

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**BIOĻĢISKĀS TERAPIJAS IETEKME UZ MEDIKAMENTOZĀ
PULMONĪTA RISKU LIMFOMAS PACIENTIEM**

DIPLOMDARBS

Autors: Anna Beļska
Studenta apliecības Nr.: ab12211
Darba vadītājs: dr. Viktors Kozirovskis

RĪGA 2019

SATURA RĀDĪTĀJS

Anatācija latviešu valodā.....	3
Anotācija angļu valodā.....	5
Apzīmējumu lapa.....	7
Ievads	8
1. Pārskāts par limfomām.....	9
1.1.Hodžkina limfomas īpatnības un ārstēšana	10
1.2.Ne-Hodžkina limfomas īpatnības un ārstēšana.....	11
2. Pulmonīta definīcija un medikamentozais pulmonīts.....	17
3. Limfomas ārstēšanai pielietojāmo ķīmijterapijas vielu toksiskuma izvērtēšana un to potenciālā ietekme uz medikamentozā pulmonīta attīstību.....	19
3.1.CHOP ķīmijterapijas shēmas toksiskums un ta ietekme uz medikamentozā pneimonīta attīstību.....	19
3.2.ABVD ķīmijterapijas shēmas toksicitāte un ietekme uz medikamentozā pneimonīta attīstību..	21
3.3.BEACOPP ķīmijterapijas shēmas toksicitāte un ietekme uz medikamentozā pneimonīta attīstību	23
3.4.CHOEP ķīmijterapijas shēmas toksiskums un ietekme uz medikamentozā pneimonīta attīstību.....	24
3.5.CVP ķīmijterapijas shēmas toksiskums un ietekmi uz medikamentozā pneimonīta attīstību.....	25
3.6.ABVD + BEACOPP kombinētās ķīmijterapijas shēmas toksiskums un ietekme uz medikamentozā pneimonīta attīstību.....	25
3.7 Rītuksimāba toksiskums uz plaušu audiem un ta potenciālā spēja uz medikamentozā pulmonīta attīstību.....	26
4. Medikamentozā pulmonīta diagnostika.....	28
4.1. Klīnika un fizikālā izmeklēšana.....	28
4.2. Radioloģiskās metodes.....	28
4.2.1. ‘Matstikla aizēnojuma’ atradne kompjutertomogrāfijas izmeklējumā.....	28
4.3. Potenciālās infekcijas izslēgšana.....	34
4.4. Plaušu biopsijas nozīmē medikamentozā pulmonīta diagnostikā.....	34
4.4.1.Hipersensitīvais Pneomonīts	36
4.4.2. Difūzs alveolārs bojājums	37

4.4.3. Nespecifiskā Intersticionālā pneimonija.....	37
4.4.4. Bronhiolitis Obliterans Organizējošā pneimonija.....	38
4.4.5. Eozinofīla pneimonija.....	38
4.4.6. Pulmonālas Hemorāģijas.....	39
5. Medikamentozā pulmonīta ārstēšana.....	40
6. Riski faktori pacientiem medikamentozā pneimonīta attīstībai.....	42
7. Rezultāti.....	44
7.1. Materiāli un metodes.....	44
7.2. Aprakstošā statistika pacientu grupai, kas bija saņēmuši ķīmijterapiju ar Rituksimabu.....	45
7.3. Aprakstošā statistika pacientu grupai, kas bija saņēmuši ķīmijterapiju bez Rituksimaba.....	47
7.4. Analītiskā statistikas sadaļa.....	52
8. Diskussija.....	56
9. Secinājumi.....	79.
10. Izmantotā literatūra un avoti.....	80
11. Dokumentārā lapa.....	88

ANOTĀCIJA

Problēmas būtība. Medikamentoza pneimonīts limfomas pacientiem, ir reta, taču nopietna komplikācija ar augstu letalitātes risku. Vairākos pētījumos ir konstatēts, ka monoklonālas antivielas Rituksimaba pievienošana ķīmijterapijai pacientiem ar limfomas diagnozi ir saistīta ar lielāku risku medikamentozā pneimonīta attīstībai.

Pētījuma mērķis. Pētījuma galvenais mērķis bija pārbaudīt hipotēzi, ka pastāv saistība starp monoklonālas antivielas Rituksimaba saņemšanu un lielāku risku uz medikamentozā pneimonīta attīstību pacientiem ar limfomas diagnozi. Pētījumā ir veikts 2 pacientu grupu salīdzinājums (limfomas pacienti, kas saņem ķīmijterapiju ar vai bez Rituksimaba), papildus izvērtējot slimības un pacientu parametrus, lai mēģinātu atrast potenciālus riska faktorus medikamentozā pulmonīta attīstībai, kas ļautu izstrādāt preventīvas pasākumus.

Materiāli un metodes. Retrospektīvajā pētījumā tika iekļauti 96 pacienti ar limfomas diagnozi. Pacientu dati tika atlasīti, izmantojot PSKUS Onkoloģijas klīnikas arhīva Onkoloģijas konsīliju slēdzienus par 2014 – 2017 gadiem, pacientu medicīniskās kartes, informāciju no “Ārsta birojs” datu bāzes, kā arī radioloģiskus datus, kas bija kompjutertomogrāfiju atbilžu dati no “IRIS” datu bāzes. Starp visiem atlasītajiem pacientiem ar limfomas diagnozi, tika meklēti pacienti ar medikamentozā pulmonīta ainu pēc radioloģiskas atradnes, izmantojot pacientu krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumu datus pēc ķīmijterapijas uzsākšanas, vadoties pēc radioloģiskajām atradnēm, kas būtu “Matstikla aizēnojums” un/vai “difūzā pneimofibroze”. Medikamentozā pneimonīta biežums tika pētīts ķīmijterapijas saņemšanas laikā un pēc tās pabeigšanas, kā arī tika analizētas plaušu izmaiņas pacientiem ķīmijterapijas kursu uzsākot. Pēc papildus izslēgšanas kritērijiem, tika izveidota pacientu izlase kuru veidoja 42 pacientu gadījumi, no kuriem bija 21 sievietes un 21 vīrietis.

Pacientu abas grupas, kas saņēma ķīmijterapiju ar vai bez medikamenta *Rituximab* tika detalizēti apskatītas aprakstošajā un analītiskajā statistikās.

Papildus tika analizēti sekojoši pacientu parametri: vecums, dzimums, ECOG statuss, kā arī izmaiņas asins aina un B simptomu esamība uz ķīmijterapijas uzsākšanas brīdi, izvērtējot to vērtības kā potenciālus medikamentozā pulmonīta attīstības riska faktorus. Atsevišķiem pacientiem ar aizdomām par medikamentozo pulmonītu tika izsekota diagnostikas un ārstēšanas taktika.

Visi dati tika analizēti izmantojot SPSS programmu (*SPSS version 21.0 for Windows, SPSS*), pielietojot Sjudenta T-testu, *Hī-kvadrāta*, Pīrsona testu, kā arī Spīrmaņakorelācijas koeficientu.

Rezultāti. Galvenā darba hipotēze tika noraidīta un tika secināts, ka ķīmijterapijas un bioloģiskas terapijas (*Rituximab*) kombinācija nav saistīta ar lielāku medikamentozā pulmonīta attīstības risku, nekā pielietojot ķīmijterapiju bez Rituksimaba. Medikamentozā pulmonīta asociētu izmaiņu biežums krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumos statistiski ticami neatšķiras starp grupām gan ķīmijterapijas saņemšanas laikā ($p=0,415$), gan pēc ķīmijterapijas pabeigšanas ($p=0,949$).

Atsevišķi tika analizēta korelācija starp plaušu toksicitāti unpacientu vecumu, dzimumu, ECOG stāvokli, kā arī izmaiņām asins ainā un B simptomu esamību pirmsķīmijterapijas uzsākšanas, kur pēc Spīrmaņa korelācijas testa statistiski ticama asociācija netika atrasta.

Analizēto pacientu grupā 3 pacienti bija miruši, bet medikamentoza pneimonīts ne vienam nav bijis nāves cēlonis.

Secinājumi. Medikamentoza pulmonīts ir grūti prognozējama komplikācija, nav noteiktu riska faktoru, kas ļautu paredzēt šīs patoloģijas attīstības risku konkrētam pacientam.

Analizētajiem PSKUS pacientiem ar limfomu ķīmijterapijas izmantošana kopā ar bioloģisko terapiju Rituksimabu nepalielina medikamentozā pulmonīta risku un nav saistīta ar augstāku mirstību.

Laicīga elpošanas mazspējas simptomu atpazīšana, kā arī izmaiņu konstatēšana krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumos ir efektīva medikamentoza pulmonīta vadīšanas stratēģija. Glikokortikosteroīdu izmantošana medikamentoza pulmonīta ārstēšanai ir saistīta ar labu ārstniecības efektu un relatīvi ātru atveseļošanos.

Atslēgas vārdi. Rituksimaba toksicitāte, medikamentoza pneimonīts, zāļu izraisīts plaušu bojājums, diagnostika, riska faktori, ārstēšana.

ABSTRACT

INFLUENCE OF BIOLOGICAL TREATMENT ON DRUG INDUCED LUNG DISEASE RISK IN LYMPHOMA PATIENTS

Background. Drug induced lung disease (DILD) is rare, but potentially fatal treatment complication in patients with lymphoma. Large number of studies emphasize, that chemotherapy combination with monoclonal antibody *Rituximab* is connected with elevated risk for DILD in lymphoma patients.

Purpose. The main goal of this study was to evaluate the risk for DILD in lymphoma patients, receiving treatment in Pauls Stradins Clinical University Hospital Clinic of Oncology and correlate it with addition of *Rituximab* to the chemotherapy.

To find out potential risk factors for DILD, in this study we also tried to find association between further lung changes in chest high resolution computer tomography (HRCT) and patient parameters before chemotherapy initiation, such as: age, gender, ECOG status, changes in a complete blood test and presence of B symptoms.

The goal of this study was to find out potential risk factors for DILD development in patients with lymphoma, thus making clear diagnostic and treatment approach to prevent/diminish lung toxicity.

Materials and Methods. 96 patient data from Pauls Stradins Clinical University Hospital data bases and Oncology clinic materials for 2014-2017 years were included in retrospective study.

Patient's computer tomography reports from "IRIS" radiology data base were analyzed.

Patients were evaluated for the presence of such radiological findings on HRCT like "ground-glass opacity" (GGO) and/or diffuse pneumofibrosis to find out potential DILD cases.

Presence of DILD have been analyzed during treatment and after the end of chemotherapy.

Patient cases with evidence of DILD by HRCT were analyzed additionally.

After exclusion criteria assessment 42 patients were selected for the further statistical analysis (21 men and 21 women).

All data have been analyzed using analytical and descriptive statistics tests.

Additionally correlations were accessed between study patient's clinical data (age, gender, ECOG status, blood changes, B symptoms) and DILD.

Several study patients with DILD were analyzed for received diagnostic and treatment procedures.

All data was analyzed by using *SPSS version 21.0 for Windows*. The comparison between groups was carried out by the Student's t-test or the Chi Square test, according to the type of variable. *Pearson's and Spearman's* correlation tests were used.

Results. The main study hypothesis was refused. Based on it, we concluded that chemotherapy and monoclonal antibody *Rituximab* combination was not connected with elevated risk for DILD in study lymphoma patients. Frequency of DILD associated lung changes on HRCT did not differ significantly between groups both during chemotherapy ($p=0,415$) and after treatment completion ($p=0,949$).

In additional parameter analysis any significantly statistical association have not been found between age, gender, ECOG, blood changes, B symptoms and frequency of lung toxicity.

3 patients in our study died, although any death was associated with DILD.

Conclusions.

Drug induced lung disease is a difficult to predict complication of chemotherapy. There is no definite risk factors to assess the risk of development of this pathology for a particular patient. Chemotherapy combination with biological therapy Rituximab did not increase the risk of lung toxicity and is not associated with higher mortality in analyzed PSKUS lymphoma patients.

This diagnosis should be suspected in every chemotherapy patient with breathing insufficiency and/or changes on HRCT. Lack of specific clinical, laboratory and radiological findings makes diagnosis of this pathology challenging.

Corticosteroid therapy is the best option for DILD management with fast clinical improvement and good prognosis.

Key words. *Rituximab* toxicity, drug-induced pneumonitis, chemotherapy induced pulmonary toxicity, diagnosis, risk factors, treatment, review.

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

MA – Matstikla aizēnojums
KKKT – Krūšu kurvja kompjutertomogrāfija
KSS – koronārā sirds slimība
PAH - primārā arteriālā hipertenzija
HOPS – hroniski obstruktīva plaušu slimība
CVP – ķīmijterapijas shēma (ciklofosfamīds, vinkristīns, prednozolons)
CHOP - ķīmijterapijas shēma (Ciklofosfamīds, Doksorubicīns, Vinkristīns, Prednozolons)
CHOEP - ķīmijterapijas shēma (Ciklofosfamīds, Doksorubicīns, Vinkristīns, Prednozolons, Etopozīds)
Hyper-CVAD - ķīmijterapijas shēma (Ciklofosfamīds, Vinkristīns, Doksorubicīns, Deksametazons)
CODOX-M - ķīmijterapijas shēma (Ciklofosfamīds, Vinkristīns, Doksorubicīns un augstās devas metotreksatu)
DAB - Difūzais alveolārais bojājums
PATE – plaušu artēriju trombembolija
HP - Hipersensitīvais pneimonīts
Np - Nespecifiskā intersticionālā pneimonija
BOOP - Bronhiolitis obliterans organizējošā pneimonija
EP -Eozinofila pneimonija
OB - Obliteratīvais bronhiolīts
PH - Pulmonālās hemorāģijas
DMARDs -Slimības gaitu modificējošu pretreimatisma līdzekļi
DLBŠL – Difūzā lielo B šūnu limfoma
ABVD - ķīmijterapijas kurss (Doksorubicīns, Bleomicīns, Vinblastīns, Dakarbazīns)
BEACOPP - ķīmijterapijas kurss (Bleomicīns, Etopozīds, Doksorubicīns, Ciklofosfamīds, Vinkristīns, Prokarbazīns, Prednizolons)
Stanford V ķīmijterapijas kurss (Doksorubicīns, Vinblastīns, Mustards, Bleomicīns, Vinkristīns, Etopozīds, Prednozolons)
MOPP (Mustargēns, Vinkristīns, Prokarbazīns, Prednozolons)
CHOPP (Ciklofosfamīds, Doksorubicīns, Vinkristīns, Prednozolons, Prokarbazīns)
MALT - Marginālas zonas ekstranodālā limfoma

IEVADS

Bioloģiskās terapijas ietekmē uz dažādu komplikāciju attīstību pacientiem ar limfomas diagnozi ir plaši pētīta un pierādīta. Tiek uzskatīts, ka medikamentozā pneimonīta attīstība limfomas ārstēšanas laikā ir visai reta, taču potenciāli letālā komplikācija. Precīzas statistikas par medikamentozo pulmonīta attīstību limfomas pacientiem nav ne Latvijā, ne pasaulē. Atsevišķi dati variē dažādu gadu pētījumos un ir ap 4%.⁵¹

Pētījumos arī norādīts, ka lielāka vārbūtība medikamentozā pneimonīta attīstībai ir saistīta ar imūnoterapijas medikamenta Rituksimaba pievienošanu ķīmijterapijas kursām. Lai parbaudītu šo sakarību, par pētniecības darba galveno hipotēzi un uzdevumu tika izvirzīts izanalizēt pacientu grupu, kas bija saņēmusi ķīmijterapiju ar imūnoloģisku aģentu Rituksimabu ar pacientu grupu, kas bija saņēmusi ķīmijterapiju bez Rituksimaba pievienošanas. Lai noskaidrotu šo sakarību, retrospektīvi tika pētīta PSKUS Onkoloģijas klīnikas 2014.-2017. gadu limfomas pacientu populācija, pamatojoties uz to augstās rezonanses kompjutertomogrāfijas uzņēmumu atbildēm par medikamentozā pneimonīta pazīmju konstatēšanu.

Medikamentozai pneimonīta attīstība ir potenciāli saistīta arī ar citiem ķīmijterapijas medikamentiem. Pētniecības darba papildus uzdevums ir arī noskaidrot potenciālos riska faktorus medikamentozā pneimonīta attīstībai limfomas pacientiem, analizējot pacientu grupu, kas bija saņēmusi ārstēšanu bez Rituksimaba terapijas izmantošanas.

Vairākos pētījumos medikamentozā pneimonīta attīstības risks ir saistāms ar vairākiem tieši no pacineta atkārtīgajiem faktoriem, pie kuriem pieder: pacienta vecums, dzimums, ECOG statuss, izmaiņas asins ainā (limfopēnija, neitropēnija), kā arī B-simptomu esamība uz ķīmijterapijas uzsākšanas laiku.⁵¹ Šie faktori tiek analizēti pētniecības darba ietvaros pacientiem kuri bija saņēmusi ķīmijterapijas kursu ar medikamentu Rituksimabu, gan pacientu grupai, kas bija saņēmusi ķīmijterapiju bez Rituksimaba.

Par darba mērķi ir arī noteikts, izprast potenciālos riska faktorus pacinietiem medikamentozā pneimonīta attīstībai. Darba tiek analizēti atsevišķi pacientu gadījumi.

Medikamentozā pneimonīta ir izslēgšanās diagnoze, līdz kurai nav viegli nonākt. Darba tiek pētītas dažādas medikamentozā pulmonīta diagnostikas taktikas, ar mērķi aprast labāku diagnostikas algoritmu. Tiek analizētā arī medikamentozā pulmonīta ārstēšanas taktika. Gan diagnostikas, gan ārstēšanas taktikas tiek analizētas uz pētījuma darba pacientu gadījumu piemēriem.

Pētnieciskais darbs paredz sevi arī noskaidrot medikamentozā pneimonīta incidenci Latvijas pacientiem, noskaidrot potenciālos riska faktori un riska grupas medikamentozā pneimonīta attīstībai, radot iespējas medikamentozā pneimonīta laicīgai diagnostikai un prevencijai nākotnē.

1. PĀRSKATS PAR LIMFOMĀM

Limfoma ir ļaundabīgs limfoīdo audu audzējs, kura substrāts ir limfocīti. Kopā limfomas veido ap 4% no visiem audzējiem pasaulē.⁵⁶

Limfomām izšķir divus veidus, kas ir Hodžkina un Ne-Hodžkina limfomas.

Pasaulē 2018. gadā tika diagnosticēti 509 jauni Ne-Hodžkina limfomu gadījumā, kas veido 3% no visiem audzējiem. Savukārt, Hodžkina limfomām tie ir 79 jauni gadījumi, kas veido 0.5% no visiem audzējiem pasaulē.⁵⁶

Latvijā 2017. gadā tika diagnosticēti 54 jauni Hodžkina limfomas gadījumi un 243 Ne-Hodžkina limfomas gadījumi.⁵⁷

Saslimstība ar limfomām katru gadu turpina pieaugt kā Latvijā, tā arī visā pasaulē.⁵⁶ Ne-Hodžkina limfomas veido ap 85% no visām limfomām, savukārt Hodžkina ap 15%.⁵³

Slimības patoģenēzes pamatā ir neprecizētā faktora vai faktoru ietekmē uz limfocītu dzīves ciklu, kas veicina mutāciju limfocītos un to nekontrolētu dalīšanos.

Slimībai nav konkrēta etioloģiskā faktora, kas palaiž dotu mehānismu. Savukārt, ir vairāki riska faktori, kuri predisponē limfomas attīstībai un pie kuriem pieder:

- Vīriešu dzimums
- Imūnosupresīvs stāvoklis (imūnosupresētas personas vai imūnosupresīvo medikamentu lietošana)
- Infekcijas (Ebšteina –Barra vīruss, *Helicobacter pylori* infekcijas)
- Radiācija
- Toksiskās, ķīmiskās vielas

Runājot par slimības diagnostiku, svarīgu vietu limfomas atpazīšanai ieņem šādi simptomi: viena vai vairāku limfmezglu nesāpīga palielināšanās (biežāk tie ir kakla, cirkšņu limfmezgli), persistējošs nogurums, drudzis, svīšana naktī, svara zudums, anoreksija, nieze, splenomegālija, raksturīgas arī limfmezglu sāpes pēc alkohola lietošanas. Dažus simptomus apvienojot kopā, atsevišķi tos izdalā un definē kā B-simptomus, pie kuriem pieder: drudzis, nakts svīšana, svara zudums (vismaz 10% no svara pedējo 6 mēnešu laikā).⁴ B simptomi tiek arī izmantoti limfomas stadijas noteikšanai.⁵³

Stadijas noteikšanai pamatā tiek izmantotā Ann-Arbor stadiju klasifikācija, kas ietver sevī četras stadijas, atkārtībā no skarto limfmezglu lokalizācijas un izplatības.

Ann-Arbor klasifikācijas principi ir parādīti 1.1 tabulā.

1.1.tabula
Ann-Arbor klasifikācija

Stadija	Raksturojums
I Stadija	Process lokalizēts vienā reģionā, vienā limfmezglā (l/m) vai vienā ekstranodālajā organā. Bieži šī ir asimptomātiska stadija.

II Stadija	Process lokalizēts divos dažādos reģionos, kas ir 2 vai vairākas l/m grupas diefragmas vienā pusē.
III stadija	Procesa izplatība diafragmas abas pusēs ar vairāku l/m iesaisti.
IV stadija	Diseminēta slimības izplatība ar vienu vai vairāku ekstralimfātisku orgānu iesaisti.

Papildus, pie stadijas noteikšanas, tiek izmantoti jau iepriekš pieminētie B simptomi, atzīmējot ar A burtu, kad konstucionālo simptomu nav un ar B burtu, kad konstucionālie simptomi ir.

Ja audzēja masa ir lielāka par 10 cm vai 1/3 no krūškurvja platuma, slimība tiek uzskatīta par masīvu un papildus tiek pievienots apzīmējums X stadijas pierakstām.

Atkarībā no organu iesaistes ar limfomas audiem, tik izmantoti papildus apzīmējumi, tādi, kā: L-pie plaušu iesaistes, S-pie lielas iesaistes, H-pie aknu iesaistes, P- pie pleiras iesaistes, B- pie kaulu iesaistes. Kaulu smadzeņu iesaisti apzīmē ar burtu M, papildus norādot zīmes ''-'' , kad kaulu smadzeņu iesaistes nav un ''+'', kad kaulu smadzeņu iesaiste tika konstatēta. ^{5,6}

Diagnostikas pamatā ir biopsijas materiālā paņemšana, kur, vadoties pēc histoloģiskās atradnes un limfomas tipa noteikšanas, tiek izvēlēta noteiktā ārstēšanas taktika.

Limfomas labi padodas specifiskai terapijai un vairāk kā 75% slimnieku var tikt izārstēti.

Hodžkina un Ne-Hodžkina limfomā piemīt arī savas īpatnības, kā arī atšķirīga ārstēšanas taktika, kas tiek atskatītas nākamajā sadaļā, apskatot atsevišķi katru no limfomas veidiem.

1.1.Hodžkina limfomas īpatnības un ārstēšana

Hodžkina limfomas visbiežāka lokalizācija ir limfātiskie mezgli, lai gan arī liesa, aknās un kaulu smadzenes var tikt iesaistīti.

Visbiežāka saslimstība ar Hodžkina limfomu ir raksturīga divu vecumu grupam, kas ir pacienti 15-35 gadu vecumā un pacientu grupa pēc 55 gadiem.⁵³

Diagnostikas pamatā ar biopsijas materiālā paņemšana, kur biopsijas specifiskā atradne ir Reed-Sternberg šūnas, kas ir mutēto B limfocītu veids.⁶

Hodžkina limfomas mutētas šūnas veido vairākus histoloģiskus apakštīpus, kas ir klasificēti pēc Pasaules Veselības OrganizācijaS (WHO) 2008 principa un tie ir:

- Nodulārā skleroze (Biežāk sastopamais veids – 75-85% gadījumos)
- Jaukto sūnu variants
- Limfocītu izsikums
- Ar limfocītiem bagāts variants

Augstāk minētas histoloģiskās apakšrupas veido klasiskās Hodžkina limfomas apakštīpus, taču svarīgi atzīmēt Hodžkina limfomas apakštīpu, kas ir nodularā ar limfocītu pārsvaru Hodžkina limfoma, kas ir nozīmīga ar to, ka to substratu veido limfocīti, kuriem pieder īpašība ekspresēt CD20 antigēnu, sakarā ar ko, šīs limfomas ārstēšanai tiek izmantots imūnoloģiskas medikaments Rituksimabs, kas tiek plašāk apskatīts citās pētniecības darba sadaļās.⁶

Hodžkina limfoma ļoti labi padodās ārstēšanai gan agrīnajās gan vēlīnajās stadijās.

Hodžkina limfomas terapijas pamatā ir kombinēta ķīmijterapija. Staru terapija arī var tikt pielietota, pacientiem ar agrīno stadiju un/vai lielu audzēja masu.^{5,53}

Hodžkina limfomas ārstēšanas iespējas:⁵

- Staru terapija (tiek izmantotā lokālā staru terapija, pielietojot to pēc noteikta ķīmijterapijas kursa reziduālajai limfmezglu masai)
- Ķīmijterapija (aprakstīta zemāk)
- Hemopoētiskā cilmes šūnu transplantācija (lielu devu ķīmijterapija ar sekojošo autologo cilmes šūnu transplantāciju tiek pielietotā pacientiem, kuriem ar parasti ķīmijterapiju nav iespējams sasniegt remisijas stāvokli neskatoties uz to, kā audzējs ir jutīgs uz ķīmijterapiju, kā arī ja slimībai ir agrīns recidīvs. Retos gadījumos tiek izmantotā allogēna cilmes šūnu transplantācija.⁵

Hodžkina slimības ārstēšana visplašāk izmanto sekojošās ķīmijterapijas shēmas:

- ABVD ķīmijterapijas kurss (Doksorubicīns, Bleomicīns, Vinblastīns, Dakarbazīns)
- BEACOPP ķīmijterapijas kurss (Bleomicīns, Etopozīds, Doksorubicīns, Ciklofosfamīds, Vinkristīns, Prokarbazīns, Prednizolons)
- Stanford V ķīmijterapijas kurss (Doksorubicīns, Vinblastīns, Mustards, Bleomicīns, Vinkristīns, Etopozīds, Prednizolons)
- MOPP (Mustargēns, Vinkristīns, Prokarbazīns, Prednizolons)
- CHOPP (Ciklofosfamīds, Doksorubicīns, Vinkristīns, Prednizolons, Prokarbazīns)⁵

Ārstēšanas prognoze ir atkarīga no ārstēšanas uzsākšanas noteiktas slimības stadijas laikā. Daudzie citi faktori, tādi kā: masīvs audzējs, B simptomu esamība, agrīns recidīvs, vecums pēv 45 gadiem, tiek pieskatīti pie riska faktoriem, kas ietekmē prognozi.^{5,53}

1.2. Ne - Hodžkina limfomas īpatnības un ārstēšana

Ne -Hodžkina limfomas substrāts ir B un T limfocīti. Mutāciju rezultātā notiek šo šūnu malignizācija, kas izpaužas kā ļaundabīga augšana, vairošanas un metastazēšana. Malignitātes process var noritēt samēra lēni vai ātri, kas atsevišķi norāda uz limfomas progresijas pakāpi. Sakarā ar to, Ne-He Hodžkina limfomas tiek iedalītas zemas un augstās malignitātes pakāpes limfomas, kas arī ir viens no parametriem Ne-Hodžkina limfomu klasifikācijai.¹³ Kā cits parametrs Ne-Hodžkina limfomu klasifikācija ir pats limfomas substrāts, kas ir B vai T limfocīti. Vērt atzīmēt, ka Ne-Hodžkina limfomu klasifikācijai tiek pielietotas vairākas klasifikācijas, tadas kā: Kila (Kiel), Darba, WHO, REAL, kā arī citas.

Svarīgi atzīmēt, ka zemas malignitātes pakāpes jeb indolentas limfomas progresē lēni, līdz ar to, to ārstēšanai aktīva ķīmijterapija nav nepieciešama, lai gan remisijas periodu ir vairāk, taču pacients var tikt izarstēts.²⁷

Augstās malignitātes pakāpes jeb agresīvas Ne-Hodžkina limfomas gadījumā, limfoma ātri progresē, prasa aktīvu ķīmijterapiju, remisijas periodu ir mazāk, taču pacients reti tiek izarstēts.^{5,53}

Limfomu piemēri pēc šūnu veida un agresivitātes pakāpes ir apskatīti 1.2.1. tabula.¹³

B šūnu limfoma	T šūnu limfoma
Indolenta	Indolenta
Folikulārā	<i>Mycosis fungoides</i>
Mazu limfocītu	
Matšūnu limfoma	Agresīva
Marginālas zonas ekstranodālā (MALT) limfoma	Lielo T šūnu anaplastiskā limfoma
Marginālas zonas, nodālā	Angioimūnoblastiska limfoma
Centroblastu/centrocītu limfoma	
Plazmācītiskā limfoma	
Agresīva	
Dufūza lielo B šūnu limfoma	
Berkita limfoma	

Ne Hodžkina limfomas ārstēšana tiek pielietotās šādas iespējas:

1. Ķīmijterapija
2. Imūnoterapija
3. Merķa terapija
4. Staru terapija
5. Hemopoētiskā cilmes šūnu transplantācija

1. Ķīmijterapija:

Ne-Hodžkina slimības ārstēšanas pamatā ir ķīmijterapijas izmantošana.

Tiek ismantoti sekojošās vielas:

- Alkilizējošās vielas (Ciklofosfamīds, Chorambicīls, Bendamustīns)
- Kortikosteroīdi (Prednolons, Deksametazons)
- Platīna savienojumi (Cisplatīns, Karboplatīns)
- Purīnu analogi (Fludarabīns, Pentostatīns)
- Antimetaboliskās vielas (Citarabīns, Metotreksats)
- Antraciklīni (Doksorubicīns)
- Citi (Vinkristīns, Bleomicīns, Etopozīds)

Dažādas vielas apvienot noteiktās kombinācijas, tiek veidotas ķīmijterapijas shēmas, visbiežāk lietojamās shēmas Ne-Hodžkina limfomas ārstēšanai ir CHOP (Ciklofosfamīds, Doxorubicīns, Vincristīns, Prednolons) un CVP (Ciklofosfamīds, Vinkristīns, Prednolons) ķīmijterapijas kursi.^{5,27,58}

2. Imūnoterapija

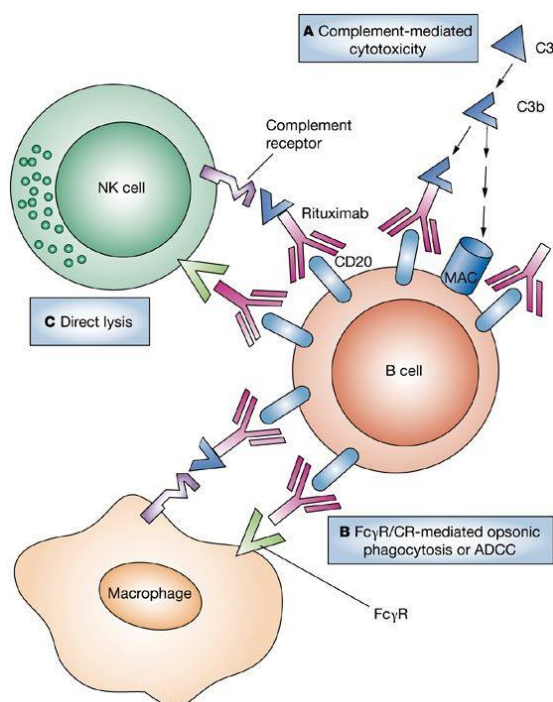
Ne-Hodžkina limfomas ārstēšanā tiek izmantotās imūna terapija ar monoklonālo antivielu izmantošanu, kuras ārstēšanas pamatā ir paša organisma imūnsistēmas modifikācija, iedarbojoties uz specifiskajiem šūnu komponentiem un modificējot to darbību. Pie šādam vielam pieder sekojošās vielas: Rituksimabs, Obinutuzumabs, Ofatumumabs, Ibritumomabs tiuksetans.

Ķīmijterapijas kurss bieži tiek kombinēts ar imūnoķīmijterapijas aģentiem, īpaši izmantojot imūnterapijas medikamentu Rituksimabu, ko vērt atskatīt detalizētāk.

Rituksimabs ir ar gēnu inženierijas palīdzību radīta himēriskā peles/cilvēka anti-CD20 IgG1 monoklonālā antivielā, kas tiek plaši izmantots limfomas ārstēšanā kopš 1997. gada.

Tas tiek izmantots gan kā arsevišķs medikaments, gan kombinācijās ar cietiem ķīmijterapijas aģentiem.³⁰

Rituksimaba darbības mehānisma pamatā ir ta spēja saistīties ar CD 20 antigēnu uz B limfocītu virsmas. CD20 antigens atrodams tikai uz nobriedušiem B-limfocītiem un to prekursora, kas ir pre-B-limfocīti. CD20 antigēns regulē šūnas dzīves ciklu, šūnas dalīšanas iniciācijas un diferenciacijas processus. Rituksimabam, saistoties ar Fab antigēnu pie B-limfocītu CD20 antigēna tiek palaista citokīnu reakciju kaskāde, kuras rezultātā, notiek šūnas līzēšanos. Rituksimaba darbības mehānisms ir parādīts 1.2.1 attēlā.³⁰



1.2.1.attēls

Rituksimaba darbības mehānisms

Rituksimābs tiek izmantots ne tikai limfomu ārstēšanā, bet arī pie citām B šūnu malignitātēm, tādām kā, piemēram, hroniskās limfoleikozes (HLL), kā arī vairāku autoimūno slimību, piemēram, kā: reimatoīdais artrīts, Vegenera granulomatoze, mikroskopisks poliangiīts, kā arī citu slimību ārstēšanai.

Rituksimaba izmantošana pacientiem ar limfomas diagnozi, lielākoties ir saistāma tieši ar Ne-Hodžkina limfomas ārstēšanu, lai gan Rituksimabs tiek izmantots arī nodulāras ar limfocītu pārsvaru Hodžkina limfomas gadījumā, jo šī limfomas veida dažiem limfocītiem piemīt spēja ekspresēt CD20 antigēnu.

Rituksimaba pievienošana pie standarta CHOP ķīmijterapijas kursa, bija pierādījusi savu efektivitāti difūzas B šūnu limfomas ārstēšanā, īpaši pacientiem, kuri nespēj tolerēt autologo cilmes šūnu transplantāciju.

Rituksimabs tiek izmantots arī kombinācijā ar CVP (ciklofosfamīds, vinkristīns, prednizolons) ķīmijterapijas kursu un ir pirmās līnijas ārstēšanas medikaments folikulārajai Ne-Hodžkina limfomas ārstēšanai.

Rituksimābs tiek izmantots intravenozas infūzijas veidā, ir iespējama arī subkutānā ievade. Ne-Hodžkina limfomas pacientiem Rituksimabs tiek lietots intravenozi devā –375 mg/m², un tie ir 4-8 kursi.⁶⁷

3.Mērķa terapija

Mērķa terapija Ne-Hodžkina limfomas ārstēšanā iekļauj sevī tādu vielu izmantošanu, kas iedarbojoties uz konkrētajām šūnu struktūrām, pārveido to darbību. Pie šādām vielām pieder:

- Kināžu inhibitori (Ibrutinībs)
- PI3K inhibitors - proteīns kas ir atbildīgs par šūns augšanas signālu kontroli (Idelalizibs)

4.Staru terapija

Staru terapija arī tiek pielietota atsevišķos gadījumos Ne-Hodžkina limfomas ārstēšanā.

Pie šādiem gadījumiem pieder:

- Dažādu Ne-Hodžkina limfomu ārstēšanai agrīnajās stadijās (I vai II stadijas)
- Agresīvāku Ne-Hodžkina limfomu ārstēšanai, kopā ar ķīmijterapiju.
- Pacientiem, kuriem paredzēta cilmes šūnu transplantācija, vienlaicīgi ar augstās devas ķīmijterapiju.
- Poliatīvas ārstēšanas gadījumos

5.Augstās devas ķīmijterapija un cilmes šūnu transplantācija Ne-Hodžkina limfomas ārstēšanā.

Metode tiek izmantotā pacientiem, kuriem ir slimība remisijas fazē vai kuriem ir ātrs slimības recidīvs. Lai gan šī metode tiek pielietota visai reti.

Metode iekļauj sevī gan autologo (paša pacienta cilmes šūnu) gan allogēno (donora) cilmes šūnu transplantācija. Autologā cilmes šūnu transplantācija tiek pielietotā biežāk, salīdzinājumu ar allogēnu cilmes šūnu transplantāciju un ir saistāmā ar mazāku komplikāciju risku.

Ārstēšanas taktika pamatā ir atkārtīga no limfomas veida (B/T šūnu limfoma, limfomas agresivitātes īpatnībām) un stadijas, lai gan nevar izslēgt iespējamo citu faktoru ietekmi uz ārstēšanas taktikas izvēli.

Augstās malignitāes B šūnu limfomas ārstēšanai tiek izmantoti CHOP vai R-CHOP (pie CD20+ limfomas) ķīmijterapijas kursi.

Folikulārā limfoma, kas ir indolenta B šūnu limfoma, kas aug lēni un labi reaģē uz terapiju ir saistāma ar biežu recidīvu risku, ārstēšanai tiek izmantoti: RCOP, CHOP, CVP ķīmijterapijas un imūnoķīmijterapijas kursi.

MALT limfomu gadījumos tiek izmantoti CHOP, CVP ķīmijterapijas kursi.

Bērķita (*Burkitt*) limfoma ir saistīta ar īpaši agresīvo dabu, kas realizējas ar īpaši izteiktu augšanas ātrumu. Šīs limfomas veids tiek ārstēts, izmantojot tādu ķīmijterapijas shēmas, kā:

- Hyper-CVAD (Ciklofosfamīds, Vinkristīns, Doksorubicīns, Deksametazons)
- CODOX-M (Ciklofosfamīds, Vinkristīns, Doksorubicīns un augstās devas metotreksatu)
- EPOCH (Etopozīds, Prednizolons, Vinkristīns, Ciklofosfamīds, Doksorubicīns)

Rituksimaba pievienošān pie augstāk minētājiem kursiem var tikt izmantotā Berkita limfomas gadījumā.²⁷

Apskatot T-šūnu limfomu ārstēšanas taktiku uz Anaplāstiskās lielšūnu limfomas piemēra, kas ir agresīvas T-šūnu limfomas forma un kuras ārstēšanā tiek izmantoti tādas ķīmijterapijas

shēmas, kā CHOP vai CHOEP (Ciklofosfamīds, Doksorubicīns, Vinkristīns, Etopozīds, Prednizolons), arī monoklonālo antivielu izmantošana var tiek izmantotā terapijai (Brentuksimabs), kā arī ciilmes šūnu transplantācija.²⁷

Prognoze Ne-Hodžkina limfomai ir atkarīga arī no vairākiem faktoriem, starp kuriem ir tādi parametri, kā: pacienta dzimums, slimības stadija, pacienta vispārējais stāvoklis jeb ECOG.

Kopš 1993. gada ir izstrādāts speciāls *Starptautiskais prognostiskais indekss*, kas ietver sevi piecus riska faktorus, pie kuriem pieder: pacienta vecums, slimības stadija, ekstranodāla iesaiste, ECOG pacienta stāvoklis, Laktātdehidrogenāzes līmenis sērūmā. Starptautiskajā prognostiskajā indeksa iekļauti parametri ir parādīti 1.2.2. tabulā.

1.2.2.tabula
Starptautiskais prognostiskais indekss

Pazīme	0 punkti	1 punkts
Vecums, gadi	<60	>60
Slimības stadija	I vai II	III vai IV
Ekstranodālo bojājumu vietas	Ne vairāk par 1	>1
ECOG	0 vai 1	2 un >2
Laktātdehidrogenāzes līmenis	Norma	Paaugstināts

Riska stratifikācija pēc riska faktoru skaita un piecu gadu dzīvildzes procentuālā vārbūtība

Riska faktoru skaits	Riska grupa	Piecu gadu dzīvildze (%)
0	Zema	83
1	Zema/Vidēja	69
2	Vidēja/Augsta	46
3	Augsta	32

ECOG pacienta vispārējā stāvokļa novērtējums ir pacienta fizisku iespēju novērtējums uz pašaprūpi. ECOG raksturojums parādīts 1.2.3.tabulā.⁷⁰

1.2.3.tabula
ECOG skala

ECOG	Raksturojums
0	Fiziski aktīvs, nekādu fizisku ierobežojumu pašaprūpei nav.
1	Viegli ierobežotas spējas aprūpēt sevi
2	Ierobežota spēja aprūpēt sevi, 50% stundu tiek pavadītas staigājot.
3	Limitēta spēja aprūpēt sevi. Pacients pavādā gultā vai ratiņkrēslā vairāk nekā 50% no nomoda laikā.
4	Pilnīga nespēja aprūpēt sevi. Pilnība piesiet pie gultas vai ratiņkrēsla.
5	Miris

ECOG skalu, kā arī Starptautiskā prognostiskā indeksa parametrii tiek paskaidroti tiek izmantoti pētnieciskā darba analīzē, izvērtējot to sakarības ar medikamentozā pulmonīta attīstības risku limfomas pacientiem. Lai labāk izprastu pulmonīta un medikamentozā pulmonīta jēdzienus tie tiek apskatīti atsevišķajā sadaļā.

2. PULMONĪTA DEFINĪCIJA UN MEDIKAMENTOZAIS PULMONĪTS

Par pulmonītu definē iekaisuma procesu plaušu intersticiālajos audos (audos ap plaušu alveolām), kuram ir izslēgts infekciozā aģenta komponents. Iekaisuma process var skart plaušu alveolu epitēliju, pulmonālo kapilāru endotēliju, to bazālo membrānu, kā arī perivaskulāros un perilimfātiskos audus. Ilgstoša iekaisuma rezultātā plaušu audos var veidoties fibrotiskās pārmaiņas, kas var rezultēties ar plaušu fibrozi.⁶²

Pulmonīta attīstībai ir varāki provocējošie faktori, kas ir parādīti 2.1.tabulā.⁶²

2.1.tabula
Pulmonīta attīstību provocējošie faktori

Iemesli	Iemeslu piemēri
Organiskās vielas	Putnu spalvas, putnu fēcēm, pēlējums
Neorganiskās vielas	Azbess, silīcijs, skābes
Medikamenti	Antibiotikas, ķīmijterapijas vielas, pretiekaisuma līdzekļi, kardioloģiskie medikamenti.
Autoimūnas saslimšanas	Reimatoīdais artrīts, skleroderma, dermatomiozīts un polimiozīts, sarkoidoze, Sjogrena sindroms.
Aspirācija	Kuņģa saturs, ēdiens, šķidrums
Citi iemesli	Staru terapija

Pēc tabulas datiem var redzēt, ka pulmonīta attīstība ir saistīta ar vairākiem dažādiem faktoriem.

Savukārt, par medikamentozo pulmonītu dēvē, tieši medikamentozo aģentu iedarbības rezultātā izsauktu iekaisuma procesu plaušu audos.

Medikamentozā pulmonītu spēj provocēt vairākas nekā 350 medikamentozu vielu, starp kurām ķīmijterapijas preparāti ieņem ievērojamu vietu. Vielu piemēri, kuras spēj provocēt medikamentozā pulmonīta attīstību ir parādītas 2.2.tabulā.^{33,71}

2.2.tabula
Medikamentozo pulmonītu provocējošās vielas

Vielu grupa	Piemēri
Ķīmijterapijas vielas	Bleomicīns, Metotreksāts, Rituksimābs
Antibiotikas	Sulfasalazīns, Nitrofurantoīds
Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi	Aspirīns
Narkotiskās vielas	Heroīns, metadons
Antiaritmiskās zāles	Amiodarons

Medikamentozais pulmonīts ir visai reta, taču ļoti nopietna komplikācija ķīmijterapijas saņemšanas laikā, kas pamatā tiek uzskatīta kā izslēgšanas diagnoze.

Ķīmijterapija iedarbojas uz vairākām oraganisma sistēmām un spēj izsaukt dažādas smaguma pakāpes orgānu bojājumus, arī elpošanas sistēmai. Uz plaušu audiem ķīmijterapija iedarbojas ar dažādu specifitāti. Jāņem vērā, kā katram pacientam piemīt individuālā specifitāte jeb hipersensivitāte uz ķīmijterapijas vielām., ko nevar paredzēt.^{2,11}

Ķīmijterapijas radīts plaušu bojājums var izpausties ar dažādu smaguma pakāpi.

Lai noteiktu medikamentozā pulmonīta smaguma pakāpi, ir izstrādāta medikamentozā pulmonīta smaguma pakāpju sistēma, kas ir parādīta 2.3.tabulā.^{33,64}

2.3.tabula
Pneimonītu smaguma pakāpes

Pneimonīta smaguma pakāpe	Raksturojums un taktika
1 (Viegla)	Asimptomātiska
2 (Vidēji smaga)	Elpošanas mazspējas simptomātika: aizdusa, neproduktīvs klepus. Neietekme spēju veikt ikdienas aktivitātes
3 (Smaga)	Elpošanas mazspējas simptomātika izteiktākā formā aizdusa, neproduktīvs klepus, drudzis. Simptomātiska Ietekme spēju veikt dienas aktivitātes
4 (Dzīvību apdraudošā)	Dzīvību apdraudošā
5 (Letāla)	Nāve

Limfomas ārstēšanā tik izmantoti dažādas ķīmijterapijas vielas, kas spēj radīt dažāda smaguma plaušu bojājumus. Literatūra un pētījumos, par ķīmijterapijas vielām, ar lielāku medikamentozā pulmonīta attīstības risku limfomas pacientiem tiek uzskatīti sekojošie: Rituksimabs, Bleomicīns, Ciclofosfomīds, Metotreksats.^{17,18,20}

Lai izvērtētu limfomas ārstēšanai pielietotas ķīmijterapijas toksiskuma pamatu, būtu atsevišķi jāaivērtē katru no to komponentiem.

3. LIMFOMAS ĀRSTĒŠANAI PIELIETOJĀMO ĶĪMIJTERAPIJAS VIELU TOKSISKUMA IZVERTĒŠANA UN TŌ POTENCIĀLĀ IETEKME UZ MEDIKAMENTOZĀ PULMONĪTA ATTĪSTĪBU

Ķīmijterapijas spēja iedarboties toksiski uz dažādiem organisma audiem ir plaši pētīta un pierādīta. Ķīmijterapijas blakusefekti, kā: sliktā dūša, vemšana, anoreksija, diareja, alopēcija, neauglība, asins ainas komponentu pārmaiņas, kā arī ar pašas infūzijas saistītas reakcijas (ekstravazācijas, uzčūlojumi uz ādas, audu nekroze), anafilaktiskas reakcijas, piemīt gandrīz katram ķīmijterapijas vielai un minētas izpausmes ir visai bieži tiek novērotas pacientiem.

Šajā nodālā tiek analizētas pētījuma darbā pieminētu ķīmijterapijas vielu potenciālā spēja iedarboties toksiski uz plaušu audiem. Tiek arī izvērtēts to potenciālais toksiskums iedarboties iz citiem organu sistēmām. Tiek analizēta katra ķīmijterapijas shēma un katrs to medikaments atsevišķi.

3.1. CHOP ķīmijterapijas shēmas toksiskums un ta ietekmē uz medikamentozā pneimonīta attīstību

CHOP ķīmijterapijas shēmu veido sekojošās vielas:

C – Ciklofosfamīds

H – Doxorubicīns

O – Vincristīns

P – Prednolons (kortikosteroīds)

Pētījumos tiek minēts, kā plaušu toksisks bojājums ir vairāk saistāms CHOP ķīmijterapijas shēmu papildinot ar medikamentu Rituksimabu.⁴⁹ Pētījumos arī norādīts ka CHOP bez Rituksimaba papildināšanās arī ir saistīts ar medikamentozā pulmonīta attīstības risku.¹⁹

Lai izprastu CHOP ķīmijterapijas kursa toksiskuma pamatu, zemāk tiek aprakstīta katra šī ķīmijterapijas shēmas vielas potenciālā spēja uz medikamentozā pulmonīta attīstību, kā arī raksturotas ta toksiskuma izpausmes.

- C – Ciklofosfamīds

Pēc savas dabas, Ciklofosfamīds pieder pie alkalizējošajiem aģentiem, kuru darbības pamatā ir iedarbība uz šūnas DNS, apstādinot šūnas dalīšanās procesu.

Ciklofosfamīds tiek izmantots Hodžkina un Ne-Hodžkina limfomas ārstēšanā, kā arī dažādu citu slimību, kā: multiplā mieloma, hroniskā limfocitārā leikēmija, hroniska mieloīdā leikēmija, akūta limfoblastiskā leikēmija, retinoblastoma, neiroblastoma, olnīcu vēža, krūts vēža, nefrotiskā sindroms, kā arī citu slimību ārstēšanā.⁵⁹

Pie Ciklofosfamīda blakus efektiem tiek pieskaitītas sekojošās izpausmes: hemorāģiskais cistīts, uretrīts, hematūrija, hemorģiskais kolīts, čūlu veidošanās mutē, artralģijas. Ciklofosfamīds ir asociāts ar augstu kardiotoxicitāti.

Ciklofosfamīda izraisīta plaušu toksicitātei tiek asociētā ar dažāda smagu pakāpes elpošanas mazspējas simptomātiku pacientiem. Pie simptomiem pieder: dispnoe, bronhospazmi, smagākās un fatālas izpausmēm: ARDS, intersticiālās plaušu slimības, kriptogēna organizējošā pneimonija, alergiskais alveolīts, plaušu tūska, pulmonālā hipertensija, pulmonālās hemorģijas, ar augstu letalitātes risku.⁵⁹

Ciklofosfamīda toksicitāte uz plaušu audiem var izpausties jebkurā ķīmijterapiju saņemšanas laikā, kas var būt neilgi pēc arstēšanas uzsākšanas, vai arī vairākus gadus pēc tas, saistība ar ko, izšķir Ciklofosfamīda agrīnas un vēlīnas toksiskās izpausmes. Par vēlīnajām izpausmes tiek sauktas tādas, kas izpaužas vairāk nekā 6 mēnešus pēc terapijas uzsākšanās, kas arī ir saistāmās ar lielāku nāves risku.⁶⁰

Petījumos, plaušu toksicitāte no Ciklofosfamīda ir aprakstīta pietiekāmi plaši, saistībā gan ar agrīno gan vēlīno plaušu toksicitāti.³⁶

- Doksorubicīns/Adriamicīns

Doksorubicīns pieder pie antraciklīnu ķīmijterapijas aģentu grupas, kas palēlina un pārtrauc vēža šūnu augšanu, iedarbojoties uz šūnas DNS un RNS, kā arī bloķē augšanas enzīma Topoizomerāzes 2 produkciju.⁶¹

Doksorubicīns tiek izmantotas Hodžkina un Ne-Hodžkina limfomas ārstēšanā, kā arī akūtas limfoblastiskās leukēmijas ārstēšanā, akūtas mieloblastiskās leukēmijas ārstēšanā, metastātiskā krūšu vēža gadījumā, vairāku metastātisko onkoloģiju gadījumos, tādos kā: metastātiskā neiroblastoma, metastātisko olnīcu vēzis u.c., kā arī kā adjuvanta terapija pie krūšu vēža.

Attiecībā uz Doksorubicīna toksicitāti, lielākoties ta tiek saistāma ar toksisko iedarbību uz sirdi, provocējot perikardītus, miokardītus.⁶¹

Literatūra tiek pieminēti tikai daži Doksorubicīna plaušu toksicitātes gadījumi, turklāt, tie ir aprakstīti pacientiem ar citām onkoloģiskajām diagnozēm.²¹

- Vinkristīns

Vinkristīns ir alkaloīds, ko iegūst no Vinca dzimtas augs.

Ta darbības mehānisms balstās uz to, ka tas ietekmē šūnas dzīves ciklu, bloķējot šūnu dalīšanos metafāzē. Ta tiešā darbība realizējas tādā veidā, ka tas, saistoties, ar šūnas mikrocaurulītēm, kavē mitozes vārpstas veidošanos.¹

Vinkristīns tiek plaši izmantots vairākās ķīmijterapijas shēmas, tas tiek plaši izmantots arī Hodžkina un Ne-Hodžkina limfomas ārstēšanā, kā arī akūtas limfoblastiskās leukēmijas ārstēšanā, akūtas mieloīdas leukēmijas ārstēšanā, neiroblastomas, smadzeņu audzēju ārstēšanā.

Vinkristīna toksicitāte lielākoties izpaužas ar neirotoksicitāti, kā sensoromotoru polineuropātija.

Vinkristīna toksicitāte attiecībā uz plaušu audiem un respiratoro sistēmu, izpaužas ar bronhospazmiem, aizdusu, dispnoe. Izpausmes var tik novērotas uzreiz, vai pēc vēlākā laika posmā.¹

Literatūra tiek aprakstīts, ka Vinkristīnam nav raksturīga praktiski medikamenta toksiskā iedarbība uz plaušām, taču kombinācijas ar citiem potenciālajiem toksiskajiem aģentiem: ka metotreksāts vai Bleomicīnu, šīs izmaiņas bija vērojamas, lai gan šeit būtu jādiskutē kas tieši ir izmaiņu tiešais cēlonis.

Apkopojums par CHOP ķīmijterapijas shēmas toksicitāti un ta ietekmi uz medikamentozā pneimonīta attīstību

Apkopojot augstāk minēto informāciju par CHOP ķīmijterapijas shēmas komponentu toksiskumu, secinām, ka spēja iedarboties toksiski uz plaušu audiem ir vairāk raksturīga ķīmijterapijas vielai Ciklofosfomīdām no dotas shēmas.

3.2. ABVD ķīmijterapijas shēmas toksicitāte un ietekme uz medikamentozā pneimonīta attīstību

Pie ABVD ķīmijterapijas shēmu veido sekojošās vielas:

- A – Doksorubicīns (aprakstīts iepriekš, saistībā ar CHOP ķīmijterapijas shēmu)
- B – Bleomicīns
- V – Vinblastīns
- D – Dakarbazīns

- Bleomicīns

Bleomicīns pieder pie antibakteriālajām vielām, kam piemīt pretvēža iedarbība. Medikaments tika izolēts no *Streptomyces verticillus baktēriju* celma 1966.gadā.

Bleomicīns tiek izmantots Hodžkina limfomas ārstēšanai, kā arī *germinālo* audzēju ārstēšanā.

Bleomicīna darbības mehānismā pamatā ir iedarbība uz audzēja šūnas DNS, pārtraucot tas dalīšanās un augšanas procesu, kā arī iedarbojoties toksiski uz šūna DNS ar brīvos radikāļu veidošanās, kas ir hiperaktīvas skābekļa daļiņas.⁶⁶

Bleomicīna toksicitāte lielākoties izpaužas ar ādas reakcijām, pie kurām pieder: eritēma, hiperpigmentācija, strijas, vezikulārie izsitumi. Tādi simptomi, kā: ādas lobīšanās, sausums, hiperkeratoze, uzčūlošanās, kā arī nagu trauslums, arī ir raksturīgas Bleomicīna toksicitātes izpausmēm. Pamatā ādas bojājumi tiek vēroti pēc otras vai trešās nedēļas kopš ķīmijterapijas kursa uzsākšanas.

Bleomicīnam raksturīgi arī vairāki citi blakus efekti, pie kuriem pieder: mutes čūlas, skleroderma, stomatīts, hipotensija, Reino fenomēns, miokarda infarkst, anoreksija, alopecija, kurus novēro pacientiem vairāk nekā 10% gadījumos.⁵⁵

Lielākoties Bleomicīns tiek uzskatīts par galveno vielu no ABVD medikamentu spektra kas ir asociēts ar paaugstinātu risku medikamentozā pulmonīta attīstībai, kas, pēc pētījumu datiem, tiek novērots 10% gadījumos un letalitātes risks veido 10-20%.^{55,25}

Bleomicīna izsauktā pneimonīta pamatā ir oksidatīvs bojājums, kas realizējas ar bleomicīna hidrolāzes deaktivējošā enzīma deficītu. Bleomicīna hidrolāze ir enzīms, kas ir atbildīgs par Bleomicīna metabolizēšanu netoksiskajās molekulās. Pētījumos ir arī minēts, ka visjutīgāki orgāni attiecībā uz bleomicīna toksicitāti ir tieši plaušas un āda, kuros ir viszemāka šī enzīma koncentrācija, līdz ar to, visizteiktākās toksicitātes izpausmes arī tiek vērojamas šajos orgānos. Vērts atzīmēt, ka Bleomicīna izsauktais pneimonīts labi padodas kortikosteroīdu ārstēšanai, taču jāņem vērā procesa ilgumu un pneimonīta formu. (Detalizētāk par Medikamentozā pulmonīta ārstēšanu Bleomicīnā ietekmē, tiek aprakstītes atsevišķajā sadaļā).³⁷

Bleomicīna izsaukta toksicitāte var izpausties ķīmijterapijas sākumā, vai novēloti, kas var būt pat divi gadi kopš Bleomicīnu saturošas ķīmijterapijas saņemšanas.

Bleomicīna izsaukta plaušu toksicitāte klīniski visbiežāk izaužas ar dispnoe un neproduktīvu klepu. Pnevmonīta progresijas laikā simptomu progresija izpaužas ar tahipnoe, dispnoe miera stāvoklī. Fizikalajā izmeklēšanā var arī nebūt nekādu atradņu, iespējama tikai bazāla bilaterālā krepitācija izelpas beigās.³⁷

Pētījumos norādīts, ka Bleomicīna izsauktai plaušu toksicitāte ir vairāk vērojama pacientiem vecumā ap 50 gadiem.⁵⁵

Bleomicīna pulmonāla toksicitāte izpaužas ar tādiem pulmonālajiem sindromiem, kā: kriptogēnā organizējošā pneimonija, eozinofilā hipersensivitāte, taču visbiežāk izpaužas intersticiāla pneimonītā veidā, ar augstu pneomofibrozes progresijas risku. Pētījumos, tiek aprakstīti vairāki gadījumu Bleomicīna izsauktajai plaušu toksicitātei.³

Bleomicīnām raksturīgi arī vairāki citi blakus efekti, pie kuriem pieder: mutes čūlas, skleroderma, anoreksija, alopecija kas tiek novērojami pacientiem, kas saņem Bleomicīna terapiju vairāk nekā 10% gadījumos.⁵⁵

- Vinblastīns

Vinblastīns ir alkaloīds, ko iegūst no Vinca dzimtas auga. Vinblastīns bloķē šūnu dalīšanos šūnas cikla metafāzē. Tas darbojas, saistoties ar mikrocaurulītēm un kavējot mitozes vārpstu veidošanos. Nomācot DNS atkarīgo RNS polimerāzi, audzēja šūnās selektīvi tiek kavēta DNS un RNS sintēze.¹

Vinblastīns tik izmantots kombinācijās ar citiem citotoksiskajiem aģentiem diseminētas Hodžkina slimības gadījumā (pie III un IV stadijas), Ne-Hodžkina limfomas ārstēšanā, kā arī sēklinieku karcinomas ārstēšanā, melanomas, nieru un urīnpūšļa vēžu ārstēšanā.

Hodžkina slimības gadījumā vinblastīna sulfātu ievada kombinācijā ar doksorubicīnu, bleomicīnu un dakarbazīnu (ABVD shēma), kurā vinblastīna sulfātu 6 mg/m² devā intravenozi ievada 28 dienu cikla 1. un 15. dienā.

Blakusparādības no medikamenta izpaužas ar dožādu smaguma pakāpi un iedarbojās praktiski uz visām organismā sistēmām.

Vinblastīna blakusparādībās lielākoties izpaužas ar nervu sistēmas toksicitāti, rezultējoties ar sensimotorajā polineuropātijām, mieloencefalopātijām, reversiblu redzes un dzirdes zudumu. Kā biežāka blakusparādība Vinblastīna lietošanās laikā tiek atzīmēta pancitopēnija, īpaši neitropēnija.

Toksisks efekts uz plaušām nav īsti raksturīgs Vinblastīnām, lai gan hipersensitivitāte uz plaušu audiem nav izslēgta. Literatūrā lielākoties minēts, kā plaušu toksicitāte izpaužas, lietojot preparātu kombinācijās ar citiem zināmajiem pneomotoksiskajām vielām.

- Dakarbazīns (Dacarbazine/DTIC)

Dakarbazīns pieder pie alkilējošajiem aģentiem, kas iedarbojās uz šūnas dalīšanas procesiem, saistoties tieši ar šūnas DNS.

Dakarbazīns tiek izmantots Hodžkina limfomas, melanomas, mīksto audu karcinomas, neiroblastomas ārstēšanā.⁵⁴

Dakarbazīna blakusefekti lielākoties ir saistami ar vispārējiem ķīmijterapijas blakusefektiem, tādiem, ka: izmaiņas asins komponentos (pancitopēnija), anoreksija, sliktā dūša, ādas krāsas parmaiņas -fotosensitivitāte.^{68,55}

Pēc literatūras datiem, Dakarbazīns nav saistams ar medikamentozā pneimonīta attīstības risku.⁶⁸

Apkopojums par ABVD ķīmijterapijas shēmas toksicitāti un ta ietekmi uz medikamentozā pneimonīta attīstību

ABVD ķīmijterapijas kurss ir plaši pielietots Hodžkina limfomas ārstēšanā. Pētījumos ta ietekmē uz spēju medikamentozā pneimonīta attīstībai ir saistāmā tieši ar Bleomicīna izraisītu toksisku efektu uz plaušu audiem.

3.3.BEACOPP ķīmijterapijas shēmas toksicitāte un ietekme uz medikamentozā pneimonīta attīstību

BEACOPP ķīmijterapijas kursu veido sekojošas vielas:

- B – Bleomicīns
- E – Etopozīds
- A – Doksorubicīns
- C – Ciklofosfamīds
- O – Vincristīns
- P – Procarbazīns
- P – Prednizolons (glikokortikoīds)

Šai ķīmijterapijas shēmas piederošās vielas, kā Bleomicīns, Doksorubicīns, Ciklofosfamīds, Vinkristīns tika jau aprakstīti iepriekš, apskatos tos citu ķīmijterapijas shēmu ietvaros.. No BEACOPP ķīmijterapijas shēmas vielām būtu jāizvērtē ķīmijterapijas vielas Etopozīds un Procarbazīns.

- Etopozīds

Etopozīds ir pussintētisks derivāts no podofilotoksīna, ko iegūst no auga *Podophyllum peltatum*.

Etopozīds tiek pielietots ne tikai limfomu, bet arī citu onkoloģisko saslimšanu ārstēšanai, kā: skelnieku audzēji, plaušu audzēji, neuroblastomas, leukēmiju, olnīcu vēža ārstēšanai.

Etopozīda darbības mehānisms realizējas ar topoizomerāžu inhibīciju, kas ir proteīni un piedalās DNS struktūras veidošanā.⁷²

Pie iespējamiem Etopozīda blakuspārādībām pieder: asins komponentu pārmaiņas (pancitopēnijas), sliktā dūša, vemšana, anoreksija, diarreja, matu izkrišana, drudzis. Alerģiskās reakcijas un hipotensija arī tiek aprakstīti pie iespējamajiem medikamenta blakusefektiem.

Etopozīda izaukta plaušu toksicitāte tiek lielākoties aprakstīta plaušu vēža ietvaros, kur ta toksicitāte ir pietiekāmi plaši pierādīta.^{43,73}

- Procarbazīns

Procarbazīns pieder pie alkilizošajām vielās, kas tiek izmantots dažādu onkoloģisku slimību ārstēšanai.

Ta darbības pamata ir iedarbība uz šūnas DNS replikācijas procesiem, kas rezultējas ar šūnas augšanas pārtraukšanu.

Prokarbazīns tiek izmantots Hodžkina limfomas ārstēšanā, smadzeņu audzēju, melanomas, plaušu vēža un mielomas ārstēšana. Ne-Hodžkina limfomas ārstēšana prokarbazīns arī tiek pielietots.

Ar Prokarbazīnu saitāmiem blakusefekti ir iespējamie sekojošie: neitropēnija, limfopenija, slikta dūša, vemšana, anoreksija, neauglība.⁷⁴

Raksturojot Prokarbazīna toksiski ietekmi uz plaušu audiem, pētījumos tiek minēti gadījumi ar Prokarbazīna izsaukto pneimonītu.⁷⁵

Apkopojums par BEACOPP ķīmijterapijas shēmas toksicitāti un ta ietekmi uz medikamentozā pneimonīta attīstību

BEACOPP ķīmijterapijas shēma iekļauj sevi vairākus ķīmterapijas vielas, kuram ir pierādīta potenciāla spēja medikamentozā pulmonīta attīstībai un pie kuram pieder: Bleomicīns, Etopozīds, Ciklofosfamīds, Procarbazīns. Starp kurām, Bleomicīns ir asociēts ar visaugstāku risku medikamentozā pneimonīta attīstībai.

Pētījumos par pašas BEACOPP ķīmijterapijas shēmas ietekmi uz medikamentozā pulmonīta attīstību, tiek apskatītā šīs shēmas toksiskuma ietekme uz plaušu audiem pamatā Bleomicīna toksiskuma ietvaros.

3.4. CHOEP ķīmijterapijas shēmas toksiskums un ietekme uz medikamentozā pneimonīta attīstību

CHOEP ķīmijterapijas shēmas iekļauj sevi sekojošās vielas:

- Ciklofosfamīds
- Doksorubicīns
- Etopozīds
- Vinkristīns
- Prednizolons

Minētas ķīmijterapijas shēmas vairākas vielas jau tika aprakstīts augtāk pieminēto ķīmijterapijas shēmu ietvaros. CHOEP ķīmijterapijas shēma ir CHOP ķīmijterapijas shēmas variācija uz medikamenta Etopozīda pievienošanās fona.

Pamatā šī ķīmijterapijas shēma tiek izmantota Ne-Hodžkina limfomas ārstēšanai pie agresīvākajiem limfomu veidiem.

Pētījumos CHOEP ķīmijterapijas shēmas toksiskums nav pieminēts, pamatā tiek atsekops CHOP ķīmijterapijas kurss, taču Etopozīda spēja iedarboties toksiski uz plaušu audiem ir pierādītai.⁷⁶

3.5. CVP ķīmijterapijas shēmas toksiskums un ietekme uz medikamentozā pneimonīta attīstību

CVP ķīmijterapijas shēmu veido sekojošās vielas:

- Ciklofosfamīds
- Vinkristīns
- Prednizolons

Minētas ķīmijterapijas shēmas atsevišķu vielu toksiskums jau tika apskatīts augstāk minēto ķīmijterapijas shēmu ietvaros.

CVP ķīmijterapijas kurss tiek izmantots Ne-Hodžkina limfomas ārstēšanai un ir pieskaitams pie standarta terapijas folikulārās limfomas gadījumā, kas ir indolenta Ne-Hodžkina limfoma.²⁸ Ta blakusefektie tiek aprakstīti lielākoties saistībā ar vispārēji ķīmijterapijas blakusefektie, kā: nogurums, slikta dūša, vemšana, anoreksija, alopecija, kā arī citi.⁶⁹

Raksturojot šīs ķīmijterapijas shēmas potenciālu spēju attiecībā uz plaušu toksicitāti, pētījumos lielākoties tiek aprakstīti plaušu toksicitātes gadījumi lietojot CVP ķīmijterapijas shēmu kopā ar medikamentu Rituksimabu.

3.6. ABVD + BEACOPP kombinātās ķīmijterapijas shēmas toksiskums un ietekme uz medikamentozā pneimonīta attīstību

ABVD un BEACOPP ķīmijterapijas shēmu veido jau atsevišķi pieminēto ABVD un BEACOPP komponenti, kas jau tika aprakstīti augstāk. Šī ir modificēta abu ķīmijterapijas shēmu versija, kas tiek izmantotā Hodžkina limfomas ārstēšanai.

Verts atzīmēt, šo ķīmijterapijas shēmu veido jau aprakstītas ķīmijterapijas vielas, starp kurām ir vielas ar augsta toksisku ietekme uz plaušu audiem, kas ir Bleomicīns un Ciklofosfamīds. Pētījumos šīs ķīmijterapijas kurss atsevišķi netiek pētīts, taču ir sastīts ar potenciālu toksisku iedarbību uz plaušu audiem, sakarā ar pneomotoksisku vielu esamību šajā shēmā.

Apkopojums

Apkopojot augstāk doto informāciju par CHOP, CHOEP, CVP, ABVD un kombinēto ķīmijterapijas shēmu ABVD+BEACOPP potenciālo spēju izsaukt medikamentozo pneimonītu, secinām, ka vislielākā potenciālā toksicitāte uz plaušu audiem piemīt Bleomicīnam un Ciklofosfamīdam, kas ir arī ir pierādīts pētījumos.^{36,37}

Nereti CVP, CHOP ķīmijterapijas shēmas tiek papildinātās ar medikamentu Rituksimabu. Literatūra un pētījumos, Rituksimābs ir saistīts ar paaugstinātu risku medikamentozā pulmonīta attīstībai. Lai izvērtētu šo apgalvojumu atsevišķi tiek analizēta Rituksimaba ietekmē uz medikamentozā pulmonīta attīstību, kā arī ta tiek apskatīta dažādu ķīmijterapijas shēmu ietvaros.

3.7. Rituksimāba toksiskums uz plaušu audiem un ta potenciālā spēja uz medikamentozā pulmonīta attīstību

Medikamentu aprakstos Rituksimāba toksiskā iedarbību uz plaušu audiem un respiratoro sistēmu kopumā tiek pieminēta visai vispārīgi, arī tādi elpošanās mazspējas simptomi, kā: aizdusa, neproduktīvs klepus - lielākoties, tiek aprakstīti saistībā ar pašās infūzijas saistītajām reakcijām.

Rituksimāba izraisīto pneimonītu incidence/sastopamība nav precīzi zināma, zināms ka tā ir ir visai retā, dažādu gadu pētījumu datus tiek norādīts, ka tie ir ap 0,01-0,03% reģistrētie gadījumi, savukāt ņemot vērā neregistrētos gadījumus, tie ir ap 3,7-10%.²²

Svarīgi atzīmēt, ka Rituksimāba izsauktais pneimonīts var būt letāls 20%

Lai gan ir aprakstīti vairāki gadījumi saistībā ar Rituksimāba izsauktu plaušu toksicitāti un medikamentozā pneimonīta attīstību un letālo iznākumu.^{46,67,24}

Rituksimāba toksicitāte limfomas ārstēšanas laikā lielākoties tiek izpētīta lietojot preparātu kombinācijās ar citām ķīmijterapijas shēmām, visbiežāk ar CHOP (Ciklofosfamīds, Doksorubicīns, Vinkristīns, Prednizolons) . Izpētīts, ka Rituksimāba spēja izraisīt pneimonītu vairāk izpaužas pēc ceturtā RCHOP ķīmijterapijas kursa. Vidējais laiks līdz simptomu parādīšanās ir ap 3 mēnešiem (12 nedēļas), kas arī ir vidējais laiks ap ceturto ķīmijterapijas kursu.⁴⁶

Vērts atzīmēt, ka Rituksimāba izsauktais pneimonīta laika intervāls dažādos pētījumos variē, līdz ar to, pneimonīts var izpausties dažādos ķīmijterapijas saņemšanas laika posmos. Pētījumos ir aprakstīti gadījumi ar pneimonīta attīstību pēc otra Rituksimāba saņemšanas kursa.⁴⁵ Atsevišķos gadījumos izpausmēs tiek vērojamas pat pēc pirmā Rituksimāba saņemšanas cikla. Arī vēlākajos ķīmijterapijas saņemšanas laikos, kā arī ķīmijterapijas kursus noslēdzot, medikamentozā pneimonīta attīstība nav izslēgta.

Sakarā ar variablu pneimonīta izpausmju attīstības laiku, Rituksimāba toksicitāte var tikt apskatīta trijās kategorijās, kuras veido: hiperakūta, akūta/subakūta un hroniskās fāzes.

Hiperakūtā toksicitāte jeb agrīnās toksiskās reakcijas izpausmes, tiek vērojamas no Rituksimāba infūzijas palaišanas laikā, līdz dažu stundu pēc tas un lielākoties ir saistāmas ar hipersensitivitāti uz pašu infūziju, kuru raksturo šādi simptomi, kā: drudzis, nelabums, galvassāpes, iespējamie arī citi simptomi. Arī dažādā smaguma anfilaktiskās reakcijas, akūta respiratorā distresa sindroms, ar letalitātes risku ap 0.04–0.07% . Pētījumos, infūzijas reakcijas ir vērojamas 9- 15%.³

Akūta/Subakūtā jeb agrīnā Rituksimāba toksicitāte ir vērojama pēc vairākām dienām kopš intravenozas Rituksimāba saņemšanas. Šajā periodā pacientam var tikt novēroti šādi respiratorie simptomi, kā: klepus, dispnoe, bronhospazmas, drudzis, iespējamas arī citas zīpausmes. Izpētīts, ka akūta/subakūta stadijas ir vērojamas lielākajām pacientu gadījumu skaitām.^{3,67}

Hroniskā jeb novēlotā Rituksimāba toksicitāte ir vērojama vairāku nedēļu un mēnešu kopš Rituksimāba saņemšana laikā.

Pētījumos, tiek arī minēts, ka Rituksimāba izsauktais pneimonīts ir vairāk raksturīgs vīriešu dzimtas pārstāvjiem, kā arī piektās un sestās dekādes vecumā pacientiem. Pētījumos, lielākoties tik aprakstīti gadījumi pacientiem ar Difūzas lielo B šūnu limfomas diagnozi.

Klīniskās un radioloģiskās pārmaiņas plaušās Rituksimāba toksiskās iedarbības rezultātā tiek vērojamas pēc vairākām nedēļām kopš terapijas uzsākšanas laikā.

Svarīgi atzīmēt, ka process var norīvēt arī klīniski pilnīgi asimptomātiski. Histoloģiski, pēc plaušu biopsijas saņemšanas, Rituksimāba izsauktais pneimonīts lielāko gadījumu skaita aizpaužas kā akūta/subakūta kriptogēna organizējošā pneimonija.

Krūšu kurvja kompjuter tomogrāfijā Rituksimaba izsauktais pneimonīts vizualizējas ar difūzu bilaterālu plaušu infiltrāciju, ‘matstikla aizēnojuma ainu’, dažos gadījumos arī centrolobulāro mezglu esamību, norādot uz alveolīta ainu. Detalizētāk par kompjuter tomogrāfijas atradnēm un to interpretāciju medikamentozā pulmonīta gadījumā tiek atsevišķi un detalizēti apskatīts sadaļa ‘Medikamentozā pneimonīta radioloģiskā interpretācija’.^{48,49}

Lai izprastu medikamentozā pulmonīta jēdzienu un radioloģisko interpretāciju tālāk tas tiek apskatītas atsevišķajā sadaļā par medikamentozā pulmonīta diagnostiku.

4. MEDIKAMENTOZĀ PULMONĪTA DIAGNOSTIKA

Medikamentoza pulmonīta diagnostika ir apgrūtinātā, jo nav nekādu specifisku medicīniskajām pneimonītām raksturīgo atradņu neviena no izmeklējumiem. Lai izprastu iespējamās atradnes un izmeklēšanas metodes, tie tiek apskatīti šajā sadaļā detalizētāk.

4.1. Klīnika un fizikālā izmeklēšana

Medikamentozais pulmonīts biežāk izpaužas ar elpošanas mazspējas simptomātiku, pie kuras pieder šādi simptomi, kā: elpas trūkumu, neproduktīvais klepus, drudzis. Lai gan šie simptomi ir visai nespecifiski un var būt saistīti ar vairākām citām patoloģijām.. Būtiski ņemt vērā, ka pie progresējošās elpošanās mazspējas simptomātikas svarīgi izvērtēt akūta stāvokļa vārbūtību, kā plaušu artēriju trombembolija (PATE) vai plaušu tūska.

Vērts arī atzīmēt, ka ne vienmēr pacientiem ir kādi noteikti elpošanās nepietiekamības simptomi, biežāk nekādas simptomātikas nav un fizikālajā izmeklēšanā arī neko neatrod.

Plaušu funkcionālie testi, ka spirogrāfija, ātrais elpošanas test var tikt izmantoti elpošanas funkcijas novērtēšanai, taču tie ļauj izvērtēt tikai elpošanās nepietiekamības smagumu., nedodot pamatojumu tas iemeslam. Sakarā ar ko, būtiski izskatīt citas iespējamās medikamentozā pulmonīta diagnostikas metodes.

4.2. Radioloģiskās metodes

Radioloģiski aizdomas par medikamentozo pulmonītu rodas vadoties pēc dažām nespecifiskajām radioloģiskajām atradnēm.

Rentgenogramma lielāku gadījuma skaita ir bez patoloģiskajām pārmaiņām.

Augstās izšķirtspējas kompjuter tomogrāfija ļauj labāk izvērtēt plaušu parenhīmas audus, nekā rentgenogrāfija. Lai gan arī kompjertomogrāfijas metode nedod iespēju diagnosticēt medikamentozo pulmonītu, sakarā ar specifisku radioloģisku atradņu trūkumu. Turklāt, pacientiem ar agrīnu salīmšanu, izmaiņu krūšu kurvja kompjutertomogrāfijās izmeklējumā var vispār nebūt.

Neskatoties uz to, medikamentozajām pneimonītām ir raksturīgas dažās nespecifiskās radioloģiskās atradnes, kas var dot iespēju aizdomāties par šo patoloģiju. Pie šādām atradnēm pieder: "matstikla aizēnojums", retikulāras, mikronodulārās, fibrotiskās pārmaiņas. Vēlētos atzīmēt, kā atradne "Matstikla" ("ground glass") *aizēnojums* ir visbiežāk konstatējama atradne pacientiem ar medikamentozo pneimonītu krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumos. Apraktītā atradne ir atspoguļotā attēlā 4.2.1.^{4,15}

Pie citām atradnēm pieder arī atradne "crazy paving", lai gan šī atradne ir mazāk specifiska, tapēc netiek analizēta detalizētāk. Apraktītā atradne ir atspoguļotā attēlā 4.2.2.

Pie izteiktu fibrotisko pārmaiņu atradnes krūšu kurvja kompjuter tomogrāfijas izmeklējumā būtu jāpiemin atradne „Bišu (Honeycombing) plaušās” , kura raksturojas ar izteiktiem fibrozes elementiem, starp kuriem ir mazās gaisa pildītas telpas, kurām apkārt ir neregulāras, sabiezētās fibrotisku audu sienas. Šāda atradne ir konstatējama arī plaušu rentgenogrammā.^{15,19} Apraktītā atradne ir atspoguļotā attēlā 4.2.3.

Būtiski pieminēt, ka pacientim var būt izmaiņas krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā jau uz ķīmijterapijas izsākšanās laiku, piemēram, pacienti ar HOPS diagnozi.

Šī ir pacietu grupa, kurai medikamentozā pneimonīta attīstība tiek saistāmā ar lielāku attīstības risku un tiem būtu jāpievērš īpaša uzmanība attiecībā uz šīs patoloģijas vārbūtību.

Attiecībā uz kompjutertomogrāfijas izmeklējamu veikšanu, būtu jāatzīmē, kā ir būtiski lai izmeklējums tiktu veikts pareizi.

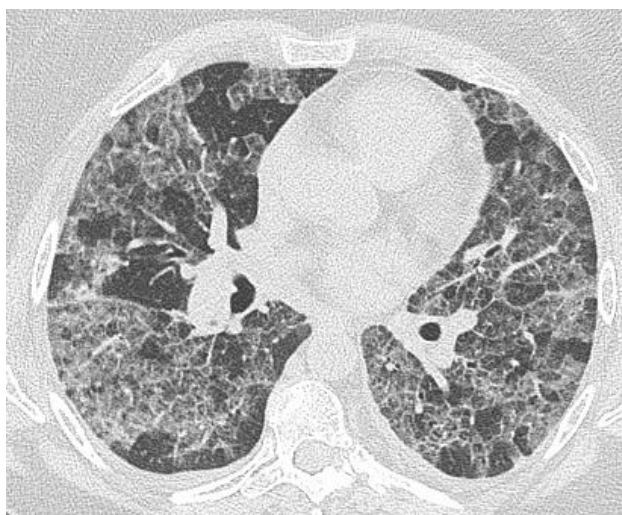
Izmeklājuma laikā pacientiem nepieciešams veikt dziļu ieelpu, pēc kuras seko izelpa. Gadījumos, ja pacients neveic pietiekāmi dziļu ieelpu, plaušas ir hipoventilētas, dēļ kā plaušu zīmējums ir sabiezēts, kas rezultējas ir lielāku iespēja uz nepareiza rezultāta saņemšana, kas arī var būt "Matstikla aizēnoju" ainas veidā. Šāds gadījums tiek aprakstīts pētījuma darba diskusijas sadaļā.¹²

Sakarā ar to, ka radioloģiskā atradne "Matstikla aizēnojums" ir atrodāmā visviežāk pacientiem ar medicīnisko pneimonītu, būtiski to izvērtēt detalizētāk.



4.2.1.attēls

'Matstikla aizēnojums' krūšu kurvja kompjutertomogrāfijā¹⁹



4.2.2.attēls
“Crazy paving” atradne krūšu kurvja kompjuter tomogrāfijā⁷⁷



4.2.3.attēls
“Bišu (Honeycombing) plaušās” krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā⁴⁷

4.2.1. ‘Matstikla aizēnojuma’ atradne kompjutertomogrāfijas izmeklējumā

“Matstikla” (“ground glass”) *aizēnojums* ir nespecifiskā atradne augstas izšķirtspējas kompjuter tomogrāfijas izmeklējumā, kas norāda uz daļējo eksudāciju vai transudāciju gaisu saturošajās vienībās, ar intersticiālo sabiezēšanos vai daļējo alveolāro saplākšānu.⁴⁰

Kā jau tika pieminēts, “Matstikla aizēnojums” tiek uzskatīta par biežāku atradni medikamentozā pneimonīta gadījumā, lai gan šī nespecifiskā radioloģiskā atradne ir konstatējama pie vairākām citām patoloģijām, pie pieder:^{15,19}

- Infekciozais process plaušās (biežāk, saistams ar oportunistiskas infekcijas esamību)
- Hroniskā intersticionālā plaušu slimības
- Akūta alveolārā slimība

Detalizētāks augstāk minēto iemeslu raksturojums un “Matstikla aizēnojuma” ainas diferenciāldiagnostika ir apkopoti 4.2.1.1.tabulā.

4.2.1.1.tabula

“Matstikla aizēnojuma” diferenciāldiagnostika

<i>Iemesls</i>	<i>Raksturojums</i>
<i>Infekciozais process plaušu audos</i>	<p>Oportunistiskas infekcijas, kā biežākas iemesls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pnejmocistu pneimonija (PCP/PJP) • Citomegalovīrusa pneimonija (CMV) • Herpes simplex pneimonija (HSV) • Respiratori sinticiālā vīrusa bronhiolīts (RSV), pieder pie infekciozā bronhiolīta paveida
Hroniskās intersticionālā plaušu slimības	<ul style="list-style-type: none"> • Eozinofīla pneimonija • Idiopātiskā intersticiālā pneimonija, to veidi: kriptogēna organizējošā pneimonija, nespecifiskā intersticionālā pneimonija, limfocitāra intersticionālā pneimonija, deskvamatīva intersticiāla pneimonija, akūta intersticiālā pneimonija, intersticiālā plaušu slimība asociāta ar respiratorisko bronhiolītu. • Sarkoidoze (pilmonāras slimības manifestācijas)
Akūta alveolārā slimība	<ul style="list-style-type: none"> • Plaušu tūska, kardiogēnā plaušu tūska, • Akūts respiratorais distressa sindroms (ARDS) • Hipersensitīvs pneimonīts(īpaši akūta un subakūta formas)

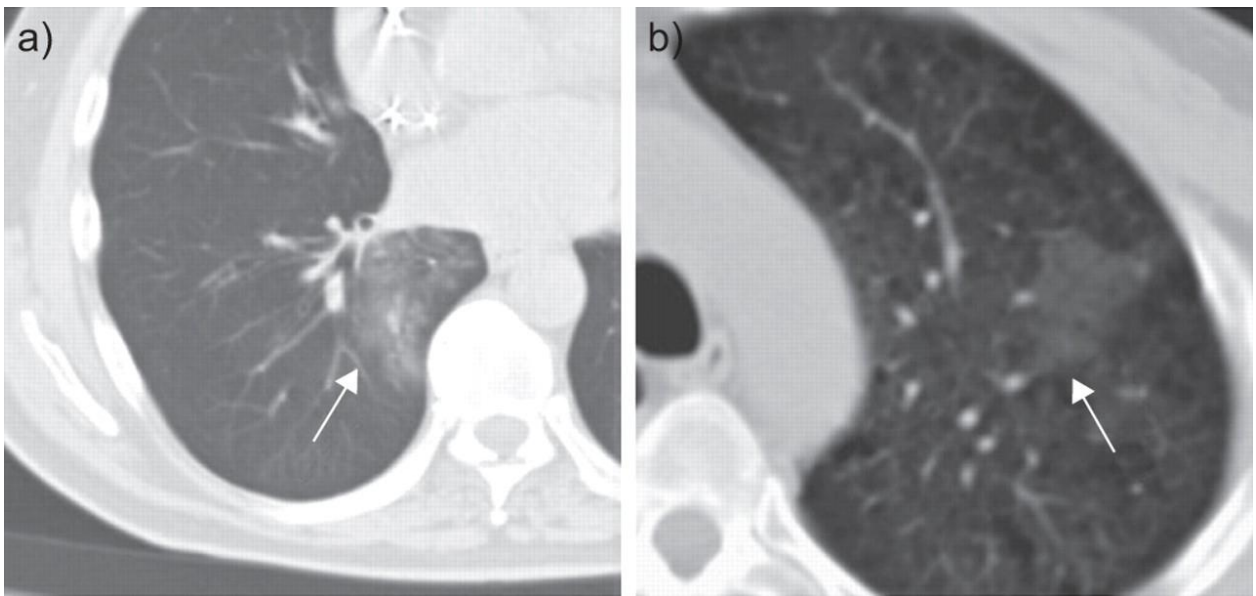
Citi iemesli	<ul style="list-style-type: none"> • Cits onkoloģiskais process, piemēram adenokarcinoma in situ. • Medikamentoza toksicitāte • Reimatoloģiskās slimības: <i>Henoch-Schönlein</i> purpura, <i>Gudpašcera</i> sindroms, granulomatoze ar poliangītu <ul style="list-style-type: none"> • Reti gadījumi: <ul style="list-style-type: none"> - Fokālā intersticionālā fibroze - Aspergilloze - Torakāla endometriozē - Pulmonālā kriptokoku infekcija
--------------	--

“Matstikla aizēnojumām” (MA) kompjutertomogrāfijas izmeklējumā raksturīgas sekojošās morfoloģiskās formas, pie kurām pieder:

- Fokāls MA
- Difūzs MA
- Izolēts difūzs MA

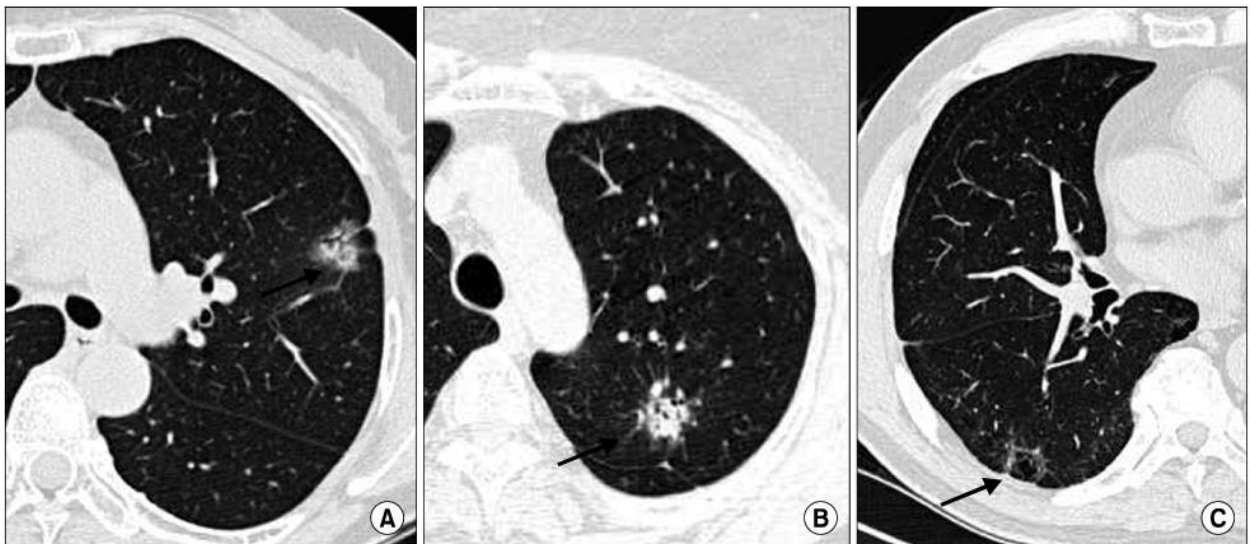
MA augstās izšķirspējas kompjutertomogrāfijā var veidot mezglainas struktūras, kurām ir apaļa forma un ir raksturīga paaugstinātā densitāte attiecībā uz pārējiem plaušu audiem. Radioloģiski svarīgi izprast, vai noteikta atradne ir labdabīga vai iespējama ļaundabīga procesa komponents, lai to veiktu ir būtiski izsekot atradnes parametriem, vadoties pēc tā, ka labdabīgai MA atradnei ir raksturīga poligonālā forma ar slikti noteiktām robežām. Savukārt struktūras, kas ir asociētas ar radiālo augšanu, nepoligonālo formu un noteiktajām robežām ir raksturīgas malignajām veidojumām, piemēram, kā invazīvā adenokarcinoma. Struktūras izmēram nav nozīmes izvērtējot malignitātes procesa vārbūtību pēc MA atradnes, lielākā nozīme ir struktūras augšanas dimānikai, kur malignajām struktūram ir raksturīga spēja palielināties izmēros pietiekami ātri. Labdabīgas MA piemēri ir parādīti 4.2.1.1.attēlā, ļaundabīgas 4.2.1.2. attēlā.²⁹

Svarīga atzīmēt, ka arī dažās akūtas patoloģijas var dod “Matstikla aizēnojuma” ainu kompjutertomogrāfijas izmeklējumā, pie tādām patoloģijām pieder, piemēram, PATE Sakarā ar ko, secinām, ka radioloģiskā atradne nedod pamatojumu medikamentoza pulmonāla diagnozes noteikšanai.



4.2.1.1.attēls

Labdabīga MA aina kompjutertomogrāfijas izmeklējumā
(Attēlos a un b ar bultiņām *norādītas* fokāls, labdabīgs MĀ)⁴



4.2.1.2..attēls

Nodulālarās M Ā struktūras ar malignitātes iezīmju struktūtam: radiālu augšanu un spikulārām robežām⁴

Pie fibrotisko parmaiņu atradnes krūšu kurvja kompjuter tomogrāfijas izmeklējumā būtu jāapskata atradne "Bišu plaušās", kura raksturojas ar izteiktajiem fibrozes elementiem, starp kuriem ir mazās gaisa pildītas telpas, kurām apkārt ir neregulāras, sabiezētās fibrotisku audu sienas. Šāda atradne ir konstatējama arī plauši rentgenogrammā.

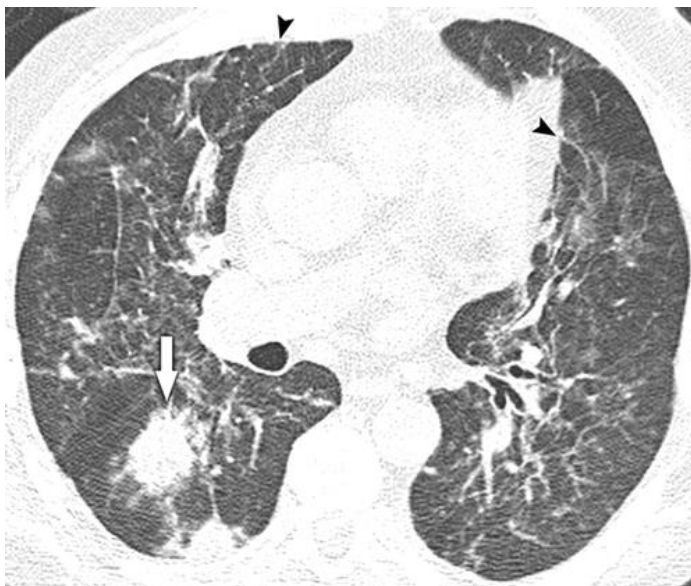
4.3. Potenciālās infekcijas izslēgšana

Dažiem infekcijas izraisītājiem ir spēja radīt izmaiņas plaušās, kuras krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā tiek konstatētas kā ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ aina.

Pacienti, kas saņem ķīmijterapiju, sakarā ar imūnsupresiju, ir liels risks uz infekcijas pievienošanās. Nereti starp infekciozājiem aģentiem ir arī oportūniskās infekcijas, kas ir saistītas ar augstu letalitātes risku.

Pneumocystis jirovecii pneimonija (PCP) tiek uzskatīta par biežāko komplikāciju limfomas pacientiem, pētījumos tiek norādīts ka ap 30% limfomas pacientiem attīstās šī komplikācija. Pacientiem raksturīgi sekojošie klīniskie simptomi, kā: drudzis, neproduktīvs klepus, progresīva aizdusa, dispnoe, hipoksēmija. Plaušu auskultācija un krūšu kurvja rentgeizmeklējums, var neuzrādīt nekādu patoloģiju, lai gan krūšu kurvja augstas izšķirtspējas kompjutertomogrāfija tipiski raksturīga ‘‘Mātstikla aizēnojuma’’ aina.^{41,10}

Lai izslēgtu šīs diagnozes vārbūtību, var izmantota tādas diagnostikas metodes, pie kurām pieder: krēpu izmeklēšana, bronhoalveolāras lavāžas šķidruma izmeklēšana, plaušu biopsija. Būtu svarīgi sekot arī pacienta iekaisuma rādītājiem asins analīzē, kā arī izslēgt arī kādas citas potenciālās infekcijas vārbūtību. Pie aizdomām par infekciozā aģenta pievienošanos būtu jauzsāk empiriskā antibakteriālā terapija, kamēr nav konstatēts konkrēts infekcijas ierosinātājs.



4.3.1. attēls

‘‘Matstikla aizēnojums’’ pacientām ar *P.Jiroversii* pneimoniju⁴⁷

4.4. Plaušu biopsijas nozīmē medikamentozā pulmonīta diagnostikā

Medikamentozais pneimonīts var raksturoties ar dažādām patohistoloģiskajām manifestācijām. Uzreiz būtu jāpiebilst, ka neviena no tām nav specifiska un plaušu biopsijas paņemšana nenodrošina medikamentozā pulmonīta diagnozes noteikšanu, sakara ar to tas tiek

darīts retos gadījumos. Taču būtu vērt apskatīt biežākas no tām, lai izprastu kādi plaušu bojājumi veidi ir raksturīgi pie medikamentozā pneimonīta, kā arī ar kādām patoloģijām tie var tikt diferencēti.

Histopatoloģiskas manifestācijas pie pulmonālās toksicitātes var izpausties sekojošo patoloģiju veidā:

- Difūzs alveolārais bojājums (DAB)
- Hipersensitīvais pneimonīts (HP)
- Nespecifiskā intersticionālā pneimonija (NIP)
- Bronhiolitis obliterans organizējošā pneimonija (BOOP)
- Eozinofīla pneimonija (EP)
- Obliteratīvais bronhiolīts (OB)

- Pulmonālās hemorāģijas (PH)

Ir izpētīts, ka ķīmijterapija s vielām, kā arī citiem medikamentiem ir noteikta specifitāte uz konkrētu bojājuma veidu plaušu audiem, kas rezultējas ar kādas histopatoloģiskās patoloģijas izpausmi, kuras ir apkopotas 4.4.1. tabulā. Zemāk tiek dots biežāku bojājuma veidu apraksts.²⁹

4.4.1.tabula

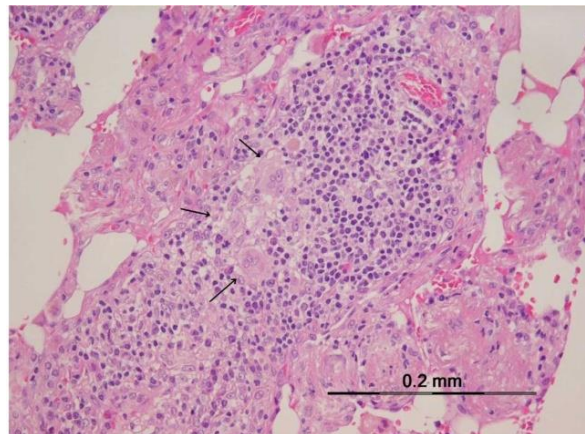
Potenciāli pneimotoksisku ķīmisko agēntu ietekme uz plaušu audiem

Plaušu bojājuma veids	Medikamenti, kas spēj izsaukt konkrēto plaušu bojājumu
Difūzais alveolārais bojājums	Bleomicīns, Busulfans, CiclofosfAmīds, Karmustīns, Mitomicīns
Nespecifiskā intersticionālā pneumonia	Metotreksāts, Amiodarons, Hloranbuclis
Bronhiolitis obliterans organizējošā pneimonija	Bleomicīns, Metotreksāts, Amiodarons, Nitrofurantoīns, Penicillamīns, Sulfasalazīns, CiclofosfAmīds
Eozinofīlā pneimonija	Penicillamīns, Nitrofurantoīns, Sulfasalazīns, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL)
Pulmonālās hemorāģijas	Antikoagulanti, AmfotericīnsB, Penicillamīns, Ciclofosfamīds
Hipersensitīvais pneimonīts	Metotreksāts

4.4.1.Hipersensitīvais Pneomonīts (HP)

HP patofizioloģiska procesa pamatā ir medikamenta farmakoloģisku aģentu mijedarbībā ar cilvēkā imūno sistēmu. Histoloģiski HP tiek atpazīts pēc intersticionālās infiltrācijas ar limfocītiem un plazmas šūnām. HP raksturīgas nekazeozo granulomu veidošanā ar variābilo Gigāntisko šūnu skaitu. Neskatoties uz šīm pazīmēm citu intersticiālo pneimoniju diferencēšanai jābūt apsveramai.

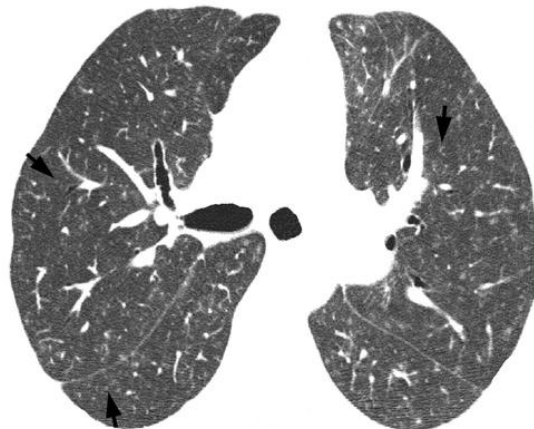
Biežāki medikamenti, kas provocē šādas izmaiņas plaušu audos ir anti-TNF un Metotreksāts.



4.4.1.1.attēls.

Hipersensitīvais Pneomonīts (HP) ar intersticiālo infiltrāciju ar limfocītiem un plazmas šūnām, (hitoloģija)

Radioloģiski HP raksturo "Matstikla aizenojuma" ainas mezgli, kas ir mozaikveida izkliedēti plaušu audos. Emfīzēmatozās pārmaiņas tiek vērota pie hroniskā HP.



4.4.1.2.attēls

**HP 45 gadus vecai sievietei
Bilaterālie mazie, centrolbulārie mezgli (atzīmētie ar biltiņām)
(kompjuterotomogrāfija)¹⁹**

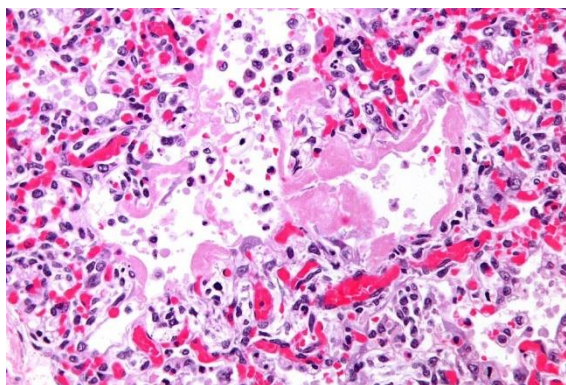
4.4.2. Difūzais alveolārs bojājums (DAB)

DAB ir biežāka manifestācija zāļu izraisītājām plaušu bojājumā, kas rezultējas ar II tipa pneimocītu un alveolāro un endoteliālo šūnu nekrozi.

Histopatoloģiski šai patoloģijai izšķir divas šāzes, kas ir akūta eksudatīva fāze un vēlīna – reparācijas un proliferācijas fāze.

Eksudatīva fāze norisinās pirmās nedēļas laikā kopš bojājuma un raksturojas ar alveolāro un intersticionālo tūsku.

Reparācijas fāze, kas raksturojas ar II tipa pneimocītu proliferāciju un intersticionālo fibrozi, tipiski norit pēc 1-2 nedēļām pēc bojājuma. Atkarība no bojājuma smaguma, fibroze var palikt stabila vai progresēt līdz “Bišu-šūnu plaušām”, kas raksturojās ir izteikto fibrozi.



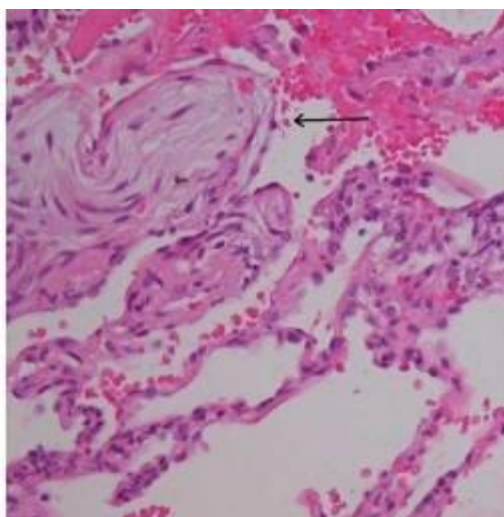
4.4.2.1.attēls

Difūzais alveolārs bojājums histoloģiski

Krūšu kurja rentgenogrammā var tik vērotas bilaterālas difūzas heterogēnas vai homogēnas aizēnojuma ainas, biežāk vidējās vai zemākajos plaušu rajonos, arī difūzi. Augstās izšķirtspējas kompjuter tomogrāfijā agrīnajā stadijā norāda uz dizūzajām “Matstikla aizeņojuma” rajoniem. Fibroze attīstās jau pirmajā nedēļā, bet radioloģiski var nebūt redzama agrīnajos periodos. Pie fibrozes progresijas un plaušu transformācijas par “Bišu-šūnu plaušām”, izmaiņas plaušu arhitektūra un izmaiņas plaušās ir redzamas. Ciclofosfomīda izsauktas toksiskās izmaiņas plaušās histopatoloģiski biežāk manifestējas ar DAB.

4.4.3. Nespecifiskā Intersticionālā pneimonija

Nespecifiskā Intersticionālā pneimonija histoloģiski raksturojas ar vidēji smagu intersticionālo fibrozi, mononukleāro šūnu infiltrāciju, reaktīvi hiperplazētiem II tipa pneimocītiem.



4.4.3.1.attēls

Nespecifiskā Intersticionālā pneimonija histoloģiski

Krūšu kurja rentgenogrammā var konstatēt difūzas plaušu aizēnojumus.

Agrīnājā etapa augstās izšķirtspējas krūšu kurvja kompjuter tomogrāfijā var tikt konstatētas difūzas ‘Matstikla aizēnojuma’ ainas, vēlāk – fibrotiskās izmaiņas ar ‘bišu šūnu’ plaušu pārmaiņam.

4.4.4.Bronhiolitis Obliterans Organizējošā pneimonija (BOOP)

Histopatoloģiskā atradnē intersticionālie audi ir infiltrēti ar limfocītiem, histiocītiem un plazmas šūnām dažādās attiecībās. Ta raksturojas ar apaļu fibrotisku mezglu veidošanos un proliferāciju, iteratūrā šie mezgli vēl tiek dēvēti par ‘Massona’ ķermenīšiem. Tie biežāk lokāli lokalizējas plaušu bazālajās daļās. Šīs pneimonijas veids ir biežāk raksturīgs pacientiem, kuri saņem terapiju ar Bleomicīnu.

Krūšu kurvja rentgenogramma var konstatēt bilaterālos rētaunos heterogēnus un homogēnus aizēnojumus, lielākoties perifērajos plaušu rajonos.

Augstās izšķirtspējas kompjutertomogrāfija var tikt vērojama ‘Matstikla aizēnojuma’ aina.

4.4.5.Eozinofila pneimonija (EP)

Eozinofila pneimonija histoloģiski raksturojas eozinofilo un mekrofāgu akumulāciju plaušu alveolās, kā rezultāta alveolāras sienas kļūst sabiezētas.

Paaugstāns eozinofilo un IgE līmenis tiek novērots arī asins serumā.

Krūšu kurvja rentgenogramma raksturīgi homogēnie aizēnojumi augšējos un perifērajos plaušu rajonos. Kompjuter tomogrāfija var labāk redzēt perifēros aizēnojumus.

4.4.6. Pulmonālas Hemorāģijas (PH)

Pulmonālās hemorāģijas ir reti sastopāmā patoloģija, taču tai ir augsts letalitātes risks. Pacienti ar šo patoloģiju bieži attīstās akūts respirators distresa sindroms (ARDS). Krūšu kurvja rentgenogrammā bieži novēro bilaterālos heterogēnos un homogēnus aizēnojumus, kompjutertomogrāfijā – ‘‘ Matstikla aizēnojuma’’ ainu.

Apkopojums

Askatot vairākās biežākas medikamentozā pneimonīta histopatoloģiskās formas, secinām, ka plaušu biopsija nevar tikt izmantota MP diagnozes noteikšanai. Visas atradnes ir nespecifiskās, kā arī var tikt asociētās ar vairākām citām patoloģijām.

Paralēli izvērtējot radioloģiskās izmaiņas, secinām, ka ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ aina krūšu kurvja kompjutertomogrāfijā ir raksturīga pie visām minētājām atradnēm.

5. MEDIKAMENTOZĀ PULMONĪTA ĀRSTĒŠANA

Medikamentozais pneimonīts labi padodas ārstēšanai, kuras pamatā ir potenciāli toksiskās ķīmijterapijas vielas lietošanas pārtraukšana un glikokosteroīdu terapijas uzsākšanu. Pētījumos ir aprakstīts, kā terapija ir saistāma ar labu efektu un potenciāli ātru atveseļošanās (ap 70% gadījumos). Spontāna atveseļošanās arī ir iespējama, lai gan to nevar attiecināt uz smagām pneimonīta formām.^{33,64}

Katrai no pneimonīta smaguma pakāpē ir raksturīgas konkrētas ārstēšanās taktikas, kas ir atspoguļotas 5.1. tabulā.⁶⁴

5.1.tabula

Pneimonīta ārstēšanas taktika, atkarībā no smaguma pakāpes

Pneimonīta smaguma pakāpe	Simptomu raksturojums	Ārstēšanas taktika
1 (Viegla)	Asimptomātiskā	<ul style="list-style-type: none"> • Medikamentozā ārstēšana nav nepieciešama • Pacieta novērošana, simptomu atsekošana īpaši augstā riskā pacinetu grupās. (piem, pacienti ar HOPS diagnozi).
2 (Vidēji smaga)	Simptomātiskā, elpošanas mazspējas pazīmes: aidusa, neproduktīvs klepus, drudzis. Neietekme spēju veikt ikdienas aktivitātes	<ul style="list-style-type: none"> • Potenciāli toksiskās ķīmijterapijas vielas lietošanas pārtraukšana • Medikamentozā terapija, izmantojot: Tab. <i>Prednisolonum</i> 1-2 mg/kg/dienā, p/o (visaz 1 mēnesi ilgs terapijas kurss) Ja nav simptomu uzlabošanās pirmajās 48-72 stundās, glikokosteroīdu terapija jāpalielinā vai jāapsvert i/v <i>Sol. Methylprednisolonum</i> 1-2 mg/kg/dienā, terapijas uzsākšana

		<ul style="list-style-type: none"> • Potenciālā infekciozā procesa izlēgšana, empiriskās a/b terapijas uzsākšana
3 (Smaga)	<p>Simptomātiska, smaga elpošanas mazspējas simptomātika</p> <p>Ietekme spēju veikt dienas aktivitātes, skābekļa terapija ir nepieciešama</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Potenciāli toksiskā ķīmiterapijas vielas lietošanas pārtraukšana • Augstās devas glikokosteroīdu i/v administrēšana ar <i>Sol. Metilprednosolone</i> 1g/kg/d., i/v • Potenciālā infekciozā procesa izlēgšana, empiriskā a/b terapijas apsveršana
4 (Dzīvību apdraudoša)	<p>Izteiktā elpošanas mazspējas simptomātika</p> <p>Dzīvību apdraudoša</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Potenciāli toksiskās ķīmiterapijas vielas lietošanas pārtraukšana • Augstās devas glikokosteroīdu i/v administrēšana ar <i>Sol. Metilprednosolonum</i> 1 g/kg/d., i/v • Traheostomija vai intubācijas apsveršana • Potenciālā infekciozā procesa izlēgšana, empiriskā a/b terapijas apsveršana
5 (Letālā)	Nāve	Nāve

Apkopojums medikamentozā pneimonīta ārstēšanas taktiku, pamātā, ta var tikt iedalīta trīs soļos:

1. Medikamentozā pneimonīta potenciālā ķīmijterapijas vielas lietošanas pārtraukšana
2. Glikokosteroīdu terapijas uzsākšana, devas izvēlē atkārtībā no pneimonīta smaguma pakāpes
3. Elpošanās funkcijas uzlabošana, pacientiem ar elpošanas mazspējas pazīmēm, atkārtība no to smaguma pakāpes, izmantojot: skābekļa terapiju, smagākos gadījumos traheostomija vai plaušu intubāciju.

4. Empiriskā antiakteriālā terapijas uzsākšana ar potenciālas infekcijas izmeklēšanu.

6. RISKĀ FAKTORI PACIENTIEM MEDIKAMENTOZĀ PNEIMONĪTA ATTĪSTĪBAI

Medikamentozā pneimonta attīstība ir grūtu prognozējama patoloģija, pētījumos ir aprakstīti dažādi tieši no pacienta vairākiem parametriem atkarīgie riska faktori, kas spēj potenciāli palielināt risku medikamentozā pneimonīta attīstībai.

Pētījumos pie šādiem riska faktoriem tiek pieskaitīti: pacientu vecumu, dzimumu, ECOG statuss, izmaiņas asins ainas pārmaiņas, kā arī B simptomu esamība uz ķīmijterapijas uzsākšanas laiku.³³

Pētījumos tiek minēts ka ECOG>1 ir noteikts kā potenciālais riska faktors MP attīstībai ķīmijterapijas saņemšanas laikā.⁵¹

Attiecībā uz izmaiņām asins ainā, pētījumos tiek minēts, ka absolūtu limfocītu skaita (ALS) vērtība $< 1 \times 10^9/L$, ir saistītā ar potenciālu risku MP attīstībai ķīmijterapijas laikā.

Tiek izpētīts, ka tie pacienti, kas ir smēķētāji, vai kuriem ir smēķēšana anamnēzē, arī pieder pie riska grupas. Pacienti ar medikamentozajām alerģijām arī pieder pie augstā riskā grupas.⁴²

Svarīgi atzīmēt, ka arī blakus slimību specifitāte pacientiem ir būtisks faktors, piemēram, pacientiem ar iekaisīgajām slimībām, tādām kā, piemēram, reimatoīdais artrīts vai iekaisīgas zarnu slimības ir lielāks risks medikamentozā pulmonāla attīstībai ķīmijterapijas saņemšanas laikā. Arī pacienti ar jau esošajām plaušu saslimšanām, piemēram, ar intersticiālajām plaušu slimībām, vai kādu onkoloģiju, kas skar plaušu, tiek pieskaitīti pie augstās riska grupas. Pie augsta riska grupas pieder pacienti ar hroniski obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), bronhektāzēm.

Pacienti, kas saņem toksisku terapiju, īpaši ja pacinets saņem vairākas toksiskās medikamentus vienlaikus ir būtisks faktors medikamentozā pulmonāla attīstībai, piemēram pacientiem ar DMARDs (Slimības gaitu modificējošie pretreimatisma līdzekļi) terapiju un vienlaicīgu ķīmijterapiju. Zāļu mijiedarbība var klūt par būtisku faktoru MP attīstībai, īpaši, ja tiek lietotās zāles no vienas terapeitiskās klases, pastiprinot vienā otrās darbību, piemēram, lietojot Bleomicīnu kopā ar Cisplatīnu, tiek palielināts Bleomicīna plaušu toksicitātes efekts. Šeit būtu jāpiebilst, ka augstāk minēta kombinācija nav pielietojamas limfomu ārstēšanai, taču tas var skart pacientus, kuri saņem ārstēšanu gan limfomai, gan kādai citai onkoloģijai. Par atsevišķu pacientu riska grupu var uzskatīt tos pacientus, kuri saņem staru terapiju kombinācijā ar ķīmijterapiju.³³

Pētīt vecuma ietekmi uz MP risku, pētījumos nav noteikts viens konkrēts vecums, saistībā ar MP attīstību, minēts, ka vecu gadu gājumu pacientiem ir lielāks risks uz blakusefektu attīstību ķīmijterapijas saņemšanas laikā, pamatojoties uz to, ka vecāku gadu gājuma pacientiem ir zemāka nieru izkretora spēja, kā arī zemākā metabola aktivitāte. Lai izsprastu vecuma jēdzienu būtu jāapskata konkrētus piemērus. Piemēram, pacientiem ar pazeminātu nieru funkciju, kas saņem Bleomicīna terapiju, risks letālītai no Bleomicīna toksicitātes var saniegt pat 10%. Pētījumos par Bleomicīnu, tika konstatēts, ka pacientiem, kuri ir vecāki par 40 gadiem, šis risks pieaug 2,3 reizes.

Svarīgi arī atzīmēt, ka pēc pētījumu datiem, risks uz pulmonālu toksicitāti, nav atkarīgs no medikamenta kumulatīvas devas, pie nosacījumā, ja medikaments netiek lietots augstākajās devās. Atzīmēts arī, ka ātras ķīmijterapijas vielas intravenozas infūzijas spēj paaugstināt arī plaušu toksicitātes risku, pacientiem ar Bleomicīnu terapijā.^{55,66}

Dzimuma ietekme uz medikamentozā pneimonīta attīstību ir izpētīta daudzpusīgi, dažādos pētījumos tiek minēts, ka tas ir vairāk raksturīga sievietu dzimumam. Lai gan nav

atrastas precīzas korelāciju starp pacientu dzimumu un medikamentozo pneimonīta attīstību. Citos pētījumos, savukārt, tiek atzīmēts, ka vīriešu dzimuma pārstāvjiem ir lielākā predispozīcija medikamentozā pneimonīta attīstībai.

Pie cietiem riska faktoriem pieder genētiskā predispozīcija, ko pamato ar individuālo hipersensivitāti.

Pētījumos arī minēts, ka arī palielināta alkohola lietošana, nieru mazspēja un diabēts var kļūt par potenciālajiem riska faktoriem medikamentozā pulmonīta attīstībai.⁴⁴

Apkopojot augstāk minēto informāciju var secināt, ka ir daudz risku faktoru medikamentozā pneimonīta attīstībai dažādām pacientu grupām. Šī informācija tika izmantotā lai veiktu pētījuma darba pacientu grupas analīzi uz doto parametru ietekmi MP attīstībai.

7. REZULTĀTI

7.1. Materiāli un metodes

Retrospektīvajā pētījumā tika iekļauti 96 pacienti ar limfomas diagnozi, starp kurām bija 44 vīrieši un 52 sievietes. Pacientu dati tika atlasīti, izmantojot PSKUS Onkoloģijas klīnikas arhīva Onkoloģijas konsiliju slēdzienu datus par 2014 – 2017 gadiem, kā arī datus no pacientu medicīniskajām kartēm, “Ārsta birojs” programmas pacientu datus, kā arī radioloģiskus datus, kas bija kompjutertomogrāfiju atbilžu dati, izmantojot programmu “IRIS”.

Starp visiem atlasītajiem pacientiem ar limfomas diagnozi, tika atsevišķi atlasīti pacienti ar medikamentozā pulmonīta ainu pēc radioloģiskās atradnes, izmantojot pacientu plaušu kompjutertomogrāfijas izmeklējumu datus, vadoties pēc radioloģiskajām atradnēm, kas būtu “Matstikla aizēnojums” un/vai difūzā pneimofibroze ķīmijterapijas kursa laikā.

Tika noteikti arī izslēgšanas kritēriji:

- Pilnvērtīgu klīnisko un kompjutertomogrāfijas datu trūkums par pacientu.
- Primāras CNS limfomas ar tikai intralumbālu ķīmijterapijas ievadīšanu
- Limfomas infiltrācija plaušās
- HIV/AIDS asociētās limfomas
- Infekcijas izraisītās plaušu slimības ķīmijterapijas uzsākšanas brīdi, kā arī tās laikā

Pēc šādiem kritērijiem tika atlasīti 42 pacienti, no kuriem bija 21 sievietes un 21 vīrietis. 54 pacientu gadījumi nederēja analīzei visu nepieciešamo datu trūkuma dēļ.

Pacientu gadījumi, kas tika iekļauti pētījumā, pēc izslēgšanas kritēriju pielietošanās, tika detalizēti izpētīti, ar mērķi izprast medikamentozā pulmonīta attīstības faktoros, laicīgas diagnostikas un ārstēšanas iespējas. Pacienti ar jau esošajām izmainām plaušās pirms ķīmijterapijas uzsākšanas arī tika iekļauti pētījumā, ar mērķi sekot to dinamikai, saņemot konkrētu ķīmijterapijas veidu.

Galvenā pētījumā izvirzīta hipotēze: “Ķīmijterapijas un bioloģiskas terapijas (*Rituximab*) kombinācija ir saistīta ar lielāku medikamentozā pulmonīta attīstības risku, nekā pielietojot tikai ķīmijterapiju.” Ar aprakstošās un analītiskās statistikas paņēmieniem tika detalizēti analizētas pacientu grupas, kas saņēma ķīmijterapiju ar vai bez medikamenta *Rituximab*.

42 pacientu grupa tika iedalīta divās grupās, vienu no kurām veidoja pacienti, kas bija saņēmuši ķīmijterapiju kopā ar medikamentu Rituksimabu un otra grupa, kas bija saņēmuši ķīmijterapiju bez medikamenta Rituksimaba.

Medikamentozā pneimonīta biežumstika pētīts ķīmijterapijas saņemšanas laikā un pēc tās pabeigšanas, kā arī tika analizētas plaušu izmaiņas pacientiem ķīmijterapijas kursu uzsākot, vadoties pēc pacientu kompjutertomogrāfiju atbildēm.

Kompjuter tomogrāfijas atbildēs plaušu izmaiņas tika interpretētas pēc trīs pakāpju gradācijas, kuras pamatā bija: atbildes bez pārmaiņām plaušās, atbildes ar fibrotiskajām pārmaiņām plaušās, atbildes ar matstikla aizēnojuma ainu plaušās.

Atlasīto pacientu abās grupās tika tālāk izpētītas, ar mērķi atrast asociācijas starp pielietoto terapiju un izmainām plaušās, ka arī pacientu individuālo parametru izvērtēšana. Individuālie parametri tika analizēti uz ķīmijterapijas uzsākšanas brīdi un tie bija: pacientu ECOG statuss, B-simptomu esamība, pārmaiņas asins analīzes, kur īpaša uzmanība tika pievērsta limfocītu un leukocītu pārmaiņām. Visi augstāk minētie parametri tika analizēti, ar mērķi atrast korelāciju ar medikamentozā pneimonīta attīstības risku limfomas pacientiem.

Pētījumā paredzēts arī rast taktiku medikamentozā pulmonālaicīgai diagnostikai un ārstēšanai, noskaidrot iespējamus riska faktorus, kas nākotnē ļautusamazināt medikamentozā pulmonātarisku limfomas pacientiem.

Dati tika apkopoti izmantojot SPSS programmu (*SPSS version 21.0 for Windows, SPSS*), izmantojot Sjudenta T-testu, Pīrsona testu, kā arī Spīrmaņakorelācijas koeficientu.

7.2. Aprakstošā statistika pacientu grupai, kas bija saņēmuši preparātu Rituksimab ķīmijterapijas laikā

Grupa veido 29 pacientiem, no kuriem 18 (62,1%) ir sievietes un 11 (37,9%) ir vīrieši.

Limfomas diagnožu sadalījums dotajā grupā:

Ne-Hodžkina limfomas diagnoze – 28 (96,6%) pacientiem,

Hodžkina limfomas diagnoze – 1 (3,4%) pacientam.

Vidējais pacientu vecums ir $58,86 \pm 14,870$ gadi

7.2.1. Tabula

Ārstēšanas rezultāti pacientiem, kas bija saņēmuši Rituksimabu

	Pacientu skaits	Procentuālā vērtība (%)
Pacienta nāve	1	3,4
Daļēja remisija	8	27,6
Pilnā remisija	20	69,0
Kopā	29	100,0

Izmaiņas asins aina ķīmijterapijas uzsākšanas laikā netika konstatētas nevienam no dotas grupas pacientiem.

Krūšu kurvja datortomogrāfijas izmaiņas pirms ķīmijterapijas uzsākšanas dotas grupas pacientiem ir parādītas 7.2.2. tabulā.

7.2.2. tabula

Krūšu kurvja datortomogrāfijas izmaiņas pirms ķīmijterapijas

	Biežums	Procentuāla vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	2	6,9
Fibrotiskās pārmaiņas	4	13,8
Nav izmaiņu	23	79,3
Kopā	29	100,0

Krūšu kurvja datortomogrāfijas izmaiņas ķīmijterapijas kursa laikā dotas grupas pacientiem ir parādītas 7.2.3.tabulā.

7.2.3.tabula

Krūšu kurvja datortomogrāfijas izmaiņas ķīmijterapijas laikā

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	6	20,7
Fibrotiskās pārmaiņas	5	17,2
Nav izmaiņu	18	62,1
Kopā	29	100,0

Krūšu kurvja datortomogrāfijas izmaiņas pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanās dotas grupas pacientiem ir parādītas 7.2.4.tabulā.

7.2.4.tabua

Krūšu kurvja datortomogrāfijas izmaiņas ķīmijterapijas laikā

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	8	27,6
Fibrotiskās pārmaiņas	13	44,8
Nav izmaiņu	8	27,6
Kopā	29	100,0

ECOG statusa sadalījums pacientu grupai, kas saņēma Rituksimabu parādīta 7.2.5.tabulā.

7.2.5.Tabula
ECOG statusa sadalījums

ECOG	Biežums	Procentuālā vērtība
0	10	34,5
1	10	34,5
2	5	17,2
3	4	13,8
4	0	0
Kopā	29	100,0

B simptomi tika konstatēti 15 (51,7%) pacientiem no dotās grupas.

7.3.Aprakstošā statistika pacientu grupai, kas bija saņēmuši ķīmijterapiju bez Rituksimaba

Grupu veido 13 pacienti, no kuriem 3(23,1%) ir sievietes un 10 (76,9%) ir vīrieši.
 Limfomas diagnožu sadalījums: Ne-Hodžkina limfomas diagnoze – 8 (61,5%) pacientiem,
 Hodžkina limfomas diagnoze – 5 (38,5%) pacientam.
 Vidējais pacientu vecums ir 55,69 ±18,377 gadus.
 Saņemto ķīmijterapijas shēmu sadalījums ir pārdēts 7.3.1.tabulā.

7.3.1. tabula
Saņemto ķīmijterapijas shēmu sadalījums

Ķīmijterapijas kurss	Pacientu skaits	Procentuālā attiecība
CHOP	5	38,4%
CHOEP	1	7,7%
CVP	2	15,4%
ABVD	1	7,7%
BEACOPP	2	15,4%
ABVD+BEACOPP	2	15,4%
Kopā	42	100,0%

Ārstēšanas rezultāts pacientiem, kas bija saņēmuši Rituksimabu ir parādīta 7.3.2.tabulā.

7.3.2. tabula
Ārstēšanas rezultāti

	Pacientu skaits	Procentuālā vērtība (%)
Pacienta nāve	2	15,4
Daļēja remisija	2	15,4
Stabila slimība	1	7,7
Pilnā remisija	8	61,5
Kopā	13	100,0

Izmaiņas asins aina ķīmterapijas uzsākšanas laikā tika konstatētas 4 (30,8%) pacientiem, no kuriem 3 (23,1%) no kuriem tika konstatēta limfopēnija un 1 (7,7%) – leikopēnija uz neitropēnijas fonā.

Krūšu kurvja datortomogrāfijas izmaiņas pirms ķīmijterapijas kursa uzsākšanas ir parādītas 7.3.3.tabulā.

7.3.3. tabula
Krūšu kurvja datortomogrāfijas izmaiņas pirms ķīmijterapijas kursa uzsākšanas

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	2	15,4
Fibrotiskās pārmaiņas	0	0
Nav izmaiņu	11	84,6
Kopā	13	100,0

Krūšu kurvja datortomogrāfijas izmaiņas ķīmijterapijas laikā ir pārādītas 7.3.4.tabulā.

7.3.4. tabula

Krūšu kurvja datortomogrāfijas izmaiņas ķīmijterapijas laikā

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	5	38,5
Fibrotiskās pārmaiņas	1	7,7
Nav izmaiņu	7	53,8
Kopā	13	100,0

Krūšu kurvja datortomogrāfijas izmaiņas pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanās ir pārādītas 7.3.5.tabulā.

7.3.5. tabula

Krūšu kurvja datortomogrāfijas izmaiņas pēc ķīmijterapijas pabeigšanās

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	3	23,1
Fibrotiskās pārmaiņas	6	46,2
Nav izmaiņu	4	30,8
Kopā	13	100,0

ECOG statusu sadalījums pacientu grupai, kas saņēma ķīmijterapiju bez Rituksimaba izmantošanas pārādīta 7.3.6.tabulā.

7.3.6.tabula

ECOG statuss

ECOG	Biežums	Procentuālā vērtība
0	4	30,8
1	6	46,2
2	0	0

3	3	23,1
4	0	0
Kopā	13	100,0

B simptomi tika konstatēti 7(53,8%) pacientiem.

Abas pacientu grupas ar vai bez Rituksimaba izmantošanas, tika detalizētāk analizētas analītiskajā statistikā, ar mērķi, salīdzināt abu grupu pacientu parametrus un rast asociācijas.

Lai realizētu doto uzdevumu, sākumā abas grupas tika analizētas izmantojot T-testu jeb *Stjudenta T-testu* vai Hī-kvadrātā testu atkarībā no parametra tipa, ar mērķi izprast, vai pastāv statistiskās atšķirības starp grupu parametriem jeb vai grupas ir līdzsvarotas pēc parametriem un tas var izmantot analizēs statistiski ticamu datu iegūšanai.

Abām grupām tika veikta analīze pēc sekojošajiem parametriem, kas ir: vecums, dzimums un ECOG status. Tika iegūti sekojošie rezultāti, kas ir atspoguļoti 7.3.7. tabulā.

Pēc iegūtiem datiem, var redzēt, ka pēc pacientu vecuma un ECOG statusa grupas ir līdzsvarotas, savukārt, pēc dzimuma statistiski nelīdzsvarotas. Neskatoties uz viena parametra nelīdzsvarotību, abas grupas tika iekļautas tālākajā analītiskās statistikas analīzē.

7.3.7.tabula

Pacientu grupu statistiskā izvērtēšana

Pacientu grupas	Ar Rituksimabu (n=29)	Bez Rituksimaba (n=13)	P-vērtība
Dzimums			
Vīrieši	11	10	p=0.019
Sievietes	18	3	
Vecums			
vecums	Vidējais 57.88 (29-80)	58.2 (27-74)	p=0.556
ECOG statuss			
0	10	4	p=0.382
1	10	6	
2	5	0	
3	4	3	
4	0	0	

7.3.8.tabula

Apkopojošā datu tabula par pacientu krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmaiņas pirms ķīmijterapijas uzsākšanas, ķīmijterapijas laikā un pēc ķīmijterapijas pabeigšanas pētījuma grupās.

Saņēmuši Rituksimabu ķīmijterapijas laikā

Nav saņēmuši Rituksimabu ķīmijterapijas laikā

Pirms ķīmijterapijas kursa uzsākšanas

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	2	6,9
Fibrotiskās pārmaiņas	4	13,8
Nav izmaiņu	23	79,3
Kopā	29	100,0

Pirms ķīmijterapijas kursa uzsākšanas

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	2	15,4
Fibrotiskās pārmaiņas	0	0
Nav izmaiņu	11	84,6
Kopā	13	100,0

Ķīmijterapijas kursa laikā

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	6	20,7
Fibrotiskās pārmaiņas	5	17,2
Nav izmaiņu	18	62,1
Kopā	29	100,0

Ķīmijterapijas kursa laikā

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	5	38,5
Fibrotiskās pārmaiņas	1	7,7
Nav izmaiņu	7	53,8
Kopā	13	100,0

Pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanas

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	8	27,6
Fibrotiskās pārmaiņas	13	44,8
Nav izmaiņu	8	27,6
Kopā	29	100,0

Pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanas

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	3	23,1
Fibrotiskās pārmaiņas	6	46,2
Nav izmaiņu	4	30,8
Kopā	13	100,0

Ārstēšanas rezultāti pacientiem, kas bija saņēmuši Rituksimabu

	Pacientu skaits	Procentuālā vērtība (%)
Pacienta nāve	1	3,4
Daļēja remisija	8	27,6
Pilnā remisija	20	69,0
Kopā	29	100,0

Ārstēšanas rezultāts pacientiem, kas bija saņēmuši ķīmijterapiju bez Rituksimaba

	Pacientu skaits	Procentuālā vērtība (%)
Pacienta nāve	2	15,4
Daļēja remisija	2	15,4
Stabila slimība	1	7,7
Pilnā remisija	8	61,5
Kopā	13	100,0

7.4 Analītiskā statistikas sadaļa

Analītiskajā datu analīze tika īstenotā izmantojot SPSS programmu (SPSS version 21.0 for Windows, SPSS) Spīrmaņa korelāciju un Pīrsona testus.

Pārbaudot galveno pētnieciskā darba hipotēzi, kas balstās uz pieņēmuma, ka pacientiem, kas saņem ķīmijterapijas kursu kopā ar medikamentu Rituksimabu, ir lielāks risks uz medikamentozā pneimonīta attīstībai, nekā pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju bez medikamenta Rituksimaba. Dotās hipotēzes pārbaude tika veikta izmantojot Hī-kvadrāta statistisku testu. Šis test tiek izmantots neparametriskājiem statistiskajiem rādītājiem un izlasei, kas neatbilst normālajam sadalījumam, kas arī ir pētījuma darba izlase.

Izmantojot datu analīzei Hī-kvadrāta testu, tika meklēta asociācija starp RCHOP ķīmijterapijas kursu saņemušajiem pacientiem un to izmaiņām krūšu kurvja datortomogrāfijās ķīmijterapijas kursa vidū un pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanās, tādā veidā pārbaudot galveno pētnieciskā darba hipotēzi.

Analizējot RCHOP ķīmijterapijas kursa asociāciju ar izmaiņām krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumos ķīmijterapijas kursa vidū tika iegūta p vērtība, kur $p=0,415$, kas ir $>0,05$, sakarā ar ko, pētījuma darba hipotēze nepieradās.

Analizējot RCHOP ķīmijterapijas kursa asociāciju ar izmaiņām krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumos pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanās, tika iegūta p vērtība, kur $p=0,949$, kas arī ir $>0,05$, sakarā ar ko, pētījuma darba hipotēze nepieradās arī šajā gadījumā.

Pēc iegūtājiem rezultātiem secinām, ka pētījuma grupas pacinietiem RCHOP ķīmijterapijas kursa izmantošana nav saistīta ar izmaiņām krūšu kurvja datortomogrāfijas izmeklējumos ķīmijterapijas kursa laikā un pēc tā pabeigšanas.

Analizējot pārējo ķīmijterapijas kursu asociācijas ar izmaiņām krūšu kurvja datortomogrāfijas izmeklējumos ķīmijterapijas kursa laikā un pēc tā pabeigšanas.

Tika iegūti sekojošie rezultāti:

Analizējot pārējo ķīmijterapijas shēmu asociāciju ar izmaiņām krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumos ķīmijterapijas kursa laikā, tika iegūta p vērtība, kur $p=0,415$, kas ir $>0,05$.

Analizējot pārējo ķīmijterapijas shēmu asociācijas ar izmaiņām krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumos pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanās, tika iegūta p vērtība, kur $p=0,949$, kas arī ir $>0,05$.

Pēc iegūtājiem rezultātiem secinām, ka arī pārējo pētījuma darba analizējamo ķīmijterapijas sēmu, kas ir (CHOP, CHOEP, BEACOPP, ABVD, AVD+BEACOPP, CVP) izmantošana, nav saistīta ar ar izmaiņām krūšu kurvja datortomogrāfijas izmeklējumos ķīmijterapijas kursa laikā, kā arī pēc tā pabeigšanas. Detalizētāk iegūto rezultātu izvertēšana ir apskatīta diskusijas sadaļā.

Petnieciskajā darbā tika pārbaudītas arī statistiski ticamu asociāciju vārbūtība starp sekojošajiem pacientu parametriem, kas ir: pacientu vecumu, dzimumu, ECOG statuss, izmaiņām asins ainā un B simptomu esamību ķīmijterapijas uzsākšanās laikā, attiecinot tos uz izmaiņām krūšu kurvja datortomogrāfijās izmeklējumos ķīmijterapijas kursa laikā un pēc tā pabeigšanās.

Analīzei tika izmantotā pacientu grupa, kuriem bija konstatētas izmaiņas krūšu kurvja datortomogrāfijas izmeklējumos ķīmijterapijas laikā, neskatoties uz saņemto ķīmijterapijas kursu. Pacienti ar Rituksimaba terapiju arī pieder pie dotas analizējamās grupas.

Analīzes mērķis ir izsecināt potenciālus riska faktoros uz izmaiņām krūšu kurvja datortomogrāfija ķīmijterapijas lietošanas laikā. Asociāciju meklēšanai starp augstāk minētājiem lielumiem tika izmantots Spīrmaņa rangu korelācijas koeficients, kas tiek pielietots statistiskajā analīzē, kad vismaz viena no mērījumu skalām ir rangu jeb kārtas mērījumu skala.

Tika iegūti sekojošie rezultāti, kas ir atspoguļoti 7.4.1.tabulā.

7.4.1.tabula
Spīrmaņa korelācijas analīzes dati

Analizējamais parametrs	Spīrmaņa rangu korelācijas koeficients (r un p vērtības)		Rezultātu interpretācija
	Izmaiņu plaušās ķīmijterapijas kursa laikā	Izmaiņu pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanās	
Dzimums	r=0,092 p=0,563	r=0,097 p=0,541	Stratistiski ticamas korelācijas starp lielumiem nepastāv, parametri nav atkarīgi viens no otra.
Vecums	r=-0,133 p=0,400	r=-0,169 p=0,285	Stratistiski ticamas korelācijas starp lielumiem nepastāv, parametri nav atkarīgi viens no otra.
Izmaiņas asins aina ķīmijterapijas kursa uzsākšanās laikā	r=-0,042 p=0,792	r=-0,014 p=0,928	Stratistiski ticamas korelācijas starp lielumiem nepastāv, parametri nav atkarīgi viens no otra.
ECOG statuss ķīmijterapijas kursa uzsākšanās laikā	r=0,308 p=0,229	r=1,000 p=0,335	Stratistiski ticamas korelācijas starp lielumiem nepastāv, parametri nav atkarīgi viens no otra.
B-simptomu esamība ķīmijterapijas kursa uzsākšanās laikā	r=0,092 p=0,562	r=-0,097 p=0,540	Stratistiski ticamas korelācijas starp lielumiem nepastāv, parametri nav atkarīgi viens no otra.

Secinājumi par tabulas datiem un datu analīzi:

Statiski nozīmīgas korelācijas netika iegūtas nevienam no tabula minētajiem ar pacietiem saistītajiem parametriem, attiecinot tos uz izmaiņām krūšu kurvja datortomogrāfijas izmeklējumos ķīmijterapijas kursa laikā un pēc tā.

Secināts, nav saistāmi ar izmaiņām krūšu kurvja datortomogrāfijā ķīmijterapijas kursa laikā un pēc tā pabeigšanās, ja tiek izmantotas ķīmijterapijas shēmas: RCHOP, CHOP, CHOEP, CVP, BEACOPP, ABVD, ABVD+BEACOPP.

Rezultātu sadaļas dati tiek detalizētāk analizēti sadaļā "Diskusija".

8. DISKUSIJA

Diskusija ir veidota tādā veidā, lai uz konkrētu pacientu un pacientu grupu gadījumiem, analizētu medikamentozā pulmonīta potenciālos riska faktoros pacientiem, kā arī izsprast ta diagnostikas un ārstēšanas taktikas.

Diskusijas sadaļā tiek detalizēti apskatīti iegūti pētījuma rezultāti, analizējot tos un apskatot uz konkrētu pacientu gadījumiem.

Tiek apsekoti vairāki pacientu parametri, kā: vecums, dzimums, ECOG statuss, B simptomu un asins ainas pārmaiņas uz ķīmijterapijas kursa uzsākšanās laiku. Gadījumi tiek salīdzināti savā starpā, ar mērķi rast korelācijas s tarp dažādām pacintu grupām un medikamentozā pulmonīta attīstību.

Tiek analizēti pacientu gadījumi, iedalot tos grupās pēc dažādiem parametriem, kas būtu: pacienti ar jau esošajām izmaiņām plaušās uz ķīmijterapijas uzsākšanās laiku, letālā iznākuma pacienti, pacienti ar vienādām blakusslimībām.

Īpaša uzmanība tiek pieversta pacientu grupai ar ‘‘Matstikla aizenojuma’’ ainu krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumos dažādos posmos. Tiek apsekoti arī pacineti ar fibrotiskajām izmaiņām pēc krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmekējuma dažādos ķīmijterapijas saņemšanas posmos..

Galvenais mērķis, saistot gadījumu un teorētiskās zināšanas, saprast un rast potenciālo medikamentozā pneomonīta pvencijas mehānismu, kā arī labākas izmeklēšanas un ārstēšanas taktikas.

Sākot diskusiju, vērt pieminēt, ka visi pacientu gadījumi tika sadalīti divās grupās, tos, kas bija saņēmuši ķīmijterapiju ar medikamentu Rituksimabu un tos, kas bija saņēmuši ķīmijterapiju bez Rituksimaba izmantošanas. Tika atsevišķi pētītas pacientu izmaiņas krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā ķīmijterapijas kursa sākumā, ta laikā un pēc ta pabeigšanās.

Analizējot iegūtos rezultātus, var ievērot, ka katrā grupā iz divi pacienti, kuriem izmaiņas krūšu kurvja kompjuter tomogrāfijas izmeklējumos tika konstatētas vēl pirms ķīmijterapijas kursa uzsākšanās. Svarīgi detalizētāk apskatīt šos gadījumus, lai izsprastu konkrētu izmaiņu pamatu un to dinamiku ķīmijterapijas saņemšanās laikā.

Sākumā tiek anklizēti pacientu gadījumi tiem pacientiem, kuri bija saņēmuši medikamentu Rituksimabu ķīmijterapjas kursa ietvaros. Visi pacientu gadījumi pēc izmaiņām krūšu kurvja kompjutertomogrāfijā pirms ķīmijterapijas kursa uzsākšanas ir parādīti 8.1.tabulā.

8.1.tabula

Pacientu krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas dati pirms ķīmijterapijas kursa uzsākšanas laikā

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	2	6,9
Fibrotiskās pārmaiņas	4	13,8
Nav izmaiņu	23	79,3
Kopā	29	100,0

Abi pacienti, ar sākotnējām izmaiņām plaušu kompjutertomogrāfijā pēc ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ ainas ir sievietes, 79 un 63 gadus vecas, ar diagnozēm Ne-Hodžkina limfoma, DLBŠL, IAX un Ne-Hodžkina Mantijšūnu limfoma IVBSM+. Abām pacientēm ECOG 0 un arī netika konstatētas asins pārmaiņas uz ķīmijterapijas uzsākšanas laiku. Par pacientu blakusslimību datu nav. Abas pacientes bija saņēmušām ķīmijterapiju pēc 8RCHOP(100%) shēmas. Attiecībā uz ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ dinamiku sekojošajos kompjutertomogrāfijas izmeklējumos, tika konstatēts, ka ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ aina bija saglabājusies bez pārmaiņām un progresijas visas ķīmijterapijas saņemšanas laiku.

Apskatot šos gadījumus secinām, ka pacientiem ar jau esošajām izmaiņām plaušās ķīmijterapijas saņemšanās laikā var arī nebūt stavokļa pasliktināšanās un medikamentozā pulmonīta attīstības. Par atklātu paliek jautājums par pacienšu sākotnējām izmaiņām plaušās, taču datu trūkums par pacienšu blakusslimībām nedod objektīvi izvērtēt dotas atradnes. .

Apskatos nākamo pacientu grupu, kas ir pacinēti ar fibrotiskajām pārmaiņām uz ķīmijterapijas uzsākšanas laiku, šajā grupā tika konstatētas 4 pacietiem. Ir zināms, ka šajā grupā ir divi pacientu gadījumi ar HOPS diagnozi, par pārējo divu pacientu blakusslimībām datu nav.

23 pacientu gadījumos, pacientiem pirms ķīmijterapijas uzsākšanās krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā nebija nekādu patoloģisku pārmaiņu.

Analizējot pacientu gadījumus pēc krūšu kurvja datortomogrāfijas ķīmijterapijas kursa laikā, kas ir parādīta 8.2.tabulā, redzams, ka sešiem pacientiem, krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā tika konstatēta MA aizēnojuma aina pēc krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā. Šie gadījumi ir īpaši svarīgi pētniecības darba ietvaros, tāpēc tie tik detalizēti analizēti.

8.2.tabula

Pacientu krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas ķīmijterapijas kursa laikā

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	6	20,7
Fibrotiskās pārmaiņas	5	17,2
Nav izmaiņu	18	62,1
Kopā	29	100,0

Vērt pieminēt, ka šajā grupā ir divi pacienti, kuru gadījumi tika apskatīti pie izmaiņām plaušās ķīmijterapijas uzsākšanas laikā, izmaiņas plaušās šiem pacientiem bija saglabājušās visu ķīmijterapijas kursa laiku, kā arī pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanās un raksturojas ar ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ ainu.

Vērts arī atzīmēt, ka šajā grupā ir arī viens letālā iznākuma pacients. Svarīgi uzsvērt, ka par pacienta nāves iemeslu kļuva kanceromatoza intoksikācija, nevis medikamentozais pulmonīts. Sakarā ar ko, šajā grupā ir 3 jaunie gadījumi, kuri tiek detalizētāk analizēti kā potenciālie Ritaksimaba toksicitātes izraisītie plaušu pārmaiņu gadījumi.

Svarīgi izvērtēt potenciālas likumsakarības starp pacientu parametriem, riskiem un ārsta taktiku šajos gadījumos. Gadījumi ir apkopoti arī 8.3.tabulā .

**Pacientu gadījumi ar ‘‘Matstikla aizeņojumu’’ainu pēc krūšu kurvja
kompjuteretomogrāfijas ķīmijterapijas kursa vidū, kas bija saņēmuši ķīmijterapiju ar
medikamentu Rituksimabu**

N r	Dzimu ms	Vecu ms	Diagnoz e un stadija	Saņemta ķījterapi ja	ECO G	Blakusslimīb as	Ārsta taktika attiecībā uz izmaiņām plaušās	Piezīmes
1.	Siev	70	Ne-Hodžki na DLBL IIX (CD20+)	8RCHO P	1	Primārā arteriālā hipertensija 1.pak	Nav datu	CT pēc ķtk pabeigšana s-saglabajās fibrotiskās parmaiņas bez MĀ ainas
2.	Siev	70	Ne-Hodžki na DLBŠL IVAX (CD20+)	8RCHO P	1	Nav datu	Nav datu	Uz beigam – tikai fibrotiskās pārmaiņas
3.	Siev	55	Ne-Hodžki na DLBŠL IIBXE (CD20+)	8RCHO P	3	Parkinsona slimība	Aizdomas par hiper.p. Tika partraukta R izmantošan a, nozīmēta terapija ar <i>Deksazonu</i> 12mg x2d. Ārstēšanas laikā stāvoklis uzlabojas, MĀ ainu konstatē arī	

							ķīmijterapijas kursa beigās	
--	--	--	--	--	--	--	-----------------------------	--

Papildus dati par pacientu gadījumiem: asins ainas visiem pacientiem bija bez patoloģiskajām pārmaiņām uz ķīmijterapijas uzsākšanas laiku, B simptomi tika konstatēti 2 pacientiem.

Apkopojot jauno gadījumu datus, redzam, ka visiem pacientiem ir vienādās diagnozes, visi bija saņēmuši vienādu terapiju, kas ir ļoti būtiski lai veiktu salīdzinošoanalīzi. Kā arī visi pacienti ir sieviešu dzimuma, divas pacientes ir vienādā vecumā. Sakara ar visu datu esamību konkrētus gadījumus ir apgrūtināši analizēt, jo nav skaidri redzama ārstā taktika, īpaši attiecībā uz konstatēto pārmaiņu plaušās tālāko izmeklēšanu.

Attiecība uz fibrotiskajām pārmaiņām krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā ķīmijterapijas kursa vidū, šajā grupā ir viens jauns gadījums. Šī gadījuma pacientam fibrotiskās pārmaiņas krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā tika konstatētas jau pirms ķīmijterapijas uzsākšanas un kuram šīs pārmaiņas bija saglabājušie bez progresijas, līdz ar to šis gadījums detalizētāk netiek izmeklēts. Pārējiem pacientiem, jau ar esošajām fibrotiskajām pārmaiņām plaušās, nebija jaunu izmaiņu krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumos.

Tālāk tiek analizēta pacientu grupa ar izmaiņām krūšu kurvja kompjutertomogrāfijā pēc ķīmijterapijas pabeigšanās.

Datu apkopojums šīs grupas pacientu izmaiņām plaušās krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā pēc ķīmijterapijas pabeigšanas tiek dots tabulā

8.4. Tabula

Izmaiņas KKKT pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanas

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	8	27,6
Fibrotiskās pārmaiņas	13	44,8
Nav izmaiņu	8	27,6
Kopā	29	100,0

Šajā grupā ir 8 pacienti ar MA ainu, no kuriem 2 bija MA izmaiņām vēl ķīmijterapiju uzsākot, 1-pacients ir letālā iznākuma pacients, 1 gadījums – pacients, kurai saglabājas MA aina, kas tika konstatēta vēl ķīmijterapijas laikā. Secināts, kā ar 4 jauniem gadījumi, kurus svarīgi izanalizēt un izvērtēt pacientu parametrus un potenciālus riskus. Gadījumi ir attēloti 8.5. tabulā.

8.5.tabula

Pacientu gadījumi ar MA

Nr	Dzimums	Vecums	Diagnoze un stadija	Saņemta ķīmijterapija	ECOG	Blakusslimības	Ārsta taktika attiecībā uz izmaiņām plaušās	Piezīmes
1	Vir	71	Ne-Hodžkina DLBŠL IIEBMX (CD20+)	6RCHOP	0	HOPS PAH 2.pak Glaukoma Vidēji smaga demence	<ul style="list-style-type: none"> A/b terapija Transbronhiālā biopsija, tika konstatēts: dizūzs alveolārs bojājums, pneimocīstu negatīvs Glik.t terapija ar <i>Tab. Methylprednisolonum</i> Skābekļa inhalācijas 	MP tika izarstēts Limfomas ārstēšanas rezultāts – pilnīgā remisija
2	Vir	75	Ne-Hodžkina folikulārā limfoma IVM+A	RCHOP	3	Hronisks vīrushepatīts C	<ul style="list-style-type: none"> Rituksimāba atcelšana RCHOP reducetas devas kurss Glikokosteroīdi 	Limfomas ārstēšanas rezultāts – pilnīgā remisija
3	Siev	74	Ne-Hodžkina, DLBŠL, IIEB (CD20+)	3R4CHOP	1/2	<i>Helicobacter Pylori</i> infekcija	<ul style="list-style-type: none"> Rituksimāba atcelšana <i>Tab. Methylprednisolonum</i> 32mg x1d 	MP tika izarstēts Limfomas ārstēšanas rezultāts –

								dalēja remisija
4.	Siev	62	Ne-Hodžkina, DL BŠIVAM- (CD20+)	8RCH OP	2	Nav minēts	Nav izsekota taktika, sakarā ar datu trūkumu	Limfomas ārstēšanas rezultāts – pilnīgā remisija

Pie augstāk minetas tabulas datiem vēl ir jāpiebilst kā nevinām no pacinietiem nebija izmaiņu asins ainas izmeklējumos uz ķīmijterapijas uzsākšanas laiku.

Anakizējot pacientu gadījumus pēc tabulas datiem, secinām, ka tikai vienas pacientam medikamentozā pulmonīta diagnoze. Tācīentam tika veikta transronhiālā biopsija, histoloģiski tika noteikts difūzā alveolārā bojājuma, kā arī tika pārbaudīta potenciālā vārbūtība uz pneomocīstu infekciju, kas bija negatīva.

Visos pacientu gadījumos tika veiktas korekcijas ķīmijterapijā, reducējot devas un pārtraucot medikamenta Rituksimaba saņemšanu. Tika nozīmēta ārstēšana ar glikokortikosteroīdiem, kam sekoja pozitīva dināmiķa ar ātra atveseļšanās. Vienam gadījumam nevar pilnvertīgi izsekot sakarā ar datu trūkumu.

Analizējot pacientu gadījumus ar izmaiņām krūšū kurvja kompjutertomogrāfijā ķīmijterapijas beigās, secinām, kā ir izteikti palielinājies pacientu skaits ar fibrotiskajām pārmaiņām un šajā grupā ir 13 pacinēti.

Jāņemverā, kā šajā pacientu grupā ir 2 pacientu gadījumi, kas tika apskatīti jau pacientu grupā, kuriem jau ķīmijterapiju uzsākot bija novērota MA aina, kas bija saglabājusies ķīmijterapijas kursa laikā un ķīmijterapijas kursa beigām bija konstatētas fibrotiskās pārmaiņas. Šajā grupā ir arī 5 pacinēti, kuriem bijaskonstatētas fibrotiskās pārmaiņas ķīmijterapijas vidū. Sakarā ar to, ir 6 jauni gadījumi, kurus būtiski izanalizēt, lai izprasdtu potenciālus riska faktorus uz medikamentozā pulmonīta attīstību pacientiem saņemot ķīmijterapiju ar Rituksimabu. Pacientu gadījumi ir apkopoti 8.6. tabulā.

8.6. Tabula

Pacientu gadījumu apkopojums

Nr	Dzimums	Vecums	Diagnoze un stadija	Saņemta ķīmijterapija	ECOG	Blakusslimības	Ārsta taktika attiecībā uz izmaiņām plaušās	Īpašas piezīmes
1.	Vir	48	Ne-Hodžkina limfoma	8R6CH OP	1	Prostata adenokarcinoma	Netika uzsākta tālāka izmeklēšana	Limfomas ārstēšanas

			IVA (testis rajonā, CD20+)				ana un ārstēšana	rezultāts daļēja reimsija
2.	Siev	29	Ne- Hodžkin a, DLBŠL, IID,X	8R6CH OP	1	Nav	Netika uzsākta tālāka izmeklēš ana un ārstēšana	Linfom as ārstēšana s rezultāts pilnīga reimsija
3.	Vir	30	Ne- Hodžkin a, Folikula rā limfoma	8R6CH OP	0	Nav	Netika uzsākta tālāka izmeklēš ana un ārstēšana	Linfom as ārstēšana s rezultāts pilnīga reimsija
4.	siev	67	Ne- Hodžkin a, DLBŠL, IVBE (CD20+)	8R6CH OP	3	Nav datu	Netika uzsākta tālāka izmeklēš ana un ārstēšana	Linfom as ārstēšana s rezultāts pilnīga reimsija
5.	vir	46	Ne- Hodžkin a, DLBŠL, IIB, (CD20+)	3R6CH OP	2	Nav datu	Netika uzsākta tālāka izmeklēš ana un ārstēšana	Linfom as ārstēšana s rezultāts pilnīga reimsija
6.	siev	71	Ne- Hodžkin a, DLBŠL, II3xea, (CD20+)	8R6CH OP	3	HSM IFK	Netika uzsākta tālāka izmeklēš ana un ārstēšana	Linfom as ārstēšana s rezultāts pilnīga reimsija

Atsekojot augstāk minētas tabukas datus, konstē, ka sievietēm un vīrieši ir vienlīdzīga tendence uz fibrotisko pārmaiņu attīstību ķīmijterapijas kursa beigās, taču sakā ar to ka nav datu par šo izmaiņu tālāku izmeklēšanu, nevar pilnvertīgi spriest par šo atradni.

Analizējot pacientu grupu, kuriem nebija iizmaiņu krūšu kurvja kompjutertomogrāfija ķīmijterapijas kursā beigās, tie ir 8 pacientu gadījumi, kas visi ir arī jauni e gadījumi unkur bija saņēmūši terapiju pēc 8RC6HOP shēmas.

Pacientu gadījumu analīze, kas bija saņēmūši ķīmijterapiju bez Rituksimaba izmantošanas

Šajā grupā ir 13 pacinetu gadījumi, kas bija saņēmūši sekojošos ķījterapijas kursus: CHOP, CHOEP, CVP, ABVD, ABVD+BEACOPP (kombinēta shēma)..

Zemāk seko pacinetu gadījumu analīze, analizējot pacietu izmaiņās krūšu kurvja kompjutertomogrāfijā ķīmijterapijas uzsākšanas laikā, visū un pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanas. Galvenais analīzes mērķis ir izprast doto ķījterapijas kursu ietekmi uz medikamentozā pneimonīta attīstību, izprast taktikas uz ta tālāko dignostiku, kā arī ārstēšanu. Analizēt riska faktorus pacientiem, izvertējot to parametrus kā vecums, dzimums, ECOG statuss, B simpotomu esamība, kā arī izmaiņas asins aina ķījterapiju uzsākot.

Pacinetu krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumu analīze pirm ķīmijterapijas uzsākšanas ir attēloti 8.7.tabulā

8.7.Tabula

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	2	15,4
Fibrotiskās pārmaiņas	0	0
Nav izmaiņu	11	84,6
Kopā	13	100,0

Pēc tabulas datiem ir redzams, ka diviem pacinetim jau uz ķīmijterapijas uzsākšanas laiku tika konstatēts ‘‘Matstikla aizenojums’’ krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā. Apsekojot šos gadījumus, pirmais gadījums pieder pacientam, kas ibija 59 gadus vecs vīrietis, ar diagnozi Klasiskā Hodžkina limfoma IIIEBM un kurai bija saņēmis 6ABVD ķījterapijas kursus. No pacienta blakusslimībām ir zināms, ka pacinetam ir KSS, PAH 2.pakāpes, jostas daļas deformējošā spondiloze. ECOG1, B simptomi nebija konstatēti. Uz ķījterapijas uzsākšanas laiku limfocitopēnija, ar Ly -0.4 (1.5-3.5 10x9/l). Apsekojot doto gadījumu, nevar izprast kas varētu būt pacineta potenciālais sākotnēju plaušu pārmaiņu iemesls. Ķīmijterapijas kursa laikā, sekojošos krūsū kurvja kompjuter tomogrāfijas MĀ aina vairāk netika konstatēta, visu turpmāko ķīmijterapijas kursa laiku pacinetam bija vērojamās fibrotiskās parmaiņas plaušas bez MA ainas, līdz ar to dota sākotnēja atradne arī ir apstrīdama. Papildus var piebilst, ka terapijas rezultātā pacinetām bija sasniegta slimības pilnā remisija.

Analizējot otro pacienta gadījumu, kas pieder pacineteisievietei, 70 gadus vecai, ar diagnozi zemas malignitats pakāpes B šūnu Ne-Hodžkina limfoma IV AM+, kas bija saņēmusi ārstēšanu pēc 6CHOP ķīmijterapijas shēmas. ECOG1, B simptomi, kā arī asins ainas pārmaiņas uz ķīmijterapijas uzsākšanas laiku nebija konstatēti, Pacientiei nav datu par blakus saslimšanām.

Attiecība uz MA ainu ķīmijterapijas kursa laikā, tas bija saglabājies visos sekojošajos krūsū kurva kompjutertomogrāfijas izmeklējumus, bez progresijas. Sakarā ar datu par pacientu blakusslimībām, pacientu sākotnējās izmaiņas krūsū kurva kompjutertomogrāfijas izmeklējumā ir grūtu izvērtēt.

Apsekojot abus gadījumus, secinām, ka abu pacientu sākotnējās izmaiņas kompjutertomogrāfija izmeklējumos ķīmijterapijas uzsākšanas laikā nevar izskadrot.

Analizējot pārējos pacientu gadījumus krūsū kurva kompjutertomogrāfijas izmeklējumos ķīmijterapijas uzsākšanas laikā, konstatē, ka nevienam pacientam nebija konstatētas fibrotiskās pārmaiņas, pārējiem pacientiem nebija nekādu izmaiņu.

Tālāk tik analizēta pacientu grupa pēc krūsū kurva kompjutertomogrāfijas izmeklējumos ķīmijterapijas laika, ka parādīti arī 8.7. tabulā.

8.8.tabula
Pacientu gadījumu analīze

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojumā	5	38,5
Fibrotiskās pārmaiņas	1	7,7
Nav izmaiņu	7	53,8
Kopā	13	100,0

Analizējot pacientu grupu ar MA ainu krūsū kurva kompjutertomogrāfijā ķīmijterapijas laikā, konstatē, ka šajā grupā ir 5 pacienti. Vert izreiz atzīmēt, ka šajā grupā ir viens pacients, kuram bija jau sākotnējās izmaiņas kompjutertomogrāfijās izmeklējumā ķīmijterapiju uzsākot un kuram šīs izmaiņas saglabājas visos krūsū kurva dotortomogrāfijas izmeklējumos bez progresijas. Šis gadījums tika analizēts iepriekš, pie pacientu ar krūsū kurva izmaiņas ķīmijterapijas uzsākšanas laikā.

Sakarā ar to, secinām, ka ir 4 jauni pacientu gadījumi, kuriem MA tik konstatēts ķīmijterapijas saņemšanas laikā. Šie gadījumi ir ļoti vērtīgi pētniecības darba ietvaros, sakarā ar to, tie tiek detalizēti analizēti, lai izprastu potenciālus riska faktorus uz plaušu pārmaiņu attīstību. Pacientu gadījumi tiek apkopoti 8.9 tabulā un izanalizēti atsevišķi, kā arī salīdzināti.

8.9.Tabula
Pacientu gadījumu analīze

Nr	Dzimums	Vecums	Diagnoze un stadija	Saņemta ķīmijterapija	EC OG	Blakusslimības	Ārsta taktika attiecībā uz izmaiņām plaušās	Īpašas piezīmes
1	vir	52	Ne-Hodžk	CHOP	0	HOPS		Pēc pirmā CHOP

			ina limfoma, DLBŠ L, IIIBS MX			Slodzes stenokardija IFK HSMIFK Labdabīga prostātas hiperplāzija	-A/b terapija ar Tab. Amoksiklavi 1g x 2dienā (5 dienu kurss), kā arī - Kortikosteroidu terapija ar T.Prednisolonum80mg -Riuksimaba atcelšana, talakas CHOP ar reducētajām devām.	pacienetam bija attīstījušas elpošanas nepietiekamības pazīmes, plasu kompjuter tomogrāfija – MA aina ar aidomām par hipersensitīvo pneimoniju vai citu atipiskās pneimonijas veidu. Letālā iznakuma gadījums, sakarā ar karcinomatozo intoksikāciju.
2	vīr	72	Ne-Hodžkina, Berkit a limfoma	6CHOEP	0	Labdabīga prostātas hiperplāzija	Taktikai un ārstēšanai bāvē iespējams izsekot	MA pēc 4CHOEP, aizdomas par MP radioloģiski
3	vīr	27	Hodžkina limfoma, IIIBX AS, nodulārā sklerozē	8BEACOPP	0	Nav	-Bleomicna atcelšana - T.Prednosoloni 80mg	Pēc 5BEACOPP M Ā aina KT, aizdomas par hipersensitīvo pulmonītu, Bleomicīna inducēto
4	vīr	40	Hodžkina limfoma nodul	2BEACOPP+ 2ABVD	0	Nav	Nevar izsekot, sakarā ar datu trūkumu	MA pēc 3 dienām kopš ķtk uzsākšanās

			ārā sklero ze, IIB					
--	--	--	-----------------------------	--	--	--	--	--

Atzīmējot pirmā pacienta gadījumu, vērt atzīmēt, ka šīs ir letālā iznākuma gadījums pacientam saņemot ķīmijterapiju, kura letalitātes iemesls bija kanceromātozā intoksikācija. Detalizētāk šis gadījums tika izklāstīts pie letālo gadījumu apraksta. Īsi atstāstot otra gadījumu, vērt atzīmēt, ka pacientam tika plānots saņemt ķīmijterapiju pēc 8RCHOP shēmas, tika uzsākta ārstēšana ar CHOP, kamēr nebija saņēmt apstiprinājums par Rituksimaba piešķiršanu. Pēc pirmā CHOP pacientam bija attīstījusās elpošanas nepietiekamības pazīmes, krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā tika konstatēta MA aina ar aidomām par hipersensitīvo pneimoniju vai citu atipiskās pneimonijas veidu. Pacientam tika uzsākta antibakteriālā terapija, kā arī kortikosteroīdu terapij. Ķīmijterapijas kursu bija plānots turpināt ar reducetām devām, Rituksimaba terapijas uzsākšana tika atlikta, ņemot vērā pacienta smagu vispārējo stāvokli. Vārts atzīmēt, kā tālākajai taktika attiecībā uz potenciālā hipersensitīva pneimonīta vai atipiskās pneimonijas pierādīšanu nebija iespējams izsekot, sakarā ar datu trūkumu, kas apgrūtina otra gadījuma pilnvertīgu izvērtēšanu.

Analizējot detalizētāk otro gadījumu, kur pacientam radioloģiski tika konstatētas aizdomas par medikamentozo pneimonītu, ārsta taktika un tālāk diagnostika šajā gadījuma nav parādītas, sakarā ar šo datu trūkumu. Savukart, krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumu ķīmijterapijas kursu nosledzot, šīs izmaiņas vairs netika konstatētas, izņemot fibrotiskās pārmaiņas plaušās. Sakarā ar ko, šo gadījumu grūti izvērtēt attiecībā uz CHOEP ķīmijterapijas kursa potenciāli izsaukto medikamentozo pneimonītu. Par šo pacientu vēl var piebilst, ka pacientam nebija izmaiņu asins ainā, kā arī B simptomu uz ķīmijterapijas uzsākšanas laiku, ārstēšanas rezultātā tika sasniegta pilnīga slimības remisija.

Analizējot detalizētāk trešo gadījumu, kur pacientam bija attīstījusies medikamentozais pulmonīts Bleomicīna inducets, lai gan diagnozes apstiprināšanai un papildus diagnostikai nebija iespējams izsekot, sakarā ar datu trūkumu par šo gadījumu. Savukart, ir zināms, ka pacientam uz kortikosteroīdu terapijas fona un Bleomicīna atcelšanās, stāvoklis bija ātri uzlabojies un uz ķīmijterapijas beigām krūšu kurvja kompjutertomogrāfijās izmeklējumā MA un HP aina nebija vairāk konstatēta, bija konstatētas tikai fibrotiskās plaušu pārmaiņas. Vērts atzīmēt, ka šim pacientam uz ķīmijterapijas uzsākšanas laiku bija konstatēta limfocitopēnija Ly 0.7 (1.5-3.5 $10^9/l$), B simptomu nebija konstatēts. Analizējot kopumā doto gadījumu, redzams ka Bleomicīns varētu būt potenciāls medikamentozā pulmonīta izraisītājs šajā gadījumā, kā arī redzams, ka glikokortikosteroīdu terapija spēja būtiski un ātri izarstēt pacientus no šīs patoloģijas.

Analizējot detalizētāk ceturto gadījumu, vērt uzreiz atzīmēt, kā šī gadījuma pacientam elpošanas nepietiekamības simptomātika bija attīstījusies jau 3 dienas kopš pirma ķīmijterapijas kursa saņemšanas, krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējuma tika konstatēta "Matstikla izēnojuma" aina. Pacientam tika uzsākta ārstēšana ar glikokortikosteroīdiem. Par tālāko pacienta diagnostikas un ārstēšanas taktikas izvēli datu nav. Lai gan ir zināms, ka krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā ķīmijterapijas kursu noslēdzot MA aina saglabajās. Vērts papildus piebilst, ka pacientam nebija izmaiņu asins ainā, B simptomu uz ķīmijterapijas uzsākšanas laiku.

Apkopojot visus augstāk izanalizētos gadījumus, konstatē, ka ķīmijterapija ar Bleomicīnu ir sastīta ar lielaku vārbūtību MP atīstībai, lai gan gadījumu skaits ir ļoti mazs lai attiecinātu šo

pieņēmumu uz lielaku populāciju. Secināts, ka glikokortikoīdu terapijas uzsākšana ir saistīta ar labu efektu medikamentozā pneimonīta ārstēšanai. Datu trūkums par pacientu simptomu attīstību, ka arī tālāko diagnostiku un ārstēšanu, būtiski apgrūtina datu analīzi.

Analizējot pacientu grupu ar fibrotiskajām pārmaiņām krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumos ķīmijterapijas uzsākšanas laikā, konstatē ka šajā grupā ir viens pacinets un šis konkrētrs gadījums pieder pacientam, kam bija MA izmaiņās krūšu kurvja kompjutertomogrāfija ķīmijterapijas uzsākšanas laikā, šis gadījums jau bija analizēts iepriekš un secināts, ka sakara ar nezināmo potenciālo sakotnēju plaušu izmaiņu iemeslu un turpmāko fibrotiskās pārmaiņu konstatēšanu krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā, šis gadījums netiek analizēts ka potenciālais MP gadījuma pacietā gadījums, taču ir vērtīgs pacietā plaušu pārmaiņu uz ķīmijterapijas fona izsekošanai. Pacientam ABVD ķīmijterapijas laikā nebija radusies plaušu pārmaiņu progresija, pārējos krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklejumos saglabājas fibrotiskās pārmaiņas.

Septiņiem pacinietiem ķīmijterapijas laikā nebija izmaiņu krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklejuos.

Tālāk tiek analizēta pacientu grupa pēc izmaiņām krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas uizmenklējumā ķīmijterapijas kursa pabeigšanās laikā. Daati iz apkopoti 8.10.tabulā.

8.10.Tabula

Izmaiņas plaušās pacinietiem krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas uizmenklējumā ķīmijterapijas kursa pabeigšanās laikā

	Biežums	Procentuālā vērtība
Matstikla aizēnojuma aina	3	23,1
Fibrotiskās pārmaiņas	6	46,2
Nav izmaiņu	4	30,8
Kopā	13	100,0

Apskatos tabulas datus, konstatē, ka ir 3 pacinetu gadījumi ar MA ainu dotājā grupā. Viens no kuriem ir letālā iznākuma gadījums, kuru nāves iemesls bija kanceromatozā intoksikācija, un šis gadījums jau tika analizēts iepriekš.

Otrais gadījums pieder pacietei, kas ir sievieta, kurai MA aina saglabajās vēl no krūšu kurvja kompjutertomografijas datiem ķīmijterapiju uzsākot, sakarā ar ko, šis gadījums detalizētāk tiek izanalizēts pie dotas pacinetu grupas. Vert tikai uzsvert, ka pacinetessakotnēju plaušu izmaiņu iemesl netika konstatēts, MA aina saglabajās visu ķīmijterapijas saņemšanas laiku, bez progresijas. Pacinete bija saņemusi ķīmijterapiju pēc shēmas 6CHOP.

Trešais gadījums pieder arī jau analizētajām pacinētām, kam izmaiņas plaušās tika konstatētas ķīmijterapijas kursa vidū, līdz ar to, šis gadījums tiek apskatīts pie tas konkrētas grupas. Pacientam bija attīstījies medikamentozā pulmonīta simptomatika jau 3 dienas kopš ķīmijterapijas kursa uzsākšanas pēc BEACOPP+ABVD shēmas. Pacietam tika uzsākta ārstēšana ar glikokortikosteroīdiem, lai gan ķīmijterapiju noslēdzot izmaiņas olaušās ar MA saglabajās.

Analizējot pacientu grupu, pēc izmaiņām krūšu kurvja kompjutertomogrāfijā pēc ķīmijterapijas kursa noslēgšanas, pamatā secinām, ka šajā grupā nav jaunu gadījumu ar MA aunu pēc krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējuma.

Apskatot gadījumus, attiecībā uz fibrotisko pārmaiņu konstatēšanu pacientiem ķīmijterapijas kursu noslēdzot, pēc tabulas datiem šajā grupā ir 6 pacienti, kuru veido 3 pacienti no iepriekš analizētajiem gadījumiem. Secinām, ka ir 3 jauni gadījumi. Sakara ar to, ka jaunu gadījumu ar MA aunu pēc kompjutertomogrāfijas nebija konstatēts, būtu vērts pievērs uzmanību šiem gadījumiem. Gadījumi tiek apkopoti 8.11.tabulā.

8.11tabula
Pacientu gadījumu analīze

N r	Dzimums	Vecums	Diagnoze un stadija	Saņemta ķīmijterapija	ECOG	Blakusslimības	Ārsta taktika attiecībā uz izmaiņām plaušās	Piezīmes
1	siev	69	Ne-Hodžkina folikulāras vai marginālās zonas limfoma, IIB	CVP	3	2.Tipa CD	Netika uzsākta tālāka izmeklēšana un ārstēšana	Vieglā neitropēnija uz ķtk uzsākšanas laiku
2	vīr	61	Ne-Hodžkina, folikulā limfoma IEAM1 M	CHOP	1	Nav datu	Netika uzsākta tālāka izmeklēšana un ārstēšana	
3	siev	65	Ne-Hodžkina, DLBŠL, IVB	CHOP	4	Nav datu	Netika uzsākta tālāka izmeklēšana un ārstēšana	Ly -1.1 (1.5-3.5 10x9/l)

Analizējot jaunus gadījumus, redzam, ka lielākoties tika izmantota ķīmijterapija pēc CHOP shēmas.

Vēlētos vairāk pievērst uzmanību pedējam pacineta gadījumam no dotas tabulas, saistība ar to, ka pacinetai fibrotisko izmaiņu konstatēšana plaušās ir diskutabla, jo kompjutertomogrāfijas izmeklējuma laikā pacinete neveic maksimāli dziļu ieelpu, saistība ar to ir hipoventilācija plaušās, kā rezultātā plaušu zīmējums ir sabiezēts. Šo gadījumu nevar izvērtēt attiecībā uz ķīmijterapijas izsauktajām pārmaiņām plaušu audos, taču šis gadījums ir svarīgs tādā kontekstā, ka pareizi veiktajām kompjutertomogrāfijas izmeklējumiem ir svarīga loma ticamu izmeklējuma rezultātu iegūšanai. Datu par iespējamajiem atkārtotajiem kompjutertomogrāfijas izmeklējumiem šī gadījuma pacinetai nebija iespējams iegūt.

Apskatos pacineta gadījumus, kam nebija izmaiņu plaušās ķīmijterapijas uzsākšanas laikā, vert piebilst, ka seit ir 2 pacineta gadījumi, kuri iepriekš tik apskatīti ar MP ainu un kurim MP tika izarstēts līdz ķīmijterapijas pabeigšanai. Sakara ar ko, šajā grupā ir tikai 2 pacineta, kas bija saņēmuši ķīmijterapiju ar ABVD+BEACOPP un CHOP, šie gadījumi netiek detalizēti analizēti.

Pacientu gadījumu analīze ar ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ ainu krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā

Pēc pacineta gadījumu analīzes var secināt, ka medikamentozais pulmonīts ir tiešām reta patoloģija pacientiem ar limfomas diagnozi.

Pētnieciskā darba ietvaros no 42 pacientu gadījumiem bija diagnosticēti tikai 2 gadījumi, lai gan izmaņas krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumos pēc ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ tipa tika konstatētas 11 pacientiem. Datu trūkums par pacientu gadījumiem neļauj pilnvertīgi izsekot to diagnostikas un ārstēšanas taktikām..

Pētījumos tiek norādīts, ka medikamentozais pulmonīts ir patoloģija ar potenciāli augstu letalitātes risku. Konkrētā pētījumā grupā šī sakarība netika vērota. Pētījuma grupā tika konstatēti trīs gadījumi ar letālo iznākumu, no kuriem medikamentozais pneimonīts nebija letālā iznākuma iemesls nevienā no gadījumiem. Par pacientu nāves iemesliem kļuva kanceromatozā intoksikācija un blakusslimību progresija.

Būtu vērt detalizētāk izpētīt pacientu gadījumus ar ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ ainu krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumos(KKKT). Visi gadījumi tiek attēloti 8.11. tabulā, minot svarīgākos pacientu parametrus, kā arī norādes par potenciālo izmaiņu plaušās tālāko diegnostiku un ārstēšanu. Gadījumi tiek arī analizēti tālāk diskusijas ietvaros.

8.11.tabula

Pacinetu gadījumi ar ‘‘Matstikla aizēnojuma ainu’’

N r	Dzimums	Vecums	Diagnoze	Sanemta Ķīmijterapijas shēma	Izmaiņas KKKT	Diagnostika/Ārstēšana	EC OG	Piezīmes
	vir	41	Ne-Hodžkina	RCHOP	MA ķtk beigās, pirms	Nav datu par tālāko	1	Letāla iznākuma gadījums,

			marginālas zonas limfoma, IIIA		tam fibrot.p.	izmeklēšanu un ārst.		kancerom. i ntoks. Pacinetam ir HOPS, Mirdzaritmija, Psoriaze, Krona slimība anamnēzē
2	vir	75	Ne-Hodžkina, folikulārā limfoma, IVM+ A	RCHOP	MA ktk beigās, pirms tam fibrot.p	Nav datu par tālāko izmek. un ārst. Ārst: -Bleomicīna atcelšana -Glik.t Ārst.rez:izvese ↓	3	Hronisks virūshepatīts C anamnēzē
3.	vir	40	Hodžkina limfoma, Nodulārā sklerozē, IIB	BEACOPP+ ABVD	Pacients kuram hipersensitīvs pneimonīts att.pēc 3 dinām kopš ktk uzsākšanās.	Nav datu par tālāko izmek. un ārst.	0	Nav blakusslimību
4.	vir	75	Ne-Hodžkina	RCHOP	MA ktk beigās, pirms nav pārmaiņu	-Rituksimaba atcelšana - glikokosteroīdi .	½	

			DLBŠ L, IIEB CD20+			Rezultāts:stāvo kļa uzlab. Diagnos taktika: nav datu		
5.	vir	27	Hodžki na limfom a, Nodulā rā skleroz e, III ₆ XAs ,MX	BEACOPP	MA ķtk laikā, pēc ķtk pab. – fibrot pārm. Izmaiņas pēc 5BEAC OPP	Diagnostika:N av datu Ārst: -Bleomicīna atcelšana -Glik.ti	0	Limfopēnij a uz ķtk sākumu: Ly- 0.7 10X9/l)
6.	siev	55	Ne- Hodžki na DLBŠ L, IIEBX E CD20+	RCHOP	MA ķtk laikā, sagl.arī pec ķtk pab. Izmaiņas pēc 5CHOP3 R	Diagnostika:N av datu Ārst: -Rituksimaba atc. -Glik.t	3	Parkinsona slimība anamnēzē
7.	Vir	52	Ne- Hodžki na DLBŠ L, IIEBS MX CD20+	CHOP	MA ķtk laikā, sagl.arī pec ķtk pab. Izmaiņas pēc 1CHOP	Diagnostika:N av datu Ārst: -Rituksimaba atc. -CVP kursa uzsakšana -Glik.t.	0	Letāla iznakuma gadījums, blakussl.pr ogr. Blaku-s: HOPS SSIFK HSMIFK

								Labd.prost. hip.
8.	siev	70	Ne- Hodžki na DLBŠ L kuņģī	RCHOP	MA ķtk laikā, pēc ķtk pab. – fibrot pārm.	Diagnostika:N av datu Ārst: -Rituksimaba atc. -Glikt.t. Rezultāts: stāv.uzlab. Izmaiņas pēc 2R4CHOP	1	
9.	vir	71	Ne- Hodžki na DLBŠ L kuņģī, ИЕВМХ	RCHOP	MA pēc ķtk pab.	Diagnostika: BAL: Pneimocistu neg., Histolog: Difūzs alveolārs bojājums Ārst: -Skab.t. -Glik.t. -A/n t. Rezultāts: stāv.uzlab.	0	Blaku-s: HOPS PAH 2.pak Glaukoma
1 0.	siev	62	Ne- Hodžki na	RCHOP	MA pēc ķtk pab	Par pac. Tālāku izm.un ārst.nav datu	2	Blaku-s: Nav datu

			DLBŠ L, IVAM-					
1 1.	vir	72	Ne- Hodžki na, Berkita limfom a	CHOEP	MA ķtk laikā, pēc ķtk pab. – fibrot pārm. Izm.pēc 4CHOEP	Par pac. Tālāku izm.un ārst.nav datu	0	Blaku-s: Prostātas adenomato zā hiperplāzija

Analizējot pacientu grupu ar "Matstikla aizēnojuma" ainu pēc krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumu datiem, konstatē, ka šajā grupā ir 11 pacienti, 8 no kuriem ir vīrieši un 3 sievietes.

9 pacientiem ir Ne-Hodžkina limfomas diagnoze un 2 ir Hodžkina limfomas diagnoze.

1 pacientam bija uzstādīta Hipersensitīva pneimonta diagnoze, vadoties pēc pacienta datiem.

7 pacienti saņēma terapiju ar RCHOP, 1-BEACOPP, 1-BEACOPP+ABVD, 1-CHOEP, 1-CHOP.

Īpaša uzmanība būtu jāpievērš 9. pacienta gadījumam, šis ar vienīgais gadījums, kad tika pierādīts medikamentozais pneimonīts (Rituksimaba inducēts), un šim gadījumam var skaidri var izsekot diagnostikas un ārstēšanas taktiku.

Gadījuma apraksts: Pacient vīr, 71 gads. Bija saņēmis ķīmijterapiju pēc 8R6CHOP shēmas, pēc mēneša pacientam bija attīstījies progresējošs elpas trūkums, drudzis. Pacients tika stacionāts uz slimnīcu, kurā tika veikta krūšu kurvju kompjutertomogrāfijas izmeklējums un tika konstatētas izmaiņas pēc "Matstikla aizēnojuma" ainas. Pacientam tika uzsākta antibakteriālā terapija ar Amoksicilīnu/Klavulānskābi un Ciprofloksacīnu. Neskatoties uz uzsākto antibakteriālo terapiju, iekaisuma rādītāji asinīs ainā pacientam bija bija pieauguši. Tālākai diagnostikai tika izvēlēta transbronhiālas biopsijas paņemšana. Biopsijas materiālā histoloģiski tika noteikts difūzs alveolars bojājums, pneimocīstu - negatīvs. Tika uzsākta terapija ar Sol. *Methylprednisolonum*, skābekļa inhalācijas. Uz dotas terapijas fona pacienta stāvoklis bija uzlabojies.

Analizējot šo gadījumu mēs varam skaidri izsekot ārst taktikai, tā diagnostikas uz ārstēšanas izvēlē šajā gadījumā. Tikanozīmēta empiriskā antibakteriālā terapija, potenciālas infekcijas izmeklēšana un izslāgšana. Plaušu biopsijas atbilde nav pamatojums diagnozei, taču ņemot vērā visas atradnes, kas ir arī izmaiņas krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā pēc "Matstikla aizēnojuma" ainas ir pamatojums šīs diagnozes pieņemšanai. Šajā gadījumā arī

redzams, ka glikokosteroīdu terapija medikamentozā pneimonītā ārstēšanā ir saistāma ar labu un ātru efektu.

Analizējot tālāk visu pacientu grupu ar "Matstikla aizēnojumu" kompjutertomogrāfijas izmeklējumos, konstatē, ka Hipesensitīvai pneimonīts tika konstatēts BEACOPP+ABVD ķīmijterapijas kursa laikā, difūzais alveolārais bojājums - RCHOP ķīmijterapija kursa lietošanas laikā. (kas ir iepriekš analizēts pacienta gadījums). Visi pacienti, par kuriem bija pieejami dati attiecība uz potenciālā medikamentozā pneimonīta ārstēšanu, bija saņēmuši terapiju ar glikokosteroīdiem, kā arī tika veiktas korekcijas ķīmijterapijas shēmās. Korekciju pamatā bija potenciāli toksiska ķīmijterapijas medikamenta lietošanas pārtraukšana, kas RCHOP shēmās bija medicaments Rituksimabs, BEACOPP+ABVD shēmas medicaments Bleomicīns. Arī pariesana uz reducētājām ķīmijterapijas kursa devām tika īstenota, pie BEACOPP+ABVD saņemtajām ķīmijterapiju pacinētā gadījumā.

Šajā grupā ir divi pacienti ar letālo iznākumu, lai gan to nāves iemesls nebija saistīts ar medikamentozo pneimonītu, redzam ka diviem pacientiem nāves iemesls ir kanceromatozā intoksikācija un vienam – blakusslimību progresija.

Lielāko gadījumu skaita pacientiem izmaiņas plaušu kompjutertomogrāfija pēc "matstikla aizēnojuma" tipa bija attīstījusies pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanās, kas bija 8 pacientu gadījumi. Iespējams, ar to var skaidrot tālāko datu trūkumu par pacientu gadījumiem.

Trīs pacientiem "matstikla aizēnojuma" aina krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā tika konstatēta ķīmijterapijas kursā laikā. Šeit vērt atzīmēt 2. pacineta gadījumu no augstas minetas tabulas datiem, kur pacinam hipesensitīvai pneimonīts bija attīstījusies 3 dienas kopš ķīmijterapijas kursa uzsākšanās, pacients bija uzsācis saņemt terapiju pēc BEACOPP+ABVD shēmas.

Vērt atzīmēt, kā šajā pacientu grupā ir 3 pacienti ar HOPS diagnozi. Abiem pacientu gadījumi ar letālo iznākumu bija HOPS anamnēzē, kā arī pacientām, kam bija diagnosticēts difūzs alveolārs bojājums. Vērt atzīmēt, ka sākotnējās izmaiņas plaušās, bija vienam letāla iznākuma pacientām. Pētījumos tiek minēts, ka HOPS ir saistīts ar lielāko medikamentozā pulmonīta attīstības risku. Konkrētā pētījumā mēs secinām, ka HOPS var predisponēt uz medikamentozo pulmonīta attīstības biežumu, kā arī uz lielāko letalitātes risku, bet tas nav potenciālais riska faktors.

Blakusslimības, īpaši tas, kuras skar elpošanas sistēmu, vai arī ja pacientām ir jau esošās izmaiņas plaušās, potenciāli palielinā risku medikamentozā pneimonīta attīstībai pēc vairāku pētījumu datiem. Arī reimatoloģiskās saslimšanās, kā reimatoīdais artrīts, vaskulīti, iekaisīgās salimšanas (Krona slimība, Čūlainais kolīts), tiek uzskatītas par potenciālu faktoru medikamentozā pulmonīta attīstībai. Pētījumā grupā pacientiem nebija konstatēti gadījumi ar kādam citām elpošanas sistēmas salimšanām, izņemot HOPS. Runājot par citām blakussaslimšanām pētījumā grupā, vērt atzīmēt, ka pacientam ar letālo iznākumu bija Krona slimība, kā arī psoriāze anamnēzē, lai gan datu trūkuma dēļ, nevar izvērtēt, vai pacientām bija medikamentozais pneimonīts.

Vērt piebilst, ka visiem faktoriem, kas spēj ietekmēt pacienta imunoloģisku funkciju ir potenciālā spēja kļūt par medikamentozā pulmonīta riska faktoru. Būtisku lomu medikamentozā pulmonīta attīstībā ir katra pacienta individuālajai hipersensitīvai, sakarā ar ko, ķīmijterapijas ietekmē ir neprognozējama. Pēc pētījuma datiem, diviem pacientiem bija attīstījusies elpošanās nepietiekamības simptomātikajau ar izmaiņām krūšu kurvja kompjutertomogrāfijā pēc "Matstikla aizēnojuma" jau pēc pirmā ķīmijterapijas saņemšanas kursa. Ņemot vērā šo gadījumus,

būtu pamats uzskatīt kā individuāla hipersensivitāte spēlē būtisku lomu uz medikamentozā pulmonīta attīstību.

Pētījumā ietvaros, tika plānots apskatīt arī smeķēšanas ietekmi uz medikamentozā pulmonīta attīstību, taču datu neesamība šīm parametriem, neļāva realizēt šo ieceri.

Literatūra, kā arī pētījumos tiek minēts, kā vairākiem medikamentiem ir potenciālā spēja uz medikamentozā pulmonīta attīstību. Starp šiem medikamentiem ir arī tādi, ko pacients var lietot ikdiena, ka: nesperiodie pretiekaisuma līdzekļi (Aspirīns), antiaritmiskās zāles (Amiodarons), antibiotikas un citas. Visās šīs vielas iedarbojas toksiski arī uz plaušu audiem, sakarā ar ko, tiek uzskatīti par potenciālajiem medikamentozā pulmonīta riska faktoriem. Pie tā būtu jāpiebilst, ka pacients vienlaicīgi var lietot vairākus potenciāli toksiskus medikamentus, kā arī saņemt ķīmijterapiju tajā pašā laikā, sakarā ar ko, jāņem vērā šo vielu summārais toksiskuma efekts, kas var palielināt risku medikamentozā pulmonīta attīstībai. Pie aizdomām par medikamentozo pulmonītu, ir būtiski izvērtēt visus medikamentus, kurus pacients saņem, lai izslēgtu potenciāli toksiska medikamenta lietošanu. Pētījuma pacientu grupai tika plānot analizēt ikdienā lietojamo medikamentozo terapiju, taču šī parametra datu trūkuma dēļ, to nebija iespējams realizēt.

Attiecība uz pētījuma vecuma un dzimuma izvērtēšana, ka potenciālā riska faktora medikamentozā pulmonīta attīstībai, konstatē, kā dotajā pētījumā lielāka prevalence uz šīs patoloģijas attīstību ir vīriešu dzimumam, kas ir 8 gadījumos no pacientu grupas, kuriem tika konstatētas "Matstikla aizēnoju aina" pēc krūšu kurvja kompjutertomogrāfija sismeklējuma). Vidējais pacientu vecums šajā grupā ir 58,2 gadi, statistiski tika konstatēts, ka asociācijas starp pacientu vecumu, dzimumu un slimības attīstību nepastāv.

B simptomu statuss tika konstatēts 4 pacientiem no šīs grupas, svarīgi ka šīs parametrs tika konstatēts 1 pacientam ar letālo iznākumu, un pacientam, ar diagnosticētu difūzo alveolāro bojājumu. Statistiski tika pierādīts, ka nepastāv asociāciju starp B simptomu status un izmaiņām plaušās krūšu kurvja kompjuter tomogrāfijas izmeklējumā.

Analizējot ECOG status, tika statistiski pierādīts, ka tas nav potenciālas riska factors medikamentozā pulmonīta attīstībai, lai gan pētījumos ir konstatēts, ka ECOG>1 palielinā risku medikamentozā pulmonīta attīstībai.

Apkopojot sadaļu par riska faktoriem uz medikamentozā pneimonta attīstību, jākonstatē, ka nav neviena konkrēta riska faktora šīs patoloģijas attīstībai. Svarīgi izvērtēt rūpīgi katru pacienta gadījumu un sekot ta veselības stāvoklim ķīmijterapijas saņemšanas laikā.

Medikamentozā pulmonīta diagnostikas izvērtēšana

Medikamentozā pulmonīta diagnostika ir grūts uzdevums ārstām jo nepastāv nekādu specifisku atradņu šai diagnozei.

Nespecifiskā elpošanas mazspējas simptomātika, kā: progresējošais elpas trūkums, neproduktīvs klepus, drudzis, ir raksturīgas vairākām patoloģijām. Bieži pacientiem nav nekādu simptomu. Svarīgi izvērtēt katru pacienta gadījumu individuāli un veikt diferenciāldiagnostiku.

Pacientiem ar progresējošo elpošanas mazspējas simptomātiku sākumā ir būtiski aizslēgt akūtos stāvokļus, kuri var izpausties ar līdzīgu simptomātiku, piemēram, kā PATE, plaušu tūska. Arī pacientiem ar sirds nepietiekamību šie simptomi ir raksturīgi, sakarā ar ko, nepieciešama rūpīga pacienta izmeklēšana.

Izslēdzot potenciālos akūtos stāvokļus, ka nākamais solis būtu izslēgt potenciālā infekciozā procesa vārbūtību. Pacienti, kuri saņem ķījterapiju uz imūnsupresijas fona, ir tieši pakļauti infekciozajiem aģentiem, arī atipisko infekciju formas.

Lai izslēgtu infekcijas komponentu, pacinietam būtiski izvērtēt iekaisīgo rādītāju marķierus asins ainā . Pie paaugstinātājām iekaisīgo rādītāju vērtībām ir apsverama empiriskas antibakteriālās terapijas uzsākšana un infekciozā aģenta identificēšana.

Ir būtiski veikt diagnostiku uz *Pneumocystis jirovecii* infekciju, kas ir bieži satopāma infekcijas pacinietiem ar imūnsupresiju u ir saistīta ar potenciālo letalitātes risku. Diagnostikai var tikt izmantots krēpu analīzes paraugs, bronhoskopijas laikā paņemtais bronhoalveolārās lavāžas šķidrums, plaušu biopsijas materiāls. Doti izmeklējumi ļauj izslēgt ne tikai *Pneumocystis jirovecii* infekciju, bet arī citu iespējamo infekcijas izraisītāju.

Ja tomēr infekcija tiek izslēgta, vai antibakteriālā terapija ir nesekmīga, augstas izšķirtspējas kompjutertomogrāfijai ir priekšroka par rantgenogrāfiju plaušu stāvoklā izvērtēšanai.

Šeit būtu jāpiemin, ka krūšu kurvja kompjutertomogrāfija nedod pamatojumu diagnozes noteikšanai. Dažas nespecifiskās pazīmes, biežāka no kurām ir ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ aina, var norādīt par potenciālo medikamentozo pneimonītu. Taču jāņem vērā, ka dota atradne ir raksturīga lielām daudzumam citām patoloģijām, starp kurām ir iespējama arī kādu citu onkoloģisku procesu vārbūtība, vai kādas intersticiālas plaušu slimības esamība.

Grūtāk ir izvērtēt izmaiņas pacinietiem ar jau esošo plaušu slimību, ka pacinietiem ar HOPS diagnozi, kuriem ir iespējamās emfizematozās un fibrotiskās pārmaiņas pirms ķījterapijas kursa uzsākšanas.

Pētījuma darbā bija jkonstatēti 4 gadījumi ar izmaiņām plaušās pēc ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ ainas pirms ķīmijterapijas kursa uzsākšanas, būtiski kā trim pacinietiem šādas izmaiņas bija saglabājušās visos turpmākajos kompjutertomogrāfijas izmeklējumos, bez progresijas. Viernai pacinietiem no izmaiņas pēc ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ tipa turpmākajos kompjutertomogrāfijas izmeklējumos netika konstatēta, sakarā ar ko, sākotnēja atradne ir apšaubāma un šis gadījums netika tālāk analizēts. Sakarā ar datu trūkumu par pacinetu blakussaslimšanām, dotas pārmaiņas krūšu kurvja kompjutertomogrāfija uz ķīmijterapijas uzsākšanas laiku palika neskaidras. Nevienam no šiem pacinietiem nebija medikamentozais pneimonītstieši ķījterapijas saņemšanas laikā, kā arī nevien no šiem pacinietiem nav pacinetu ar letālu iznākumu . Taču šī ir pārāk maza grupa, lai secinātu, ka sākotnējās izmaiņas plaušās tomēr nav saistāmas ar lielāku risku medikamentozā pneimonīta attīstībai.

Radiologiskas izmeklēšanā, izmantojot kompjutertomogrāfijas metodi, būtiski lai pacinets varētu izpildīt pareizi šo izmeklējumu, jo nepareizas tehnikas rezultāta var iegūt nepareizus rezultātus, arī ir ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ainu. Tas nedod iemeslu atšaubīt katru kompjutertomogrāfijas izmeklējuma atbildi, taču būtu jāņem vērā šādu vārbūtību. Pētījumā grupa tiek analizēts viens šāds gadījums, kā arī min ēts pie ‘‘Medikamentozā pulmonīta diagnostikas’’ sadaļās.

Plaušu biosija medikamentozā pulmonīta diagnostikā nav ievēlēs metode diagnozes noteikšanai. Medikamentozajām pulmonītām ir raksturīgi vairāki histopatoloģiskie varianti, pie kuriem pieder: hipersensitīvs pneimonīts, nespecifiskā intersticiālā pneimonija, eozinofīla pneimonija. Jāņem vērā kā šīs atradnes ir iespējama vairāku citu patoloģiju iemesls, kā: reimatoloģiskās saslimšanās, ARDS, sarkoideze, adenokarcinoma in situ. Lai gan vert atzīmēt ka biopsijas veikšana tiek reti izmantotā.

Vienam pacinietam no pētījuma grupas tika diagnosticēts hipersensitīvais pneimonīts un vienam pacientam histoloģiski tika konstatēts difūzs alveolārais bojājums. Pacinets ar DAB

bija saņēmis ārstēšanu ar glikokosteroīdiem, skābekļa inhalācijas, kam bijavērojama pozitīva dinamika. Datu trūkuma dēļ šos gadījumus nebija iespējams izanalizēt pilnvērtīgi.

Plaušu funkcionālie testi, kā spirometrija vai izelpas tests, ļauj izvērtēt stāvokļa smagumu, nedodot diagnostisku pamatojumu.

Apkopojot datus par diagnostiku, secinām, ka medikamentozā pulmonīta diagnostika ir sarežģīts uzdevums ārstām, specifisku atradņu neesamība nevienā no izmeklējumiem, padara to par izslēgšanas diagnozi. Pacientam var arī nebūt elpošanas mazspējas simptomu un patoloģiska procesa izmaiņas var tik vērotas tikai krūšu kurvja kompjuterotomogrāfijas laikā. Svarīgi izvērtēt visu medikamentozo terapiju, ko saņem pacients, kā arī pacineta blakusslimības. Svarīgi izslēgt infekcijas pievienošanās.

Par medikamentozo pulmonītu būtu jāaizdomājas katram ķīmijterapiju saņemušajam pacientam, kuram attīstās elpošanas mazspēja simptomātika un/vai ir izmaiņas krūšu kurvja kompjuterotomogrāfijā.

Medikamentozā pulmonīta ārstēšanas taktikas izvērtēšana

Medikamentozais pulmonīts labi padodas glikokosteroīdu terapijai. Glikokosteroīdu terapijas deva variē no medikamentozā pulmonīta smaguma pakāpes. Uzsākot terapiju, jāseko pacineta stāvoklim, pie stāvokļa labošanas devu var mazināt, lai gan terapija ir ilgstoša un var ilgt 6 mēnešus, kā arī ilgāk. Skābekļa terapija arī var tik izmantotā, pie smagiem gadījumiem traheostomija vai intubācija arī ir apsvēramas.

Svarīga potenciāli toksiska medikamenta lietošanas pārtraukšana. Vērt pieminēt ka ar paaugstināt toksicitāti un spēju medikamentozā pulmonīta attīstībai ir saistāmi šādi ķīmijterapijas vielas, kā: Bleomicīns, Cilofosfamīds, Rituksimabs. Atsveramas ir arī potenciālo augstā riska ķīmijterapijas aģentu aizvietošana vai, piemēram ar augstā riska Bleomicīna toksicitāti, var tik izmantots ķīmijterapija kurss bez šī medikamenta, kā ķīmijterapijas kurss MOPP (Mehloretamīns, Vinkristīns, Prokarbazīns, Prednizolons).

Devas korekcija arī ir saistīta ar preventīvajiem pasākumiem, jo ķīmijterapijas preparātu augstu devu lietošana ir saistīta ar augstu risku medikamentozā preneimonīta attīstībai.

Lai gan devas korekcija ir diskutabls, jo petījumos tiek norādīts, kā arī zemas devas var veicināt hipersensivitāti un to nevar prognozēt. Jāņem vērā ka arī noteikta deva ir nepieciešama, lai nodrošināšanu ārstniecisko efektu.

Pie aizdomām par medikamentozo pulmonītu, ir būtiski izvērtēt visus medikamentus, kurus pacinets saņem, lai pārtrauktu vai aizvietotu potenciāli toksiska medikamenta lietošanu. Jāņem vērā toksisku vielu kumulatīvais efekts.

Pētniecības darba hipotēzas izvērtēšana

Par galveno darba hipotēzi tika pieņemts, ka ķīmijterapija saņemšana ar monoklonālo antivielu Rituksimabu ir saistīta ar lielāku risku medikamentozā pulmonīta attīstībai, nekā lietojot bez ta.

Parbaudot šo hipotēzi, izmantojot Pīrsona testus, tika konstatēts, ka šādas asociācijas konkrētajā pētījuma nepastāv un hipotēze tika noraidīta, $p=0,415$, pacientu grupai, kurai izmaiņas krūšu kurvja kompjutertomogrāfija bija konstatētas ķījterapijas kursa vidū, un $p=0,949$, pacientu grupai, kurai izmaiņas krūšu kurvja kompjutertomogrāfija bija konstatētas ķījterapijas kursu noslēdzot.

Neskatoties uz to, ka pētījumos ir konstatēta pretējs pieņēmums, ka Rituksimabam ir lielā ietekmē uz medikamentozā pulmonīta attīstību, būtu jāņem vērā ka pētījuma grupa bija mazs pacientu skaits, grupu veidoja 29 pacienti, sakara ar ko, iespējams šajā grupā šī asociācija arī varētu nepastāvēt.

Parbaudīt statistiskās sakarības starp citiem ķījterapijas kursiem, kas tika pieminēti pētnieciskā darba ietvaros (CHOP, CHOEP, BEAACOPP, ABVD, BEACOPP+ABVD) un krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas uizmaiņām, tika iegūts $p=0,415$, pacientu grupai, kurai izmaiņas krūšu kurvja kompjutertomogrāfija bija konstatētas ķījterapijas kursa vidū, un $p=0,949$, pacientu grupai, kurai izmaiņas krūšu kurvja kompjutertomogrāfija bija konstatētas ķījterapijas kursu noslēdzot. Konstatējasm, ka šīs asociācijas nepastāv un arī šī hipotēze tiek noraidīta. Vert atzīmēt, ka šī grupa bija 13 pacienti, iespējams arī šajā grupā šī asociācija arī varētu nepastāvēt dēļ ta. Vērt atzīmēt, ka bijam iegūvuši vienādas p vērtībās, attiecībā uz ķījterapijas izmantošanu ar Rituksimabu un citiem ķījterapijas medikamentiem, saistībā ar izmaiņām krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklejumos ķīmijterapijas kursa vidū un pēc.

No iegūtājiem rezultātiem secinam, kā ķīmijterapija, izmantojot medikamnetu Rituksimabu nav saistīta ar lielāko vārbūtību medikamnetozā pulmonīta attīstībai konkrētajā pētījumā grupā. Arī citu ķījterapijas kursu izmantošanas (CHOP, CHOEP, BEAACOPP, ABVD, BEACOPP+ABVD), nav saistīta merdikamnetozā pulmonīta lielāku attīstības vārbūtību konkrētajā pētījumā grupā.

Balstotie s uz iegūtājiem rezultātiem, nevar apgalvot, kā ķīmijterapija ir drošā uz medikamentozā pulmonīta attīstību, svarīgi ņemt vērā un izvērtēt katra pacineta gadījumu individuāli, sekot pacineta jaunu simptomu attīstībai, izmaiņām izmeklejumos un pielagot terapiju atbilstoši pacientām.

9. SECINĀJUMI

- Medikamentoza pulmonīts ir reta patoloģija pacietiem ar limfomas diagnozi. Pētnieciskā darba ietvaros no 42 pacientu gadījumiem, ar medikamentozo pneimonītu tika diagnosticēti 2 (0,84%) gadījumi, lai gan izmaiņas krūšu kurvja kompjutertomogrāfija pēc ‘‘Matstikla aizēnojuma’’ ainas tika konstatētas 11 pacietiem (4,6%).
Datu trūkums par pacientu gadījumiem neļauj pilnvērtīgi veikt analīzi un attiecināt doto statistiku uz visu limfomas pacientupopulāciju.
- Analizētajiem PSKUS pacietiem ar limfomu monoklonālās antivielas Rituksiba pievienošana ķīmijterapijai nav saistīta ar lielāku risku uz medikamentozā pulmonīta attīstību. Medikamentozā pulmonīta asociētu izmaiņu biežums krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumos statistiski ticami neatšķiras starp grupām gan ķīmijterapijas saņemšanas laikā ($p=0,415$), gan pēc ķīmijterapijas pabeigšanas ($p=0,949$).
- Pētījuma pacietiem netika atrasta statistiski ticama medikamentozā pneimonīta attīstības riska korelācija ar šādiem klīniskiem faktoriem: pacietā vecums, dzimums, ECOG statuss, izmaiņas asins ainā un B simptomu esamība uz ķīmijterapijas uzsākšanas brīdi. Ķīmijterapijas izraisīta medikamentozā pulmonīta attīstība paliek visai neprognozējama.
- Analizēto pacientu grupā 3 pacietī bija miruši, bet medikamentoza pneimonīts nevienam nav bijis nāves cēlonis.
- Medikamentozs pulmonīts ir izslēgšanas diagnoze. Specifiskās atradnes trūkums diagnostiskajās metodēs padara medikamentozā pulmonīta diagnozi par izaicinājumu ārstam.

Šo diagnozi būtu jāapsver katram pacientam, kas saņem ķīmijterapiju un kuram attīstās elpošanas nepietiekamības simptomātika un/vai ir konstatētas izmaiņas krūšu kurvja kompjutertomogrāfijas izmeklējumā. Būtiska iz sākotnēja infekcijas izslēgšana.

- Glikokortikosteroīdu izmantošana medikamentoza pulmonīta ārstēšanai ir saistīta ar labu ārstniecības efektu un relatīvi ātru atveseļošanos.
- Pētījuma rezultātus jāuztver kritiski, ņemot vērā nelielu analizēto pacientu skaitu salīdzinoši retas plaušu toksicitātes izvērtēšanā. Ir nepieciešama pētniecības turpināšana ar lielāku pacientu skaitu un pilnvērtīgiem pacientu klīniskiem un radioloģiskiem datiem.

10. IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI

1. J.K. Aronson MA, DPhil, MBChB, FRCP, HonFBPhS, HonFFPM. 2016. Meyler's Side Effects of Drugs, Elsevier 2016, Vinca alkaloids, 419-428
2. <https://appliedradiology.com/articles/deciphering-drug-induced-interstitial-lung-disease-a-mechanistic-approach>
Beth A. Ripley MD, PhD; Tatiana Kelil MD; Ritu R. Gill MD, MPH
3. Buchler T, Bomanji J, Lee SM. (2007). FDG-PET in bleomycin-induced pneumonitis following ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease--a useful tool for monitoring pulmonary toxicity and disease activity. *Haematologica*.;92(11):e120-1.
4. <https://ru.scribd.com/document/36584903/HRCT-Protocols>
Baskaran Sundaram, MD, Amer R. Chughtai, MD, and Ella A. Kazerooni, MD, MS
5. <https://emedicine.medscape.com/article/201886-overview>,
Bradley W Lash, MD Attending Physician, Lehigh Valley Cancer Institute
6. <https://emedicine.medscape.com/article/201886-overview>
Bradley W Lash, MD Attending Physician, Lehigh Valley Cancer Institute

7. <https://appliedradiology.com/articles/deciphering-drug-induced-interstitial-lung-disease-a-mechanistic-approach> By Beth A. Ripley MD, PhD; Tatiana Kelil MD; Ritu R. Gill MD, MPH.
8. Giselle Salmasi, Michael Li, Vithika Sivabalasundaram, Tony Panzarella, Richard Tsang, Vishal Kukreti. , Published online: 30 Oct 2014. Incidence of pneumonitis in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemoimmunotherapy with rituximab. *Journal Leukemia & Lymphoma* ,volume 56, 2015 - Issue 6, Pages 1659-1664 .
9. John Goodlad, Eduardo Calonje. *McKee's Pathology of the Skin* , Elsevier. Cutaneous lymphoproliferative diseases and related disorders ., Chapter 29, 1403-1519.e45
10. Andreas V. Hadjinicolaou Muhammad K. Nisar Helen Parfrey Edwin R. Chilvers Andrew J. K. Östör. 2012. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Journal Rheumatology*, Volume 51, Issue 4, April 2012, Pages 653–662, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker290>
11. Israël-Biet D, Cadranel J.(Published online 1996) Physiopathologic mechanisms of drug-induced lung diseases in man. *Rev Mal Respir.*13(2):127-32.
12. M. Infante, R. F. Lutman, S. Imparato, M. Di Rocco, G. L. Ceresoli, V. Torri, E. Morengi, F. Minuti, S. Cavuto, E. Bottoni, F. Inzirillo, U. Cariboni, V. Errico, M. A. Incarbone, G. Ferraroli, G. Brambilla, M. Alloisio, G. Ravasi. 2009. Differential diagnosis and management of focal ground-glass opacities. *European Respiratory Journal* 2009 33: 821-827; DOI: 10.1183/09031936.00047908
13. *The Pathologic Basis for the Classification of Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma* Elaine S. Jaffe, Stefania Pittaluga, John Anastasi. *Hematology: Basic Principles and Practice*, Elsevier, 2018, ,Chapter 73, 1187-1203
14. Jeffrey P. Kanne, Donald R. Yandow and Christopher A. Meyer. 2012. *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia: High-Resolution CT Findings in Patients With and Without HIV. *Infection. American Journal of Roentgenology.* 2012;198: W555-W561. 10.2214/AJR.11.7329
15. Jean M. Torrissi , Lawrence H. Schwartz, Marc J. Gollub, Michelle S. Ginsberg, George J. Bosl, Hedvig Hricak. Published Online: Jan 2011. CT Findings of Chemotherapy-induced Toxicity: What Radiologists Need to Know about the Clinical and Radiologic Manifestations of Chemotherapy Toxicity. *HomeRadiology* Vol. 258, No. 1://doi.org/10.1148/radiol.10092129

16. Jian-Wei Gao, Stefania Rizzo, Li-Hong Ma, Xiang-Yu Qiu, Arne Warth, Nobuhiko Seki, Mizue Hasegawa, Jia-Wei Zou, Qian Li, Marco Femia, Tang-Feng Lv, Yong Song. (2017). Pulmonary ground-glass opacity: computed tomography features, histopathology and molecular pathology. *Transl Lung Cancer Res.*; 6(1): 68–75. doi: 10.21037/tlcr.2017.01.02
17. Kyu-Hyoung Lim, Ho-Il Yoon, Young Ae Kang, Keun-Wook Lee, Jee Hyun Kim, Soo-Mee Bang, Jae Ho Lee, Choon-Taek Lee, and Jong Seok Lee. (Published online 2010) Severe Pulmonary Adverse Effects in Lymphoma Patients Treated with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) Regimen Plus Rituximab. *Korean J Intern Med.* ; 25(1): 86–92. doi: 10.3904/kjim.2010.25.1.86
18. Kyung-Do Ki, Jong-Min Lee, Seon-Kyung Lee, Seo-Yun Tong, Chu-Yeop Huh, Jung-Kyu Ryu, and Kyo-Young Kim. (Published online 2010 Jan). Pulmonary Toxicity after a Quick Course of Combinatorial Vincristine, Bleomycin, and Cisplatin Neoadjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer. *J Korean Med Sci.* 2010 Feb; 25(2): 240–244. doi: 10.3346/jkms.2010.25.2.240
19. Kwang Min Kim, Ho-Cheol Kim, Kyung-Nyeo Jeon, Hoon-Gu Kim, Jung Hun Kang, Jong Ryeal Hahm, Gyeong-Won Lee. Published online 2008 Feb 20. Rituximab-CHOP Induced Interstitial Pneumonitis in Patients with Disseminated Extranodal Marginal Zone B Cell Lymphoma. *Yonsei Med J.* 2008 Feb 29; 49(1): 155–158. doi: 10.3349/ymj.2008.49.1.155
20. H. Lioté, F. Lioté, B. Séroussi, C. Mayaud, J. Cadranel. 2010. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *European Respiratory Journal* 2010 35: 681-687; DOI: 10.1183/09031936.00080209
21. Marco Mazzotta, Raffaele Giusti, Daniela Iacono, Salvatore Lauro, and Paolo Marchetti. (Published online 2016) Pulmonary Fibrosis after Pegylated Liposomal Doxorubicin in Elderly Patient with Cutaneous Angiosarcoma. *Case Reports in Oncological, Medicine Article ID 8034832*
22. Matiuallah Naqibullah, Saher B. Shaker, Karen S. Bach Elisabeth Bendstrup (Published online 2015 May 21). Rituximab-induced interstitial lung disease: five case reports. *Eur Clin Respir J.* 2015; 2: 10.3402/ecrj.v2.27178. doi: 10.3402/ecrj.v2.27178
23. Myungsoo Kim, MD, Jihae Lee, MD, Boram Ha, MD, Rena Lee, MD, Kyung-Ja Lee, MD, Hyun Suk Suh, MD. (2011) Factors predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology Journal*; 29(3): 181-190 <https://www.e-roj.org/journal/view.php?number=6>

24. M. Shahzadi , J. Chiu , A.Z. Rasheed , L.N. Gerolemou ,(2018) Chemotherapy-Induced Pneumonitis in a Patient with Hodgkin’s Lymphoma. *American Journal of Respiratory and Critical Care. Medicine*;197:A6607
25. Ngan HY, Liang RH, Lam WK, Chan TK. (1993) Pulmonary toxicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with bleomycin-containing combination chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.*;32(5):407-9.
26. Se Yoon Park Mi Young Kim Won Jin Choi Dok Hyun Yoon Sang-Oh Lee Sang-Ho ChoiYang Soo Kim Cheolwon Suh Jun Hee Woo Sung-Han Kim.(2016) *Pneumocystis pneumonia versus rituximab-induced interstitial lung disease in lymphoma patients receiving rituximab-containing chemotherapy. Medical Mycology*, Volume 55, Issue 4, June 2017, Pages 349–357
27. <https://emedicine.medscape.com/article/2500022-overview>
Priyank P Patel, MD Hematology/Oncology Fellow, Roswell Park Cancer Institute, University
28. Robert Marcus, Kevin Imrie, Andrew Belch, David Cunningham, Eduardo Flores, John Catalan, Philippe SolalCeligny, Fritz Offner, Jan Walewski, João Raposo, Andrew Jack and Paul Smith.2015. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma
Blood 2005 105:1417-1423; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-08-3175>
29. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC.2000. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics*. 2000 Sep-Oct;20(5):1245-59.
30. Ronald P Taylor, Margaret A Lindorfer (2007) Drug Insight: the mechanism of action of rituximab in autoimmune disease—the immune complex decoy hypothesis. *Nature Clinical Practice Rheumatology* volume3, pages86–95
31. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, Wenger M, Maloney DG..Epub 2017 Oct 5. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther*. 2017 Oct;34(10):2232-2273. doi: 10.1007/s12325-017-0612-x.
32. Samantha J. Ellis, Joanne R. Cleverley and Nestor L. Müller.2000. Drug-Induced Lung Disease High-Resolution CT Findings. *American Journal of Roentgenology*, Volume 175, Number 4, 1019-1024. 10.2214/ajr.175.4.1751019
33. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review

- Sarah Skeoch, Nicholas Weatherley, Andrew J. Swift, Alexander Oldroyd, Christopher Johns, Conal Hayton, Alessandro Giollo, James M. Wild, John C. Waterton, Maya Buch, Kim Linton, Ian N. Bruce, Colm Leonard, Stephen Bianchi, and Nazia Chaudhuri: (2018) Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review, *J Clin Med.* 7(10): 356.
34. Martin Schwaiblmair, Werner Behr, Thomas Haeckel, Bruno Märkl, Wolfgang Foerg, and Thomas Berghaus. Published online 2012 Jul 27. Drug Induced Interstitial Lung Disease. *Open Respir Med J.* 2012; 6: 63–74. doi: 10.2174/1874306401206010063
 35. <https://radiopaedia.org/articles/non-specific-interstitial-pneumonia-1>
Dr Avni K P Skandhan and Dr Yuranga Weerakkody
 36. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U. (1996) Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med*, Dec; 154(6 Pt 1): 1851-6
 37. Tomás Reinert, Clarissa Serodio da Rocha Baldotto, Frederico Arthur Pereira Nunes, and Adriana Alves de Souza Scheliga (2013) Bleomycin-Induced Lung Injury. *Journal of Cancer Research*, Article ID 480608
 38. Stephanie A. Wagner Apurva C. Mehta Damian A. Laber. Published online 2007. Rituximab-induced interstitial lung disease. *American Journal of Hematology*, Oct; 82(10): 916-9, .<https://doi.org/10.1002/ajh.20910>
 39. Andreas V. Hadjinicolaou Muhammad K. Nisar Helen Parfrey Edwin R. Chilvers Andrew J. K. Östör. 2012. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Journal Rheumatology*, Volume 51, Issue 4, April 2012, Pages 653–662, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker290>
 40. Hammad Arshad MD, Tejpreet Lamba MD, Rajashekar Adurty MD, Marvin Balaan MD. 2014. Ground Glass Pulmonary Opacities Following Rituximab Therapy. *Journal Chest*, 2014-10-01, Volume 146, Issue 4, Pages 382A-382A
 41. Helen Adderley, Jihad Syed, Laura Covesmith, Kim Linton. 2018. Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) in lymphoma patients, a tertiary cancer centre review. *European Respiratory Journal* 2018 52: PA4700; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4700
 42. Huang YC, Liu CJ, Liu CY, Pai JT, Hong YC, Teng HW, Hsiao LT, Chao TC, Gau JP, Liu JH, Hsu HC, Chiou TJ, Chen PM, Yu YB, Tzeng CH. Epub 2011 Jun 7. Low absolute lymphocyte count and addition of rituximab confer high risk for interstitial

- pneumonia in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal Annals of Hematology*. 2011 Oct;90(10):1145-51. doi: 10.1007/s00277-011-1268-2.
43. Hyung Chul Park, M.D., Jae-Sook Ahn, M.D., Ph.D., Deok-Hwan Yang, M.D., Ph.D., Sung-Hoon Jung, M.D., In-Jae Oh, M.D., Ph.D., Song Choi, M.D., Ph.D., Seung-Shin Lee, M.D., Mi-Young Kim, M.D., Yeo-Kyeong Kim, M.D., Ph.D., Hyeoung-Joon Kim, M.D., Ph.D., and Je-Jung Lee, M.D., Ph.D. (Published online 2013). Fatal Interstitial Pneumonitis Rapidly Developed after the First Cycle of CHOP with Etoposide Combination Chemotherapy in a Patient with Lymphoma, *Tuberc Respir Dis (Seoul)*:74(5): 235–239.
 44. Wei-Liang Chen, Yu-Tzu Tsao, Tsun-Hou Chang, Tsu-Yi Chao, Woei-Yau Kao, Yeu Chin Chen, Ching-Liang Ho. (Published online 2013), Impact of Interstitial Pneumonia on the Survival and Risk Factors Analysis of Patients with Hematological Malignancy. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 185362.
 45. Xin Liu, Xiao-Nan Hong, Ya-Jia Gu, Bi-Yun Wang, Zhi-Guo Luo & Dr Junning Cao. Published online: 2009 Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Journal Leukemia & Lymphoma* Volume 49, 2008 - Issue 9, Pages 1778-1783
 46. Yair Herishanu^a, Aaron Polliack^a, Leonor Leider-Trejo^b, Yoel Grieff^c, Uri Metser^d, Elizabeth Naparstek. 2006. Fatal Interstitial Pneumonitis Related to Rituximab-Containing Regimen. *Journal Clinical Lymphoma and Myeloma*, Volume 6, Issue 5, March 2006, Pages 407-409
 47. <https://radiopaedia.org/articles/honeycombing-lungs>
Dr Yuranga Weerakkody, Dr Behrang Amini.
 48. <https://radiopaedia.org/articles/rituximab-induced-interstitial-lung-disease-1?lang=us>
Dr Yuranga Weerakkody, Dr René Pflieger.
 49. Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Takeuchi K, Ikeda K, Tanimoto M, Hatake K. (2008). Increased incidence of interstitial pneumonia by CHOP combined with rituximab. *Int J Hematol*;87(4):393-397. doi: 10.1007/s12185-008-0066-7.
 50. Wei Ping Liu, Xiao Pei Wang, Wen Zheng, Yan Xie, Mei Feng Tu, Ning Jing Lin, Ling Yan Ping, Zhi Tao Ying, Chen Zhang, Li Juan Deng, Ning Ding, Xiao Gan Wang, Yu Qin Song, and Jun Zhu. Published online 2017 Oct. Incidence, clinical

- characteristics, and outcome of interstitial pneumonia in patients with lymphoma. *Ann Hematol.* 2018; 97(1): 133–139.. doi: 10.1007/s00277-017-3157-9
51. Wei Ping Liu, Xiao Pei Wang, Wen Zheng, Yan Xie, Mei Feng Tu, Ning Jing Lin, Ling Yan Ping, Zhi Tao Ying, Chen Zhang, Li Juan Deng, Ning Ding, Xiao Gan Wang, Yu Qin Song Jun Zhu Author. Published online 2017 Oct 31. Incidence, clinical characteristics, and outcome of interstitial pneumonia in patients with lymphoma. *Ann Hematol.* 2018; 97(1): 133–139. doi: 10.1007/s00277-017-3157-9
52. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. (2005) Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.*;23(30):7614-20.
53. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/lymphoma/symptoms-causes/syc-20352638>
Anonīms
54. <http://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/dacarbazine.aspx>
Anonīms
55. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/cancer-drugs/drugs/dacarbazine>
Anonīms
56. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>
World Research Cancer Data
57. <https://www.spkc.gov.lv/lv/>
Slimību profilakses un kontroles centrs
58. <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/treating/chemotherapy.html>
Anonīms
59. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682080.html>
Anonīms
60. <https://www.uptodate.com/contents/cyclophosphamide-pulmonary-toxicity#H358778835>
Ulrich Specks, MD

61. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/cancer-drugs/drugs/doxorubicin>
Anonīms
62. https://datubazes.lanet.lv:5250/#!/content/patient_handout/5-s2.0-pe_ExitCare_DI_Pneumonitis_en?scrollTo=%23h1.0010
Anonīms
63. <https://www.pneumotox.com/drug/view/284/rituximab>
Anonīms
64. <https://thelanomanurse.org/pneumonitis-toxicity-grading-and-management/#1508882017189-2-2>
Anonīms
65. Impact of Interstitial Pneumonia on the Survival and Risk Factors Analysis of Patients with Hematological Malignancy
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3777184/>
66. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/cancer-drugs/drugs/bleomycin>
Anonīms
67. https://datubazes.lanet.lv:5250/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2212
Anonīms
68. <https://reference.medscape.com/drug/dtic-dome-dacarbazine-342215>
Anonīms
69. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/cancer-drugs/drugs/cvp>
Anonīms
70. <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
Anonīms
71. <https://www.pneumotox.com/drug/index/>
Anonīms
72. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/etoposide>
Anonīms
Etopozīds

73. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500299000811>
Anonīms
74. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01168>
Anonīms
75. <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=11943900>
American Journal of Clinical Oncology. 25(2):187-188, APR 2002
76. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/etoposide>
Anonīms
77. <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/critical-care/clinical-education/quick-hits/a-ct-finding-no-longer-zebra-specific.php>
Anonīms

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs

„BIOLOĢISKĀS TERAPIJAS IETEKME UZ MEDIKAMENTOZĀ PULMONĪTA RISKU LIMFOMAS PACIENTIEM”, izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: _____
(vārds, uzvārds)
(paraksts)
(datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)
(paraksts)
(datums)

Recenzents: _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)
(paraksts)
(datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____

(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____

(paraksts)

Diplomdarbs aizstāvēts II līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju programmas „Ārstniecība” Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē _____ 2019., prot. Nr. ____

Komisijas sekretāre: _____ .

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)