

IDIOPATINĖ PLAUČIŲ FIBROZĖ I: istoriniai faktai, patogenezė, pasireiškimas

Edvardas Danila

Vilniaus universiteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika,
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Įvadas. Gerėjant diagnostikos metodams, visų pirma kompiuterinei krūtinės ląstos tomografijai, klinikinėje praktikoje vis plačiau pradėjus naudoti bronchoskopinį plaučių kriobiopsijos metodą, vis daugiau pulmonologų, radiologų, patologų bei kitų specialybių gydytojų savo darbe susiduria su ligoniais, sergančiais idiopatinėmis intersticinėmis pneumonijomis (IIP). Pastaraisiais metais paskelbta naujų IIP klasifikacijų, atsirado specifinių vaistų, skirtų idiopatinei plaučių fibrozei (IPF) – dažniausiai diagnozuojamai IIP – gydyti. Tai lėmė poreikį įvairių specialybių gydytojus supažindinti su šiomis ligomis. Šiame straipsnyje apžvelgiami IPF istoriniai faktai, patogenezė, pasireiškimas. Kituose Pulmonologijos naujienų numeriuose bus aptariama IPF diagnostika ir gydymas.

Klasifikacija, terminai, istoriniai faktai.

Kaip minėta, IPF priklauso idiopatinių intersticinių pneumonijų – nežinomos kilmės plaučių ligų – grupei. Jai priskiriamos IPF, idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija, kriptogeninė organizuojanti pneumonija, ūminė intersticinė pneumonija ir kitos ligos. Šioms ligoms būdingas difuzinis plaučių parenchimos, visų pirma – intersticinio audinio, pažeidimas. Žinotina, kad nors šių ligų pavadinime yra žodis *pneumonija*, jos nėra infekcinės. Sergant IIP pasireiškia įvairaus laipsnio plaučių audinio neinfekcinis uždegimas ir fibrozė [1].

Pirmosios IIP klasifikacijos (*Liebow ir Carrington, 1969 m.; Katzenstein ir Myers, 1998 m.* ir

kitos) rėmėsi išskirtinai morfologinių tyrimų duomenimis ir patomorfologiniu šių ligų apibūdinimu [2]. Tik 2000 m. paskelbtas pirmasis IPF diagnostikos ir gydymo sutarimas, kuriame IPF diagnostika buvo grindžiama ne tik morfologinių, bet ir kitų tyrimų duomenimis [3].

2002 m. publikuota pirmoji IIP klasifikacija, kurią galima vadinti patologine-klinikine [1]. Ši klasifikacija svarbi tuo, kad joje buvo aiškiai parodyta, kad identiškais patologiniais plaučių pokyčiais gali pasireikšti skirtingos ligos. Pavyzdžiui, *įprastine intersticine pneumonija* (patologinė diagnozė) gali pasireikšti *idiopatinė plaučių fibrozė* (klinikinė diagnozė), sisteminė sklerozė, reumatoidinis artritas ir kitos ligos.

Sparčiai kaupiantis įvairių tyrimų duomenims, IIP klasifikacija, IPF diagnostikos ir gydymo rekomendacijos reguliariai peržiūrimos ir atnaujinamos. 2011 m. paskelbtos tarptautinės IPF diagnostikos ir gydymo rekomendacijos [4], 2013 m. – atnaujinta IIP klasifikacija [5], o 2015 m. publikuotos naujausios IPF diagnostikos ir gydymo rekomendacijos [6].

Kalbant apie IIP vis dar pasitaiko painiavos terminologijoje. Iš dalies tai lėmė istorinė mokslo apie šias ligas raida. Šios ligos yra santykinai retos, pirmieji duomenys apie IIP gauti ištyrus mirusių ligonių plaučius. Tik vėliau atsirado klinikinis šių ligų apibūdinimas ir klinikiniai jų pavadinimai [7, 8].

Manoma, kad pirmosios medicininės publi-

kacijos apie šias ligas pasirodė XIX amžiuje. Skirtingų šalių (Vokietijos, Didžiosios Britanijos, JAV) autoriai šias ligas vadindavo skirtingai [7–9]. Tai pačiai ligai apibūdinti buvo vartojamos ne tik patomorfologinės diagnozės, bet ir skirtingos klinikinės diagnozės. Pavyzdžiui, *idiopatinė plaučių fibrozė* (dabar priimtas klinikinis ligos pavadinimas) buvo vadinama *idiopatinium fibrozuojančiu alveolitu*, *kriptogeniniu fibroziniu alveolitu*. O šios ligos patomorfologinė išraiška yra įprastinė *intersticinė pneumonija* (dabar priimtas IPF būdingų patomorfologinių radinių pavadinimas). Be to, pasitaikė klaidingų terminų ir apibūdinimų. Pavyzdžiui, kai kurie autoriai IPF klaidingai vadino *Hamman* ir *Rich* liga, nors šie autoriai 1935 m. aprašė ūminės intersticinės pneumonijos atvejus [8].

Dabar *idiopatinė plaučių fibrozė* apibūdinama kaip lėtinė nežinomos etiologijos liga, kuriai būdinga progresuojanti plaučių fibrozė, pasireiškianti užląstelinės medžiagos kaupimusi ir progresuojančiais struktūriniais plaučių pokyčiais [10].

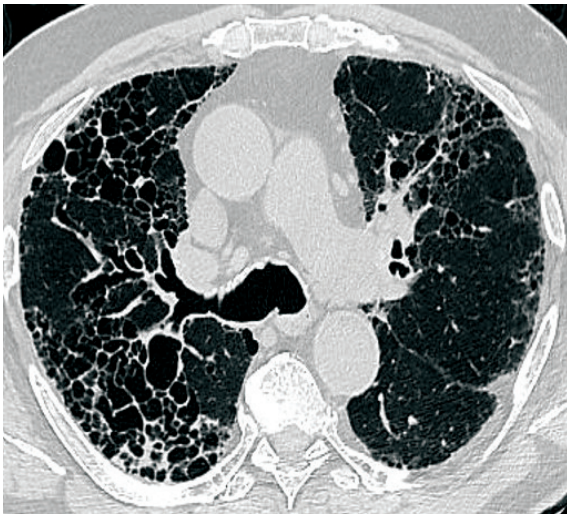
Patogenezė. Idiopatinės plaučių fibrozės etiologija nežinoma. Nors IPF patogenezė intensyviai tyrinėjama, vis dėlto taip pat tiksliai nežinoma. Manoma, kad fibrogenezė prasideda nuo pirminių dauginių nedidelių plaučių epitelio pažeidimų. Kartotiniai pažeidimai sukelia epitelio ląstelių žūtį, sutrikdo epitelio ląstelių ir fibroblastų sąveiką, lemia nenormalią plaučių regeneraciją, kuri ilgainiui baigiasi plaučių fibroze. Tikėtina, kad toks plaučių pažeidimas įvyksta genetinę predispoziciją turintiems asmenims po kontakto su provokuojančiu veiksnium. Potencialiais provokuojančiais veiksniais laikomi įvairūs virusai, gastroezofaginis refluksas. Tačiau vis dar neaišku, koks yra (imuninio) uždegimo, oksidacinio streso ir kitų patologinių procesų vaidmuo sergant IPF. Nežinoma, ar visais atvejais ligos patogenezės pradžioje būna uždegimas, ar fibrozė

gali rasti ir be uždegimo (t. y. būti pirminė). Taip pat yra manančiųjų, kad IPF atsiranda dėl ankstyvo plaučių „senėjimo“. Fibrogenezės pabaigoje plaučiuose kaupiasi tarpląstelinė medžiaga, formuojasi randai, suardoma plaučių struktūra [11–14].

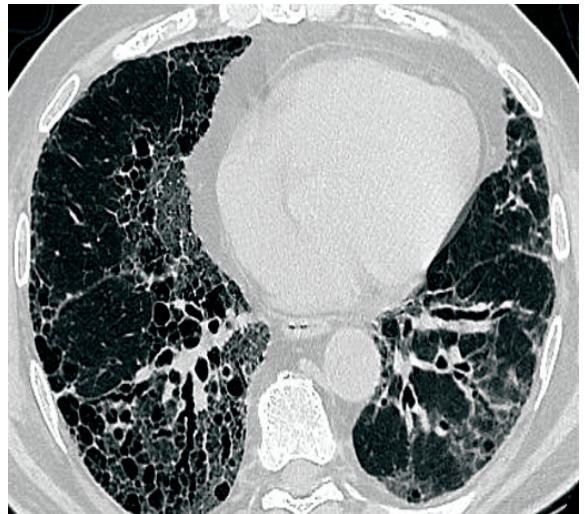
Idiopatinės plaučių fibrozės pasireiški-

mas. Idiopatinė plaučių fibrozė pasireiškia pamažu progresuojančiu dusuliu, fizinio pajėgumo mažėjimu, sausu kosuliu. Daugumai ligonių pirštai tampa būgno lazdelių formos. Auskultuojant plaučius girdima pneumosklerozinė krepitacija, kurios, ligai progresuojant, girdima vis daugiau. Vėlyvose ligos stadijose atsiranda kvėpavimo nepakankamumas, plautinės hipertenzijos ir lėtinės plautinės širdies požymių. Beveik visiems ligoniams pasireiškia gastroezofaginis refluksas. IPF nebūdingas karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas [15, 16].

Įtarus IPF, visuomet būtina atlikti kompiuterinę plaučių tomografiją ir išsamų plaučių funkcijos tyrimą. Svarbiausi plaučių funkcijos tyrimo radiniai – restrikcinio tipo plaučių ventiliacinės funkcijos pažeidimas ir sutrikusi dujų difuzija plaučiuose [16]. IPF būdingiausi kompiuterinės tomografijos radiniai – radiologiniai įprastinės intersticinės pneumonijos (IPF būdingų patomorfologinių radinių) radiologiniai atitikmenys – yra retikuliniai ir cistiniai plaučių pokyčiai (korio vaizdas), tempimo bronchektazės, nėra arba nedaug matinio stiklo vaizdo plotelių (žr. 1 ir 2 pav.). Pažeidimas didesnis periferinėse ir apatinėse plaučių dalyse [17, 18].



1 pav. Kompiuterinė tomograma. Idiopatinė plaučių fibrozė. Abiejuose plaučiuose pagausėjęs retikulinis piešinys, cistos (korio vaizdas), tempimo bronhektazės (Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų medžiaga)



2 pav. To paties ligonio kompiuterinė tomograma, kitas pjūvis. Idiopatinė plaučių fibrozė. Abiejuose plaučiuose pagausėjęs retikulinis piešinys, cistos (korio vaizdas), tempimo bronhektazės (Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų medžiaga)

Literatūra

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
2. Visscher DW, Myers JL. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 322–329.
3. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646–664.
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
6. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: executive summary. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 238–248.
7. Homolka J. Idiopathic pulmonary fibrosis: a historical review. *CMAJ* 1987; 137: 1003–1005.
8. Cordier J-F, Cottin V. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis. *Eur Respir J* 2013; 42: 916–923.
9. Wells AU, Hirani N et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63(Suppl V): v1–v58.
10. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949–1961.
11. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136–151.
12. Harari S, Caminati A. IPF: new insight on pathogenesis and treatment. *Allergy* 2010; 65: 537–553.
13. Gunther A, Korfei M, Mahavadi P et al. Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 152–160.
14. Wuyts WA, Agostini C, Antoniou KM et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur Respir J* 2013; 41: 1207–1218.

15. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 8.
16. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology* 2015; (Epub ahead of print).
17. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis. Diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 488–493.
18. Souza CA, Müller NL, Flint J et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of high-resolution CT findings. *AJR* 2005; 185: 1531–1539.