

# AR TAI IDIOPATINĖ PLAUČIŲ FIBROZĖ?

Goda Šlekytė

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

**Įvadas.** Plaučių fibrozė yra nereta patologija. Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) yra viena iš dažniausių plaučių fibrozę sukeliančių ligų ir turi blogiausią gyvenimo trukmės prognozę (tik apie 3,8 metų). Amerikos Krūtinės ligų draugija (ang. *American thoracic society (ATS)*) parengė gaires, padedančias tiksliai nustatyti IPF diagnozę ir diferencijuoti nuo kitų panašius pokyčius sukeliančių ligų.

2014m. Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) buvo patvirtinti du antifibroziniai vaistai, kai veikia keletą IPF metu fibrozę sukeliančių mechanizmų. Todėl atsirado būtinybė kuo anksčiau ir teisingai nustatyti IPF diagnozę. Tačiau yra nemažai ligų, kurios imituoja IPF – tai nespecifinis intersticinis pneumonitas (NSIP), lėtinis hipersensitivityvinis pneumonitas (LHP), sarkoidozė su fibroze (FS). Išsami anamnezė, serologiniai tyrimai, kompiuterinės tomografijos tyrimas dažniausiai padeda nustatyti teisingą diagnozę be invazinių procedūrų. Šiame straipsnyje apžvelgsime svarbiausius klinikinius ir radiologinius IPF bei ją imituojančių ligų požymius siekiant kuo anksčiau nustatyti teisingą diagnozę.

Fibrozę yra galutinė daugelio plaučių pažeidimų išraiška. Turbūt seniausiai žinoma fibrozės priežastis – įkvėpimų antigenų sukeltas hipersensitivityvinis pneumonitas. Jau 1713m. Bernardino Ramazzini aprašė kvėpavimo sutrikimą, susijusį su pelėsių sukeltu hipersensitivityviniu pneumonitu. Iki 1970 m. buvo išsiaiškinta, kad asbestas, kuris buvo plačiai naudojamas kaip ugniai atspari medžiaga, pasižyminti geromis izoliacinėmis savybėmis, taip pat sukelia ir plaučių fibrozę, todėl JAV Aplinkos apsaugos agentūros buvo uždraustas. Kita fibrozės priežastis – radiacija. Plaučių pažeidimas gali atsirasti skiriant didesnę nei

20 Gy apšvitą. Netgi stubure esantys osteofitai gali mechaniškai pažeisti plaučius ir sukelti fibrozę.

1969 m. Liebow ir Carrington aprašė idiopatinę intersticinę pneumoniją (IIPs) grupę, susijusią su IPF klinicine diagnoze. Įprastinė intersticinė pneumonija (IIP) diagnostiniai kriterijai yra aiškiai nustatyti. Neseniai ATS ir Europos Kvėpavimo draugijos (ang. *European Respiratory Society (ERS)*) išleido IIPs klasifikacijos papildymą. Nustatytos keturios kategorijos: lėtinės fibrozuojančios, ūminės arba poūmės, su rūkymu susijusios, retos IIPs. Klinikinėje praktikoje fibrozuojančios IIPs, įskaitant įprastinę intersticinę pneumonitą ir fibrozuojantį nespecifinį intersticinį pneumonitą (NSIP), yra dažniausiai pasitaikančios ir sunkiausiai diagnozuojamos dėl persidengiančių klinikinių, radiologinių ir patologiinių radinių. Lėtinis hipersensitivityvinis pneumonitas (LHP) ir fibrozuojanti sarkoidozė (FS), kurios nėra idiopatinės fibrozės, taip pat komplikuoja diagnozės nustatymą, nes sąlyginai yra dažnos ir panašiai pasireiškia. Fibrozės diferenciacija yra svarbi, nes skirtingų ligų gydymas ir prognozė skiriasi. IPF gydoma antifibroziniais, NSIP ir FS dažnai yra gydomos uždegimą slopinamaisiais vaistais, o LHP gydymui būtinas antigeno, sukeliančio ligą, pašalinimas. Anksčiau ligos nustatymas padeda pagerinti ligos baigtis.

**Idiopatinė plaučių fibrozė. Klinikiniai požymiai.** IPF klasifikuojama kaip fibrozuojanti IIP ir yra dažniausias IIPs potypis. Ši liga pasireiškia plaučiuose ir turi blogiausią išgyvenamumą – tik apie 3,8 metų. Ji apibūdinama kaip lėtinė fibrozuojanti intersticinė nežinomų priežasčių sukelta pneumonija, turinti tam tikrus histologinius bei krūtinės

ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) požymius. Ši liga dažniausiai pasireiškia vyresnio amžiaus vyrų populiacijoje (amžiaus mediana – 66 metai). Ligos rizikos veiksniai yra rūkymas ir gastroezofaginės ligos. Daugumai IPF sergančių pacientų būdingas plaučių būklės blogėjimas bėgant laikui, kitiems pacientams gali pasireikšti ūminiai kvėpavimo sistemos sutrikimai, nepaisant buvusios stabilios ligos eigos. Fizinio tyrimo metu galima išklaudyti traškančių karkalų užpakalinėse apatinėse plaučių dalyse. Plaučių funkciniai tyrimai rodo plaučių restrikciją, dujų difuzijos anglies monoksido bei forsuotos gyvybinės plaučių talpos (FVC) sumažėjimą. Remiantis ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 m. peržiūrėtais kriterijais, IPF diagnozė saugiai gali būti nustatyta remiantis aukštos raiškos KT rastais IPF požymiais ir (ar) histologiniais radiniais, nesant kitos žinomos plaučių fibrozės priežasties. Daugumai pacientų, kuriems nustatyti IPF požymiai aukštos raiškos KT, plaučių audinio biopsija gali būti neatliekama. Patyrusių gydytojų (pulmonologų, radiologų ir patologų) tarpdisciplininis paciento aptarimas didina tikslios diagnozės nustatymo galimybę.

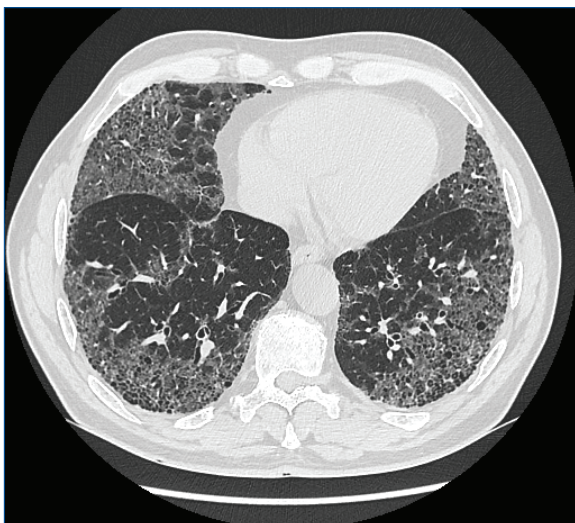
Dar neseniai vyravo nuomonė, jog IPF sukelia nekontroliuojamas uždegimas, todėl šiai ligai gydyti buvo skiriamas priešuždegiminis gydymas (prednizolonas, azatioprinas, N-acetilcisteinas, interferonas gama ir t. t.). Tačiau tyrimai parodė, kad šie vaistai ne tik neveiksmingi, bet gali net pakenkti. Pastarąjį dešimtmetį gydymas buvo nukreiptas į mechanizmus, kurie veikia žaizdos gijimo metu (t. y. antifibrozinį mechanizmą). 2014 m. pabaigoje Amerikos Maisto ir vaistų tarnyba patvirtino du vaistus – nintedanibą ir pifrenidoną IPF gydymui, remiantis jų sukeliama ligos progresavimo lėtiniu. Pifrenidonas, antifibrozinis vaistas, kuris mažina plaučių fibrozę, veikdamas per augimo faktorių ir prokolagenų I ir II sintezės slopinimą. Šis vaistas lėtina FVC blogėjimą, taip pat statistiškai reikšmingai prailgina laiką be ligos progresavimo. Kitas vaistas, t. y. nintedanibas, tirozino kinazės inhibitorius, sukurtas kaip kraujagyslių formavimąsi slopinamasis vaistas onkologinė-

mis ligomis sergantiems pacientams buvo išbandytas IPF gydymui keletoje studijų ir jose nustatytas statistiškai reikšmingas poveikis FVC blogėjimui lyginant su placebo. IPF išlieka atspari liga, turinti blogą prognozę, todėl reikalingi tolesni ligos ir gydymo tyrimai.

**Radiologiniai radiniai.** Radiologiniai radiniai yra labai svarbūs ankstyvai ir teisingai IPF diagnozei. Krūtinės ląstos aukštos raiškos KT turėtų būti atliekama pacientui gulint ant nugaros. Intraveninis kontrastavimas neindikuotinas. KT pjūvis turėtų būti tarp 1 ir 1,25mm. KT, pacientui gulint ant pilvo, galėtų būti atliekama, jei pacientui įtariama ankstyvos stadijos liga ir galima atelektazė. Iškvėpimo KT gali būti atliekama pirminiam hipersensitivityviam pneumonitui nustatyti atliekant diferencinę diagnostiką, nes iškvėpimo KT vaizdai gali rodyti oro spąstus, vieną svarbiausių hipersensitivityvino pneumonito radinių.

2011m. ATS/ERS/JRS/ALAT išleido įrodymais pagrįstas IPF diagnozės gaires. Šios ligos radiologiniai požymiai apibūdinami kaip vyraujanti subpleurinė apatinių dalių fibrozė, tinklo, korio vaizdas, trakcinės bronchektazės, požymių, būdingų kitai ligai, nebuvimas (1 pav.). Teisingas korio vaizdo nustatymas yra ypač svarbus. Korio vaizdas pagal Webb ir kolegas apibūdinamas kaip apvalūs prašviesėjimai su besiribojančiomis vertikaliomis sienelėmis ir esantys subpleuraliai. Korio vaizdas taip pat gali būti būdingas bronchiolektazėms, paraseptalinei emfizemai ir cistinėms bronchektazėms. Jei korio vaizdo nėra, bet yra kiti kriterijai, radiologinė diagnozė formuluojama kaip galima IPF. Naujos studijos remia hipotezę, jog galima IPF greičiausiai rodo ankstyvosios stadijos IPF.

Požymiai, rodantys kitokią diagnozę, yra konsolidacija, kurią galima matyti esant organizuojančiai pneumonijai, oro spąstai matomi esant hipersensitivityviam pneumonitui, mazgeliai, kurie taip pat būdingi hipersensitivityviam pneumonitui bei sarkoidozei. Matinio stiklo vaizdas dažnaas esant deskvamaciniam



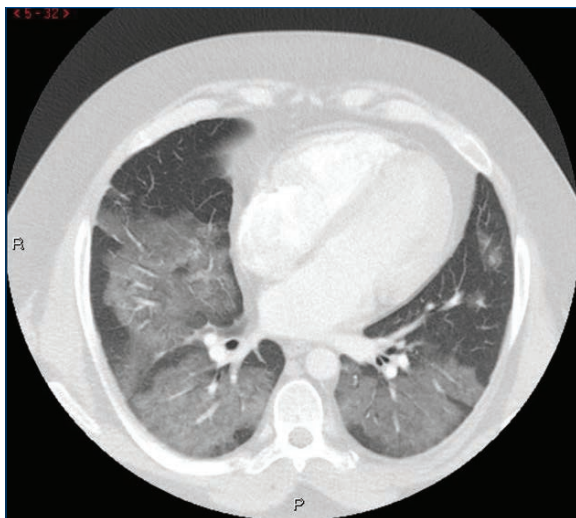
**1 pav.** Korėto plaučio vaizdas simetriškai abipus plaučių periferinėse dalyse, subpleuriškai, labiau išreikšti apatinėse plaučių dalyse. Periferijoje abipus matomos pavienės trakcinės bronhektazės, daugiau bazalinėse dalyse (Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų medžiaga)

intersticiniam pneumonitui arba respiraciniam bronchiolitui. Cistos būdingos limfocitinei intersticinei pneumonijai, limfangiolejomiomatozei. Bronchovaskulinis pasiskirstymas labiau būdingas hipersensityviam pneumonitui, NSIP bei sarkoidozei. Vyraujanti viršutinių skilčių fibrozė nebūdinga IPF ir dažniau siejama su hipersensityviniu pneumonitu bei fibrozuojančia sarkoidoze.

**Imitatorius Nr.1: fibrozuojantis nespecifinis intersticinis pneumonitas. Klinikiniai požymiai.** NSIP yra fibrozuojančių IIPs potyris ir pirmasis IPF imitatorius. 1990 m. nustatyta, kad daliai pacientų, kuriems diagnozuota IPF, plaučių audinio biopsijoje buvo rasta infiltracija, BAL skystyje – limfocitozė, geresnis atsakas į priešūždegiminius vaistus (steroidus ir pan.) bei geresnė ilgalaikė prognozė. NSIP yra dažniausia 40–50 metų moterims ir nerūkantiems, priešingai nei IPF. NSIP yra dažniausias histologinis kai kurių jungiamojo audinio ligų radinys, tokiais atvejais invazinių diagnostikos metodų, tokių kaip, plaučių audinio biopsija neprireikia. Todėl ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas jungiamojo audinio ligų simptomams ir požymiams (artralgijai, artritiui, odos pokyčiams, stemplės

pokyčiams, karščiavimui ir pan.). Visavertis serumo autoantikūnų ir uždegimo žymenų, įskaitant antinuklearinius antikūnus, reumatoidinį faktorių, anti-Scl-70, antisintetazės antikūnius (miozito panelės), anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), antiribonukleoproteiną, aldolazę, kreatinkinazę, eritrocitų nusėdimo greitį, neciklinį citrulininį peptidą ir C reaktyvų baltymą nustatymas rekomenduotinas. Daug pacientų randama jungiamojo audinio ligos požymių, tačiau jų nepakanka diagnozuoti jungiamojo audinio ligą, todėl ERS/ATS neseniai pasiūlė vartoti terminą: intersticinė pneumonija su autoimuniniais požymiais, taip pat buvo pasiūlyti šios ligos kriterijai. Naujose gairėse pateikiama galima ligos autoimuninė kilmė pacientams, sergantiems NSIP, nepaisant galutinai nepatvirtintos jungiamojo audinio ligos. Kadangi LHP ir NSIP turi daug persidengiančių radiologinių bei histopatologinių radinių, kritiškai svarbu surinkti aplinkos, darbo, pomėgių anamnezę. Paneigęs IPF, LHP ir FS gydytojas turi nustatyti histologinę diagnozę, dėl to turi būti atlikta plaučių audinio biopsija. Ją galima atlikti chirurginiu būdu arba bronchoskopine kriobiopsija, nes galutinė NSIP diagnozė gali būti patvirtinta tik histologiškai. Didžioji dalis atvejų klasifikuojami kaip fibrozuojantys, su mažiau nei 20 proc., kurie, manoma, yra ląsteliniai. Taigi, tarpdisciplininis bendradarbiavimas svarbus ne tik IPF, bet ir NSIP nustatyti, taip pat svarbus tyrimas dėl jungiamojo audinio ligos.

**Radiologiniai radiniai.** Esant NSIP kaip ir IPF atveju randama dominuojanti apatinių skilčių fibrozė. Tačiau priešingai nei IPF metu, kuri yra heterogeniška, NSIP atveju pokyčiai homogeniški. Ligos skiriasi ir tuo, jog NSIP metu pokyčiai nėra subpleuraliai, tačiau eina palei bronchovaskulinius pluoštus ir dažnai apima plaučių periferiją. Yra trys pagrindiniai radiologiniai NSIP tipai: ląstelinis, fibrozinis ir mišrus. Ląstelinis NSIP siejamas su matinio stiklo vaizdu ir jo metu beveik neprarandamas plaučio tūris (2 pav.). Šis NSIP tipas labiau linkęs į gerą gydymo steroidais atsaką. Fibroziniame NSIP mažiau būdingas matinio stiklo vaizdas ir dažnesnis plaučio tūrio sumažėjimas.



**2 pav.** NSIP: matinio stiklo vaizdas ir jo metu yra beveik neprarandamas plaučio tūris

mas, kai pokyčiai labiau išreikšti užpakalinėse dalyse. Šis NSIP tipas dažnai painiojamas su IPF. Fibrozinė NSIP sunkiau gydoma steroidais. Dauguma NSIP atvejų yra mišraus tipo, kuriam būdingas ir matinio stiklo vaizdas, ir tūrio sumažėjimas.

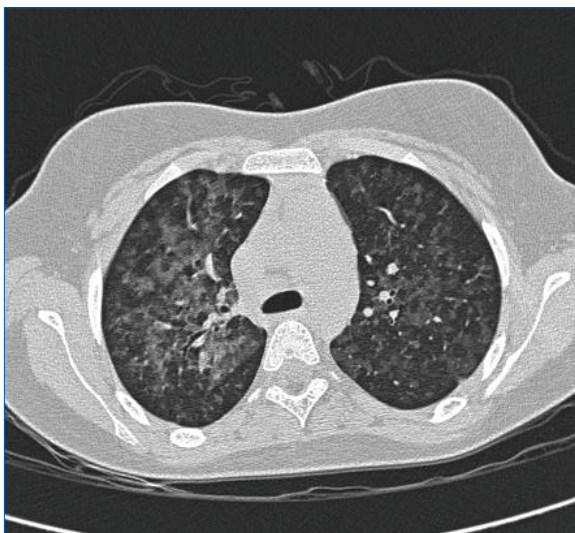
**Gydymas.** Lengvai arba besimptomai ligai reikalinga klinikinių požymių ir plaučių funkcijos stebėseną. Jei stebimas ligos progresavimas, manoma, jog būtų veiksmingas imunosupresinis gydymas. Steroidai yra pirmojo pasirinkimo vaistas, tuo tarpu kiti imunosupresantai (azatioprinas, ciklofosfamidai, ciklosporinai, mikofenolato mofetilis) vartojami gydymo steroidais pakeitimui. NSIP prognozė yra žymiai geresnė nei IPF, tačiau penkerių metų mirštamumas siekia 20 proc.

**Imitatorius Nr.2: lėtinis hipersensitivityvinis pneumonitas. Klinikiniai požymiai.** CHP yra intersticinė plaučių liga, sukelta padidėjusio imuninio atsako į inhaliuojamuosius antigenus (grybinius, bakterinius, pirmuonių, gyvūninės kilmės baltymus arba mažos molekulinės masės chemines medžiagas ir pan.) pacientams, turintiems genetinę predispoziciją. Esant lėtiniam uždegimui, gali išsivystyti CHP su progresuojančia fibroze ir obliteruojančiu bronchiolitu. Fibrozė dažnai apibūdinama korio vaizdu, taigi esant pažengusiai ligai, histopatologiniai radiniai gali būti

tokie patys kaip IPF arba fibrozuojančio NSIP metu. Todėl CHP yra svarbus IPF imitatorius. CHP dažnai serga vyresnio amžiaus moterys. Tačiau tikslų ligos paplitimą ir atvejų skaičių sudėtinga vertinti, nes CHP dažnai yra neatpažįstama arba neteisingai diagnozuojama, kadangi liga nevienodai diagnozuojama skirtingose gydymo įstaigose ir šalyse. Liga dažniausiai pasireiškia stiprėjančiu įtampos dusuliu, sausu kosuliu, nuovargiu bei svorio kritimu. Pacientai dažniausiai šių simptomų nesureikšmina ir juos sieja su aplinkos poveikiu, o kvėpavimo sistemos simptomai pasireiškia laipsniškai, todėl gydytojai dažnai juos sieja su kitomis ligomis. CHP diagnozei nustatyti reikia surinkti nuodugnią namų aplinkos, darbo, poilsio, hobių (paukščių auginimas, darbas su šienais, plunksnomis, pagalvėmis, oro kondicionieriais, užteršta ventiliacijos sistema, pelėsių induose ar muzikos instrumentuose) anamnezę. Turėtų būti nustatyta sensibilizacija alergenams, ligai būdingi požymiai aukštos raiškos KT. Patologinė diagnozė ne visuomet yra būtina, tačiau histologiškai gali būti pokyčiai, susiję su šia liga netgi tais atvejais, jei yra IPF būdingų požymių (bronchocentrinis uždegimas, limfocitai ir blogai suformuotos granulomos). Biopsijos galima išvengti gerai surinkus išsamią anamnezę ir atliktus aukštos kokybės KT.

**Radiologiniai požymiai.** Hipersensitivityvinis pneumonitas gali būti skirstomas į ūminį, pūmį ir lėtinį. Lėtinis dažniausiai radiologiškai imituoja IPF. LHP dažnai diagnozuojama kaip IPF, o tai yra problema, nes anksti diagnozavus LHP ir pašalinus antigeną, tai lemia ligos gydymą. LHP nuo IPF skiriasi radiologiškai, nes LHP metu pokyčiai daugiausia būna ne periferijoje, o ties oro takais, siejant tai su antigeno patekimu. LHP taip pat būdingi viršutinių skilčių pokyčiai, priešingai nei IPF metu (3 pav.). Galiausiai, LHP metu dažnai nustatomi oro spąstai iškvėpimo KT. Oro spąstai retai siejami su IPF. Diagnozavus reumatoidinį artritą, taip pat reikėtų apsvarstyti LHP diagnozę.

**Gydymas.** LHP prognozė priklauso nuo įkvė-

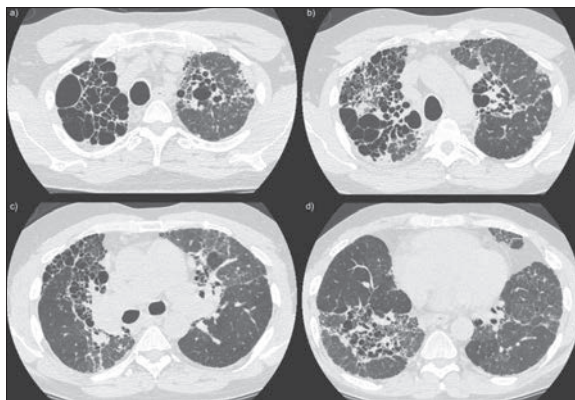


**3 pav.** LHP metu pakitimai daugiausia stebimi ne periferijoje, o ties oro takais, būdingi viršutinių skilčių pakitimai

piamo antigeno poveikio trukmės. Nepaisant geros prognozės, esant ūminei arba poūmei ligos formai, LHP gali išsivystyti į progresuojančią fibrozuojančią plaučių ligą, kuri sukels kvėpavimo nepakankamumą, netgi nesant antigeno poveikio bei skyrus gydymą. Be antigeno pašalinimo LHP gydymui taip pat rekomenduojamas gydymas steroidais, jei progresuoja kvėpavimo nepakankamumas. Kiti imunosupresantai gali būti vartojami vietoje steroidų.

### Imitatorius Nr. 3: sarkoidozė, 4 stadija.

**Klinikiniai požymiai.** Sarkoidozė yra multisisteminė uždegiminė nežinomos etiologijos liga, kurios pagrindiniai požymiai yra nekaziozinės granulios, o pagrindinė pažeidimo vieta – plaučiai. Daugumai pacientų plaučių sarkoidozė pasiekia remisiją savaime arba skiriant gydymą, o ilgalaikės baigtys yra geros. Tačiau apie 20 proc. pacientų išsivysto plaučių fibrozė, dėl to didėja mirštumas ir liga imituoja IPF. Keturių stadijų sarkoidozė yra fibrozuojanti liga su nedideliu arba be granuliomatozinio uždegimo, o priešuždegiminis gydymas neveiksmingas. Esant sarkoidozei, fibrozė atsiranda dėl granuliomų ir palei bronchovaskulinius pluoštus gali sukelti bronchų deformacijas ir didesnius cistinius pokyčius. Sarkoidozei būdingas



**4 pav.** Sarkoidozės 4 stadijai būdingi fibroziniai pakitimai išsidėstę viršutinėse skiltyse, priešingai nuo IPF, taip pat išsidėstę pagal oro takus, o ne periferijoje

švilpimas dėl fibrozės, išsivysčiusios ties oro takais. Priešingai nei IPF, ketvirtos stadijos sarkoidozei nebūdingi paūmėjimai dėl difuzinio alveolių pažeidimo.

**Radiologiniai radiniai.** 1 stadijos sarkoidozės metu nustatoma vartų ir tarpuplaučio limfadenopatija. 2 stadijos metu – limfadenopatija ir židiniai plaučiuose. 3 stadijos – tik parenchimos pokyčiai be limfadenopatijos, 4 stadijos – fibrozė. Sarkoidozei būdingi fibroziniai pokyčiai, išsidėstę viršutinėse skiltyse, priešingai nuo IPF, taip pat išsidėstę pagal oro takus, o ne periferijoje (4 pav.).

**Gydymas.** Sarkoidozės gydymas skiriamas pacientams, kuriems pasireiškia simptomai bei labai blogėja plaučių funkcija. Plaučių fibrozė yra negrįžtama, bet bent jau daliai pacientų, fibrozė būna kartu su granuliominiu uždegimu. Įvertinti aktyvumą sudėtinga, todėl tokie tyrimai, kaip Galio arba pozitronų emisinė tomografija gali būti naudojami parenkant gydymą. Gydymui skiriami uždegimą mažinamieji vaistai (kortikosteroidai, metotreksatas, azatioprinas, leflunamidas, mikofenolato mofetilis, TNF antagonistai ir pan.). Išgyvenamumas, sergant ketvirtos stadijos sarkoidoze, yra geresnis lyginant su IPF. Tačiau, išsivysčius paskutinės stadijos plaučių fibrozei, išgyvenamumas blogėja ir tik plaučių transplantacija atrinktiems pacientams gali būti paskutine baigtimi kaip ir sergantiesiems IPF.

**Apibendrinimas.** IPF yra blogos prognozės liga. Norint ją diagnozuoti, reikalinga atmesti kitas ligas, KT turi būti subpleurinė, dominuojanti apatinėse dalyse fibrozė, korio vaizdas.

Patvirtinti du IPF gydymui skirti vaistai – pirfenidonas ir nintedanibas. Šie vaistai veikia į fibrozės mechanizmus ir lėtina FVC mažėjimą. Dėl to ypač svarbu kuo anksčiau ir tiksliai nustatyti IPF diagnozę. Įtarus ligą, pacien-

tas turėtų būti siunčiamas į centrą, kuriame dirbantys pulmonologai turi patirties diagnozuojant ir gydant IPF. Ankstyva ir tiksli diagnozė vis dar išlieka iššūkiu, nes nemažai ligų gali sukelti panašius į IPF pokyčius, Tokios ligos yra NSIP, LHP, ketvirtos stadijos sarkoidozė. Taigi išsami anamnezė, serologiniai testai, KT tyrimas ir tarpdisciplininis aptarimas gali padėti nustatyti diagnozę ir anksti skirti tinkamą gydymą.

---

## Literatūra

1. Salvatore M, Ishikawa G, Padilla M. Is It Idiopathic Pulmonary Fibrosis or Not? *J Am Board Fam Med* Jan 2018, 31 (1) 151–162.
2. Richeldi L, Varone F, Bergna M et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *European Respiratory Review* 2018 27: 180074.
3. Walsh SLF, Calandriello L., Silva M., Sverzellati N. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(11): 837–845.
4. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E et al. Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis. *J. Clin. Med.* 2019; 8(1): 14.