arba bronchai, tiek plaučių kraujagyslės. Paprastai, sergant RA, plaučiai pažeidžiami vėlyvosios ligos stadijos metu. Būdingas plaučių pažeidimas, sergant RA, yra reumatoidiniai mazgai. Dažniausiai jie nesukelia jokių klinikinių simptomų. Tačiau, įvykus jų nekrozei, plaučiuose susidaro ertmės, kurios gali infekuotis, dėl jų gali susiformuoti bronchopleurinė fistulė, gali atsirasti skysčio pleuros ertmėse. Literatūros duomenimis, 18–30 proc. sergančiųjų RA plaučių pažeidimas pasireiškia bronhektazėmis. Nustatyta, kad mirštamumo rizika yra net penkis kartus didesnė, sergant RA ir bronhektazėmis

**1 lentelė.** Dažniausios infekcijos vartojant imunosupresantus

| Vaistas arba vaistų klasė | Susijusios infekcijos  |
|---------------------------|--|
| Gliukokortikoidai         | Didelė plaučių uždegimo rizika, odos infekcijos ir kandidiazė, padidėjusi oportunistinių infekcijų rizika, VZV reaktyvacija  |
| Metotreksatas             | Maža plaučių uždegimo rizika, šlapimo takų ir odos infekcijos ir VZV reaktyvacija  |
| Sulfasalazinas            | Nežymiai padidėjusi sepsio rizika  |
| Hidroksichlorokinas       | Nedidelė infekcijų rizika  |
| Leflunomidaz              | Vidutinė viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcijos rizika   |
| Ciklosporinas             | Vidutinė plaučių uždegimo rizika, padidėjusi oportunistinių infekcijų rizika   |
| Ciklofosfamidaz           | Didelė kvėpavimo, šlapimo takų, odos, ir sinusų infekcijos rizika, bakteremija ir septinis šokas, VZV reaktyvacija, padidėjusi oportunistinių grybelinių ir virusinių infekcijų rizika, CNS, stemplės infekcijos   |
| Mikofenolato mofetilis    | Padidėjusi plaučių uždegimo rizika, šlapimo takų infekcijos, celiulitas, septinis artritas, padidėjusi virusinių infekcijų rizika (CMV ir VZV reaktyvacija)  |
| Azatioprinaz              | Padidėjusi plaučių uždegimo, šlapimo takų, odos infekcijų rizika, VZV reaktyvacija   |
| Anti-TNF                  | Didelė tuberkuliozės ir ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeltų infekcijų rizika, kvėpavimo takų, odos, minkštųjų audinių, šlapimo takų infekcijos, oportunistinės infekcijos ( <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Pneumocystis</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i> ), legioneliozė, diseminuota salmoneliozė ir listeriozė, VZV, HBC, HCV reaktyvacija |
| Tocilizumabas             | Plaučių uždegimas, piogeninės infekcijos, divertikulitas ir žarnų perforacija, invazyvi aspergiliozė, tuberkuliozė   |
| Rituksimabas              | Plaučių uždegimas, piogeninės infekcijos, PML, HBV reaktyvacija, pneumocistozė, invazyvi aspergiliozė, tuberkuliozė  |
| Abataceptas               | Plaučių uždegimas, piogeninės infekcijos, invazyvi aspergiliozė, tuberkuliozė  |

**Santrumpos:** VZV – *Varicella zoster virusas*; CNS – centrinė nervų sistema; CMV – citomegalo virusas; HBC – hepatito B virusas; HCV – hepatito C virusas; PML – progresuojanti multifokalinė leukoencefalopatija; TNF – naviko nekrozės faktorius

nei sergančiųjų RA, kurie bronchektazėmis neserga.

**Plaučių infekcijos sergant sisteminė raudonaja vilklige.** Sergančiųjų SRV išgyvenamumas gerėja, tačiau infekcinės komplikacijos, ypač plaučių išlieka viena dažniausių šių pacientų mirties priežasčių. Komplikacijų riziką dar labiau padidina imunosupresantu

vartojimas. Dažniausiai šiems pacientams plaučių uždegimą sukelia *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* ir *Escherichia coli*. Tyrimų duomenimis, SRV ligoniai dažniausiai miršta nuo *S. pneumoniae* sukulto plaučių uždegimo ir septicemijos. Todėl polivalentinė pneumokokinė vakcina rekomenduojama visiems SRV pacientams. Limfopenija, vyresnis nei 60 metų

amžius bei pulsine gliukokortikosteroidų terapija SRV pacientams didina CMV infekcijos riziką. Šis virusas taip pat gali įtakoti SRV paūmėjimą, plaučių uždegimą, o imunosupresuotiems pacientams pažeisti ir kitus organus.

**Plaučių infekcijos sergant sisteminė skleroze.** Įvairių tyrimų duomenimis, plaučių uždegimas yra dažniausia infekcinė SSC komplikacija. Manoma, kad plaučių uždegimo rizika didėja ligai progresuojant, atsiradus ezofaginiam refluksui bei aspiracijai. Dėl aspiracijos į plaučius patenka anaerobiniai mikroorganizmai, dėl kurių SSC pacientai gali susirgti nekrozuojančia pneumonija, jiems gali atsirasti abscesai plaučiuose arba empiema.

**Plaučių infekcijos sergant Sjorgeno sindromu.** Sjorgeno sindromas (SS) – tai lėtinė autoimuninė liga, kurios metu dėl limfocitų infiltracijos pažeidžiamos egzokrininės liaukos, todėl sutrinka seilių ir ašarų gamyba, mažėja jų išskyrimas, atsiranda sausų gleivinių pojūtis. Sergant SS, pažeidžiami ir plaučiai. Net 10–35 proc. SS pacientų vargina besikartojantys plaučių uždegimai. Manoma, kad tai susiję su sumažėjusia seilių gamyba, dažnomis dantenu ligomis, sutrikusiu mukociliariniu klirensu. Be to, neretai tokiems ligoniams skiriamas imunosupresinis gydymas, kuris didina oportunistinių infekcijų riziką.

## DAŽNIAUSIOS OPORTUNISTINES PLAUČIŲ INFEKCIJOS SERGANT REUMATINĖMIS LIGOMIS.

**Legioneliozė.** *Legionella pneumophila* – tai viduląstelinė gramneigiama bakterija. Ją dažniausiai randama natūralioje ir žmogaus sukurtoje aplinkoje: upių, ežerų vandenyje, kai kurių pirmuonių organizmuose, vandens saugyklose, dirvožemyje ir kt. Dažniausiai legionelioze susergama įkvėpus legionelėmis

užkrėsto aerozolio, kuris susidaro dušuose, tualetuose, voniose, saunose bei šių patalpų kondicionavimo sistemose. Kasmet augant keliautojų skaičiui, daugėjant kondicionavimo įrangos, įvairių vandens baseinų, sūkurinių vonių bei kitos vandens įrangos buityje, didėja ir galimybės legionelėmis plisti bei pasireikšti šios ligos protrūkiams. Pagrindiniams legionelioze susirgti rizikos veiksniams priskiriama: vyresnis amžius, vyriškoji lytis, rūkymas, lėtinės plaučių ligos bei imunosupresantų vartojimas, ypač gliukokortikosteroidų. Imunosupresantų vartojimas siejamas su sunkesne legioneliozės forma, didesniu komplikacijų dažniu ir didesniu mirtingumu. Be to, nepaisant tinkamo antibakterinio gydymo, šiems pacientams dažniau gali atsirasti destruktinės ertmės plaučiuose. Pastaroji komplikacija pasitaiko užsikrėtus *L. pneumophylia* 1,3,4,5,6 serotipais arba kitomis legionelių rūšimis, pvz., *L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. dumoffi* ir *L. longbeachae*. Nustatyta, kad rizika sirgti legionelioze, pradėjus imunosupresinį gydymą, yra didžiausia pirmus 6 mėn. Imunosupresuoti pacientai, sergantys legionelioze, ligos pradžioje dažnai skundžiasi bendru silpnumu, karščiavimu, tik ligai pažengus, juos ima varginti dusulys. Pabrėžtina, kad šie pacientai gali nekarščiuoti, todėl labai svarbu šią ligą laiku diagnozuoti. Tradicinis legionelių aptikimo būdas – antigeno šlapime nustatymas. Tai greitas *L. pneumophylia* serotipo 1 nustatymo metodas, kurio jautrumas siekia 70–90 proc., specifškumas – 100 proc. Tačiau serologiniai tyrimai šiems pacientams yra mažiau informatyvūs, tyrimo jautrumas yra mažesnis dėl imunosupresantų vartojimo. Nustačius šią ligą, būtina kuo greičiau pradėti gydymą. Pirmojo pasirinkimo antibiotikai legioneliozės gydymui yra makrolidai ir tetracikliniai, antrojo – fluorochinolonai.

**Pneumocistinė pneumonija.** Pneumocistinę pneumoniją sukelia *Pneumocystis*

*jirovecii*. Tai oportunistinis sukėlėjas, priskiriamas grybeliams. Pneumocistinė pneumonija dažnai susergera žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) užsikrėtęs asmuo bei imunosupresantus vartojantys pacientai. Manoma, jog *P. jirovecii* sukėlėjas į žmogaus organizmą patenka dar ankstyvoje vaikystėje. Vieno tyrimo metu nustatyta, kad net 85 proc. jaunesnių nei 20 mėn. amžiaus kūdikių turi susidariusius antikūnus prieš šį mikroorganizmą. Tačiau suaugusieji Pneumocistine pneumonija susergera po naujo kontakto su šiuo grybeliu.

ŽIV sergantiems pacientams pneumocistinė pneumonija dažniausiai pasireiškia kosuliu, karščiavimu, dusuliu, o pastarieji simptomai, iki nustatant diagnozę, juos vargina net kelias savaites. Imunosupresuotus pacientus simptomai vargina trumpiau, jiems būna labiau išreikštas dusulys, nustatoma labiau padidėjusi C reaktyviojo baltymo koncentracija. Ligos pradžioje atlikus krūtinės ląstos rentgenogramas, pokyčių galima nematyti. Tuo tarpu krūtinės ląstos kompiuterinėse tomogramose galima stebėti peribronchinę, priešakinę plaučių infiltraciją, vėliau – matinio stiklo plotus, konsolidaciją. *P. Jierovecii* negali būti išauginta, todėl diagnozė pagrindžiama mikrosopiškai matant sukėlėją. Serologiniai tyrimai naudojami Pneumocistinė pneumonijos diagnostikai, tačiau nereikėtų pamiršti, jog iki 26 proc. reumatologinėmis ligomis sergančių pacientų, kurie vartoja TNF inhibitorius, yra kolonizuoti *P. Jierovecii*.

Diagnozavus ligą, svarbu kuo greičiau pradėti gydymą. Pirmojo pasirinkimo vaistas pneumocistinei pneumonijai gydyti yra trimetoprimas su sulfametoksazoliu.

**Aspergiliozė.** Aspergiliozės simptomai priklauso nuo to, koks organas yra pažeistas. Esant plaučių pažeidimui, pacientus vargina kosulys, krūtinės skausmas, karščiavimas,

dusulys. Krūtinės ląstos rentgenogramose matomi infiltratai, infiltratai su aureolės simptomu. Aspergiliozė diagnozuojama, kai aspergily aptinkama skrepliuose, BAL skystyje.

Invazinė plaučių aspergiliozė dažniausiai pasireiškia pacientams, kuriems yra sunki ir ilgai trunkanti neutropenija. Diseminuota aspergiliozė dažniausiai serga pacientai po organų transplantacijos, sergantys piktybinėmis kraujo ligomis bei sergantys reumatinėmis ligomis, kurių gydymui skiriami anti-TNF preparatai. Deja, indikacijų skirti profilaktinį gydymą kartu su šiuo vaistu nėra.

**Histoplazmozė.** Ligos sukėlėjas – *Histoplasma capsulatum*. Imunosupresuotiems pacientams histoplazmozė dažniausiai pasireiškia kaip ūminis plaučių uždegimas be specifinių simptomų, pvz., kosulys, dusulys, karščiavimas. Histoplazmozė yra dažniausiai pasitaikanti invazinė grybelinė infekcija pacientams, vartojantiems anti-TNF preparatus. Vidutiniškai 1 iš 2000 pacientų, sergančių ŽIV arba esančių po organų transplantacijos, arba vartojančių anti-TNF preparatus, ūmine infekcija gali diseminuoti. Histoplazmozė diagnozuojama aptikus *Histoplasma capsulatum* BAL skystyje, kraujyje arba biopsinėje medžiagoje. Esant galimybei, galima nustatyti ir histoplazmos antigenus arba specifinius antikūnus. Diagnozavus histoplazmozę, gydymas biologine terapija turi būti nutrauktas.

Histoplazmozė gydoma amfotericinu B, itrakonazoliu. Imunosupresuotiems pacientams gydymas skiriamas 6 – 12 savaičių.

**Kokcidiomikozė.** Ligą sukelia grybelis *Coccidioides immitis*. Šia liga žmogus gali susirgti įkvėpęs grybelio. Daugiau nei pusei užsikrėtusių žmonių, kurių imuninė sistema nesutrikusi, nepasireiškia jokių ligos simp-

tomų, arba jie būna neryškūs. Vidutiniškai 5 proc. užsikrėtusiųjų liga komplikuojasi plaučių pažeidimu, o 1 proc. (dažniausiai imunosupresuotiems pacientams), sukėlėjas organizme diseminuoja. Ši liga turėtų būti įtariama pacientams, kurie gyvena arba lankėsi endeminėse zonose, pvz., Pietų Amerikoje. Krūtinės ląstos rentgenogramose kokcidiomikozė dažniausiai pasireiškia periferiniu dariniu. Liga diagnozuojama aptikus sukėlėją arba specifinį antigeną prieš *Coccidioides immitis*. Nustačius kokcidiomikozę, gydymas anti-TNF preparatais turi būti nutrauktas. Pradedamas gydymas amfotericinu B, varikonazoliu, flukonazoliu arba ketokonazoliu.

**Citomegalo viruso sukeltas plaučių uždegimas.** CMV paplitęs visame pasaulyje. Išsivysčiusiose šalyse 50 – 70 proc. bendrosios populiacijos turi antikūnų prieš CMV. CMV plinta nuo žmogaus žmogui per kūno skysčius, pvz., kraują, seiles, šlapimą, spermą ir motinos pieną.

CMV infekcijos pasireiškimas priklauso nuo žmogaus imuninės būklės. Ji retai pasireiškia klinikiniais požymiais. Jei pasireiškia, tai simptomai būna panašūs į gripo arba infekcinės mononukleozės. Tačiau, esant imuninės sistemos pokyčiams (sergantiesiems AIDS, ilgai vartojantiems gliukokortikosteroidus arba kitus imunosupresantus, transpalnuotiems asmenims), CMV sukelta infekcija gali būti mirtina. Imunosupresuotiems pacientams CMV infekcija gali

sukelti plaučių uždegimą, kolitą, retinitą, hepatitą, encefalitą. Infekcija gali pasireikšti ir nespecifiniais simptomais, o tai dar labiau sunkina ankstyvąją ligos diagnostiką. Esant CMV sukeltam plaučių uždegimui, ligonį vargina kosulys, dusulys, krūtinės skausmas. Krūtinės ląstos rentgenogramoje matomi infiltratai, o krūtinės ląstos KT gali būti matomi difuzinės konsolidacijos plotai, maži centrolobuliniai mazgeliai, matinio stiklo vaizdas, bronchų sienelės sustorėjimas. Prieš pradedant gydymą anti-TNF preparatais, tyrimas dėl CMV nerekomenduojamas. Tačiau, įtariant šią infekciją, ligonį būtina tirti. Gydymą anti-TNF preparatais galima tęsti esant mažai viremijai bei nesant aiškių ligos simptomų, tačiau tokius pacientus būtina stebėti dinamikoje. Esant sunkiai infekcijai, imunosupresantai turi būti nutraukti ir pradėtas gydymas antivirusiniais vaistais.

**Apibendrinimas.** Sergančiųjų reumatinėmis ligomis išgyvenamumas gerėja, tačiau infekcijos išlieka dažna šių pacientų mirties priežastimi. Šie ligoniai labiau linkę sirgti tiek įprastinėmis, tiek oportunistinėmis infekcijomis. Šios ligos jiems pasireiškia sunkiau, o diagnostiką sunkina specifinių simptomų trūkumas pradinėse ligos stadijose. Todėl, įtartus kvėpavimo takų infekciją, reumatinėmis ligomis sergančiam pacientui rekomenduojamas multidisciplinis aptarimas, nuodugnus tyrimas ir kuo greičiau turi būti pradėtas specifinis gydymas.

## Literatūra

1. Di Franco M, Lucchino B et al. Lung Infections in Systemic Rheumatic Disease: Focus on Opportunistic Infections. *International Journal of Molecular Sciences* 2017; 18: 293.
2. James A, Baddley W, et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients Receiving Tumor-Necrosis-Factor-Inhibitor Therapy: Implications for Chemoprophylaxis. *Current Rheumatology Reports* October 2014; 16: 445.
3. Falgas ME, Manta KG, Betsi GI, et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: A systemic review. *Clinical Rheumatology* 2017; 26: 663–670.