

Idiopatinės plaučių fibrozės ir progresuojančios plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2024 m.

RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AND PROGRESSIVE PULMONARY FIBROSIS 2024

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS RADIOLOGŲ ASOCIACIJA
LIETUVOS PATOLOGŲ DRAUGIJA

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹ (REDAKTORIUS), KRISTINA BIEKŠIENĖ¹,
JURGITA ZAVECKIENĖ², LINA POŠKIENĖ³, LAIMA DOBROVOLSKIENĖ²,
VALDAS ŠARAUSKAS³, MARIUS ŽEMAITIS¹, SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Radiologijos klinika, ³LSMU MA Patologijos klinika

Santrauka. Straipsnyje pateikiamos idiopatinės plaučių fibrozės (IPF) ir progresuojančios plaučių fibrozės (PPF), sergant fibrozuojančia intersticine plaučių liga (IPL), išskyrus IPF, diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Šiose rekomendacijose pateikiami radiologiniai ir histopatologiniai IPF ir PPF diagnostikos kriterijai, taip pat dabartinio gydymo galimybės.

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, progresuojanti plaučių fibrozė, diagnostika, gydymas.

Summary. The article presents is recommendations for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF) in fibrosing interstitial lung disease (ILD), other than IPF. The recommendations provide radiological and pathohistological diagnostic criteria for IPF and PPF as well as current treatment options.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, progressive pulmonary fibrosis, diagnosis, management.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1419>

IDIOPATINĖ PLAUČIŲ FIBROZĖ

IPF apibūdinimas

Idiopatinė plaučių fibrozė (toliau – IPF) – tai nežinomos kilmės lėtinė fibrozuojanti intersticinė pneumonija, kuriai būdingi radiologiniai ir histopatologiniai įprastos intersticinės pneumonijos (toliau – IIP) požymiai. IPF dažniausiai pasireiškia vyresnio amžiaus žmonėms, jai būdingas progresuojantis dusulio stiprėjimas ir plaučių funkcijos blogėjimas, o ligos prognozė yra bloga. IPF diagnozė turėtų būti apsvartyta visiems suaugusiems pacientams, kurie skundžiasi atsiradusiu neaiškios kilmės dusuliu krūvio metu, kosuliu, auskultuojant išklausa krepitacija apatinėse plaučių dalyse (abipus) ir (arba) pastebimi būgno lazdelių formos pirštai, kai nėra kitų organų sistemų pažeidimo.

IPF yra dažniausias idiopatinį intersticinių pneumonijų tipas. Pastaraisiais dešimtmečiais sergamumas šia liga pasaulyje didėja, tačiau IPF priskiriama prie retų ligų. Apskaičiuotas IPF dažnis pasaulyje svyruoja nuo 1 iki 13 iš 100 000 gyventojų, o paplitimas – nuo 3 iki 45 iš 100 000 gyventojų. Europoje IPF dažnis siekia nuo 1 iki 9 ligos atvejų 100 000 gyventojų, o

paplitimas – 10–40 sergančiųjų iš 100 000 gyventojų. Europoje kasmet nustatoma apie 35 000 naujų IPF atvejų. Tikslios IPF sergamumo statistikos Lietuvoje nėra, per metus nustatoma apie 50 naujų IPF atvejų.

IPF dažniau serga vyrai, kurių amžiaus mediana – maždaug 65 metai (liga retai nustatoma jaunesniems nei 50 metų žmonėms). Nors ligos eiga yra neprognozuojama, išgyvenimo mediana nuo diagnozės nustatymo pradžios siekia tik 2–4 metus. Padidėjusios mirties rizikos veiksniai yra vyriškoji lytis, vyresnis amžius, sutrikusi plaučių funkcija.

IPF patogenezė

Manoma, kad IPF vystymąsi lemia genetinių ir aplinkos rizikos veiksnių tarpusavio sąveika. Didžiausią įtaką turi pasikartojančios ir lokaliai senėjančio alveolių epitelio mikropažaidos. Šios mikropažaidos skatina alveolių epitelio ląsteles išskirti daugelį fibrinogeninių augimo faktorių, citokinų ir koagulantų, kurie stimuliuoja miofibroblastų vystymąsi. Miofibroblastai gamina didelį kiekį nenormalios sudėties tarpląstelinio užpildo, kuris taip pat pasižymi ir pakitusiomis biomechaninėmis savybėmis, pvz., padidėjusiu standumu, o

tai sukelia plaučių intersticiumo remodeliaciją ir plaučių fibrozę. Nenustatytas tiesioginis priežastinis ryšis tarp IPF išsivystymo ir aplinkos rizikos veiksnių, tačiau įtakos gali turėti rūkymas, metalo, medžio, akmens, silicio dulkės, virusai. Taip pat manoma, kad yra genetinė predispozicija sirgti IPF. Nustatytos genų, atsakingų už plaučių gynybines funkcijas (MUC5B, ATP11A, TOLLIP), telomerų palaikymą (TERT, TERC, OBFC1), epitelio barjerinę funkciją (DSP, DPP9), polimorfizmo sąsajos su IPF išsivystymu.

IPF diagnostika

IPF yra progresuojanti liga, todėl labai svarbi ankstyva diagnostika, siekiant laiku pradėti gydymą. Specifinių klinikinių požymių nėra. 1 lentelėje pateikiami požymiai, pagal kuriuos gydytojas galėtų įtarti IPF ir atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT). Atkreiptina, kad krūtinės ląstos rentgenograma nei patvirtina, nei paneigia IPF, tačiau padeda vertinti kitas galimas priežastis. Siekiant laiku nustatyti diagnozę ir pradėti tinkamą gydymą, pacientai, kuriems įtariama IPF, turi būti siunčiami konsultuoti gydytojui pulmonologui į universiteto ligoninę.

IPF nustatoma laikantis šių diagnostinių principų:

- Kitų žinomų priežasčių, galinčių sukelti intersticinę plaučių ligą (IPL) (aplinkos ir profesiniai veiksniai, jungiamojo audinio ligos, vaistų poveikis), paneigimas.
- Radiologinių IIP požymių nustatymas.
- Radiologinių ir histopatologinių požymių deriniai (kai atlikta plaučių audinio biopsija).

Svarbu pabrėžti, kad IIP požymiai nėra išskirtiniai tik IPF atveju ir gali būti susiję su kitomis ligomis, pavyzdžiui, lėtiniu hipersensityviuoju pulmonitu, asbestoze, jungiamojo audinio ligomis (2 lentelė).

Pradiniame diagnostiniame etape reikia atmesti kitas idiopatinės intersticinės pneumonijos bei žinomos kilmės plaučių ligas, kurias sukelia aplinkos arba profesiniai veiksniai, jungiamojo audinio ligos, toksinis vaistų poveikis. Ieškant priežastinio ryšio su klinikiniais simptomais, labai svarbi išsami ligos anamnezė apie gyvenimo ir darbo aplinkos veiksnius, žalingus įpročius, vartotus vaistus. Tik atmetus galimas plaučių audinio pažeidimo priežastis, galima patvirtinti arba paneigti IPF diagnozę.

Kartais IPF pirmą kartą gali pasireikšti kaip ligos paūmėjimas. Tokiu atveju per kelias savaites atsiranda neaiškios kilmės dusulys, o krūtinės ląstos KT matomi nauji „matinio stiklo“ požymiai, esant plaučių fibrozinei ligos pokyčiams apatinėse skiltyse. Pacientams, jaunesniems nei 50 metų, IPF pasireiškia retai. Jiems plaučių pažeidimas gali išprovokuoti jungiamojo audinio ligą arba šeiminingą plaučių fibrozę.

IPF dažniau serga vyrai nei moterys, dauguma sergančiųjų rūko arba yra rūkę anksčiau. Kiti rizikos

1 lentelė. Klinikiniai požymiai, kai galima įtarti IPF

- Amžius – > 50 metų
- Nuolatinis dusulys krūvio metu
- Nuolatinis kosulys
- Auskultuojant išklausoma pneumosklerotinė krepitacija apatinėse plaučių dalyse abipus (girdimas smulkus traškesys įkvepiant)
- Būgno lazdelių formos pirštai
- Plaučių restrikcija (ankstyvojoje ligos stadijoje spirometrija gali būti normali)

2 lentelė. Klinikinės būklės, pasireiškiančios įprastos intersticinės pneumonijos požymiais

- Idiopatinė plaučių fibrozė
- Šeimininga plaučių fibrozė (pvz., MUC5b, SFTPA2, SFTPC genetiniai variantai)
- Jungiamojo audinio ligos (sisteminė sklerodermija, reumatoidinis artritas ir kt.)
- Asbestozė
- Lėtinis hipersensityvusis pulmonitas
- Vaistai (amiodaronas, nitrofurantoinas, metotreksatas, ciklofosfamidai ir kt.)
- Hermansko-Pudlako sindromas
- Trumpųjų telomerų sindromai

veiksniai, susiję su IPF, yra gastroezofaginio reflukso liga (GERL), lėtinės virusinės (pvz., Epštein-Baro virusas) infekcijos, hepatitas C.

Radiologinė diagnostika

IPF yra lėtinė progresuojanti intersticinė pneumonija, todėl radiologiniai požymiai ir jų deriniai gali skirtis, priklausomai nuo ligos eigos ir morfologinio pažeidimo laipsnio. Kita vertus, radiologiniai IPF požymiai gali būti būdingi ir kitos etiologijos pažeidimui, lemiančiam IIP vaizdą. Būdingi IIP požymiai vertinami kaip IPF išraiška, jei nėra kitų IIP sukeliančių ligų arba būklių (pvz., aplinkos ir profesinių veiksnių, toksinio vaistų poveikio, jungiamojo audinio ligų). Rentgenografijos jautrumas ir specifiskumas nepakankamas IPF diagnostikai, tačiau tai svarbus atrankinis tyrimo metodas. IPF atveju apžvalginėse rentgenogramose galima nenustatyti jokių pataloginių pokyčių. Pažengusiai ligai būdingi pokyčiai: abipus periferinėse, ypač apatinėse, plaučių dalyse išryškėjęs piešinio sutankėjimas, kilpėtumas, plaučių apimties sumažėjimas, diafragmos kupolų suplokštėjimas galima aukštesnė jos padėtis. Rentgenografija – metodas gretutinių ligų ir komplikacijų diagnostikai bei jų dinamikos vertinimui.

Didelės skiriamosios gebos KT – pagrindinis IIP radiologinės diagnostikos metodas. Labai svarbu kuo anksčiau diagnozuoti IPF ir pradėti gydymą, todėl, nenustačius pataloginių pokyčių rentgenogramoje, tačiau pasireiškus klinikiniams simptomams ir įtarus IPF, tikslinga atlikti krūtinės ląstos KT.

Tiriant dėl IPF atliekamas tūrinis skenavimas ir daugiaplokštuminės rekonstrukcijos. Tiriama be intraveninio kontrastavimo, taikant racionalų dozės mažinimą užtikrinančias protokolo sąlygas (trum-

Pulmonologija ir alergologija

žiausias rotacijos laikas, mažinama vamzdžio įtampa ir ekspozicija), apžvalgos laukui apimant tik plaučius, pacientui gulint ant nugaros ir giliai įkvėpus. Gauti tyrimo vaizdai rekonstruojami plonais pjūviais ir mažu žingsniu (< 2 mm), taikant specializuotus rekonstrukcinius algoritmus. Diferencinės diagnostikos tikslu gali būti atliekami papildomi tyrimo etapai. Papildomas skenavimas gali būti atliekamas pacientui visiškai iškvėpus tūrine arba atskirų pjūvių metodika. Kitas tyrimo etapas, kurio tikslas – atskirti nuo padėties priklausančius tranzitorinius plaučių parenchimos pokyčius, gali būti atliekamas pacientui gulint ant pilvo. Diagnostiniai daugiaplokštuminių rekonstrukcijų vaizdai vertinami plaučių parenchimos lange. Kontroliniai tyrimai gali būti atliekami mažų dozių KT protokolais.

Radiologinė IPF diagnostika remiasi IIP būdingų pokyčių, jų derinių nustatymu bei išplitimo vertinimu KT vaizduose.

IIP būdingi požymiai: architektūros destrukciją rodantis plaučių korėtumas, tempimo bronchektazės ir bronchiolektazės, kurios gali pasireikšti kartu su „matinio stiklo“ tankio pritemimo požymiais ir tinkliniais intersticiumo pokyčiais. Pokyčiai matomi periferinėse plaučių dalyse, bazaliai. Intersticiumo pažeidimo tipas

susijęs su parenchimos oringumo sumažėjimu ir apibūdinamas kaip „matinis stiklas“, IIP atvejais dažnas, tačiau dažniausiai nevyraujantis, mažiau išplitęs nei tinklinis pažeidimas. „Matinio stiklo“ požymis neretai rodo intersticiumo pabrėkimą, audinio sutankėjimą, kartu diferencijuojamos antrinės skiltelės centrinės dalies kraujagyslės. IIP labiau būdingas „matinio stiklo“ ir tinklinių pokyčių derinys, o grynas „matinis stiklas“ labiau būdingas ligos paūmėjimui. Plaučių audinio korėtumas (korio tipo deformacija) – tai dažniausiai subpleuraliai keliomis eilėmis išsidėstę 3–10 mm dydžio oringi cistiniai prašviesėjimai aiškiais sienelėmis. Dažniausiai tai yra lemiamas diagnostinis požymis, o teigiama KT prognostinė vertė, nustatant IIP, siekia 90–100 proc. Retai cistos gali būti iki 25 mm dydžio arba išsidėčiusios viena eile. Tokiais atvejais gali būti sudėtinga atskirti korio tipo deformaciją nuo paraseptalinės emfizemos, subpleurinių cistų. Tempimo bronchektazės arba bronchiolektazės rodo parenchimos fibrozę ir dažniausiai yra randamos subpleuraliai arba periferinėse dalyse.

Apie 30 proc. IIP ir IPF atvejų nustatomi neįprasti KT požymiai. Kartais nustatomi radiologiniai plaučių fibrozės požymiai, kurie neatitinka įprasto arba tikė-

3 lentelė. Kompiuterinės tomografijos požymiai, kai sergama idiopatine plaučių fibroze

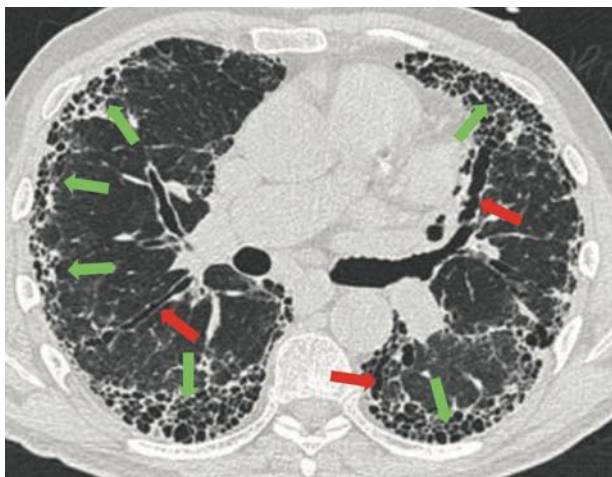
| | Įprasta intersticinė pneumonija | Tikėtina įprasta intersticinė pneumonija | Neapibrėžta įprasta intersticinė pneumonija | Alternatyvi diagnozė |
|------------------------|--|--|---|--|
| Požymių pasiskirstymas | <ul style="list-style-type: none"> Vyrauja subpleurinis bazalinis pažeidimas Išplitimas dažnai heterogeniškas Gali būti asimetriškas Kartais difuzinis | <ul style="list-style-type: none"> Vyrauja subpleurinis bazalinis pažeidimas Dažnai heterogeniškas išplitimas (normalaus audinio plotai su įsiterpiančiu tinkliniu pažeidimu ir tempimo bronchektazėmis arba bronchiolektazėmis) | <ul style="list-style-type: none"> Difuzinis pažeidimas be vyraujančio subpleurinio išplitimo | <ul style="list-style-type: none"> Peribronchovaskulinis su subpleuraliai nepažeistu ruožu (įtarti NSIP, rūkymo sukeltą IPL) Perilimfatinis (įtarti sarkoidozę) Viršutinėse arba vidurinėse plaučių dalyse (įtarti fibrozuojantį HP, su JAL susijusias IPL, sarkoidozę) Subpleuraliai nepažeistas ruožas (įtarti NSIP, rūkymo sukeltą IPL) |
| KT požymiai | <ul style="list-style-type: none"> Korėtumas su (be) tempimo bronchektazėmis arba bronchiolektazėmis Netaisyklingas tarpuskiltelinių pertvarų sustorėjimas Persidengiantis švelnus „matinio stiklo“ pritemimas ir tinklinis pažeidimas Galimi kalcinatai | <ul style="list-style-type: none"> Tinklinis pažeidimas su periferinėmis tempimo bronchektazėmis arba bronchiolektazėmis Galimas nevyraujantis „matinis stiklas“ Nėra subpleuraliai nepažeisto ruožo | <ul style="list-style-type: none"> KT plaučių fibrozės požymiai ir išplitimas nerodo jokios specifinės etiologijos | <ul style="list-style-type: none"> Parenchimos požymiai: <ul style="list-style-type: none"> Cistos (įtarti LAM, PLLH, LIP, DIP) Mozaikinis oringumas (įtarti HP) Vyraujantis „matinis stiklas“ (įtarti HP, rūkymo sukeltą IPL, vaistų sukeltą pažeidimą, fibrozės paūmėjimą) Centrolobuliniai židiniai (įtarti HP, rūkymo sukeltą IPL) Išplitę mikrožidiniai (įtarti sarkoidozę) Konsolidacija (įtarti OP) Kiti požymiai: <ul style="list-style-type: none"> Pleurinės plokštelės (įtarti asbestozę) Stemplės spindžio išsiplėtimas (įtarti SS arba kitos JAL) Raktikaulių erozijos (įtarti RA) Išreikšta limfadenopatija (tikėtina kita etiologija) Skystis pleuros ertmėje, pleuros sustorėjimas (įtarti JAL, vaistų sukeltą pažeidimą) |

DIP – deskvamacinė intersticinė pneumonija; HP – hipersensityvusis pneumonitas; IPL – intersticinė plaučių liga; JAL – jungiamojo audinio ligos; KT – kompiuterinė tomografija; LAM – limfangiolejomiomatozė; LIP – limfoidinė intersticinė pneumonija; NSIP – nespecifinė intersticinė pneumonija; OP – organizuojamoji pneumonija; PH – plautinė hipertenzija; PLLH – plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė; RA – reumatoidinis artritas; SS – sisteminė sklerozė.

tino IIP požymių derinio, tačiau aiškiai nerodo kitos alternatyvios diagnozės. Šiai grupei galima priskirti ir nedidelės apimties subpleurinės fibrozės „matinio stiklo“ zonas, tačiau jos turi būti diferencijuojamos nuo tranzitorinių pokyčių, taikant papildomą skenavimą, kai pacientas guli ant pilvo.

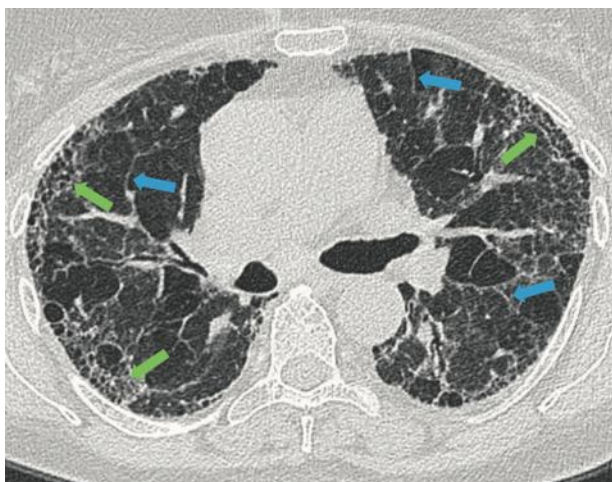
Atskirų aukščiau minėtų požymių derinius rekomenduojama skirti į keturias grupes: IIP (angl. *usual interstitial pneumonia*), tikėtina IIP (angl. *probable usual interstitial pneumonia*), neapibrėžta IIP (angl. *indeterminate for usual interstitial pneumonia*) ir alternatyvi diagnozė (angl. *alternative diagnosis*) (3 lentelė ir 1–5 pav.).

Neretai IIP atvejais nustatoma tarpuplaučio limfadenopatija, tačiau retais atvejais limfmazgiai padidėja daugiau nei 15 mm (trumpojoje ašyje). Pleuriniais



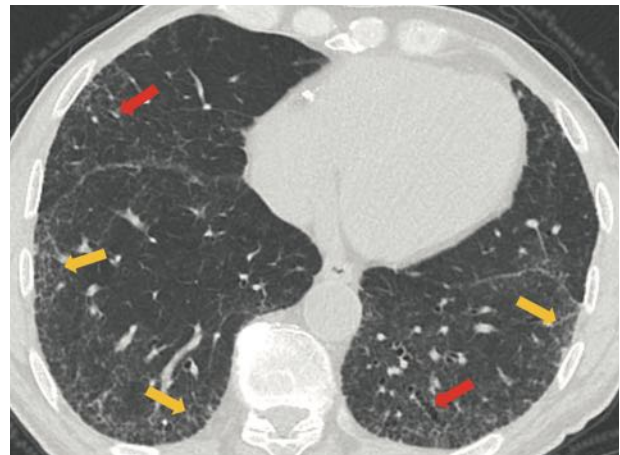
1 pav. Kompiuterinės tomografijos ašinis vaizdas. Įprasta intersticinė pneumonija

Įprastų požymių derinys: vyrauja subpleurinis pažeidimas, išreikštas korėtumas (†), yra tempimo bronhektazių (†); idiopatinė plaučių fibrozė.



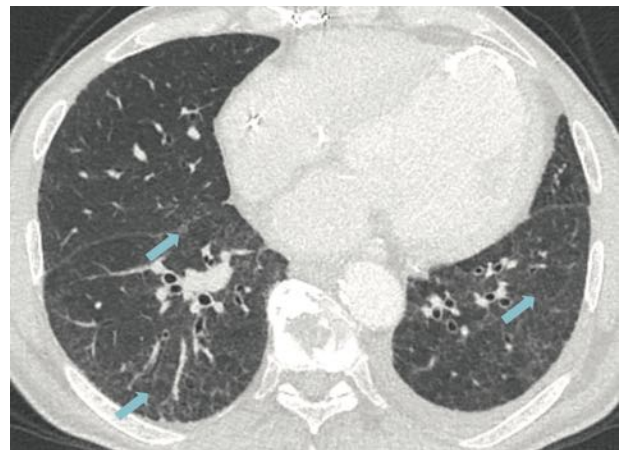
2 pav. Kompiuterinės tomografijos ašinis vaizdas. Įprasta intersticinė pneumonija

Matomas subpleurinis pažeidimas, yra tempimo bronhektazių, korio tipo deformacijų (†), netolygiai sustorėjusios tarpuskiltelinės pertvaros (†), išreikštas netolygus „trijų tankių“ oringumas; fibruojantis hipersensityvusis pneumonitas.



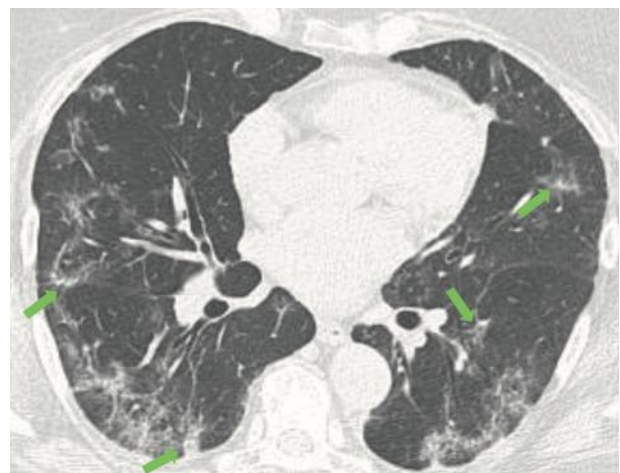
3 pav. Kompiuterinės tomografijos ašinis vaizdas. Tikėtina įprasta intersticinė pneumonija

Vyrauja subpleurinis pažeidimas, išreikšti tinkliniai pokyčiai su matinio stiklo pritemimu (†), pavieniai smulkūs kalcinatai, yra tempimo bronhektazių (†); idiopatinė plaučių fibrozė.



4 pav. Kompiuterinės tomografijos ašinis vaizdas. Neapibrėžta įprasta intersticinė pneumonija

Vyrauja difuzinis pažeidimas, subtilūs tinkliniai pokyčiai su „matinio stiklo“ pritemimu ir mikrožidinėliais (†), pavienės tempimo bronhektazės.



5 pav. Kompiuterinės tomografijos ašinis vaizdas. Alternatyvi diagnozė

Netolygus difuzinis, peribronchovaskulinis ir perilobulinis pažeidimas, subtilūs tinkliniai pokyčiai su „matinio stiklo“ pritemimu ir konsolidacija (†), smulkios tempimo bronhektazės; organizuojamoji pneumonija.

Pulmonologija ir alergologija

pokyčiai (skystis, plokštelės, kalcifikacija) nereti, bet dažniausiai nustatomi ne IPF, bet kitos etiologijos IIP atvejais.

Daliai pacientų greta radiologinių IIP požymių randa ir plaučių emfizema, kuri dažniausiai yra paraseptalinio tipo ir vyrauja viršutinėse plaučių dalyse. Dėl fibrozės ir emfizemos poveikio plaučių mechaninėms savybėms pacientų plaučių tūriai būna normalūs arba nežymiai sumažėję, tačiau dėl respiracinės plaučių zonos destrukcijos žymiai sutrinka dujų difuzija. Šiems pacientams dažnai nustatoma ir plautinė hipertenzija.

Jeigu KT matomi abipus fibrozės fone išplitę subsolidinio sutankėjimo – „matinio stiklo“ – požymiai su (be) audinio konsolidacija, galima įtarti IPF paūmėjimą, kai nėra kitų priežasčių. Šis požymių derinys, remiantis atitinkamais klinikiniais duomenimis, gali patvirtinti IPF paūmėjimo diagnozę.

Patologinė diagnostika

Visais atvejais, prieš nusprendžiant atlikti plaučių audinio biopsiją, reikia vertinti paciento būklę, procedūros naudą ir riziką, tolesnio gydymo perspektyvas. Histologinės medžiagos tyrimas rekomenduojamas tada, kai nepakanka klinikinių ir radiologinių duomenų IPF diagnozei nustatyti, t. y. pagal KT kriterijus yra neapibrėžta IIP arba įtariama alternatyvi diagnozė. Biopsinės medžiagos paėmimo metodas renkamas įvertinus klinikinius ir radiologinius duomenis, procedūros naudą ir riziką.

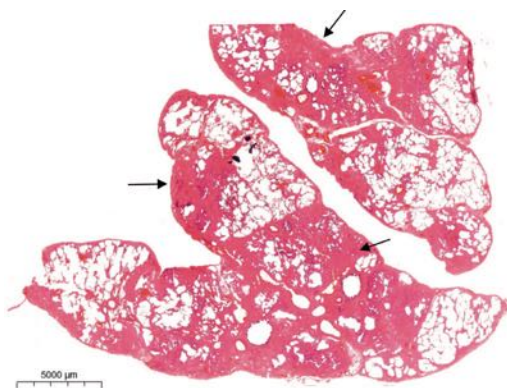
Bronchoskopija su bronchų alveolinio lavažo (BAL) atlikimu neprivaloma diagnozuojant IPF. BAL skysčio citologinis tyrimas gali būti naudingas kai kurioms kitoms klinikinėms būklėms (pvz., sarkoidozei, eozinofilinei pneumonijai, kriptogeninei organizuojamajai pneumonijai) nustatyti.

Žnyplinė transbronchinė biopsija dėl mažo biopato dydžio nerekomenduojama diagnozuojant IPF, išskyrus diferencinės diagnostikos atvejus. Transbronchinė kriobiopsija (TBKB) gali būti mažiau invazyvi, pigesnė ir saugesnė alternatyva chirurginei plaučių biopsijai

(CPB) centruose, turinčiuose kriobiopsijos atlikimo ir radinių interpretavimo patirtį. TBKB metu paimti plaučių audinio gabalėliai yra kelis kartus didesni nei žnyplinės biopsijos metu, taip pat didesnė TBKB diagnostinė vertė (79 proc.). Dažniausios TBKB komplikacijos yra kraujavimas (30 proc., sunkus kraujavimas – 0,7 proc.), pneumotoraksas (9 proc.), IPF paūmėjimas (1,2 proc.), respiracinė infekcija (0,7 proc.), o mirštamumas nuo procedūros siekia tik 0,2 proc. Stiprus plaučių funkcijos sutrikimas ($FVC < 50$ proc., difuzinis plaučių pajėgumas anglies monoksidui (D_{LCO}) < 35 proc. norminių dydžių), vidutinė arba sunki plautinė hipertenzija (sistolinis spaudimas plaučių arterijoje > 40 mm Hg), nekoreguota kraujavimo rizika, reikšminga hipoksemija ($P_aO_2 < 55-60$ mm Hg) yra reliatyvios kontraindikacijos TBKB atlikti.

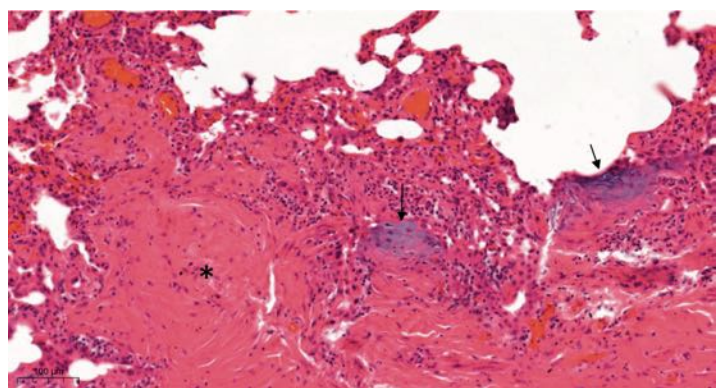
CPB (vaizdo torakoskopija arba diagnostinė torakotomija) atliekama neaiškiais atvejais, kai TBKB yra kontraindikuotina arba neinformatyvi, prieš tai įvertinus intervencijos riziką ir tikėtiną naudą. Dėl mažesnio invazyvumo pirmenybė teikiama vaizdo torakoskopijai. Dėl plaučių audinio pažeidimo heterogeniškumo rekomenduojama plaučių biopsiją imti iš dviejų arba trijų skilčių. Reikėtų vengti imti biopsiją iš korėto plaučio zonų. Dažniausios chirurginės plaučių biopsijos komplikacijos yra kraujavimas (0,8 proc., sunkus kraujavimas – 0,2 proc.), pneumotoraksas (5,9 proc.), IPF paūmėjimas (6,1 proc.), respiracinė infekcija (6,5 proc.), o mirštamumas nuo procedūros siekia 1,7 proc.

Sergant IPF, biopate nustatomi būdingi histopatologiniai IIP požymiai. Histologinis IIP vaizdas yra labai heterogeniškas, nustatoma saiki limfocitinė intersticinė infiltracija bei įvairaus laipsnio intersticinė fibrozė greta išlikusių normalaus plaučių audinio sričių (plaučių architektonikos pažeidimo heterogeniškumas, kuriam įvertinti labai naudingas audinių tyrimas mažuoju padidiniu) (6 pav.). Laiko atžvilgiu būdingas nevienodas pokyčių progresavimas: fibroblastų proliferacija šalia randinio skaidulingo fibrozinio audinio, intersticinė



6 pav. Plaučių audinio heterogeniškumas

Židininė subpleurinė ir paraseptalinė plaučių fibrozė šalia normalaus plaučių audinio.



7 pav. Plaučių audinio fibrozė

Fibroblastų židinius sudaro šeivinių ląstelių židiniai, lokalizuoti fibromiksoidinėje stromoje (†). Šalia matomas fibrozinis skaidulingas audinys (*).

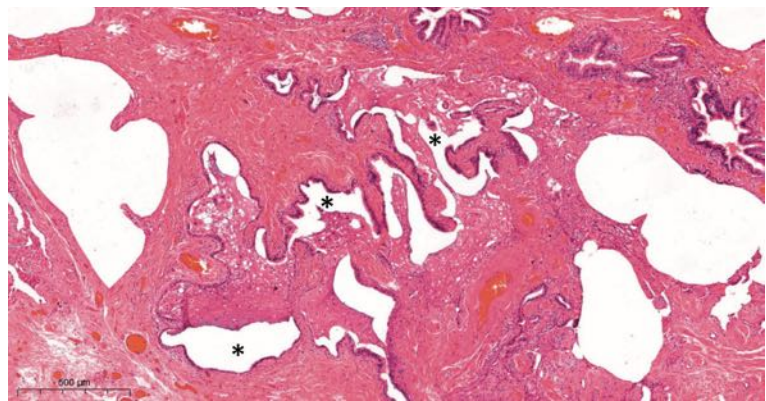
4 lentelė. Įprastos intersticinės pneumonijos histopatologiniai kriterijai

| Įprasta intersticinė pneumonija | Tikėtina įprasta intersticinė pneumonija | Neapibrėžta įprasta intersticinė pneumonija | Alternatyvi diagnozė |
|---|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Stipri fibrozė su architektūros iškreipymais (pvz., su (be) korio vaizdu) Subpleurinis ir (arba) paraseptalinis fibrozės pasiskirstymas Fragmentinė plaučių parenchimos fibrozė Fibroblastų židiniai Nėra požymių, leidžiančių įtarti alternatyvią diagnozę | <ul style="list-style-type: none"> Yra kai kurie histopatologiniai požymiai, būdingi IIP atveju, tačiau nepakankamai patvirtinantys IIP arba IPF diagnozę IR Nėra požymių, leidžiančių įtarti alternatyvią diagnozę ARBA Yra tik korio vaizdas | <ul style="list-style-type: none"> Plaučių parenchimos fibrozė su (be) architektūros pažeidimu, požymiais, būdingesniais kitai patologijai, arba IIP galima tik kaip antroji priežastis* Kai kurie histopatologiniai požymiai, būdingi IIP atveju, tačiau kartu su kitais požymiais leidžia įtarti alternatyvią diagnozę** | <ul style="list-style-type: none"> Visuose biopstatuose pasireiškę požymiai, būdingi kitoms idiopatinėms intersticinėms pneumonijoms (pvz., fibroblastų židinių nebuvimas arba neišreikšta fibrozė) Histopatologiniai radiniai, būdingi kitoms ligoms (pvz., HP, PLLH, sarkoidozė, LAM) |

HP – hipersensityvusis pneumonitas; IIP – įprasta intersticinė pneumonija; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė; LAM – limfangiolejomiomatozė; PLLH – plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė.

* Granuliosos, hialininės membranos (kitokios nei tos, kurios susijusios su ūminiu IPF paūmėjimu arba randamos tik kai kuriems pacientams), išreikšti kvėpavimo takų pokyčiai, zonos su intersticiniu uždegimu susijusios fibrozės nebuvimas, išreikštas lėtinis fibrozinis pleuritas, organizuojamoji pneumonija.** Ląsteliniai uždegiminiai infiltratai, nutolę nuo korėto plaučio zonų; išreikšta limfoidinė hiperplazija, taip pat ir antriniuose germinaciniuose centruose; išskirtinis bronchiolių centrinio pažeidimo pobūdis, galintis būti kartu su išreikšta peribronchine metaplazija.

fibrozė su nestipriu intersticiniu uždegimu, terminalinėse audinio pažeidimo fazėse nustatoma „korėtoji“ fibrozė (temporalinis pažeidimo heterogeniškumas) (7–8 pav.). IIP nebūdinga S100/CD1a teigiamos histiocitinės ląstelės, granuliosos, asbesto kūneliai, kitos neorganinės medžiagos, stipri eozinofilija arba stipri limfocitinė intersticinė infiltracija, navikiniai pokyčiai. Rasti pokyčiai vertinami naudojantis histopatologiniais IIP kriterijais, pateikiamais 4 lentelėje.



8 pav. Fibrozė su architektūrine destrukcija

„Korėtoji“ fibrozė – cistiniai spindžiai (*), klojami bronchioliniu epiteliumi ir fibrotizuota sienelė.

Kiti tyrimai

Plaučių funkcijos tyrimai neprivalomi IPF diagnozei nustatyti. Ankstyvosiose ligos stadijose plaučių funkcija (spirometrija, dujų difuzija) gali būti nesutrikusi arba pokyčiai yra nežymaus laipsnio. Dažniausiai nustatoma restrikcija, retai – obstrukcija. Sergant IPF su emfizema, spirometrijos metu registruojami santykinai geri iškvėpavimo oro srauto greičiai ir plaučių tūriai, tačiau stebima ypač sutrikusi dujų difuzija, hipoksemija fizinio krūvio metu, dažnai nustatoma plautinė hipertenzija.

Vertinant IPF eigą ir jos progresavimą, kas 3–6 mėn. rekomenduojama atlikti spirometriją ir dujų difuzijos tyrimą. Forsuotos gyvybinės talpos (FVC) sumažėjimas ≥ 10 proc. ir (arba) D_{LCO} sumažėjimas ≥ 15 proc. per metus – IPF progresavimo požymis.

Privaloma atlikti imunologinius kraujo tyrimus, siekiant paneigti arba patvirtinti galimą jungiamojo audinio ligą, kuri iki sisteminių simptomų pasireiškimo gali būti palaikyta plaučių pažeidimu. Rekomenduojama ištirti C reaktyviojo baltymo (CRB) kiekį kraujo serume, eritrocitų nusėdimo greitį (ENG), antikūnus prieš branduolio antigenus (ANA), antikūnus prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA), antikū-

nus prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą (anti-CCP), reumatoidinį faktorių (RF). Kiti imunologiniai tyrimai atliekami esant sisteminei jungiamojo audinio ligų klinicinei prielaidoms arba nebūdingoms IPF charakteristikoms (pvz., moteris, amžius – < 60 metų). Genetinis tyrimas neatliekamas pacientams, sergantiems IPF, išskyrus atvejus, kai įtariama šeiminė plaučių fibrozė.

Kraujo serumo biologiniai žymenys, pvz., chemokinas 18 (CCL-18), Krebs von den Lungen-6 (KL-6), matrikso metaloproteinazė 7 (MMP-7), surfaktanto baltymas D (SPD), nerekomenduojami nei ankstyvai IPF diagnozuoti, nei ligos eigai arba atsakai į gydymą prognozuoti.

5 lentelėje pateikiamas sąrašas tyrimų, kuriuos būtina arba tikslinga (kai yra indikacijų) atlikti, diagnozuojant IPF.

Radiologiniai ir histopatologiniai pokyčiai, jų deriniai yra itin svarbūs diagnozuojant IPF, kuri gali būti nustatoma skirtingu diagnostiniu patikimumu (6 lentelė).

Rekomenduojama, kad IPF diagnozė būtų nustatoma

Pulmonologija ir alergologija

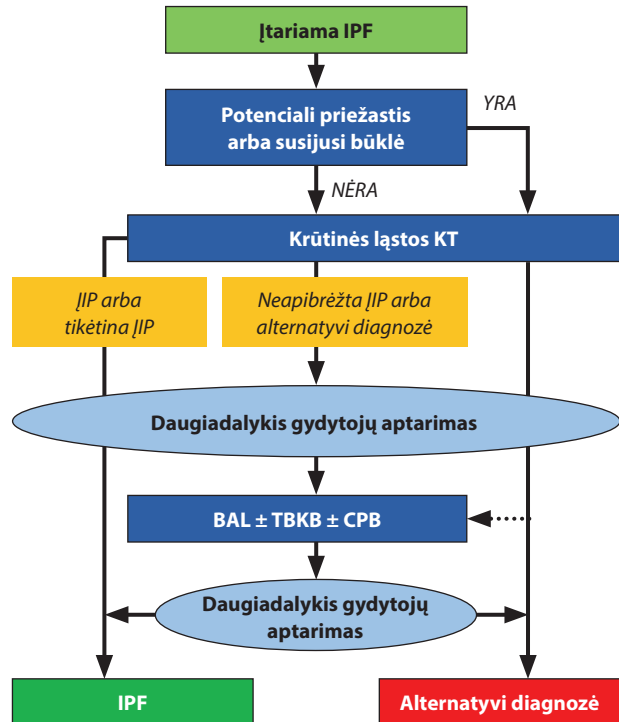
5 lentelė. Tyrimai, kuriuos reikia atlikti, siekiant diagnozuoti idiopatinę plaučių fibrozę

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija • Spirometrija • Dujų difuzijos tyrimas • Transbronchinė kriobiopsija (kai yra indikacijų) • Chirurginė plaučių biopsija (kai yra indikacijų) • Bronchoalveolinio lavažo skyčio ląstelinė sudėtis ir (arba) pasėlis (kai yra indikacijų) • 6 min. ėjimo mėginys su periferinio kraujo prisotinimu deguonimi matavimu • Širdies echoskopija • Arterinio kraujo dujų sudėtis (kai yra kvėpavimo nepakankamumas) • Bendrasis kraujo tyrimas • C reaktivusis baltymas (CRB) • Eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) • Kreatininas, šlapalas, alaninaminotransferazė (ALT), aspartataminotransferazė (AST), šarminė fosfatazė (ŠF), γ-glutamilttransferazė (GGT) • Bendrasis šlapimo tyrimas • Antikūnai prieš branduolio antigenus (ANA) • Antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA) • Antikūnai prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą (anti-CCP) • Reumatoidinis faktorius (RF) • Genetinis tyrimas (kai yra indikacijų) |
|--|

daugiadalykio gydytojų aptarimo metu, kuriame privalo dalyvauti intersticinių plaučių ligų žinių turintys gydytojai pulmonologai, radiologai, patalogai, o prireikus ir kitų specialybių gydytojai, pvz., reumatologas. Pageidautina, kad, sprendžiant dėl chirurginės plaučių biopsijos bei renkant audinio paėmimo sritį, aptarime dalyvautų ir krūtinės chirurgas (9 pav. pateikiamas IPF diagnostikos algoritmas).

Diagnozavus IPF, galima apskaičiuoti prognozuojamą mirties riziką, o tam rekomenduojama naudotis DO-GAP indeksu (angl. *Distance-Oxygen-Gender-Age-Physiology*) (7 lentelė).

Sergantiesiems IPF dažnai diagnozuojama ir plautinė hipertenzija, obstrukcinė miego apnėja, išeminė širdies liga, jiems gresia net penkis kartus didesnė rizika su-



9 pav. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos algoritmas

BAL – bronchoalveolinis lavažas; CPB – chirurginė plaučių biopsija; IIP – įprasta intersticinė pneumonija; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė; KT – kompiuterinė tomografija; TBKB – transbronchinė kriobiopsija.

sirgti plaučių vėžiu.

IPF diagnozės formulavimas:

- Idiopatinė plaučių fibrozė (lot. *Fibrosis pulmonum idiopathica*), J84.1.
- Idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimas. Lėtinis paūmėjęs kvėpavimo nepakankamumas (lot. *Fibrosis pulmonum idiopathica exacerbata. Insufficiencia pulmonalis chronica exacerbata*), J84.1.

IPF priskiriama prie retų ligų ir yra įtraukta į „ORPHA-NET“ klasifikatorių: ligos kodas – ORPHA:2032.

IPF ir jos paūmėjimas pagal sunkumą neklasifikuojami.

6 lentelė. Radiologinių ir histopatologinių pokyčių deriniai, diagnozuojant idiopatinę plaučių fibrozę

| Įtariama IPF | | Histopatologiniai požymiai | | | |
|------------------------|----------------------|----------------------------|-------------------|---|----------------------|
| | | IIP | Tikėtina IIP | Neapibrėžta IIP arba neatlikta biopsija | Alternatyvi diagnozė |
| Radiologiniai požymiai | IIP | IPF | IPF | IPF | Ne IPF |
| | Tikėtina IIP | IPF | IPF | Galima IPF* | Ne IPF |
| | Neapibrėžta IIP | IPF | Galima IPF* | Neapibrėžta IPF** | Ne IPF |
| | Alternatyvi diagnozė | Galima IPF* | Neapibrėžta IPF** | Ne IPF | Ne IPF |

IIP – įprasta intersticinė pneumonija; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė.

* Galima IPF, kai yra bet kuris iš šių požymių: 1) vidutinio sunkumo arba sunkios tempimo bronchektazės ir (arba) bronchiolektazės (apibrėžiama kaip lengvos tempimo bronchektazės ir (arba) bronchiolektazės keturiose arba daugiau skilčių, įskaitant liežuvinius segmentus kaip skiltį, arba vidutinio sunkumo iki sunkios tempimo bronchektazės dviejose arba daugiau skilčių) vyresniam nei 50 metų vyrui arba vyresnei nei 60 metų moteriai; 2) platus (> 30 proc.) tinklinis pažeidimas kompiuterinėje tomografijoje ir vyresnis nei 70 metų paciento amžius; 3) padidėjęs neutrofilų skaičius ir (arba) limfocitozės nebuvimas bronchoalveolinio lavažo skystyje; 4) daugiadalykio gydytojų aptarimo sprendimu diagnozuojama IPF.

** Neapibrėžta IPF: 1) be tinkamos biopsijos lieka neapibrėžta; 2) kai yra tinkama biopsija, gali būti perklasifikuota į konkretesnę diagnozę po daugiadalykio gydytojų aptarimo.

mas, todėl diagnozuojant įvardijamos ligos komplikacijos. TLK-10-AM kodą J84.1 rekomenduojama taikyti tik IPF atvejais, o ne apibūdinti kitas kliniškai būklės, pasireiškiančias išplitusia plaučių fibroze.

IPF gydymas

Rekomenduojama pacientą, kuriam įtariama IPF, nedelsiant siųsti konsultuoti gydytojui pulmonologui į universiteto ligoninę, kur atliekama IPF diagnostika ir teikiama medicininė pagalba: pradedamas ligos eigą modifikuojamasis gydymas, vertinamas jo veiksmingumas, taikomas nefarmakologinis gydymas (gydymas deguonimi, dirbtinė plaučių ventiliacija, plaučių transplantacija), taip pat diagnozuojamos ir gydomos gretutinės ligos ir būklės (plautinė hipertenzija, obstrukcinė miego apnėja, GERL), dažnai susijusios su IPF.

Šiuo metu klinikinėje praktikoje taikomas gydymas IPF eigą modifikuojamaisiais priešfibroziniais vaistais (nintedanibu ir pirfenidonu). Nintedanibas yra tirozino kinazės inhibitorius, kuris slopina daugelį augimo signalinių kelių, pvz., fibroblastų augimo receptorių 1, 2 ir 3, trombocitų kilmės augimo veiksnio receptorių, kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorių 1, 2 ir 3.

Pirfenidonas yra piridinas, pasižymintis priešuždegiminiu ir priešfibrotiniu poveikiu. Pirfenidonas slopina kolageno, transformuojančio augimo faktoriaus (TGF) β ir tumor nekrozės faktoriaus (TNF) α sintezę, silpnina fibroblastų proliferaciją.

Nintedanibas ir pirfenidonas pasižymi panašiu klinikiniu veiksmingumu gydant IPF – apie 50 proc. sulėtina FVC mažėjimą. Klinikinių tyrimų duomenimis, abu vaistai mažina sergančiųjų mirštamumą. Gydymas nintedanibu arba pirfenidonu turi būti sprendžiamas iš karto, nustatčius diagnozę, vertinant tikėtiną gydymo naudą ir galimą vaistų žalą. Ypač atsakingai nepageidaujamas vaistų reakcijas reikia prognozuoti pacientams, kurie serga jau pažengusia IPF su ryškiu plaučių ir kitų organų funkcijos pažeidimu, bei senyvo amžiaus žmonėms, taip pat sergantiesiems besimptomė IPF su nesutrikusia plaučių funkcija.

Rekomenduojama nintedanibo dozė – 150 mg, kuri turi būti vartojama du kartus per parą. 100 mg dozė, vartojama du kartus per parą, rekomenduojama pacientams, kurie netoleruoja du kartus per parą vartojamos 150 mg dozės. Jeigu pacientui pasireiškia nepageidaujamos nintedanibo reakcijos, galima sumažinti vaisto dozę arba laikinai nutraukti gydymą.

7 lentelė. Prognozuojama mirties rizika, diagnozavus idiopatinę plaučių fibrozę (DO-GAP indeksas)

| Prognostiniai veiksniai | Kategorija | Balai | |
|-------------------------|--|-----------|------------|
| Atstumas | 6 min. ėjimo mėginys | | |
| | ≥ 250 m | 0 | |
| | < 250 m | 5 | |
| Deguonis | Nėra hipoksijos | 0 | |
| | Krūvio hipoksija | 5 | |
| Lytis | Moteris | 0 | |
| | Vyras | 1 | |
| Amžius | ≤ 60 metų | 0 | |
| | 61–65 metai | 1 | |
| | > 65 metai | 2 | |
| Fiziologija | FVC proc. norminio dydžio | | |
| | > 75 | 0 | |
| | 50–75 | 1 | |
| | < 50 | 2 | |
| | D_{LCO} proc. norminio dydžio | | |
| | > 55 | 0 | |
| | 36–55 | 1 | |
| | ≤ 35 | 2 | |
| | Negali atlikti | 3 | |
| | Maksimali balų suma | | 18 |
| Balai | 0–4 | 5–10 | 11–18 |
| Stadija | I | II | III |
| Mirštamumas | | | |
| 1 metų | 4,1 | 10,3 | 38,0 |
| 2 metų | 9,4 | 21,4 | 58,7 |
| 3 metų | 16,0 | 35,7 | 72,6 |

Gydymas nintedanibu gali būti atnaujintas skiriant visą dozę (150 mg du kartus per parą) arba sumažintą dozę (100 mg du kartus per parą). Jei pacientas netoleruoja du kartus per parą vartojamos 100 mg dozės, gydymą nintedanibu reikia nutraukti.

Jei padidėjus aspartataminotransferazės (AST) arba alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumui (mažiau nei tris kartus nei viršutinė normos riba) gydymas buvo laikinai nutrauktas, transaminazių vertėms grįžus į pradinį lygį, gydymą nintedanibu galima atnaujinti sumažinta doze (100 mg du kartus per parą), kuri vėliau gali būti padidinta iki visos dozės (150 mg du kartus per parą).

Pradėjus gydymą pirfenidonu, preparato dozę iki rekomenduojamos (2 403 mg) paros dozės reikia titruoti per 14 d.:

- 1–7 d. – po 267 mg tris kartus per parą (801 mg per parą).
- 8–14 d. – po 534 mg tris kartus per parą (1 602 mg per parą).
- Nuo 15 d. – po 801 mg tris kartus per parą (2 403 mg per parą).

Rekomenduojama palaikomoji pirfenidono pa-

Pulmonologija ir alergologija

ros dozė – 801 mg tris kartus per parą, valgio metu (2 403 mg per parą). Pacientai, nutraukę gydymą pifrenidonu 14 d., gydymą turėtų atnaujinti nuo pradinio 2 sav. trukmės titravimo režimo, titruojant preparato dozę iki rekomenduojamos paros dozės. Jeigu gydymas buvo nutrauktas ir netaikomas mažiau nei 14 d., gydymą galima tęsti ankstesne rekomenduojama paros doze, netaikant titravimo režimo. Pacientams, kurie netoleruoja vaisto dėl nepageidaujamų reakcijų virškinamajam traktui, pifrenidoną reikia rekomenduoti vartoti valgio metu. Simptomams neišnykus, pifrenidono dozę galima sumažinti iki 267–534 mg 2–3 kartus per parą, vartojant valgio metu, dozę pakartotinai didinant iki rekomenduojamos paros dozės, atsižvelgiant į tai, kaip preparatas toleruojamas. Jeigu simptomai neišnyksta, galima rekomenduoti nutraukti gydymą 1–2 sav., kad simptomai išnyktų.

Pacientams, kuriems pasireiškia lengva arba vidutinė odos įsijautrinimo saulei reakcija arba išbėrimas, reikia priminti kasdien naudoti apsaugos nuo saulės priemones ir vengti tiesioginės saulės šviesos. Pifrenidono dozę galima sumažinti iki 801 mg per parą (per tris kartus). Jeigu išbėrimas neišnyksta per 7 d., gydymą pifrenidonu reikia nutraukti 15 d. ir vėl didinti vartojamą dozę iki rekomenduojamos paros preparato dozės, kaip ir dozės didinimo laikotarpiu. Pacientams, kuriems pasireiškia sunki odos įsijautrinimo saulei reakcija arba išbėrimas, preparato nereikia vartoti. Išbėrimui išnykus, galima vėl pradėti gydymą pifrenidonu ir didinti vartojamą dozę iki rekomenduojamos.

Reikšmingai padidėjus ALT ir (arba) AST aktyvumui, reikia koreguoti pifrenidono dozę arba gydymą nutraukti.

Nintedanibo ir pifrenidono veiksmingumas gali priklausyti nuo kitų vartojamų vaistų arba medžiagų (8 lentelė).

Nintedanibas ir pifrenidonas yra gerai toleruojami, saugūs vaistai, nes tik iki 20 proc. pacientų nutraukia gydymą dėl vaistų nepageidaujamų reakcijų arba ligos progresavimo. Dažniausiai nintedanibas gali sukelti viduriavimą ir pykinimą; pifrenidonas – pykinimą, anoreksiją ir odos įsijautrinimą saulei (9 lentelė). Vaistų nepageidaujamos reakcijos sušvelninamos laikantis dietos, o viduriavimui gydyti skiriamas loperamidas (10 lentelė). Pasireiškus nuolatinėms nepageidaujamoms vaistų reakcijoms, laikinai mažinama vaisto dozė, netgi nutraukiamas gydymas. Nintedanibas slopina kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorių, todėl galima didesnė kraujavimo tikimybė. Skiriant nintedanibą pacientams, turintiems didelę kraujavimo riziką, arba kartu su antikoagulantais, reikia apsvarstyti bei

vertinti gydymo naudą ir potencialią kraujavimo riziką.

Sergantieji IPF stebimi reguliariai, bet ne rečiau nei 3–6 mėn., vertinant klinišnius simptomus (dusulį, kosulį), atliekant spirometriją, dujų difuzijos tyrimą, 6 min. ėjimo mėginį. Krūtinės ląstos rentgenograma atliekama bent kartą per metus. Turi būti vertinama pacientų, kuriems skiriamas gydymas nintedanibu arba pifrenidonu, kepenų funkcija (iš pradžių vertinama kas mėnesį, vėliau – kas 3 mėn.). Kai yra indikacijų, atliekami kiti tyrimai: širdies echoskopija, arterinio kraujo

8 lentelė. Nintedanibo ir pifrenidono kiekių pokyčiai, vartojant kitus vaistus ir medžiagas

| Nintedanibas | Didėja kiekis | <ul style="list-style-type: none"> • Ketokonazolas • Eritromicinas • Ciklosporinas |
|--------------|---------------|---|
| | Mažėja kiekis | <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicinas • Karbamazepinas • Fenitoinas • Paprastųjų jonažolių preparatai |
| Pifrenidonas | Didėja kiekis | <ul style="list-style-type: none"> • Fluvoksaminas, fluoksetinas, paroksetinas • Ciprofloksacinas • Amiodoronas, propafenonas • Flukonazolas • Chloramfenikolis • Greipfrutų sultys |
| | Mažėja kiekis | <ul style="list-style-type: none"> • Omeprozolis • Rifampicinas • Rūkymas |

9 lentelė. Priešfibrozininių vaistų nepageidaujamos reakcijos

| Nepageidaujamų reakcijų dažnis | Nintedanibas | Pifrenidonas |
|--|--|--|
| Labai dažnos (≥ 1 iš 10) | <ul style="list-style-type: none"> • Viduriavimas • Pykinimas • Pilvo skausmas • Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas | <ul style="list-style-type: none"> • Anoreksija • Galvos skausmas • Dispepsija, pykinimas, viduriavimas • Odos įsijautrinimo šviesai reakcija • Nuovargis |
| Dažnos (nuo ≥ 1 iš 100 iki < 1 iš 10) | <ul style="list-style-type: none"> • Kūno svorio sumažėjimas • Sumažėjęs apetitas • Vėmimas • ALT aktyvumo padidėjimas • AST aktyvumo padidėjimas • GGT aktyvumo padidėjimas | <ul style="list-style-type: none"> • Svorio mažėjimas, sumažėjęs apetitas • Nemiga, svaigulys, mieguistumas • Disgeuzija • Gastroezofaginio reflukso liga, vėmimas, pilvo išpūtimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas • ALT padidėjęs aktyvumas • AST padidėjęs aktyvumas • GGT padidėjęs aktyvumas • Niežulys, eritema, odos išsausėjimas • Raumenų skausmas, sąnarių skausmas |
| Nedažnos (nuo ≥ 1 iš 1 000 iki < 1 iš 100) | <ul style="list-style-type: none"> • Hipertenzija • Hiperbilirubinemija • ŠF aktyvumo padidėjimas kraujyje | <ul style="list-style-type: none"> • Angioedema |

ALT – alaninaminotransferazė; AST – aspartataminotransferazė; GGT – gamaglutamiltransferazė; ŠF – šarminė fosfatazė.

dujų tyrimas, dešinioios širdies pusės kateterizavimas ir kt. KT atliekama įtarus IPF paūmėjimą, plaučių vėžį, pasireiškus neaiškios būklės pablogėjimui, sprendžiant dėl plaučių transplantacijos. Gydytas nintedanibu ir pirfenidonu yra ilgalaikis. Nėra pakankamai aiškių gydymo neveiksmingumo kriterijų, todėl šių vaistų vartojimas gali būti nutraukiamas atsiradus sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms arba akivaizdiems ligos progresavimo požymiams. Neįrodyta, kad esant greitai progresuojančiai IPF keitimas į alternatyvų priešfibrozinę vaistą yra veiksmingas. Dėl sunkių nepageidaujamų reakcijų, netoleruojant vieno iš priešfibrozininių vaistų, galima skirti kitą vaistą. Kompleksinis nintedanibo ir pirfenidono skyrimas nerekomenduojamas.

Remiantis neigiamais klinikinių tyrimų rezultatais, vaistų nuo gastroezofaginio reflukso (kai nėra GERL), antikoagulantų arba antibiotikų skyrimas, siekiant pagerinti pacientų, sergančių IPF, plaučių būklę, nėra veiksmingas. Azatioprino, prednizono ir acetilcisteino

derinys, acetilcisteino monoterapija arba sisteminiai gliukokortikoidai ir kiti dažnai skiriami imunosupresiniai vaistai nėra veiksmingi, priešingai, jie gali būti žalingi ir sukelti daug nepageidaujamų reakcijų. Vaistai, skirti plautinei hipertenzijai gydyti – endotelino receptorių antagonistai ir fosfodiesterazės-5 inhibitoriai nepalengvino IPF sergančių pacientų dusulio ir nepagerino jų gyvenimo kokybės.

Plaučių transplantacija

IPF yra nepagydoma ir progresuojanti liga, todėl kiekvienam pacientui, jaunesniam nei 65 metų, turi būti apsvarstoma plaučių transplantacijos galimybė. Plaučių transplantacija gali pagerinti sergančiojo gyvenimo kokybę, prailginti gyvenimo trukmę. Svarbu, kad sergantieji IPF būtų laiku siunčiami į plaučių transplantacijos centrą, siekiant vertinti jų tinkamumą transplantacijai (11 lentelė).

10 lentelė. Dažniausios nintedanibo ir pirfenidono nepageidaujamos reakcijos bei jų mažinimas

| Vaistas | Nepageidaujamoms reakcijoms | Dozavimo keitimas | Papildomas gydymas ir priemonės |
|--------------|---|---|--|
| Nintedanibas | Viduriavimas | Sumažinti dozę arba laikinai nutraukti vartojimą (iki 4 sav.), kol simptomai pagerės (< 4 pasituštinimai per parą) Nutraukti vartojimą, jei sumažinus vaisto dozę ir sušvelninus taikomą simptominių bei profilaktinį gydymą, viduriavimas tebesitęsia (≥ 8 pasituštinimai per parą) | Antidiarėjiniai vaistai: loperamidas, racekadotrilis Diosmektitas, 3 g prieš kiekvieną valgymą |
| | Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas | Sumažinti dozę, vartoti kartu su maistu | Protonų siurblio inhibitorius Histamino H ₂ receptorių antagonistas |
| | Kepenų fermentų kiekio kraujyje padidėjimas | Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą Jei po 2 sav. ALT ir AST < 3 × viršutinė normos riba, atnaujinti gydymą normalia arba redukuota doze Jei po 2 sav. ALT ir AST ≥ 3 × viršutinė normos riba, nutraukti gydymą | Skyrus vaistą, stebėti kepenų fermentų kiekį kraujyje pirmus 3 mėn. vieną kartą per mėnesį, po to – kas 3 mėn. |
| Pirfenidonas | Pykinimas, vėmimas, anoreksija | Sumažinti dozę, vartoti kartu su maistu Jei pykina, sumažinti rytinę dozę arba ją išgerti vėliau | Protonų siurblio inhibitorius Histamino H ₂ receptorių antagonistas Metoklopramidas |
| | Odos įsijautrinimo saulei reakcija | Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą | Apsauga nuo saulės, vengti saulės šviesos |
| | Išbėrimas | Sumažinti dozę, jei išbėrimas išlieka po 7 d., 2 sav. nutraukti gydymą ir atnaujinti gydymą, kai simptomai išnyksta | |
| | Kepenų fermentų kiekio kraujyje padidėjimas | Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą | Stebėti kepenų fermentų kiekį kraujyje pirmus 6 mėn. 1 kartą per mėnesį, po to – kas 3 mėn. |

11 lentelė. Indikacijos plaučių transplantacijai, sergant idiopatine plaučių fibroze

| | |
|--|---|
| Indikacijos siūsti konsultuoti dėl plaučių transplantacijos | <ul style="list-style-type: none"> Radiologiniai arba histopatologiniai įprastos intersticinės pneumonijos požymiai, nepriklausomai nuo plaučių funkcijos FVC < 80 proc. arba D_{lco} < 40 proc. norminių dydžių Dusulys arba aktyvumo apribojimas dėl plaučių ligos Papildomo deguonies poreikis (ramybėje arba fizinio krūvio metu) |
| Indikacijos plaučių transplantacijai | <ul style="list-style-type: none"> Per 6 mėn. stebėsenos FVC sumažėjo ≥ 10 proc., D_{lco} sumažėjo ≥ 15 proc. 6 min. ėjimo testo metu nueitas > 50 m trumpesnis atstumas arba SpO₂ < 88 proc., arba nueitas atstumas < 250 m Plautinė hipertenzija, nustatyta širdies echoskopijos arba dešinioios širdies pusės kateterizacijos metu Hospitalizavimas dėl ligos paūmėjimo, progresavimo arba pneumotorakso |

D_{lco} – difuzinis plaučių pajėgumas anglies monoksidui; FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa; SpO₂ – periferinio kraujo prisotinimas deguonimi.

Pulmonologija ir alergologija

Skiepai

Visus sergančiuosius IPF rekomenduojama kasmet skiepyti nuo gripo.

IPF sergantiems pacientams gresia didesnė neigiamų COVID-19 pasekmių rizika, todėl jie turi laikytis skiepavimo nuo COVID-19 rekomendacijų.

Reabilitacija

Sergantiems IPF rekomenduojama reabilitacija, nes ji palengvina kvėpavimo simptomus, pagerina sergančiojo gyvenimo kokybę ir fizinio krūvio toleranciją. Jei hipoksemija riboja fizinį aktyvumą, fizinio krūvio metu papildomai skiriama deguonies.

Gydymas deguonimi

Išsivysčius lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui, skiriamas nuolatinis gydymas deguonimi pagal bendrąsias indikacijas.

Simptominis gydymas

Kosulys ir dusulys yra labiausiai pacientus varginantys simptomai. Deja, kosulį slopinamieji vaistai nepakankamai veiksmingi. Prieš skiriant simptominių gydymą, reikia patikslinti kitą gydytiną simptomų kilmę, pvz., GERL. Jei nėra klinikinių GERL požymių, rekomenduojama IPF sergantiems pacientams neskirti antacidinių vaistų bei netaikyti chirurginio GERL gydymo, nes tai nelemia sergančiųjų plaučių funkcijos gerėjimo ir mirštamumo. Jei dusulys yra netoleruojamas, nepaisant skiriamo deguonies, būtina spręsti dėl opioidų skyrimo.

IPF paūmėjimas

IPF paūmėjimas – tai ūminis, kliniškai reikšmingas kvėpavimo pablogėjimas, apibrėžiamas naujo išplitusio alveolinio pažeidimo požymiais. IPF paūmėjimo kriterijai (turi būti visi):

- Anksčiau arba dabar, esant būdingiems radiologiniams IIP požymiams, diagnozuota IPF.
- Ūminio dusulio sustiprėjimas arba išsivystymas paprastai įvyksta mažiau nei per 1 mėn.
- Naujos abipusės „matinio stiklo“ ir (arba) konsolidacijos zonos, pasireiškiančios jau esant IIP požymių.
- Būklės pablogėjimas negali būti paaiškinamas širdies nepakankamumu arba skysčių pertekliumi.

IPF paūmėja 5–15 proc. sergančiųjų per metus, dažniau tada, kai liga yra pažengusi. IPF paūmėjimų prognozė bloga – išgyvenimo mediana po paūmėjimo siekia tik 3–4 mėn. IPF paūmėjimą gali sukelti daugelis veiksnių: infekcija, aspiracija, mechaninės procedūros (BAL atlikimas, plaučių audinio biopsija, plaučių operacija), toksiški vaistai. Daliai pacientų IPF paūmėjimo priežastis neaiški.

Be naujai išsivysčiusio arba progresuojančio dusulio sergantieji gali kosėti (su arba be skrepliavimo),

karščiuoti, gali atsirasti į gripą panašių simptomų. Reikia paneigti kitas, panašius simptomus sukeliančias priežastis, pvz., pneumoniją, plaučių emboliją, pneumotoraksą, hidrotoraksą, širdies nepakankamumą. Specifinių IPF paūmėjimo žymenų nėra. Laboratoriniai tyrimai atliekami tikslinant kitas būklės pablogėjimo priežastis (infekciją, miokardo infarktą ir pan.). KT matomi nauji alveoliniai infiltratai, dažniausiai pasireiškiantys „matinio stiklo“ plotais, kai jau yra IIP požymių. Morfologiškai greta IIP požymių vyrauja difuzinis alveolių pažeidimas. Dėl didelio pooperacinio mirštamumo CPB, kai IPF paūmėja, paprastai neatliekama, o transbronchinė biopsija – neinformatyvi (išskyrus diferencinę diagnostiką).

Veiksmingo IPF paūmėjimo gydymo nėra. Pacientai dėl sunkios būklės yra hospitalizuojami, o pasireiškus kvėpavimo nepakankamumui, skiriama deguonies terapija. Pacientams, kuriems yra hiperkapninis kvėpavimo nepakankamumas, galima taikyti neinvazinę ventiliaciją, tačiau dėl pakitusių plaučių mechaninių savybių jos veiksmingumas ir paciento tolerancija yra riboti. Pacientų, kuriems taikoma invazinė ventiliacija, mirtingumas labai didelis – apie 90 proc. Invazinės ventiliacijos veiksmingumas geresnis, jei sunkią būklę lemia koreguotinos priežastys, pvz., infekcija, širdies nepakankamumas, plaučių embolija.

Pacientams dažniausiai skiriami gliukokortikoidai, nors patikimų veiksmingumo įrodymų stinga. Sunkiais atvejais skiriama pulsterapija metilprednizolonu (po 0,5–1 g į veną, tris dienas) vėliau – geriamieji gliukokortikoidai. Lengvesniais atvejais skiriamas geriamasis prednizolonas, pvz., 1 mg/kg svorio per parą. Jei negalima atmesti infekcijos, skiriama plataus veikimo antibiotikų, kurie veikia ne tik bakterijas, bet ir neįprastus sukėlėjus. Prieš skiriant gydymą gliukokortikoidais ir antibiotikais, reikia paimti biologinę medžiagą mikrobiologiniam tyrimui: skreplius, bronchų sekretą, kraują, šlapimą. Vėliau antibiotikoterapija koreguojama priklausomai nuo mikrobiologinių tyrimų rezultatų. Kai IPF paūmėja, didėja plaučių embolijos rizika, todėl tikslinga profilaktiškai skirti antikoagulantų. IPF paūmėjimo gydymo režimas pateikiamas 12 lentelėje.

Dėl nepakankamo klinikinių tyrimų skaičiaus IPF paūmėjimo gydymas ciklofosfamidu, takrolimu, ciklosporinu, hemoperfuzijomis per polimiksinu B imobilizuotas kolonėles, rekombinantiniu žmogaus trombomodulinu, rituksimabu nerekomenduojami. Taip pat neįrodytas nintedanibo ir pifrenidono (vienų arba kartu su kitais vaistais) veiksmingumas, gydant IPF paūmėjimą. Pacientams, vartojusiems priešfibrozinį vaistą iki IPF paūmėjimo, jo skyrimas tęsiamas, kai nėra kontraindikacijų ir (arba) liga paūmėja. Jei iki IPF paūmėjimo priešfibrozinis gydymas pacientui nebuvo taikomas, jį galima pradėti tik kupiravus IPF paūmėjimą.

PROGRESUOJANTI PLAUČIŲ FIBROZĖ

PPF apibūdinimas

Progresuojančiai plaučių fibrozei (PPF), vadinamajai lėtinei fibrozuojančiai progresuojančio fenotipo IPL, būdinga panaši į IPF eiga, pasižyminti blogėjančiais kvėpavimo simptomais, mažėjančia plaučių funkcija ir ankstyvu mirštamumu. PPF nėra atskira liga ir gali pasireikšti sergant įvairiomis fibrozuojančiomis IPL: nustatyta, kad PPF pasireiškia iki 18–32 proc. pacientų per 61–80 mėn. laikotarpį, nepaisant tinkamo pagrindinės IPL gydymo. Dažniausios fibrozuojančios IPL, kitos nei IPF, pasireiškiančios PPF, pateikiamos 13 lentelėje.

PPF patogenezė

Manoma, kad rizikos veiksniai, genetinė predispozicija, pradinis uždegiminis atsakas skiriasi sergant skirtingomis fibrozuojančiomis IPL, tačiau vėlesnėse stadijose veikia bendri fibrozės vystymosi mechanizmai. Vienas pavyzdžių – granuliozinis uždegimas, kaip reakcija į (ne)žinomą, nuolatinį ir provokuojantį veiksnį, kuris retai progresuoja į fibrozę, sergant sarkoidoze. Sergant su sisteminė skleroze susijusia IPL, uždegimas, endotelio disfunkcija, vaskulopatija daugeliui pacientų lemia plaučių fibrozės vystymąsi ir progresavimą. Manoma, kad skirtingas uždegiminis atsakas skatina profibrotinių citokinų išskyrimą (TGF β , jungiamojo audinio augimo veiksnys, trombocitų kilmės augimo veiksnys bei kiti). Toliau vykstantys bendri patologiniai keliai skatina fibroblastų aktyvaciją ir diferenciaciją į miofibroblastus, kurie yra esminiai fibrogenezėje. Struktūriniai audinių pokyčiai, profibrotinė aplinka sukuria PPF tinkamą terpę.

Nustatyta, kad egzistuoja genetinė plaučių fibrozės predispozicija. Dažnas MUC5B promotoriaus polimorfizmas, trumpieji telomerai, su telomerais susijusių genų (TERT, TERC, RTEL1, PARN) mutacijos siejamos su padidėjusia plaučių pažaida, sergant reumatoidiniu artritu, fibrozės progresavimu, sergant lėtiniu hipersensityviuoju pneumonitu.

PPF diagnostika

Fibrozuojančioms IPL būdinga plaučių fibrozė, nustatoma KT tyrimu ir (arba) histopatologiškai. IPF yra fibrozuojančių IPL prototipas, kurio negydant būdinga nuolat progresuojanti plaučių fibrozė. Apie pusės sergančiųjų fibrozuojančios IPL eiga būna stabili, lėtinė, netgi gerėjanti, skyrus imunosupresinį pagrindinės ligos gydymą

(13 lentelė). Vis tik daliai pacientų progresuoja plaučių fibrozė, blogėja kvėpavimo simptomai bei mažėja plaučių funkcijos rodikliai. Fibrozuojanti IPL gali progresuoti, nepaisant IPL priežasties ir įprasto gydymo.

12 lentelė. Idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimo gydymo schema

13 lentelė. Dažniausios fibrozuojančios intersticinės plaučių ligos (išskyrus idiopatinę plaučių fibrozę)

| Fibrozuojančios intersticinės plaučių ligos | Progresuojančios plaučių fibrozės dažnis (proc.) | Galimas pagrindinės ligos gydymas |
|--|--|---|
| Idiopatinė fibrozuojanti nespecifinė intersticinė pneumonija | 32–41 | Gliukokortikoidai, mikofenolato mofetilis, azatioprinas, kiti imunosupresantai |
| Pleuroparenchiminė fibroelastozė | 20 | |
| Fibrozuojanti organizuojamoji pneumonija | 36 | Gliukokortikoidai |
| Deskvamacinė intersticinė pneumonija | – | Mesti rūkyti, gliukokortikoidai |
| Su jungiamojo audinio ligomis susijusi fibrozuojanti IPL | 35–45 | RA-IPL: gliukokortikoidai, rituksimabas, adalimumabas, mikofenolato mofetilis SS-IPL: mikofenolato mofetilis, ciklofosfamidai, tocilizumabas, azatioprinas, rituksimabas |
| Hipersensityvusis pneumonitas, fibrozinė forma | 21–58 | Antigeno pašalinimas, gliukokortikoidai, mikofenolato mofetilis, azatioprinas |
| Su aplinkos poveikiais susijusios fibrozuojančios IPL | 15–43 | Veiksnių šalinimas, stebėseną, gliukokortikoidai |
| Fibrozuojanti Langerhanso ląstelių histiocitozė | – | Rizikos veiksnių šalinimas, stebėseną, gliukokortikoidai |
| Fibrozuojanti plaučių sarkoidozė | 13–32 | Gliukokortikoidai, metotrekatas, azatioprinas, infliksimabas, adalimumabas |
| Neklasifikuojamos IPL | 31–51 | Gliukokortikoidai, mikofenolato mofetilis, azatioprinas, kiti imunosupresantai |
| Kitos | 18–43 | |

IPL – intersticinė plaučių liga; RA-IPL – su reumatoidiniu artritu susijusi intersticinė plaučių liga; SS-IPL – su sisteminė skleroderma susijusi intersticinė plaučių liga.

Pulmonologija ir alergologija

PPF diagnozuojama, kai pacientui, sergančiam žinomos arba nežinomos priežasties IPL, bet ne IPF, ir esant radiologiniams plaučių fibrozės požymiams, nustatomi bent du iš trijų kriterijų (pasireiškusių pastarųjų metų laikotarpiu), kuriems nėra alternatyvaus paaiškinimo:

- Blogėja kvėpavimo simptomai.
- Fiziologiniai ligos progresavimo požymiai, kaip apibrėžta žemiau.
- Radiologiniai ligos progresavimo požymiai, kaip apibrėžta žemiau.

Pacientams, kuriems įtariamas plaučių fibrozės progresavimas, svarbu atsimti kitas blogėjimo priežastis, ypač kai blogėja kvėpavimo simptomai ir (arba) mažėja D_{LCO} , atsižvelgiant į mažesnių šių požymių specifiškumą PPF atžvilgiu, palyginus su FVC ir krūtinės ląstos KT pokyčiais.

Klinikiniai PPF kriterijai

Kvėpavimo simptomų blogėjimą, dažniausiai dusulį, galima objektyvuoti, naudojant Modifikuotą medicininių tyrimų tarybos dusulio vertinimo skalę (angl. *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*, mMRC) (14 lentelė). Kvėpavimo simptomų pablogėjimas laikomas reikšmingu, jei skalės vertė per pastaruosius vienerius metus padidėja vienu vienetu ir daugiau.

Fiziologiniai PPF kriterijai

Fiziologinius PPF kriterijus atitinka bent vienas iš šių požymių, susijęs su progresuojančia fibroze, per pastaruosius vienerius metus:

- FVC sumažėjimas ≥ 5 procentinių punktų.
- D_{LCO} sumažėjimas (koreguotas pagal hemoglobino kiekį kraujyje) ≥ 10 procentinių punktų.

Radiologiniai PPF kriterijai

Radiologiniai PPF kriterijai (vienas arba keli), išsivystę per pastaruosius vienerius metus:

- padaugėja tempimo bronchektazių ir bronchiolektazių arba progresuoja buvusios;
- naujai atsiradę „matinio stiklo“ tankio pritemimai su tempimo bronchektazėmis;
- naujai išryškėję subtilus tinklinis pažeidimas;
- padidėjęs buvusio tinklinio pažeidimo grubumas;
- naujai atsiradusios arba padidėjusios apimties korio tipo deformacijos;
- sumažėjęs skilties tūris.

KT tyrimas turi būti atliekamas nustačius fibrozuojančią IPL ir įtarus PPF. Plaučių fibrozės progresavimas dažniausiai vertinamas vizualiai. Vertinama plaučių tūrio su fibrozės požymiais procentinė dalis viršutinėse, vidurinėse ir apatinėse plaučių dalyse, nuosekliai lyginant pradinio ir stebėsenos KT tyrimų vaizdus ašinėje, vainikinėje (koronarinėje) ir strėlinėje (sagitalinėje) plokštumose, atsižvelgiant į plaučių tūrio pokyčius. Didėjanti fibrozės požymių apimtis rodo progresavimą.

IPF atveju progresavimas radiologiškai pasireiškia IIP požymių plitimu tiek ašiniuose pjūviuose, tiek rekonstrukciniuose vainikinės ir strėlinės plokštumos KT vaizduose. Tempimo bronchektazių ir bronchiolektazių progresavimas yra stiprus nepriklausomas mirštamumo nuo IPF žymuo. Tačiau kitų, ne IPF, fibrozuojančių IPL atveju progresavimas gali pasireikšti ir kitokių požymių deriniais: „matinio stiklo“ tankio pritemimas gali progresuoti į tinklinius pokyčius, tinkliniai pokyčiai – į korio tipo deformacijas ir (arba) tempimo bronchektazių arba bronchiolektazių padidėjimą (10 pav.). Pacientams, kuriems nustatyti nespecifinės intersticinės pneumonijos požymiai, progresavimas gali pasireikšti IIP radiologiniais pokyčių deriniais su korėtumu.

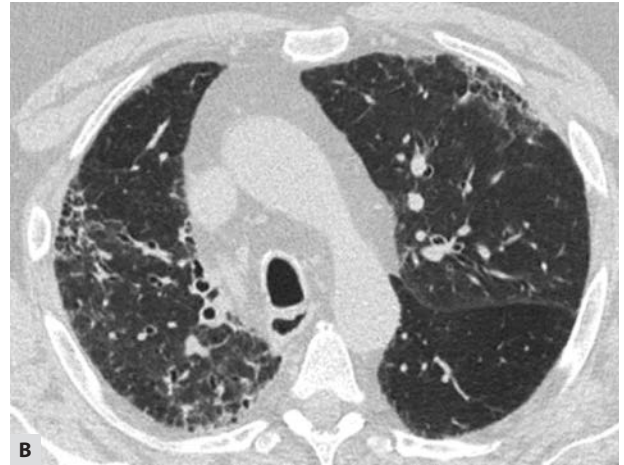
Fibrozuojančiai IPL diagnozuoti ir stebėti rekomenduojama KT atlikti taikant standartizuotus protokolus, aprašytus IPF diagnostikos ir gydymo rekomendacijose. Nėra pakankamai duomenų nustatyti, kokiu laiko intervalu geriausia atlikti kontrolinius KT tyrimus, siekiant nustatyti ligos progresavimą. Tyrimai rodo, kad pacientams, sergantiems sistetine skleroze, kurių plaučių funkcija stabili, rekomenduojama KT tyrimą atlikti kas 12–24 mėn. nuo ligos pradžios, siekiant anksti nustatyti progresavimą ir jį stabdyti, atsižvelgiant ir į galimų komplikacijų, tokių kaip plaučių vėžys, riziką.

Sunku prognozuoti, kuriai daliai pacientų, sergančių fibrozuojančia IPL, gali išsivystyti PPF požymiai. Kai kurie požymiai KT gali būti laikomi ligos progresavimo predikciniais žymenimis: korėtumas ir tempimo bronchektazės, siejamos su blogesne prognoze; didesnė fibrozių pokyčių apimtis taip pat yra prognostinis mirštamumo žymuo, sergant IPF; su reumatoidiniu artritu ir sistetine skleroze susijusia IPL; fibrozinis hipersensityvumu pneumonitu, plaučių sarkoidoze ir neklasifikuojama IPL.

Ankstyvi plaučių fibrozės požymiai KT: subtilus tinklinis pažeidimas, intraskiltelinės linijos bei architektūros pokyčiai (netaisyklingos, vingiuotos plaučių kraujagyslės ir kvėpavimo takai, suardyta skiltelinė anatomija), matomi izoliuotai arba persidengiantys su „matinio stiklo“ tankio pritemimu. Šie ankstyvi požymiai, rodantys intersticiumo pažeidimą, gali būti nustatyti atsitiktinai, atliekant krūtinės arba pilvo srities KT tyrimą dėl kitų priežasčių, pvz., dėl onkologinių

14 lentelė. Modifikuota medicininių tyrimų tarybos dusulio skalė

| | |
|---|--|
| 0 | Aš uždūstu tik sunkaus krūvio metu. |
| 1 | Aš uždūstu, kai skubu eidamas lygia vieta arba lipdamas į kalnelį. |
| 2 | Aš einu lėčiau dėl dusulio lygia vieta nei bendraamžiai arba turiu sustoti atsikvėpti eidamas sau įprastu greičiu. |
| 3 | Aš turiu sustoti atsikvėpti nuėjęs 100 m arba po kelių minučių ėjimo. |
| 4 | Dėl dusulio aš negaliu išeiti iš namų arba dūstu rengdamasis. |



10 pav. Kompiuterinės tomografijos ašiniai vaizdai

A – fibrozuojanti intersticinė plaučių liga: subtilūs tinkliniai pokyčiai subpleurinėse dalyse, blogai riboti netolygiai išplitusio neintensyvaus „matinio stiklo“ pritemimo ploteliai, fragmentiškai sustorėjusios bronchų sienelės; **B** – progresuojanti fibrozė: didėja pažeidimo apimtis ir intensyvumas, išryškėja tempimo bronchektazės ir korio tipo deformacijos, mažėja plaučio apimtis.

arba kraujagyslių ligų, ir neretai plaučių fibrozė patvirtinama histologiškai. Šie atsitiktinai nustatyti intersticiniai plaučių pokyčiai yra nepriklausomi mirštamumo rizikos veiksniai. Mažiausiai 40 proc. asmenų, kuriems matomi intersticiniai pokyčiai, po 4–6 metų nustatomi plaučių fibrozės progresavimo požymiai KT.

PPF gali būti vertinama kiekybiškai, KT duomenis apdorojant tekstūrinės analizės programomis bei atliekant analizę, naudojantis gilaus mokymosi algoritmais. Šie objektyvizuoti kiekybinio vertinimo metodai gali būti objektyvesni ir naudojami automatiniam fibrozės nustatymui bei kiekybiškam vertinimui. Kol kas dėl riboto prieinamumo ir nepakankamo standartizavimo šios metodikos dažniausiai taikomos moksliniams tyrimams, rutininiam pritaikymui klinikinėje praktikoje būtina tolesnė validacija ir standartizuotų protokolų įdiegimas.

Paciento, sergančio fibrozuojančia IPL, tyrimas

Pacientui, sergančiam fibrozuojančia IPL, svarbu nustatyti pradinę IPL, t. y. jos priežastį. Pradinės IPL nustatymas svarbus dėl PPF rizikos vertinimo (pvz., su sisteminė skleroze susijusi IPL turi didesnę PPF riziką nei plaučių sarkoidozė) bei paneigiant alternatyvią diagnozę. PPF rizikos vertinimas svarbus prognozei, paciento stebėsenos planui bei gydymui. Fibrozuojančių IPL, kitų nei IPF, dažniausi PPF rizikos veiksniai pateikiami 14 lentelėje. Paciento tyrimo algoritmas pateikiamas IPF diagnostikos skyriuje.

Kiekvienam pacientui, sergančiam fibrozuojančia IPL su blogėjančiais simptomais, svarbu atlikti pradinę krūtinės ląstos KT bei išsamų plaučių funkcijos tyrimą, kad vėliau būtų galima vertinti fibrozės progresavimą.

TBKB arba CPB atliekamos, kai yra nežinoma IPL. Biopsija yra svarbi progresavimo rizikai vertinti: esant patohistologiniams IIP požymiams, prognozė bus blogesnė, net jei tiksliai galutinė IPL diagnozė bus nenustatyta.

15 lentelė. Neidiopatinės kilmės plaučių fibrozės progresavimo rizikos veiksniai

| |
|--|
| Bendrieji rizikos veiksniai |
| <ul style="list-style-type: none"> • Radiologiškai IIP • Deguonies prisotinimo sumažėjimas 6 min. ėjimo mėginio metu |
| Su pagrindine liga susiję rizikos veiksniai |
| Fibrozuojantis hipersensityvusis pneumonitas |
| <ul style="list-style-type: none"> • FVC sumažėjimas ≥ 10proc. • Mažas pradinis FVC • Antigeno nustatymas • MUC5B / TLD (geno variantas) |
| Su reumatoidiniu artritu susijusi IPL |
| <ul style="list-style-type: none"> • Radiologiškai IIP (lyginant su NSIP) • Aukšti anti-CCP/ anti-CCP2 titrai • Rūkymas (≥ 30 pakmečių) • Radiologiškai išplitusi fibrozė |
| Su sisteminė skleroze susijusi IPL |
| <ul style="list-style-type: none"> • FVC < 65 proc. ir $D_{LCO} \leq 55$ proc. norminių dydžių • D_{LCO} sumažėjimas > 15 proc. • Išplitusi fibrozė (fibrozės plotas pagal kompiuterinę tomografią – 10–30 proc. ir FVC < 70 proc. norminio dydžio) |

anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą; D_{LCO} – difuzinis plaučių pajėgumas anglies monoksidui; FVC – forsuota gyvybinė talpa; IIP – įprasta intersticinė pneumonija; IPL – intersticinė plaučių liga; NSIP – nespecifinė intersticinė pneumonija.

BAL skysčio tyrimas gali būti naudingas ligos pradžioje, pvz., mažesnis nei 20 proc. limfocitų skaičius, sergant fibrozuojančiu hipersensityviuoju pneumonitu, susijęs su blogesne prognoze ir išgyvenamumu. Antigeno, lėmusio hipersensityviojo pneumonito išsivystymą, nustatymas svarbus ligos pradžioje, nes būtina jį eliminuoti iš aplinkos – tai lemia geresnę ligos prognozę.

Kartais, tačiau ne kiekvienam, fibrozuojančia IPL sergančiam pacientui, gali būti reikalingi papildomi tyrimai dėl kitų dusulio priežasčių, tokių kaip išeminė liga, plautinė hipertenzija ir kitos ligos, kurios gali imituoti PPF.

Pulmonologija ir alergologija

Plaučių funkcijos tyrimus (spirometriją ir dujų difuzijos tyrimą), nustatčius fibrozuojančią IPL, rekomenduojama atlikti pirmaisiais metais kas 3–4 mėn., vėliau – kas 6–12 mėn.

KT tyrimą rekomenduojama kartoti, priklausomai nuo klinikinės situacijos, plaučių funkcijos rodiklių pokyčių. Daugumai pacientų, sergančių fibrozuojančia IPL, bet ne IPF, KT tyrimą pakanka atlikti vieną kartą per metus arba rečiau, ypač jei paciento klinikinė būklė neblogėja.

PPF diagnozės formulavimas

Jei nustatoma fibrozuojanti IPL be PPF, diagnozėje rašoma tik pradinė fibrozuojanti IPL:

- Fibrozuojanti idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija (lot. *Pneumonia interstitialis non specifica idiopatica*), J84.8.
- Fibrozuojanti kriptogeninė organizuojamoji pneumonija (lot. *Pneumonia organisans cryptogenes fibroticans*), J84.8.
- Plaučių sarkoidozė, IV stadija (lot. *Sarcoidosis pulmonum, stadium IV*), D86.0.
- Su reumatoidiniu artritu susijusi fibrozuojanti intersticinė plaučių liga (lot. *Morbus interstitialis pulmonum fibroticans associatus cum arthritide rheumatoidea*), J99.

Jei stebint pacientą fibrozuojanti IPL progresuoja ir patvirtinama PPF, prie pradinės diagnozės reikia pridėti ir PPF diagnozę:

- Fibrozuojanti intersticinė plaučių liga, neklasifikuojama. Progresuojanti plaučių fibrozė (lot. *Morbus interstitialis pulmonum non classificatus fibroticans. Fibrosis pulmonum progrediens*), J84.9.
- Fibrozuojantis hipersensityvusis pneumonitas. Progresuojanti plaučių fibrozė (lot. *Pneumonitis hypersensitiva fibroticans. Fibrosis pulmonum progrediens*), J67.
- Su sisteminė skleroze susijusi fibrozuojanti intersticinė plaučių liga. Progresuojanti plaučių fibrozė (lot. *Morbus interstitialis pulmonum fibroticans associatus cum sclerosi systemica. Fibrosis pulmonum progrediens*), J99.1

PPF gydymas

Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad priešfibrozinis vaistas nintedanibas lėtina PPF progresavimą. Pirfenidono veiksmingumas, gydant PPF, dar neįrodytas. Rekomenduojama nintedanibu gydyti PPF sergančius pacientus, kuriems įprastas fibrozuojančios IPL gydymas yra neveiksmingas. Nintedanibo skyrimas, vartojimo režimas, nepageidaujamos reakcijos neskiria nuo aprašytų skyriuje „IPF gydymas“.

Fibrozuojančios IPL gydymas pacientui, priklausomai nuo IPL kilmės, yra skirtingas: gali būti skiriami imunosupresiniai vaistai, siekiant stabilizuoti arba

pakeisti pradinę ligos eigą, priežastinio veiksnio (pvz., antigeno, vaistų) pašalinimas; priešfibrozinis vaistas pradedamas skirti (vienas arba kartu su kitais pagrindinės ligos vaistais), kai nustatoma PPF.

Pacientams, kurie netoleruoja fizinio krūvio, tikslin-ga taikyti reabilitaciją, kuri gerina gyvenimo kokybę bei kasdienį fizinį aktyvumą.

Visus sergančiuosius PPF rekomenduojama kasmet skiepyti nuo gripo, laikytis skiepavimo nuo COVID-19 rekomendacijų.

Jei nėra kontraindikacijų, progresuojant plaučių fibrozei, reikia spręsti dėl paciento įtraukimo į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą.

LITERATŪRA

1. Bahmer T, Romagnoli M, Girelli F, Claussen M, Rabe KF. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD)--A practical approach for the pulmonologist. *Respir Med.* 2016; 113:80–92.
2. Bando M, Homma S, Date H, Kishi K, Yamauchi H, Sakamoto S, et al. Japanese guidelines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis 2023: revised edition. *Respir Investig.* 2024; 62(3):402–418.
3. Chandel A, King CS, Ignacio RV, Pastre J, Shlobin OA, Khangoora V, et al. External validation and longitudinal application of the DO-GAP index to individualise survival prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2023; 9(3):00124-2023.
4. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(3):265–75.
5. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschöpe I, Stowasser S, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(2):178–85.
6. Cottin V, Bonniaud P, Cadranel J, Crestani B, Jouneau S, Marchand-Adam S, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2021 update. *Respir Med Res.* 2023; 83:100948.
7. Cottin V, Selman M, Inoue Y, Wong AW, Corte TJ, Flaherty KR, et al. Syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema: An official ATS/ERS/JRS/ALAT research statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 206(4):e7–e41.
8. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(1):60–8.
9. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019; 380(26):2518–2528.
10. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLE, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019; 381(18):1718–1727.
11. George PM, Patterson CM, Reed AK, Thillai M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(3):271–82.
12. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Resp J.* 2015; 46(3):795–806.
13. Liu GY, Budinger GRS, Dematte JE. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *BMJ.* 2022; 377:e066354.
14. Mackintosh JA, Keir G, Troy LK, Holland AE, Grainge C, Chambers DC, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand 2023 revision. *Respirology.* 2024; 29(2):105–135.
15. Malakauskas K, Biekšienė K, Dobrovolskienė L, Miliauskas

- S, Poškienė L, Šarauskas V, ir kt. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2019. *Pulmonologija ir alergologija*. 2019; 3(1):9–19.
16. Malakauskas K, Biekšienė K, Dobrovolskienė L, Miliauskas S, Šarauskas V, Zaveckienė J, ir kt. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. *Pulmonologija ir alergologija*. 2017; 1(2):83–91.
 17. Naccache JM, Jouneau S, Didier M, Borie R, Cachanado M, Bourdin A, et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2022; 10(1):26–34.
 18. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377(9779):1760–9.
 19. Podolanczuk AJ, Thomson CC, Remy-Jardin M, Richeldi L, Martinez FJ, Kolb M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art for 2023. *Eur Respir J*. 2023; 61(4):2200957.
 20. Raghu G, Ley B, Brown KK, Cottin V, Gibson KE, Kaner RJ, et al. Risk factors for disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2020; 75(1):78–80.
 21. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(5):e44–e68.
 22. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 205(9):e18–e47.
 23. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(2):e3–19.
 24. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J*. 2023; 61(3):2103187.
 25. Strykowski R, Adegunsoye A. Idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023; 43(2):209–228.
 26. Tomassetti S, Ravaglia C, Wells AU, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Prognostic value of transbronchial lung cryobiopsy for the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective validation study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(8):786–794.