

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Idiopatinė plaučių fibrozė. Literatūros apžvalga ir klinikinis atvejis

Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Literature Review and Clinical Case Report

Raimundas Venslauskas VI kursas, 18 gr.

Klinikinės medicinos institutas. Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Darbo vadovas

Prof. dr. Edvardas Danila

Klinikos vadovas

Prof. dr. Edvardas Danila

2024-05-03

Studento elektroninio pašto adresas: raimundas.venslauskas@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	3
2. ABSTRACT.....	4
3. INTERESŲ KONFLIKTAS	5
4. SANTRUMPOS	5
5. ĮVADAS.....	6
6. ATVEJO ANALIZĖ.....	7
6.1 Nusiskundimai ir anamnezė.....	7
6.2 Tyrimai ir konsultacijos:	7
6.2.1 Fizinis ištyrimas.....	7
6.2.2 Instrumentiniai tyrimai, vaizdiniai tyrimai bei konsultacijos.....	7
6.3 Gydymas.....	11
6.4 Rekomendacijos.....	11
6.5 Kontrolė	11
6.6 Pastabos	11
7. LITERATŪROS APŽVALGA	12
7.1 Ligos etiologija ir paplitimas.....	12
7.2 Rizikos veiksniai.....	13
7.3 Patogenezė, histologiniai radiniai ir patologinė fiziologija.....	13
7.3.1 Patogenezė.....	13
7.3.2 Histologiniai radiniai	15
7.3.3 Patologinė fiziologija.....	16
7.4 Diagnostika.....	16
7.4.1 Klinikiniai požymiai	16
7.4.2 Diferencinė diagnostika.....	17
7.4.3 Radiografiniai požymiai	18
7.4.4 Plaučių funkcijos tyrimai.....	19
7.4.5 Histologiniai požymiai	20

7.4.6 Radiologinės ir histologinės IIP sąvokos.....	21
7.4.7 Diagnozės patvirtinimas	22
7.5 IPF paūmėjimas	23
7.6 Ligos eiga, prognozė, gydymas ir stebėjimas.....	24
7.7 Išvados ir praktinės rekomendacijos.....	26
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS	27
9. PRIEDAI	30

1. SANTRAUKA

Idiopatinė plaučių fibrozė yra dažniausia iš visų idiopatinių intersticinių pneumonijų. Tai reta liga, o pagrindiniai jos simptomai tai pamažu stiprėjantis dusulys ir sausas kosulys bei fizinio pajėgumo mažėjimas. Plaučių funkcijos tyrimai įprastai nurodo restrikcinę ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimą ir sumažėjusią difuzinę plaučių gebą. IPF dažniausiai pasireiškia vyresnio amžiaus žmonėms. Nors vis dar trūksta išsamaus šios ligos patogenezės supratimo, epidemiologiniai tyrimai nurodo senėjimą ir cigarečių rūkymą kaip pagrindinius rizikos veiksnius.

Ši liga dažniausiai diagnozuojama didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos pagalba, aptikus įprastinei intersticinei pneumonijai būdingus pokyčius plaučiuose ir paneigus kitas ligas. Jei diagnostikos metu kyla neaiškumų, diagnozė gali būti patvirtinama atliekant plaučių biopsiją. Ligos gydymas apima antifibrozinis vaistus, palaikomąjį gydymą, reikalui esant deguonies terapiją ir kai ligos stadija labai pažengusi – plaučių transplantaciją. Plaučių transplantacija yra prieinama tik mažai pacientų daliai, o antifibrozinio gydymo metu naudojami vaistai: nintedanibas ir pirfenidonas tik sulėtina ligos eigą. Prieš skiriant gydymą antifibroziniais vaistais rekomenduojama iširti kepenų transaminazių aktyvumą bei bilirubino kiekį ir reguliariai juos tirti gydymo metu.

Šiame darbe pristatomas idiopatine plaučių fibroze sergančio 70 m. vyro klinikinis atvejis. Pacientui buvo paskirtas gydymas antifibrozinis vaistu nintedanibu ir dvejus metus stebėta ligos dinamika gydant minėtu vaistu. Taip pat šiame darbe apžvelgiama literatūra, susijusi su idiopatines plaučių fibrozės etiologija, paplitimu, patogenezė, rizikos veiksniais, diagnostika, paūmėjimais, ligos eiga, prognoze, gydymu ir stebėjimu. Literatūros apžvalga atlikta naudojantis kompiuterine bibliografinė medicinine duomenų baze „PubMed“ (MEDLINE). Darbe taip pat, remtasi Lietuvos pulmonologų draugijos 2020 m. išleistu „Intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijų“ antruoju papildytu leidiniu, ir Amerikos krūtinės draugijos, Europos respiratologų

draugijos, Japonijos respiratologų draugijos ir Lotynų Amerikos krūtinės asociacijos papildytomis idiopatinės plaučių fibrozės klinikinės praktikos gairėmis.

Raktažodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, nintedanibas, plaučių funkcijos tyrimas, didelės skiriamosios gebos tomografija, plaučių biopsija, įprastinė intersticinė pneumonija.

2. ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis is the most common of all idiopathic interstitial pneumonias. It is a rare disease, and the main symptoms are gradually progressive dyspnea and non-productive cough as well as a decline in physical capacity. Pulmonary function tests usually indicate restrictive ventilatory lung impairment and reduced carbon monoxide diffusion capacity. Idiopathic pulmonary fibrosis is most common in the elderly. Although a comprehensive understanding of the pathogenesis of this disease is still lacking, epidemiological studies point to ageing and cigarette smoking as major risk factors.

The disease is usually diagnosed by high-resolution computed tomography scanning when changes in the lungs typical of usual interstitial pneumonia are detected and other diseases are excluded. If the diagnosis is uncertain, it can be confirmed by lung biopsy. Treatment of the disease includes supportive care, oxygen therapy, if necessary, antifibrotic drugs, and, when the disease is very advanced, lung transplantation. Lung transplantation is only available for a small proportion of patients, and the antifibrotic drugs nintedanib and pirfenidone only delay the progress of the disease. It is recommended to test liver transaminase activity and bilirubin levels before prescribing antifibrotic drugs and to monitor them at regular intervals during treatment.

This report presents the clinical case of a 70-year-old man with idiopathic pulmonary fibrosis. The patient was prescribed the antifibrotic drug nintedanib and, during treatment, the course of the disease was monitored for two years. In addition, this study also reviews the literature related to the aetiology, prevalence, pathogenesis, risk factors, diagnostics, exacerbations, disease course, prognosis, treatment, and follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis. The literature review was conducted using the electronic database “PubMed” (MEDLINE). Study also based on the second updated edition of the “Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Interstitial Lung Diseases”, published by the Lithuanian Society of Pulmonology in 2020, and the guidelines for the clinical practice of idiopathic pulmonary fibrosis, published by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the Japanese Respiratory Society and the *Asociación Latinoamericana de Tórax*.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, nintedanib, pulmonary function test, high-resolution computed tomography, lung biopsy, usual interstitial pneumonia.

3. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

4. SANTRUMPOS

ALT (GPT) (v/l) – alanino aminotransferazės vienetai litre

ANCA – antineutrofiliniai antikūnai (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*)

AST (GOT) (v/l) – aspartato aminotransferazės vienetai litre

AT2 ląstelė – II tipo alveolinio epitelio ląstelė

ATS/ERS/JRS/ALAT – Amerikos krūtinės draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS), Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS), Japonijos respiratologų draugijos (angl. *Japanese Respiratory Society*, JRS) ir Lotynų Amerikos krūtinės asociacijos (isp. *Asociación Latinoamericana de Tórax*, ALAT)

BAL – bronchoalveolinis lavažas

BPKB – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija

BPŽB – bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija.

CAR-T ląstelės – chimerinių antigenų receptorių T ląstelės

ChPB – chirurginė plaučių biopsija

DDGK – daugiadisciplinis gydytojų konsiliumas

DLCO – plaučių difuzinė geba (angl. *lung diffusing capacity*)

DSGKT – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija

ENA – antikūnai prieš išskiriamus iš branduolio antigenus (angl. *extractable nuclear antigens*)

FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume*)

fHP – fibrozinis hipersensitivityvūsis pneumonitas

FVC – forsuita gyvybinė plaučių talpa (angl. *forced vital capacity*)

HP – hipersensitivityvūsis pneumonitas

IIP – idiopatinė intersticinė pneumonija

ĪIP – įprastinė intersticinė pneumonija

IPF – idiopatinė plaučių fibrozė

IPL – intersticinė plaučių liga

JAL – jungiamojo audinio liga

KT – kompiuterinė tomografija
KL-6 – Krebs von den Lungen-6
LPD – Lietuvos pulmonologų draugija
MUC5B – mucinas 5B
NIP – nespecifinė intersticinė pneumonija
PFT – plaučių funkcijos tyrimas
rhTM – žmogaus rekombinantinis trombomodulinas
TGF-β – transformuojantis augimo faktorius beta
TLC – bendroji plaučių talpa (angl. *total lung capacity*)
TRM CD4+ T ląstelės – audinių atminties CD4+ T ląstelės
VC – gyvybinė plaučių talpa (angl. *vital capacity*)

5. ĮVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai nežinomos etiologijos lėtinė plaučių liga, kurios eigoje progresuoja plaučių fibrozė, pasireiškianti fibroblastų ir kolageno kaupimusi bei struktūriniais plaučių pokyčiais. (1) Tai dažniausiai progresuojanti liga su prasta ilgalaikė prognoze. Liga pasireiškia stiprėjančiu dusuliu ir sausu kosuliu. Plaučių funkcijos tyrimai įprastai nurodo restrikcinį ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimą ir sumažėjusią anglies monoksido difuzijos gebą. (2)

Diagnozė gali būti patvirtinta neatlikus biopsijos, jei ji suderinama su vaizdiniais tyrimais, atitinkamu klinikiniu pasireiškimu, o taip pat kitų ligų paneigimu (jungiamojo audinio ligos ir lėtinio hipersensitivityviojo pneumonito). Klasikiniam IPF vaizdui kompiuterinėje tomografijoje (KT) būdinga abiejų plaučių periferinė fibrozė, labiau išreikšta plaučių apatinėse dalyse. Jei diagnostikos metu kyla neaiškumų, IPF gali būti patvirtinama atliekant plaučių biopsiją. Ligos gydymas apima priešfibrozinius vaistus, palaikomąjį gydymą, reikalui esant deguonies terapiją ir kai ligos stadija labai pažengusi – plaučių transplantaciją. (2)

Plaučių transplantacija yra prieinama tik mažai pacientų daliai. Gydymas visų pirma remiasi antifibrozine terapija kartu su palaikomoju ar paliatyviuoju gydymu. Nežiūrint į naujus pasiekimus, dabartinės IPF terapijos tik sulėtina ligos progresavimą. Ligos prognozė išlieka prasta, su 2-3 metų išgyvenamumo mediana jei liga negydoma. (3)

Darbo tikslas: pristatyti idiopatinę plaučių fibrozę sergančio vyro klinikinį atvejį bei apžvelgti mokslinę literatūrą susijusią su idiopatinę plaučių fibrozę.

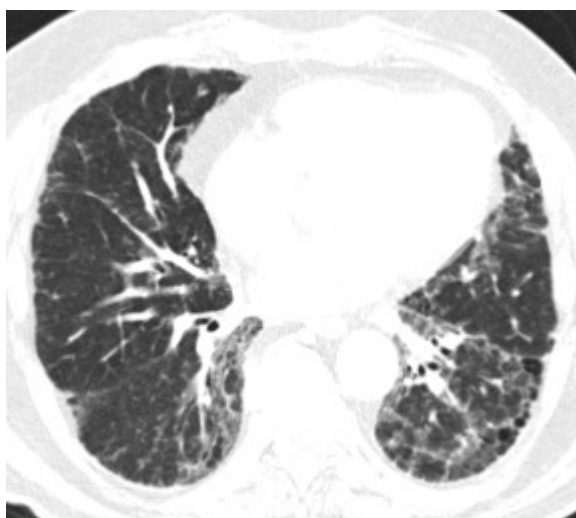
6. ATVEJO ANALIZĖ

6.1 Nusiskundimai ir anamnezė

70 metų amžiaus pacientas kreipėsi į gydytoją pulmonologą dėl dusulio vidutinio fizinio krūvio metu. Dusulį didelio fizinio krūvio metu pacientas pradėjo jausti prieš 6 metus. Prieš atvykstant dusulys laipsniškai stiprėjo kelerius metus.

2018 metais pacientui buvo atlikta krūtinės ąstos KT. Aptikti retikuliniai plaučių pokyčiai, pavienės cistos, korio vaizdo sritys ir pavienės tempimo bronchektazės (1 paveikslas). Išplėstinio plaučių funkcijos tyrimo metu pastebėta lengvo laipsnio restrikcija ir lengvo laipsnio dujų difuzijos sutrikimas (Priedas 1).

Pacientas teigė, kad niekada nerūkė, o jo darbo ir gyvenimo aplinka yra plaučiams nežalinga. Kitomis lėtinėmis ligomis pacientas nesirgo.



1 paveikslas 2018 m. atliktos plaučių kompiuterinės tomografijos vaizdas.

6.2 Tyrimai ir konsultacijos:

6.2.1 Fizinis ištyrimas

Paciento kvėpavimo dažnis ramybėje 16 kartų per minutę. Abiejų plaučių apatinėse dalyse girdima pneumofibrozinė krepitacija be dinamikos. Kūno svoris 88 kg, ūgis 170 cm, KMI 30,45 – I laipsnio nutukimas. Pulsoksimetrija ramybėje: SpO₂ 94 proc. – normos ribose.

6.2.2 Instrumentiniai tyrimai, vaizdiniai tyrimai bei konsultacijos

Išplėstinių plaučių funkcijos tyrimų vertės pateiktos 1 lentelėje.

Plaučių funkcijos tyrimas (2020-12-09):

Išvados: spirometrija - norma (bronchų obstrukcijos nėra), lengvo laipsnio restrikcija ir lengvo laipsnio dujų difuzijos sutrikimas.

Pacientas konsultuotas gydytojo reumatologo (2021-01-26): jungiamojo audinio liga paneigta.

Pacientas aptartas daugiadiscipliniame gydytojų konsiliume (DDGK) (2021-01-27). Konsiliume dalyvavo gydytojai pulmonologai, radiologai, krūtinės chirurgai, patologai.

Išvados: radiologiškai plaučių pokyčiai būdingi įprastinei intersticinei pneumonijai. Patvirtinama idiopatinė plaučių fibrozė, TLK-10 kodas: J84.1. Rekomenduojama pradėti gydymą nintedanibu.

Nuo **2021-01-29** pradėtas gydymas nintedanibu (po 150 mg, 1 kapsulė 2 kartus per dieną).

Plaučių funkcijos tyrimas (2021-05-25) (Priedas 2):

Išvados: spirometrija - norma (bronchų obstrukcijos nėra), lengvo laipsnio restrikcija, dujų difuzija - norma.

Plaučių funkcijos tyrimas (2021-08-25):

Išvados: spirometrija - norma (bronchų obstrukcijos nėra), lengvo laipsnio restrikcija, dujų difuzija - norma. Be esminės dinamikos palyginti su **2021-05-25**.

2021 metų spalio mėnesio pradžioje pacientas sirgo Covid-19 lengva forma.

Plaučių funkcijos tyrimas (2021-11-25):

Išvados: spirometrija - norma (bronchų obstrukcijos nėra), lengvo laipsnio restrikcija, dujų difuzija - norma. Nedaug mažesnė plaučių dujų difuzijos geba palyginti su **2021-08-25**.

Plaučių funkcijos tyrimas (2022-02-24) (Priedas 3):

Išvados: spirometrija - norma (bronchų obstrukcijos nėra), lengvo laipsnio restrikcija, lengvo laipsnio dujų difuzijos sutrikimas.

Krūtinės ląstos rentgenografija (2022-02-24) (2 paveikslas):

Pritemimų plaučiuose nestebima. Plaučių piešinys paryškėjęs, fibroziškas. Plaučių intersticinis audinys paryškėjęs, ženkliu vidurinėse ir apatinėse plaučių dalyse. Šaknys nestruktūriškos. Oro, skysčio pleuros ertmėse neaptikta. Diafragmos padėtis įprastinė, sinusai laisvi.

Širdies šešelis neprasiplėtęs. Aorta intensyvi. Krūtininėje stuburo dalyje stebima stuburo slankstelių kūnų subchondrinė sklerozė, pavieniai tarpslanksteliniai tarpai susiaurėję, nedideli priekiniai osteofitai.

Išvados: Židinių, infiltracinių pakitimų plaučiuose nestebima, aptikti intersticinio audinio pakitimai, galimai fibrozinės kilmės. Pastebėti krūtininės stuburo dalies osteochondrozės požymiai.



2 paveikslas 2022-02-24 atlikta krūtinės ląstos rentgenografija

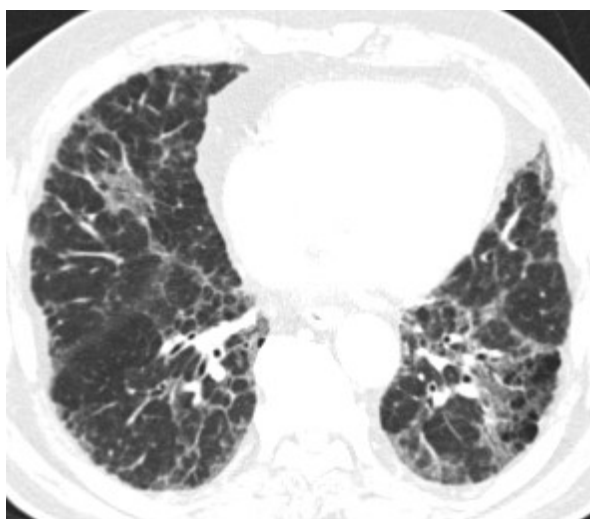
Plaučių funkcijos tyrimas (2022-05-26):

Išvados: spirometrija - norma (bronchų obstrukcijos nėra), lengvo laipsnio restrikcija, lengvo laipsnio dujų difuzijos sutrikimas. Be esminių pokyčių palyginti su ankstesniais 4 metų tyrimais.

Krūtinės ląstos KT (2022-11-03) (3 paveikslas)

Abipus pleurose skysčio dinamikoje neišryškėjo. Pleura išliko netolygiai sustorėjusi su pleuropulmoninėmis sąaugėlėmis, nestruktūrinė, daugiau kairėje pusėje. Abipus plaučiuose, labiau kairėje pusėje, pastebėti daugybiniai fibroziniai pakitimai su bronhektazėmis (kai kurios su skysto tankio turiniu) bei matinio stiklo ploteliais, bronchai netolygiai sustorėjusiomis sienelėmis su pavienėmis smulkiomis bulomis. Dinamikoje išliko sustorėjusios tarpkiltelinės pertvarėlės, bei tarpkiltinės pleuros. Vaizdas dinamikoje šiek tiek paryškėjo, išryškėjo matinio stiklo plotelių, dinamikoje labiau sustorėjusios tarpkiltelinės pertvarėlės bei bronchų sienelės. Tarpuplautyje aortopulmoninio lango limfmazgiai išliko iki 1,3 cm, kitų grupių smulkesni. Vaizdas dinamikoje išliko stabilus.

Pacientas atvyko kontrolei, jo savijauta be esminių pokyčių, vaistus toleravo gerai.



3 paveikslas 2022-11-03 atlikta krūtinės ląstos KT

Kepenų fermentų kontroliniai tyrimai (2023-02-27):

AST (GOT) (v/l) - 28, ALT (GPT) (v/l) - 24.

Plaučių funkcijos tyrimas (2023-03-06) (Priedas 4):

Išvados: spirometrija - norma (bronchų obstrukcijos nėra), lengvo laipsnio restrikcija, lengvo laipsnio dujų difuzijos sutrikimas. Be esminių pokyčių palyginti su ankstesniais 4,5 metų tyrimais.

Plaučių funkcijos tyrimas (2023-08-25) (Priedas 5):

Išvados: spirometrija - norma (bronchų obstrukcijos nėra), lengvo laipsnio restrikcija, lengvo laipsnio dujų difuzijos sutrikimas. Nedaug neigiama dinamika palyginti su 2023-03-06 tyrimu.

1 lentelė Išplėstinių plaučių funkcijos tyrimų vertės

Tyrimo data	FVC %	FEV ₁ %	FEV ₁ /FVC % (paciento apatinė normos riba - 62 proc.)	TLC %	VC %	DLCO % koreguotas pagal HgB
2018-05-25	80	82	79	69	77	73
2020-12-09	75	78	79	63	72	74
2021-05-25	78	86	83	66	84	86

1 lentelė Išplėstinių plaučių funkcijos tyrimų vertės (tęsinys)

2021-08-25	73	78	82	68	78	82
2021-11-25	72	77	82	75	76	74
2022-02-24	76	84	83	82	77	70
2022-05-26	75	79	80	76	82	71
2023-03-06	75	83	84	79	78	70
2023-08-25	76	85	84	67	77	63

6.3 Gydymas

Nintedanibum 150 mg po 1 kapsulę 2 kartus per dieną (kapsules vartoti su maistu, nuryti nekramtant). Išrašytas 100 proc. kompensuojamas receptas Nintedanibum 150 mg 180 kapsulių (90-čiai dienų), (ligos kodas J84.1).

6.4 Rekomendacijos

1. Sveikas gyvenimo būdas. Kasmet skiepytis nuo gripo, Covid-19. Vengti peršalimo, respiracinių infekcijų, dulkių. Reguliarus fizinis aktyvumas. Sumažinti kūno svorį iki optimalaus pagal amžių ir ūgį.
2. Kas 6 mėn. (esant poreikio – dažniau) tirti kepenų funkcijos rodiklius (ALT, AST). Didėjant kepenų funkcijos rodikliams (ALT, AST) – konsultuotis dėl nintedanibo tęsimo, jei šių rodiklių reikšmės būtų 3 kartus didesnės negu viršutinė normos riba - gydymą laikinai nutraukti.

6.5 Kontrolė

Pas šeimos gydytoją. Pas pulmonologą VUL SK KP po 3 mėn.

6.6 Pastabos

Pacientas įtrauktas į VUL SK stebėjimo registrą.

7. LITERATŪROS APŽVALGA

7.1 Ligos etiologija ir paplitimas

IPF sudaro nuo 20 % iki pusės visų intersticinių plaučių ligų (IPL) priežasčių ir yra dažniausia bei sunkiausia iš idiopatinė intersticinių pneumonijų (IIP) – nežinomos etiologijos intersticinių plaučių ligų grupės. (4) Tikslī IPF išsivystymo etiologija nėra žinoma. Manoma, kad pasikartojantys alveolių epitelio pažeidimai sužadina imuninės sistemos signalų kaskadą, kuri sukelia fibrozę. Vis dėlto tikėtina, kad ligos pradžia lemia keli mechanizmai. Nors dauguma atvejų yra idiopatiniai, nustatyti tam tikti genetiniai veiksniai, kurie lemia šeiminius ligos atvejus. (2) Taip pat įvardijami įvairūs IPF išsivystymo rizikos veiksniai, tokie kaip cigarečių rūkymas, gastroezofaginis refliuksas, plaučių mikrobiomo pokyčiai. (5)

Išsamios žinios apie sergamumą ir paplitimą IPF yra labai svarbios gydymo ir sveikatos priežiūros sistemos planavimui. Tuo tarpu dėl diagnostikos sunkumų, atnaujintų diagnostikos kriterijų ir tyrimų metodikų skirtumų, tyrimai, kuriuose pateikiami IPF epidemiologiniai duomenys, yra labai nevienodi. (3) IPF diagnostikai trukdo taip pat tai, kad ji yra reta liga, todėl ji nepakankamai dažnai ir nepakankamai anksti diagnozuojama. (4)

Ligotumas ir sergamumas IPF per pastaruosius dešimtmečius didėja (4), o tai, be kitų priežasčių, galima paaiškinti senėjančia visuomene, didesniu informuotumu apie ligą ir geresnėmis diagnostikos priemonėmis. Be to, IPF dažniau serga vyrai nei moterys, o rizikos veiksniai, tokie kaip rūkymas, ir genetiniai veiksniai, dažnai siejami su IPF išsivystymu. (3)

Pačioje Europoje kiekvienais metais diagnozuojama maždaug 40 000 naujų IPF atvejų, o tiesioginės gydymo išlaidos yra didesnės, nei krūties vėžio ir daugelio kitų sunkių būklių. (4)

Maher ir kolegų atliktame tyrime, kurio metu buvo analizuojami 12 atrinktų šalių sergamumo ir ligotumo rodikliai, sergamumas yra nuo 3,5 atvejo iki 13 atvejų 100 000 gyventojų Azijos ir Ramiojo vandenyno šalyse, nuo 0,9 atvejo iki 4,9 atvejo 100 000 gyventojų Europoje ir nuo 7,5 atvejo iki 9,3 atvejo 100 000 gyventojų Šiaurės Amerikoje. Ligotumo rodikliai yra nuo 5,7 atvejo iki 45,1 atvejo 100 000 gyventojų Azijos ir Ramiojo vandenyno šalyse, nuo 3,3 atvejo iki 25,1 atvejo 100 000 gyventojų Europoje ir nuo 24 atvejų iki 29,8 atvejo 100 000 gyventojų Šiaurės Amerikoje. Didžiausias sergamumas ir ligotumas pastebėtas Pietų Korėjoje. Kuomet ligotumo rodiklius palyginta su šalių specifiniais retų ligų slenksčiais, IPF retų ligų apibrėžimą atitiko visose šalyse išskyrus Pietų Korėją. Visgi tyrime buvo pastebimų geografinių IPF epidemiologinių duomenų trūkumų. (3)

Olson ir kolegų duomenimis Europoje ir Šiaurės Amerikoje sergamumas IPF, svyruoja nuo 2,8 atvejo iki 19 atvejų 100 000 gyventojų per metus. Didžiausi sergamumo rodikliai Europoje yra Jungtinėje Karalystėje – nuo 4,6 atvejo iki 8,65 atvejo 100 000 gyventojų per metus, o kiekvienais metais diagnozuojama 6000 naujų ligos atvejų. IPF sergamumas Skandinavijoje yra mažesnis – tarp

1,3 atvejo ir 4,3 atvejo 100 000 gyventojų per metus. Rusijoje sergamumo rodiklis yra lygus 4 – 6 atvejams 100 000 gyventojų per metus. (6)

Dėl tyrimų metodologinių skirtumų pasaulyje yra IPF sergamumo ir ligotumo rodiklių neatitikimas. Remiantis Maher ir kolegų atliktu tyrimu, sergamumas ir ligotumas IPF yra atitinkamai nuo 0,9 atvejo iki 13 atvejų 100 000 gyventojų ir nuo 3,3 atvejo iki 45,1 atvejo 100 000 gyventojų. Atsižvelgiant į šiuos epidemiologinius duomenis, IPF išlieka reta liga. Siekiant nuoseklumo, ateityje atliekami IPF tyrimai turėtų atsižvelgti į pacientų amžių, lytį, rūkymą ir atvejų apibrėžčių specifiškumą. (3)

7.2 Rizikos veiksniai

Rizikos veiksniai, susiję su IPF, yra cigarečių rūkymas, patogeninių mikroorganizmų bei kenksmingos aplinkos poveikis ir genetiniai rizikos veiksniai. (6) Daugėja duomenų, patvirtinančių vidinių rizikos veiksnių (pvz., genetinių veiksnių, senėjimo, vyriškosios lyties, plaučių mikrobiomo), gretutinių ligų (pvz., gastroezofaginio reflukso, obstrukcinės miego apnėjos, cukrinio diabeto, herpesvirusinės infekcijos) ir išorinių rizikos veiksnių (pvz., cigarečių rūkymo, aplinkos poveikio, oro taršos) svarbą IPF vystymuisi. Šie rizikos veiksniai gali nepriklausomai didinti polinkį sirgti IPF arba veikti sinergistiškai ir prisidėti prie padidėjusios ligos išsivystymo rizikos. (5)

Svarbu pabrėžti, kad dauguma pacientų diagnozės patvirtinimo metu yra vyresni nei 50 metų amžiaus. (6) Sindromai, kuriems būdingi trumpi telomerai, yra dažnai susiję su plaučių fibroze. Senėjimas ir cigarečių dūmų poveikis didina taip pat sergamumą gretutinėmis ligomis. (7)

Nors atlikus genomo asociacijos tyrimus aptikti bendri genetiniai variantai, sudarantys beveik trečdalį IPF išsivystymo rizikos veiksnių, jų vertę riboja tai, kad trūksta aiškaus priežastinio ryšio. (8)

7.3 Patogenezė, histologiniai radiniai ir patloginė fiziologija

7.3.1 Patogenezė

Nepaisant to, kad vis dar trūksta išsamaus IPF patogenės supratimo, per pastaruosius kelerius metus pateikta svarbių išvadų. Tyrėjai pastebėjo, kad keletas aplinkos ir mikrobinių veiksnių atlieka svarbų vaidmenį IPF patloginėje fiziologijoje, todėl „idiopatinės priežasties“ sąvoka tampa mažiau įtikinama. (9) Patloginė fibrogenėzė, vykstanti sergant IPF, yra dinamiškas procesas, apimantis sudėtingą epitelio ląstelių, fibroblastų, imuninių ląstelių (makrofagų, T ląstelių) ir endotelio ląstelių sąveiką. (10) IPF biologijos sudėtingumą rodo su jos patogenėze susijusių ląstelių tipų ir signalizavimo kelių skaičius. Tarp jų išvardinami: epitelio gijimo reguliacijos sutrikimas, šeimininko gynyba, ląstelių senėjimas, iškreiptas imuninis atsakas, įskaitant makrofagų pogrupių aktyvaciją, fibroproliferacinis atsakas, susijęs su nenormaliu kinazės aktyvumu, transformuojantis augimo faktorius beta (TGF- β) ir jo inicijuojami profibroziniai keliai. (11)

Praeityje tyrėjų dėmesyje visų pirma buvo uždegiminės ląstelės ir mezenchima. Vis dėlto pastarųjų dešimtmečių pažanga sukūrė dabar vyraujančią IPF paradigmą, pagal kurią genetiškai jautriam asmeniui, kartu su aplinkos sukelta ir (ar) endogenine pasikartojančia alveolių epitelio pažaida, stebima padidėjusi ląstelių žūtis, nenormali epitelio regeneracija ir sutrikusi epitelio – fibroblastų komunikacijos reguliacija. Šie procesai skatina nuolatinį mezenchimos aktyvinimą ir ekstraląstelinės matricos nusėdimą. (11)

Po plaučių epitelio sužalojimo augimo faktorių ir ekstraląstelinės matricos signalai aktyvuoja įvairius pažaidų pataisos kelius, lemiančius uždegiminių ląstelių pritraukimą, fibroblastų proliferaciją ir ekstraląstelinės matricos išsiplėtimą, galiausiai sukeliant audinių fibrozę. Vėliau audinių fibrozė pakeičia biochemines ir biomechanines ekstraląstelinės matricos savybes. Ekstraląstelinė matrica, teigiamojo grįžtamojo ryšio principu, pradeda stiprinti profibrozinius mechanizmus. Procese tarpininkauja integrinai, augimo faktoriai ir matricos metaloproteinazės. Įvairios naujos terapinės strategijos nukreiptos būtent į šiuos ekstraląstelinės matricos vedamus procesus turi potencialą tapti nauju IPF ir kitų lėtinių fibrozuojančių ligų gydymo būdu. (12)

Alveolių epitelio vaidmuo

Kaip teigia Parimon ir bendraautorai, ankstyvosios teorijos, kad lėtinis uždegimas ir pasikartojantys alveolinio epitelio pažeidimai skatina fibrogenę ir randų formavimąsi plaučių fibrozės patogenezėje, iš esmės buvo paneigtos dėl to, kad IPF nėra nuolatinio uždegimo, o imunosupresiniai vaistai apskritai neveiksmingi ligos progresavimui stabdyti. Priešingai, dauguma naujausių įrodymų rodo, kad pagrindinis vaidmuo tenka plaučių alveolių epiteliumi. Plaučių audinio korėtumo regionuose epitelis yra nutrūkęs, greta jo yra hiperplastinių II tipo alveolinio epitelio ląstelių (AT2). Jų nuomone, atitinkamai šiuolaikiškesnė paradigma yra ta, kad dėl lėtinio distalinio plaučių audinio sužalojimo prarandamos arba pakinta epitelio kamieninių ląstelių (t. y. AT2 ląstelių) funkcijos, kurios skatina nereguliuojamą atstatymą ir patogeninę fibroblastų aktyvaciją. (10)

Alveolių epitelio ląstelių reguliacijos sutrikimo svarbą inicijuojant plaučių fibrozę sustiprino pastebėjimas, kad su IPF susijusi surfaktanto baltymo C geno mutacija (baltymo specifiško II tipo alveolinėms ląstelėms) yra pakankama pelėms sukelti spontaniinę plaučių fibrozę. Veiksniai, galintys lemti AT2 ląstelių disfunkciją IPF atveju, yra telomerų sutrumpėjimas, pakitusi mitochondrijų bioenergetika ir padidėjęs endoplazminio tinklo stresas. (11)

DNR pakitimų įtaka

Genetinio jautrumo kontekste pakartotiniai mikro sužalojimai pripažinti pirmutine pakitusio pažaidų taisymo proceso varomąją jėga. Jo metu kelios plaučių ląstelės išvysto neįprastą elgesį, dėl kurio vystosi ir vėliau yra palaikomas fibrozinis procesas. (9)

Taip pat pastebėta, kad bendras funkcijos sustiprinimo MUC5B promotoriaus variantas (rs35705950) – svarbiausiais IPF rizikos veiksnys, yra per stipriai išreikštas bronchoalveoliniame epitelyje. Todėl iškelta hipotezė, kad per didelę MUC5B gamybą gali arba sustiprinti pažaidą bronchoalveolinėje sandūroje (mažinant mukociliarinį klirensą), arba trukdyti epitelio regeneracijai. (11)

Plaučių mikrobiomo disbiozės įtaka

Pastarųjų metų plaučių mikrobiomo tyrimai parodė, kad pakitusi plaučių mikrobiomo įvairovė ir sudėtis kvėpavimo takuose gali prisidėti prie ligos patogenezės ir progresavimo. Nors aptiktos sąsajos priežastinis ryšys dar turi būti patvirtintas, pelių modelių tyrimai palaiko šią nuomonę, siūlydami, kad plaučių disbiozė įvyksta prieš didžiausią plaučių pažeidimą ir gali skatinti alveolių uždegimą bei sutrikusią pataisą. (11)

Imuninės sistemos sutrikimo įtaka

Shenderov ir kolegos pabrėžia, kad asmenų, sergančių IPF, tyrimai ir pelių modeliai labai palaiko imuninės sistemos sutrikimo vaidmenį, skatinant plaučių fibrozės vystymąsi. M2 makrofagai, Th17 ląstelės, CD8+ T ląstelės ir galimai T reguliacinės ląstelės skatina fibrozę, o Th1 ir TRM CD4+ T ląstelės atrodo, kad nuo jos apsaugo. Autorių nuomone, panašiai kaip imuninės kontrolės punkto blokada ir ląstelių terapija (pvz., CAR-T ląstelės) dramatiškai pakeitė vėžio gydymą, tokie metodai turi daug vilčių potencialiai slopinti ir pakeisti iškreiptus procesus, sukeliančius nuolatinę fibrozę IPF atveju. (13)

Metabolinių kelių vaidmuo

Bargagli ir kolegos taip pat atkreipia dėmesį į metabolinių kelių vaidmenį inicijuojant ir palaikant fibrozės vystymąsi. Mokslininkai išvardino renino-angiotenzino-aldosterono sistemos, hipoksijos ir oksidacinio streso, endoplazminio tinklo streso, lipidų metabolizmo ir geležies metabolizmo sutrikimus kaip susijusius su šios ligos metabolizmu ir fibroze. Moksliniai tyrimai vis labiau sutelkia dėmesį į šį naują požiūrį į IPF kaip į sisteminį sutrikimą. Pakitęs angliavandenių, lipidų, baltymų ir hormonų metabolizmas buvo jau anksčiau patvirtintas sergant plaučių, kepenų ir inkstų fibroze. Pasak autorių, šių metabolinių pokyčių ištaisymas tampa nauja antifibrozinės terapijos strategija. (14)

7.3.2 Histologiniai radiniai

IPF būdingi įprastinės intersticinės pneumonijos (IIP) histologiniai požymiai. Plaučių pažeidimas yra nehomogeninis, o anksčiausiai ir labiausiai pažeidžiamos subpleurinės ir

paraseptalinės plaučių sritys. Svarbiausi histologiniai požymiai tai: fibrozė, prasidedanti nuo plaučių skiltelės periferijos; fibroblastų ir miofibroblastų židiniai alveolių sienoje (neplintantys į spindį), tarp skyltelinėse pertvarose ir bronchiolėse; fibrozinė plaučių audinio „destrukcija“ ir cistos (plaučių audinio korėtumas), kurių siena fibrozinė, antrinėje plaučių skiltelėje; uždegimo nebuvimas fibroblastų židinių srityje; granulomų ir kitokio intersticinio uždegimo nebuvimas. (1)

Pažeidimo heterogeniškumui būdinga tai, kad greta normaliai atrodančių plaučių yra ryškios fibrozės sritys, architektūriniai iškreipimai, mikroskopinis plaučių audinio korėtumas (cistinės ertmės, išklotos bronchų epiteliumu) ir išsibarstę fibroblastiniai židiniai, kurie, kaip manoma, yra aktyvios fibrogenozės vietos. Fibroblastiniai židiniai yra mezenchiminių ląstelių telkiniai, esantys mikroidinėje matricijoje. Tai heterogeninės struktūros, pasižyminčios dideliais formos ir tūrio skirtumais. Tai atitinka koncepciją, kad jie yra skirtingu laiku susikūrę mikroskopiniai nereguliuojamo plaučių pažeidimo ir atstatymo židiniai. (11)

7.3.3 Patologinė fiziologija

Ligos sukelti pokyčiai pasireiškia įvairaus sunkumo restrikcija bei dujų difuzijos sutrikimu ir beveik visada yra kliniškai ir funkciškai reikšmingi. Ventilacijos ir perfuzijos neatitikimas sukelia hipoksemiją, o sunkaus pažeidimo atveju taip pat ir lėtinį kvėpavimo nepakankamumą bei plautinę hipertenziją. Hiperkapnija nėra būdinga šiai ligai, tačiau gali atsirasti esant vėlyvai ligos stadijai. (15)

7.4 Diagnostika

IPF reikia įtarti, kai pacientas skundžiasi neaiškios kilmės lėtai progresuojančiu kosuliu ir dusuliu, plaučių auskultacijos metu girdima nuolatinė krepitacija. Taip pat šią ligą reikia įtarti, kai tiriant pacientą dėl kitų ligų matoma plaučių piešinio pokyčių krūtinės ląstos rentgenogramose ar KT vaizduose, sumažėjusi forsutos gyvybinės plaučių talpos (FVC) reikšmė spiogramoje. (15)

7.4.1 Klinikiniai požymiai

IPF kliniškai pasireiškia progresuojančiu dusuliu fizinio krūvio metu, sausu kosuliu. (16) Taip pat plaučių auskultacijos metu girdima pneumosklerozinė krepitacija progresuojanti kartu su liga, cyptelėjimai įkvepiant – auskultuojant plaučius iš priekio ir iškvepiant – auskultuojant apatines plaučių dalis iš nugaros. (1)

Sisteminiai simptomai, kurie rodytų daugiasisteminę ligą, nėra dažni, o jei jie pasireiškia, reikėtų įtarti alternatyvią diagnozę. Gali būti stebimi būgno lazdelių formos pirštai, tačiau jie pasireiškia 25 – 50 % pacientų. (16) Šiai ligai nėra būdingas svorio mažėjimas, karščiavimas ar sąnarių skausmas. Vėlyvoje ligos stadijoje atsiranda kvėpavimo nepakankamumas, plautinės

hipertenzijos ir lėtinės plautinės širdies požymių. Svarbu paminėti, kad beveik visiems pacientams būna gastroezofaginis refluksas. (1)

7.4.2 Diferencinė diagnostika

IPF dažnai klaidingai diagnozuojama kaip širdies nepakankamumas arba lėtinė obstrukcinė plaučių liga ir dėl to pacientai praleidžia maždaug dvejus metus, kol nėra tinkamai įvertinti intersticinių plaučių ligų centre. Pradinis galimos IPL patvirtinimas ir įvertinimas yra labai svarbus pirminės sveikatos priežiūros aspektas. (17)

Įtarus IPF visuomet būtina atlikti:

„1) krūtinės ląstos KT (jei nebuvo atlikta),

2) atrankinius tyrimus dėl jungiamojo audinio ligos (JAL) – antinuklearinių antikūnų (angl. *anti-nuclear antibodies* – ANA), reumatoidinio faktoriaus ir kreatino kinazės. Jei yra JAL prielaidų ar teigiami atrankiniai tyrimai – atlikti ir antikūnų prieš išskiriamus iš branduolio antigenus (ENA) bei kitus tyrimus dėl JAL, paskirti gydytojo reumatologo konsultaciją;

3) paneigti (ar patvirtinti) ligas, kurios gali sukelti panašius radiologinius ir histologinius pokyčius. Praktiškai svarbiausia kita, be JAL, liga kurią reikia paneigti yra lėtinis hipersensitivityvusis pneumonitas (HP);

4) atlikti išplėstinį plaučių funkcijos tyrimą (jei buvo neatliktas)“. (15)

Pagrindinės diferencijuojamos plaučių fibrozę sukeliančios ligos yra IPF, idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija (NIP), su sisteminė liga, susijusi plaučių fibrozė ir fibrozinis hipersensitivityvusis pneumonitas. (18) Todėl renkant anamnezę reikia atkreipti dėmesį į gretutines ligas, vaistų vartojimą, aplinkos poveikį ir šeimos istoriją. Laboratorinių tyrimų rezultatai paprastai yra nespecifiniai, tačiau jie gali padėti paneigti alternatyvias diagnozes, pavyzdžiui, JAL. (16)

Jei ištyrus pacientą susirgimo priežastis išlieka idiopatinė, reikia diferencijuoti IPF ir NIP. Plaučių audinio korėtumas plaučių periferijoje reikšmingai siejamas su IIP, o NIP atvejais subpleurinės plaučių sritys dažniausiai lieka nepažeistos. Taip pat IIP dažniau sutinkama pas vyresnius, rūkančius pacientus, o NIP būdingesnė jaunesniems pacientams. (19) NIP, skirtingai nuo IPF, būdingas vienodas – homogeninis visų plaučių pažeidimas. (15)

Tiriant pacientą dėl IPF būtina sukurti daugiadisciplininę gydytojų komandą. Paciento tyrimų visumos aptarimas DDGK metu didina diagnozės tikslumą ir suderinamumą tarp skirtingų centrų. Daugiadisciplininė gydytojų komanda nusprendžia kam gali prireikti biopsijos. Gydytojų komandą turėtų sudaryti bent jau pulmonologas, krūtinės ląstos radiologas ir IPL patologas ekspertas. Krūtinės ląstos chirurgo pateikta papildoma informacija gali būti svarbi priimant sprendimą dėl biopsijos

atlikimo vietas. Gydytojo reumatologo pateikta papildoma informacija yra svarbi paneigiant sisteminę autoimuninę ligą. Gydytojas pulmonologas pateikia klinikinį kontekstą, išsiaiškina paciento anamnezę ir atlieka fizinį ištyrimą. Gydytojas radiologas interpretuoja krūtinės ląstos KT vaizduose esantį vaizdą. Maždaug 30 % pacientų gali prireikti plaučių biopsijos, kurią turi ištirti intersticinių plaučių ligų patologas ekspertas. (17)

7.4.3 Radiografiniai požymiai

7.4.3.1 Krūtinės ląstos rentgenografija

Krūtinės ląstos rentgenogramoje pokyčiai matomi tik vėlyvose ligos stadijose: pagausėjęs, kilpėtas, korėtas plaučių piešinys, fibrozė apatinėse ir vidurinėse plaučių dalyse, o ligai progresuojant patologiniai pokyčiai būna visuose plaučiuose. Vienas svarbiausių IPF diagnostikos metodų yra krūtinės ląstos KT. IPF radiologiniai pokyčiai yra IIP radiologiniai atitikmenys. Šiuo metu nepakanka duomenų apie IPF radiologinį pasireiškimą ankstyvoje ligos stadijoje. (1)

7.4.3.2 Krūtinės ląstos KT IPF požymių spektras

Vėlyvajai stadijai būdingi KT požymiai: retikuliniai, cistiniai plaučių pokyčiai, tempimo bronhektazės, korio vaizdas, sumažėjusi plaučių apimtis, nedideli matinio stiklo vaizdo plotai. Taip kaip ir histologiniame vaizde, pokyčiai dažniausiai būna didesni apatinėse dalyse ir periferinėse plaučių srityse – apikobazinis gradientas. Taip pat akcentuojama, kad radiologinį vertinimą dėl IPF (radiologinių IIP atitikmenų) atliktų tik IPL srityje patirties turintis radiologas. Atsižvelgiant į fibrozės išplitimą ir jos stiprumą, įvertinamas plaučių pažeidimo sunkumas. Fibrozės išplitimą nurodo retikulinių pokyčių ir matinio stiklo vaizdo ploto dydis – pažeidimas tuo sunkesnis, kuo daugiau retikulinių pokyčių ir kuo mažiau matinio stiklo vaizdo plotų. Fibrozės stiprumą nurodo retikulinių pokyčių raiškumas atitinkamai: neryški intralobulinė fibrozė, ryški intralobulinė fibrozė, tempimo bronhektazės, mikrocistinis korėtumas, makrocistinis korėtumas. Taip pat gana dažnai ligonių tarpuplaučio limfmazgiai yra nedaug padidėję. (1)

KT pagrindu patvirtinta IIP diagnozė yra tiksli 80–95 % atvejų, naudojant histologiją kaip atskaitos tašką. Tačiau tarp patologų yra nemažai tarp stebėtojų (angl. *intraobserver*) esančių skirtumų vertinant neneoplastinę plaučių ligą. (20)

ATS/ERS/JRS/ALAT nurodo, kad plaučių fibrozė patikimai atpažįstama, kai yra tempimo bronhektazės, bronchiolektazės ir (arba) plaučių audinio korėtumas, nors plaučių audinio korėtumas turi būti diferencijuojamas nuo paraseptalinės emfizemos ir oro erdvės išsiplėtimo su fibroze. Tyrimai parodė, kad plaučių audinio korėtumas ir tempimo bronchiolektazė yra glaudžiai susiję. Plaučių audinio korėtumas atitinka bronchiolines cistas, išsivysčiusias suirus fibrozinėms alveolių pertvaroms ir išsiplėtus terminaliniams kvėpavimo takams. Kartais cistinės struktūros gali būti visoje skiltelinėje

šerdyje ir atrodo, kad jos yra sujungtos tarpusavyje bei išlaiko tęstinumą su bronchų medžiu. Korio cistas sudaro tiek periferinių kvėpavimo takų išsiplėtimas dėl aplinkinių alveolių pertvarų fibrozės, tiek tangentiškai matomos tempimo bronchiolektazės. KT radiniai, būdingi IIP ir plaučių audinio korėtumas, stipriausiai koreliuoja su bronchiolektazėmis histologiškai. (19)

IIP būdingi pokyčiai plaučiuose yra IPF požymis (IPF-IIP), tačiau jie taip pat gali būti stebimi pacientams, sergantiems fibrozinio hypersensitivityviuoju pneumonitu (fHP), jungiamojo audinio liga (JAL-IIP) arba su ekspozicija susijusiomis IPL. fHP-IIP ir JAL-IIP kartais gali būti įtariami pagal radiologinius vaizdus, tačiau dažnai jie radiologiškai nesiskiria nuo IPF-IIP. Pleuroparenchiminė fibroelastozė gali būti aptikta 6–10% IPF atvejų. Tai gali būti susiję su greitesniu plaučių funkcijos silpnėjimu, didesne pneumotorakso ir pneumomediastinumo rizika bei prastesniu išgyvenamumu. (19)

7.4.4 Plaučių funkcijos tyrimai

Įtarus IPF visuomet būtina atlikti krūtinės ląstos KT ir išsamų plaučių funkcijos tyrimą. Restriktinis plaučių ventiliacinės funkcijos pažeidimas ir sutrikusi dujų difuzija plaučiuose yra svarbiausi plaučių funkcijos tyrimo radiniai. Spirometrijos radiniai gali būti normalūs arba beveik normalūs net ir esant sunkiam dujų difuzijos sutrikimui. (1)

Atlikus spirometriją galima sužinoti ar yra bronchų obstrukcija, įtarti plaučių restrikciją, sužinoti bronchų obstrukcijos laipsnį ir grįžtamumą. Restriktinį ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimą reikia įtarti, kai yra sumažėjusi gyvybinė plaučių talpa (VC) bei FVC ir tokiu atveju būtina atlikti plaučių talpų tyrimą. Kai plaučių talpų tyrimo metu išmatuojama sumažėjusi bendroji gyvybinė plaučių talpa (TLC), diagnozuojamas restriktinis ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas (2 lentelė). (15)

2 lentelė **Plaučių restrikcijos sunkumo laipsniai*** (15)

Restrikcijos sunkumas	TLC proc. būtinąjo dydžio	FVC ** proc. būtinąjo dydžio
Lengvas	60 – 79	60 – 79
Vidutinis	50 – 59	50 – 59
Sunkus	35 – 49	<50
Labai sunkus	<35	-

Pastaba. TLC – bendroji plaučių talpa. *Tik jei FEV₁/FVC rodiklio reikšmė yra ne mažesnė už apatinę normos ribą. **Jei plaučių talpų tyrimas neatliktas, o ankstesnio tyrimo metu TLC reikšmės buvo mažesnės už apatinę normos ribą.

Atliekant dujų difuzijos tyrimą, reikia atsižvelgti į tiriamojo hemoglobino koncentraciją, kadangi esant anemijai ar eritrocitozei jo vertė gali labai skirtis nuo standartiškai apskaičiuoto dydžio. Dėl šių tyrimo savybių rodiklis turėtų būti koreguotas pagal paciento hemoglobino reikšmę ir žymimas DLCO_{Adj}. Lengvas dujų difuzijos sutrikimas patvirtinamas, kai DLCO reikšmė yra > 60 proc. būtinojo dydžio, bet mažiau apatinės normos ribos, vidutinis, kai 40 – 60 proc. būtinojo dydžio, o sunkus, kai < 40 proc. būtinojo dydžio. (15)

7.4.5 Histologiniai požymiai

Kadangi histologiniuose ir radiologiniuose tyrimuose IPF būdingas įprastinės plaučių fibrozės vaizdas, ATS/ERS/JRS/ALAT nurodo histologinius kriterijus, apibūdinančius „tipišką IIP“ ir „tikėtiną IIP“. Biopsijos metu patvirtinta IIP diagnozė priklauso nuo šių kriterijų derinio:

- 1) fragmentiška tanki fibrozė su architektūriniais iškraipymais (t. y. destruktiviais randais ir (arba) plaučių audinio korėtumu);
- 2) polinkis į subpleurinę ir paraseptalinę plaučių parenchimą;
- 3) fibroblastų židiniai;
- 4) alternatyvią diagnozę rodančių požymių nebuvimas.

Kai yra visi šie požymiai, galima patikimai nustatyti „tipišką IIP“. "Tikėtina IIP" apibrėžiamos biopsijos, kuriose yra kai kurie iš šių požymių, tačiau nėra požymių, leidžiančių patvirtinti alternatyvią diagnozę. (19)

ATS/ERS/JRS/ALAT komisija priėjo prie išvados, kad dėl besikeičiančio bronchoskopinės plaučių kriobiopsijos (BPKB) naudojimo verta pateikti pastabų. Pasak komisijos ekspertų IIP histologinių kriterijų taikymas yra sudėtingesnis naudojant BPKB mėginius, nes:

- 1) gali būti nelengva įvertinti subpleurinę patologinių pokyčių vyravimą
- 2) dėl galimos mėginių paėmimo klaidos ne taip užtikrintai atmetami požymiai, kurie gali rodyti alternatyvią diagnozę. (19)

Palyginti su chirurgine plaučių biopsija (ChPB), BPKB dažniau parodo „tikėtiną IIP“ nei „tipišką IIP“, kadangi daugeliu atvejų subpleurinės plaučių parenchimos mėginių paėmimas yra ribotas. Vis dėlto BPKB metu nustatyta fragmentiška fibrozė, fibroblastų židiniai ir alternatyvios diagnozės požymių nebuvimas paprastai pakanka, kad būtų nustatyta „tikėtina IIP“. Lyginant „tipišką IIP“ ir „tikėtiną IIP“ DDGK kontekste, gaunamas panašus ChPB ir BPKB diagnostinio sutarimo lygis. (19)

Įtarus tuberkuliozę ar grybelinę infekciją gali būti atlikta bronchoskopija su BAL, vis dėlto dažniausiai bronchoskopija ar kiti invaziniai plaučių tyrimai nereikalingi. Nors ir nedažnai, bet šie tyrimai gali pabloginti paciento būklę, o taip pat paskatinti IPF paūmėjimą. ChPB kai kuriems pacientams, sergantiems IPF, pablogina ligos eigą ir pagreitina mirtį, todėl turėtų būti atliekama

išimtiniais atvejais. Jei ji atliekama, rekomenduojama neimti biopsijų iš liežuvėlinių segmentų ir vidurinės skilties, o taip pat iš itin pažeistų plaučių sričių. (1)

Sergamumas ir mirštamumas, susijęs su plaučių biopsijomis pacientams, sergantiems fibroze, yra didelis – daugumoje tyrimų jis siekia maždaug 3–4 %. (20)

7.4.6 Radiologinės ir histologinės IIP sąvokos

2022 m. ATS/ERS/JRS/ALAT papildytose klinikinės praktikos gairėse apibrėžtos keturios DSGKT kategorijos: „tipiška IIP“, „tikėtina IIP“, „neapibrėžta IIP“ ir „alternatyvi diagnozė“. Buvo svarstoma galimybė sujungti „tipišką IIP“ ir „tikėtiną IIP“ į vieną kategoriją, tačiau gairių komitetas, siekdamas aiškumo, nusprendė palikti keturias kategorijas su nedideliais pakeitimais. (19)

Histologinių ir radiologinių tyrimų rezultatų interpretavimo suvestinė pavaizduota 3 lentelėje.

3 lentelė **IPF diagnozės patvirtinimas pagal radiologinių ir histologinių tyrimų rezultatus** (19)

IPF įtarimas*		Histologiniai požymiai†			
		IIP	Tikėtina IIP	Neapibrėžta IIP arba biopsija neatlikta	Alternatyvi diagnozė
DSGKT požymiai	IIP	IPF	IPF	IPF	Ne-IPF dx
	Tikėtina IIP	IPF	IPF	IPF (tikėtina) ‡	Ne-IPF dx
	Neapibrėžta IIP	IPF	IPF (tikėtina) ‡	Neapibrėžta§	Ne-IPF dx
	Alternatyvi diagnozė	IPF (tikėtina) ‡	Neapibrėžta§	Ne-IPF dx	Ne-IPF dx

Pastaba. *“Klinikinis IPF įtarimas” – nepaaiškinama abiejų plaučių fibrozė krūtinės ląstos rentgenogramoje arba krūtinės ląstos KT; abiejuose plaučiuose girdimi cypotelėjimai įkvepiant – auskultuojant apatines plaučių dalis; paciento amžius > 60 metų. Pacientams, kuriems yra šeiminė plaučių fibrozė, klinikiniai požymiai gali pasireikšti vidutiniame amžiuje (> 40 ir < 60 metų amžiaus). †Diagnostinis patikimumas gali būti sumažintas, jei histologinis vertinimas grindžiamas transbronchine plaučių kriobiopsija, atsižvelgiant į mažesnę biopsijos dydį ir didesnę mėginio paėmimo klaidos tikimybę, palyginti su ChPB.

‡ IPF yra tikėtina diagnozė, kai yra bet kuris iš šių požymių:

1) vidutinio sunkumo ar sunkios tempimo bronhektazės ir (arba) bronchiolektazės (apibrėžiama kaip lengvos tempimo bronhektazės ir (arba) bronchiolektazės keturiose ar daugiau skilčių, įskaitant

liežuvelinę (*lingula*) kaip skiltį, arba vidutinio sunkumo ar sunkios tempimo bronhektazės dviejose ar daugiau skilčių) > 50 metų amžiaus vyrai arba > 60 metų amžiaus moteriai,

2) išplitę (> 30 %) retikuliniai plaučių pokyčiai KT ir amžius > 70 m,

3) padidėjęs neutrofilų kiekis ir (arba) limfocitozės nebuvimas BAL skystyje

4) daugiadisciplininis aptarimas užtikrina patikimą IPF diagnozę.

§ Neapibrėžta IPF

1) be tinkamos biopsijos lieka neapibrėžta ir

2) atlikus tinkamai biopsiją gali būti pakeista į tikslesnę diagnozę po daugiadisciplininio aptarimo ir (arba) papildomų konsultacijų.

dx = diagnozė; IIP = įprastinė intersticinė pneumonija. (19)

Klinikinėje praktikoje IPF diagnozė patvirtinama, kai yra „tipiška IIP“ ir „tikėtina IIP“, kadangi klinikiniu atžvilgiu dėl radiologinių ir histologinių tyrimų interpretacijos paklaidos, ligos eigos, o taip pat gydymo poreikio ir efekto, yra jos praktiškai lygiavertės. (1)

7.4.7 Diagnozės patvirtinimas

Krūtinės ląstos KT atlieka pagrindinį vaidmenį diagnozuojant IPF. KT aptiktas plaučių audinio korėtumas 90–100 % būdingas histologinei IIP ir tokiais atvejais diagnozei patvirtinti paprastai nereikia atlikti plaučių biopsijos. Tačiau tais atvejais, kai KT nėra plaučių audinio korėtumo ir (arba) yra IIP nebūdingų požymių, gali prireikti atlikti biopsiją. (16)

Maždaug 66,6 % atvejų IPF diagnozę galima patvirtinti remiantis tik klinikiniais ir radiologiniais požymiais. (20)

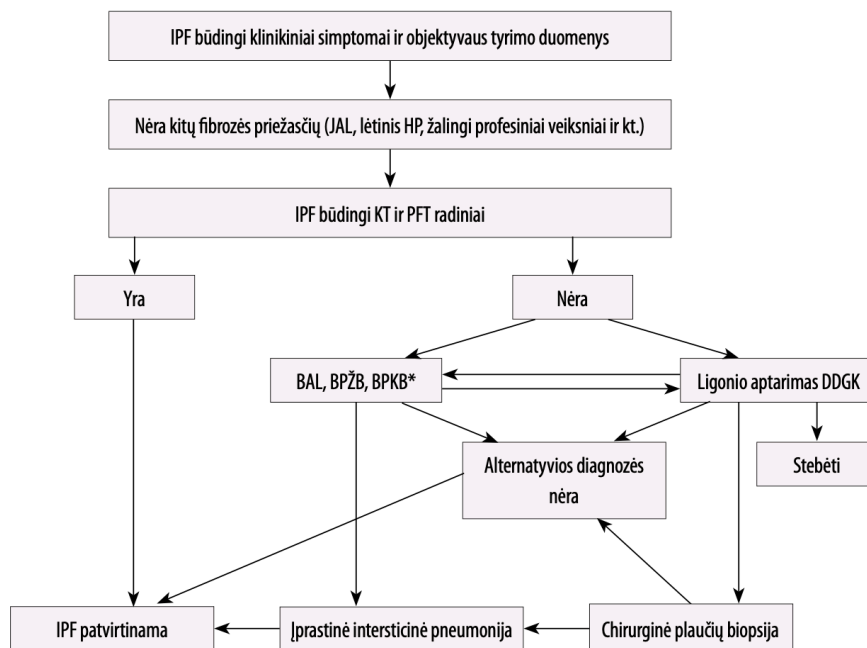
IPF diagnostikos algoritmas pavaizduotas 6 paveiksle.

2020 m. Lietuvos pulmonologų draugijos išleistose rekomendacijose išvardinti šie idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos kriterijai:

„IPF diagnozuojama remiantis (būtinai visi trys kriterijai):

- tipiška klinikine eiga (progresuojantis dusulys), kai nėra kitai ligai būdingų požymių. Pneumosklerozinė krepitacija yra labai būdingas, bet neprivalomas kriterijus;
- būdingais KT duomenimis (vyrauja apatinių skilčių subpleuriniai retikuliniai, cistiniai pokyčiai (korio vaizdas), tempimo bronhektazės ar bronchiolektazės), kai nėra kitai ligai būdingų KT požymių. Korio vaizdas yra labai būdingas, bet neprivalomas kriterijus. *Arba* būdingais plaučių histologinio tyrimo duomenimis (ryški fibrozė, pažeidžianti plaučių struktūrą, ir korio vaizdas, židininis (nehomogeniškas) fibrozinis pokyčių pobūdis, pažeistos subpleurinės ir (ar) paraseptalinės plaučių sritys, fibroblastų židiniai randų kraštuose), kai nėra kitai ligai būdingų požymių;

- nėra kitų žinomų pneumofibrozes priežasčių (lėtinio HP, JAL, buvusio sąlyčio su žalingais profesiniais veiksniais, kitos plaučių ligos, galinčios sukelti pneumofibrozę)“. (1)



6 paveikslas 2020 m. Lietuvos pulmonologų draugijos rekomendacijose pavaizduotas įtariamoms IPF diagnostikos algoritmas. BAL – bronchoalveolinis lavažas. BPKB – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija. BPŽB – bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija. HP – hipersensityvusis pneumonitas. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė. JAL – jungiamojo audinio liga. KT – kompiuterinė tomografija. DDGK – daugiadisciplinis gydytojų konsiliumas. PFT – plaučių funkcijos tyrimas. *Pasirenkama pagal klinikinę situaciją. (1)

7.5 IPF paūmėjimas

Ligos eigoje gali pasireikšti staigus IPF paūmėjimas, kurio metu pacientams dažnai tenka gulėti į ligoninę dėl kvėpavimo nepakankamumo ir staigaus plaučių funkcijos pablogėjimo. Diagnozuojant IPF paūmėjimą būtini visi šie kriterijai: 1) pacientas serga jau anksčiau diagnozuota IPF; 2) stebimas ūmus simptomų pablogėjimas (paprastai ne vėliau kaip prieš 1 mėn.); 3) krūtinės ląstos KT abiejuose plaučiuose yra matinio stiklo plotai ir (arba) konsolidacija IIP atitinkančiame fone, ir 4) nustatyta, kad pablogėjimas nėra paaiškinamas staziniu širdies nepakankamumu ar tūrio perkrovimu. (16)

Hospitalizuotų IPF paūmėjimo atvejų mirštamumas siekia apie 50 %. Netgi tų pacientų, kurie išgyvena hospitalizaciją dėl ligos paūmėjimo, prognozė išlieka bloga, o maždaug pusė visų su IPF susijusių mirties atvejų įvyksta po neplaninės hospitalizacijos dėl kvėpavimo sistemos komplikacijų. (16)

Kishaba ir bendraautorai teigia, kad svarbiausiais rizikos veiksniais, leidžiančiais numatyti IPF paūmėjimą yra sumažėjusi FVC reikšmė, rūkymo nebuvimas anamnezėje ir Krebs von der Lungen-6 (KL-6) pradinė koncentracija kraujo serume. Pacientams su sumažėjusia FVC dėl didelės fibrozės dažnai sumažėja normalus plaučių plotas. Šių požymių turintys pacientai yra linkę į sunkų plaučių pažeidimą, kuris atitinka su gefitinibu susijusią IPL. Niekada anksčiau nerūkusiems IPF pacientams pagal pradinį dusulio laipsnį ir nuoseklų dusulio progresavimą galima prognozuoti trumpalaikį paūmėjimo išsivystymą. (21)

Collard ir bendraautorių teigimu maža FVC reikšmė yra svarbiausias ūminio IPF paūmėjimo rizikos veiksnys. Kiti fiziologiniai parametrai susiję su padidėjusia rizika tai: maža anglies monoksido difuzinė geba (DLCO), trumpas atstumas „6 minučių ėjimo testo“ metu, plaučių hipertenzija, prasta pradinė oksigenacija, padidėjęs dusulys ir neseniai sumažėjusi FVC. (22)

Veiksmingo IPF paūmėjimo gydymo, išskyrus palaikomąjį gydymą, kol kas nėra. Šiuo metu paūmėjimui gydyti skiriamos didelės steroidų dozės, tačiau atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, patvirtinančių šią praktiką, dar neatlikta. (16)

Naujausi antifibroziniai vaistai, ypač nintedanibas, tarptautinio klinikinio tyrimo metu parodė apsauginį poveikį nuo IPF paūmėjimo. (23) Pirfenidonas kartu su prednizolonu ir žmogaus rekombinantiniu trombomodulinu (rhTM) gali pagerinti išgyvenamumą pacientams su IPF paūmėjimu. (24) Todėl tikėtina, kad tinkamai vartojant šiuos antifibrozinis preparatus bus užtikrinta gera IPF pacientų prognozė ir paūmėjimo prevencija. Tinkama paūmėjimo diagnozė naudojant klinikinę informaciją ir krūtinės ląstos KT leidžia anksti gydyti IPF paūmėjimą. Vis dėlto IPF paūmėjimo prognozė išlieka bloga, todėl reikalingi nauji gydymo būdai. (21)

7.6 Ligos eiga, prognozė, gydymas ir stebėjimas

Ligos eiga ir prognozė

IPF yra progresuojanti liga, kuriai būdingas palaipsniui stiprėjantis dusulys, o daugeliu atveju galiausiai išsivysto kvėpavimo nepakankamumas. Be to, kliniškai ligos procesas yra nevienalytis – pasižymi didele ligos progresavimo greičio įvairove, tiek tarp skirtingų sergančių asmenų, tiek to paties paciento ligos eigoje. (16) Dėl šių bruožų numatyti ligos vystymąsi gali būti sudėtinga, todėl kyla labai didelis susidomėjimas siekiant nustatyti požymius, pagal kuriuos būtų galima nuspėti ligos eigą. (16)

Nors nustatyta, kad kai kurie vaizdiniai požymiai, pavyzdžiui, tempimo bronhektazės, nepriklausomai prognozuoja mirštamumą, plaučių funkcijos tyrimų pokyčiai laikui bėgant yra vieni iš patikimiausių prognostinių rodiklių. Nustatyta, kad per 6 mėnesius prognozuojamo FVC sumažėjimas vos 5 % yra susijęs su daugiau nei du kartus didesne mirties rizika per ateinančius 12 mėnesių. (16)

Tikėtina, kad ankstyvoji ligos diagnostika bei tikslus ligos sunkumo nustatymas pagerina gydymo rezultatus ir užtikrina greitesnę antifibrozinio gydymo pradžią. Ankstyvose ligos stadijose gydymas įprastai yra efektyvesnis. (4)

Gydymas ir stebėjimas

Plaučių fibrozės gydymas priklauso nuo jos priežasties. IPF atveju skiriamas antifibrozinis gydymas, kita vertus, lėtinis HP dažniausiai gydomas vengiant antigenų ir taikant imunomoduliacinę terapiją. Vyraujantis su sisteminėmis ligomis susijusios plaučių fibrozės gydymo būdas yra imuniteto slopinimas. Antifibroziniai preparatai taip pat gali būti naudingi gydant ne tik IPF, bet ir kitas progresuojančios plaučių fibrozės rūšis. (18)

Šiuo metu IPF yra nepagydoma. Du vaistai, galintys sulėtinti ligos progresavimą, tai pirfenidonas ir nintedanibas. Nei vienas iš jų vis dėlto nepagerina ar (ir) net ne stabilizuoja plaučių funkcijos, o taip pat nepagerina gyvenimo kokybės. Taip pat abu vaistai susiduria su gydymo toleravimo problemomis. (11)

Pirfenidonas skiriamas suaugusiems, sergantiems lengva arba vidutinio sunkumo IPF. „Pirfenidono skiriama po 1 plėvele dengtą tabletę (po 801 mg) 3 kartus per dieną valgant arba po 3 plėvele dengtas tabletes (po 267 mg vienoje tabletėje) 3 kartus per dieną valgant (iš viso 2403 mg per dieną). Gydomoji dozė pasiekama per 2 savaites. Pirmą savaitę skiriama po vieną 267 mg tabletę 3 kartus per dieną; antrą savaitę – po dvi 267 mg tabletes 3 kartus per dieną; nuo trečios savaitės – po tris 267 mg tabletes (arba po vieną 801 mg tabletę) 3 kartus per dieną. Jei gydymas pirfenidonu buvo nutrauktas 14 – ai dienų ar ilgesniam laikotarpiui, jį iš naujo pradėti nuo pradinės dozės.“ (1)

Gydant pirfenidonu, pacientams pasireiškia įvairaus laipsnio nepageidaujamos reakcijos, dažniausiai virškinamojo trakto reakcijos, tokios kaip pykinimas ir viduriavimas, jautrumas šviesai ir odos bėrimas. Taip pat gali pasireikšti anoreksija, nuovargis, galvos skausmas ir padidėti kepenų fermentų aktyvumas. (25) Pacientams reikėtų patarti vengti ultravioletinių spindulių dėl galimų sunkių fototoksinių odos reakcijų. (1)

Nintedanibą galima skirti visų stadijų IPF sergantiems ligoniams: „gydymui skiriama po 150 mg 2 kartus per dieną. Ligoniams, kurie netoleruoja tokios dozės, nintedanibo gali būti skiriama po 100 mg 2 kartus per dieną.“ (1) Šio vaisto dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra viduriavimas, pykinimas, vėmimas, svorio kritimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas. (26)

Dėl šių priešfibrozinų vaistų poveikio kepenų fermentų aktyvumui, prieš paskiriant vaistus rekomenduoja ištirti kepenų transaminazių aktyvumą ir bilirubino kiekį, pradėjus gydymą tirti juos kas mėnesį per pirmus 6 gydymo mėnesius, o vėliau kas 3 mėnesius ar esant poreikiui dažniau. Taip pat kol kas trūksta duomenų, rodančių, kad šiuos vaistus galima vartoti kartu ar pakeisti vieną vaistą kitu po gydymo sustabdymo dėl nepageidaujamo vaisto poveikio. (1)

Svarbu paminėti, kad tiriant ligoj dėl galimos autoimuninės ligos, gana dažnai aptinkami antineutrofiliniai antikūnai kaip izoliuotas radinys, tačiau nesant vaskulito požymių ANCA aptikimas nepaneigia IPF, todėl šiems pacientams taip pat reikėtų skirti antifibrozinį gydymą. (1)

Optimalus IPF gydymas apima anksčiau minėtų antifibrozinį vaistų vartojimą, taip pat palaikomąjį gydymą, siekiant palengvinti simptomus ir išsaugoti pacientų gyvenimo kokybę. Įrodyta, kad antifibroziniai vaistai sulėtina IPF sergančių pacientų plaučių funkcijos blogėjimą. (27)

Pacientų simptomus ir funkcinį pajėgumą gali pagerinti plaučių reabilitacijos programos ir deguonies terapija. Pacientų švietimas yra labai svarbus padedant jiems suprasti ir valdyti savo ligą. (27) Svarbus bendros pacientų priežiūros elementas yra ir gretutinių ligų, tokių kaip obstrukcinė miego apnėja, plaučių hipertenzija ir emfizema, diagnozavimas bei valdymas. IPF sergantys pacientai turėtų būti įvertinti dėl plaučių transplantacijos galimybės ankstyvoje stadijoje, kad jų šansai atitikti tinkamumo kriterijams būtų kuo didesni. (27) Plaučių transplantacija yra vienintelė intervencija, kuri, kaip įrodyta, sumažina mirštamumą nuo IPF, tačiau daugelis pacientų dėl senyvo amžiaus ir gretutinių ligų jai yra netinkami. (16)

Pacientą sergantį IPL reikėtų konsultuoti transplantacijos centre, kai forsutos gyvybinės plaučių vertės reikšmė yra < 40 proc. būtinojo dydžio ir deguonies poreikis. Indikacijos įtraukti pacientą į transplantacijos laukiančių asmenų sąrašą yra: plautinė hipertenzija, šešių minučių ėjimo mėginys < 250 m, FVC reikšmės pablogėjimas ≥ 10 proc. arba DLCO pablogėjimas ≥ 15 proc. per pastaruosius 6 mėn. Jei ligois atitinka transplantacijos kriterijus, gali būti atliekama vieno ar abiejų plaučių transplantacija. (15)

Šiuo metu vyksta keli I – III fazės klinikiniai tyrimai su naujais vaistais. Be to, siekiama pagerinti simptomų kontrolę ir gyvenimo kokybę naujais nefarmakologinio gydymo metodais. (28)

7.7 Išvados ir praktinės rekomendacijos

IPF tai progresuojanti liga, kurios išgyvenamumo mediana siekia 2–3 metus. Didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos KT atlieka pagrindinį vaidmenį diagnozuojant IPF, tačiau kai nėra plaučių audinio korėtumo ir (arba) yra IIP nebūdingų požymių, gali prireikti patvirtinti diagnozę plaučių histologiniu tyrimu. Šios ligos diagnostikai būtina daugiadisciplininė gydytojų komanda.

Dabartinis IPF gydymas, kuris remiasi priešfibrozinį vaistų skyrimu, tik sulėtina ligos eigą. Prieš skiriant gydymą antifibroziniais vaistais, tokiais kaip nintedanibas ar pirfenidonas, rekomenduojama iširti kepenų transaminazių aktyvumą bei bilirubino kiekį ir tirti juos kas mėnesį per pirmus 6 gydymo mėnesius, o vėliau tirti kas 3 mėnesius ar dažniau.

Kiekvieno paciento gydymo plane reikėtų atsižvelgti taip pat į gretutinių ligų gydymą ir simptominį gydymą. Kiekvienam pacientui turėtų būti įvertintos plaučių transplantacijos galimybės ankstyvoje stadijoje, kad padidinti jų šansus atitikti transplantacijos tinkamumo kriterijams.

Svarbu pabrėžti, kad įtarus idiopatinę plaučių fibrozę būtina atlikti krūtinės ląstos KT ir išsamų plaučių funkcijos tyrimą, o svarbiausi plaučių funkcijos tyrimo radiniai tai restrikcinis ventiliacinės funkcijos pažeidimas ir sutrikusi dujų difuzija plaučiuose.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

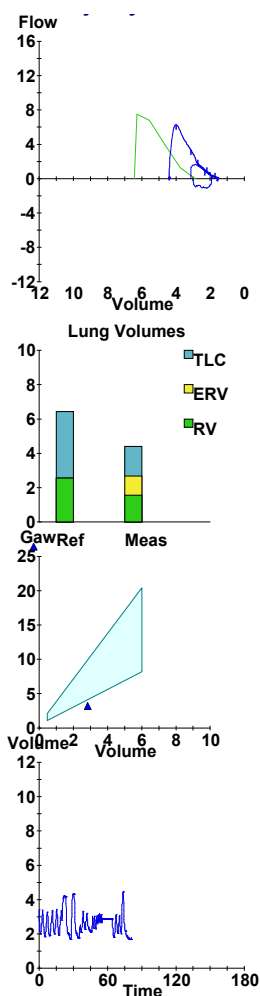
1. Danila E, Zablockis R, Miliauskas S, Malakauskas K, Aleksonienė R, Baranauskaitė A, et al. Intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Antrasis papildyt... Vilnius: Vaistų žinios; 2020.
2. Krishna R, Chapman K, Ullah S. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. StatPearls [Internet]. 2023 Jul 31 [cited 2023 Nov 30]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448162/>
3. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 3];22(1):197. Available from: </pmc/articles/PMC8261998/>
4. Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes. *Medical Sciences* [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2023 Nov 30];6(4). Available from: </pmc/articles/PMC6313500/>
5. Zaman T, Lee JS. Risk factors for the development of idiopathic pulmonary fibrosis: A review. *Curr Pulmonol Rep* [Internet]. 2018 Dec [cited 2024 Jan 9];7(4):118. Available from: </pmc/articles/PMC6777743/>
6. Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *European Respiratory Review* [Internet]. 2018 Dec 12 [cited 2023 Dec 3];27(150). Available from: </pmc/articles/PMC9489016/>
7. Luppi F, Kalluri M, Faverio P, Kreuter M, Ferrara G. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir Res* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 3];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33865386/>
8. Overview of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and evidence-based guidelines - PubMed [Internet]. [cited 2023 Dec 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978212/>
9. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0730-2>

10. Parimon T, Yao C, Stripp BR, Noble PW, Chen P. Alveolar Epithelial Type II Cells as Drivers of Lung Fibrosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Sep 5];21(7). Available from: /pmc/articles/PMC7177323/
11. Spagnolo P, Kropski JA, Jones MG, Lee JS, Rossi G, Karampitsakos T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: disease mechanisms and drug development. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Sep 5];222:107798. Available from: /pmc/articles/PMC8142468/
12. Hewlett JC, Kropski JA, Blackwell TS. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epithelial-mesenchymal interactions and emerging therapeutic targets. *Matrix Biol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Sep 5];71–72:112. Available from: /pmc/articles/PMC6146058/
13. Shenderov K, Collins SL, Powell JD, Horton MR. Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Sep 5];131(2). Available from: /pmc/articles/PMC7810481/
14. Bargagli E, Refini RM, D'alessandro M, Bergantini L, Cameli P, Vantaggiato L, et al. Metabolic Dysregulation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Aug 2 [cited 2022 Sep 5];21(16):1–17. Available from: /pmc/articles/PMC7461042/
15. Danila E. Klinikinė pulmonologija. Penktasis papildy... Vilnius: Vaistų žinios; 2021.
16. Munchel JK, Shea BS. Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
17. Aburto M, Herráez I, Iturbe D, Jiménez-Romero A. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Differential Diagnosis. *Medical Sciences* [Internet]. 2018 Sep 4 [cited 2024 Jan 18];6(3). Available from: /pmc/articles/PMC6164303/
18. Kreuter M, Müller-Ladner U, Costabel U, Jonigk D, Heußel CP. The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2021 Mar 5 [cited 2024 Jan 19];118(9):152. Available from: /pmc/articles/PMC8212400/
19. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST> [Internet]. 2022 Apr 29 [cited 2023 Dec 3];205(9):E18–47. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/suppl/10.1164/rccm.202202-0399ST>.
20. Hochegger B, Marchiori E, Zanon M, Rubin AS, Fragomeni R, Altmayer S, et al. Imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and mimics. *Clinics* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 5];74. Available from: /pmc/articles/PMC6384526/
21. Kishaba T. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Sep 5];55(3). Available from: /pmc/articles/PMC6473875/

22. 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* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Jan 23];194(3):265–75. Available from: www.atsjournals.org
23. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Jan 23];113:74–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26915984/>
24. Furuya K, Sakamoto S, Shimizu H, Sekiya M, Kinoshita A, Isshiki T, et al. Pirfenidone for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis A retrospective study. *Respir Med* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Jan 23];126:93–9. Available from: <http://www.resmedjournal.com/article/S0954611117300987/fulltext>
25. Zang C, Zheng Y, Wang Y, Li L. The effects and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Med Res* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jan 24];26(1):129. Available from: </pmc/articles/PMC8557612/>
26. Chen CH, Lin HC, Wang YH, Wang CY, Lin YS, Lai CC. The safety of nintedanib for the treatment of interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Jan 24];16(5). Available from: </pmc/articles/PMC8121296/>
27. Quinn C, Wisse A, Manns ST. Clinical course and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2019 Dec 2 [cited 2024 Jan 24];14(1). Available from: </pmc/articles/PMC6886217/>
28. Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, Kahn N, Müller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *European Respiratory Review* [Internet]. 2019 Sep 30 [cited 2022 Sep 5];28(153). Available from: <https://err.ersjournals.com/content/28/153/190021>

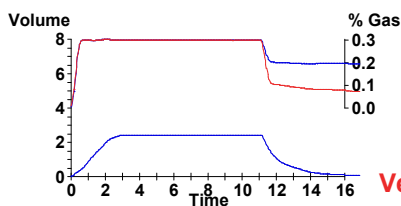
9. PRIEDAI

Priedas 1. 2018 m. atlikto išplėstinio plaučių funkcijos tyrimo vaizdas



PLAUČIŲ FUNKCIJŲ ĮVERTINIMAS

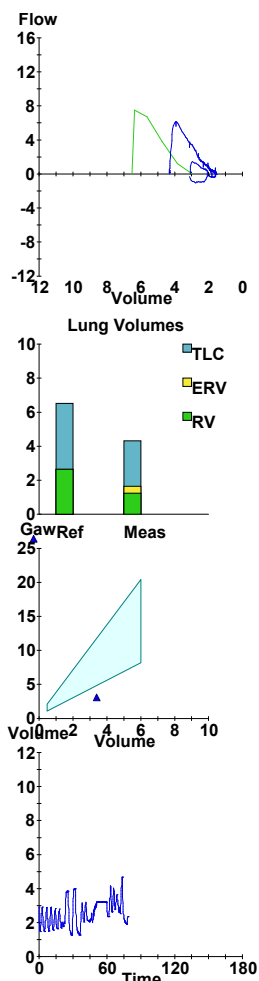
		Ref	Pre	% Ref	Post	% Ref	%Chg
Spirometry							
FVC	Liters	3.57	(2.6 - 4.6)	2.86	80		
FEV1	Liters	2.75	(1.9 - 3.6)	2.25	82		
FEV1/FVC	%	75	(62.8 - 86.4)	79			
FEV1/SVC	%			79			
FEF25-75%	L/sec	2.97	(1.3 - 4.7)	1.94	65		
IsoFEF25-75	L/sec			1.94			
FEF25%	L/sec	6.73	(3.9 - 9.5)	5.81	86		
FEF50%	L/sec	3.89	(1.7 - 6.1)	2.94	76		
FEF75%	L/sec	1.25	(-0.0 - 2.5)	0.79	63		
PEF	L/sec	7.52	(5.5 - 9.5)	6.23	83		
FET25-75%	Sec			0.74			
FIVC	Liters	3.57	(2.6 - 4.6)	0.03	1		
Vol Extrap	Liters			0.04			
FVL ECode				000000			
Lung Volumes							
TLC	Liters	6.42	(5.3 - 7.6)	4.40	69		
VC	Liters	3.70	(2.8 - 4.6)	2.86	77		
IC	Liters			1.66			
FRC PL	Liters	3.49	(2.5 - 4.5)	2.74	78		
ERV	Liters			1.14			
RV	Liters	2.52	(1.8 - 3.2)	1.54	61		
RV/TLC	%	41	(32.3 - 50.2)	35			
Vtg	Liters			2.84			
LVol ECode				000000			
Diffusing Capacity (Hb 10.0)							
DLCO	mmol/kPa.min	8.1	(5.8 - 10.4)	6.1	76		
DL Adj	mmol/kPa.min	8.1	(5.8 - 10.4)	5.9	73		
DL/VA Adj	DLCO/L	1.27		1.62	128		
TLC Sb	Liters	6.42	(5.3 - 7.6)	3.65	57		
RV/TLC Sb	%	41	(32.3 - 50.2)	32			
Resistance							
Raw	kPa/L/sec			0.314			
Gaw	L/sec/kPa			3.18			
Vtg (Raw)	Liters			2.84			



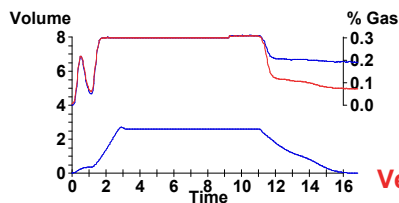
Vertinta pagal žinyną: ERS1993 Update + Zapleta

Priedas 2. 2021-05-25 atlikto išplėstinio plaučių funkcijos tyrimo vaizdas

PLAUČIŲ FUNKCIJŲ ĮVERTINIMAS

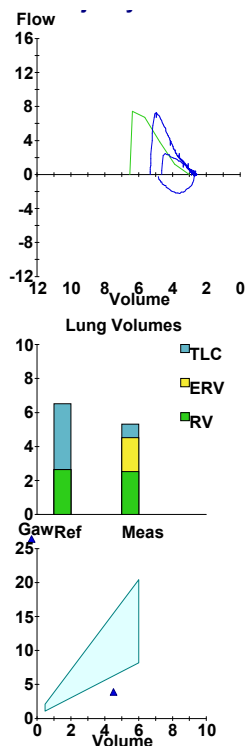


		Ref	Pre	% Ref	Post	% Ref	%Chg
Spirometry							
FVC	Liters	3.55	(2.6 - 4.6)	2.79	78		
FEV1	Liters	2.70	(1.9 - 3.5)	2.33	86		
FEV1/FVC	%	74	(62.3 - 85.9)	83			
FEV1/SVC	%			76			
FEF25-75%	L/sec	2.86	(1.1 - 4.6)	2.35	82		
IsoFEF25-75	L/sec			2.35			
FEF25%	L/sec	6.70	(3.9 - 9.5)	5.69	85		
FEF50%	L/sec	3.83	(1.7 - 6.0)	3.24	85		
FEF75%	L/sec	1.20	(-0.1 - 2.5)	1.15	95		
PEF	L/sec	7.45	(5.5 - 9.4)	6.12	82		
FET25-75%	Sec			0.59			
FIVC	Liters	3.55	(2.6 - 4.6)	0.39	11		
Vol Extrap	Liters			0.07			
FVL ECode				000011			
Lung Volumes							
TLC	Liters	6.50	(5.4 - 7.7)	4.31	66		
VC	Liters	3.68	(2.8 - 4.6)	3.08	84		
IC	Liters			2.67			
FRC PL	Liters	3.54	(2.6 - 4.5)	1.64	46		
ERV	Liters			0.41			
RV	Liters	2.60	(1.9 - 3.3)	1.23	47		
RV/TLC	%	42	(33.4 - 51.4)	29			
Vtg	Liters			3.43			
LVol ECode				000000			
Diffusing Capacity (Hb 9.5)							
DLCO	mmol/kPa.min	8.0	(5.7 - 10.4)	7.0	87		
DL Adj	mmol/kPa.min	8.0	(5.7 - 10.4)	6.9	86		
DL/VA Adj	DLCO/L	1.24		1.62	131		
TLC Sb	Liters	6.50	(5.4 - 7.7)	4.26	65		
RV/TLC Sb	%	42	(33.4 - 51.4)	34			
Resistance							
Raw	kPa/L/sec			0.330			
Gaw	L/sec/kPa			3.03			
Vtg (Raw)	Liters			3.43			



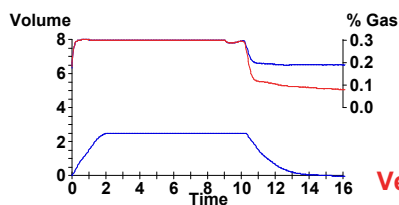
Vertinta pagal žinyną: ERS1993 Update + Zapleta

Priedas 3. 2022-02-24 atlikto išplėstinio plaučių funkcijos tyrimo vaizdas



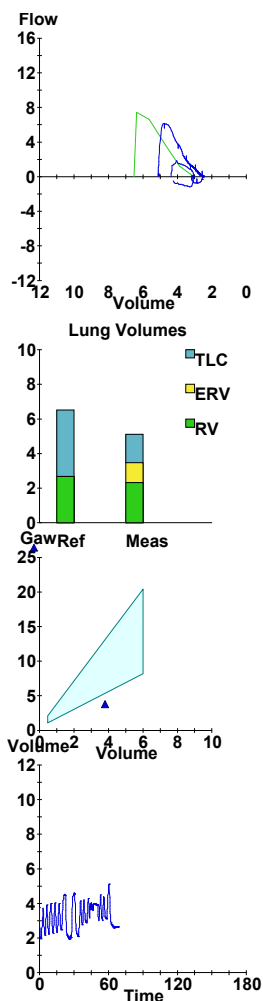
PLAUČIŲ FUNKCIJŲ ĮVERTINIMAS

		Ref	Pre	% Ref	Post	% Ref	%Chg
Spirometry							
FVC	Liters	3.53	(2.5 - 4.5)	2.70	76		
FEV1	Liters	2.67	(1.8 - 3.5)	2.24	84		
FEV1/FVC	%	74	(62.1 - 85.7)	83			
FEV1/SVC	%			80			
FEF25-75%	L/sec	2.82	(1.1 - 4.5)	2.24	80		
IsoFEF25-75	L/sec			2.24			
FEF25%	L/sec	6.67	(3.9 - 9.5)	5.95	89		
FEF50%	L/sec	3.80	(1.6 - 6.0)	3.05	80		
FEF75%	L/sec	1.17	(-0.1 - 2.5)	1.08	92		
PEF	L/sec	7.41	(5.4 - 9.4)	7.21	97		
FET25-75%	Sec			0.61			
FIVC	Liters	3.53	(2.5 - 4.5)	0.01	0		
Vol Extrap	Liters			0.05			
FVL ECode				000000			
Lung Volumes							
TLC	Liters	6.50	(5.4 - 7.7)	5.30	82		
VC	Liters	3.65	(2.7 - 4.6)	2.81	77		
IC	Liters			0.80			
FRC PL	Liters	3.55	(2.6 - 4.5)	4.50	127		
ERV	Liters			2.01			
RV	Liters	2.63	(2.0 - 3.3)	2.49	95		
RV/TLC	%	43	(33.8 - 51.8)	47			
Vtg	Liters			4.53			
LVol ECode				000000			
Diffusing Capacity (Hb 9.9)							
DLCO	mmol/kPa.min	8.0	(5.7 - 10.3)	5.8	72		
DL Adj	mmol/kPa.min	8.0	(5.7 - 10.3)	5.6	70		
DL/VA Adj	DLCO/L	1.23		1.38	113		
TLC Sb	Liters	6.50	(5.4 - 7.7)	4.02	62		
RV/TLC Sb	%	43	(33.8 - 51.8)	34			
Resistance							
Raw	kPa/L/sec			0.262			
Gaw	L/sec/kPa			3.82			
Vtg (Raw)	Liters			4.53			



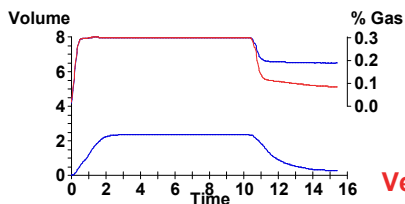
Vertinta pagal žinyną: ERS1993 Update + Zapleta

Priedas 4. 2023-03-06 atlikto išplėstinio plaučių funkcijos tyrimo vaizdas



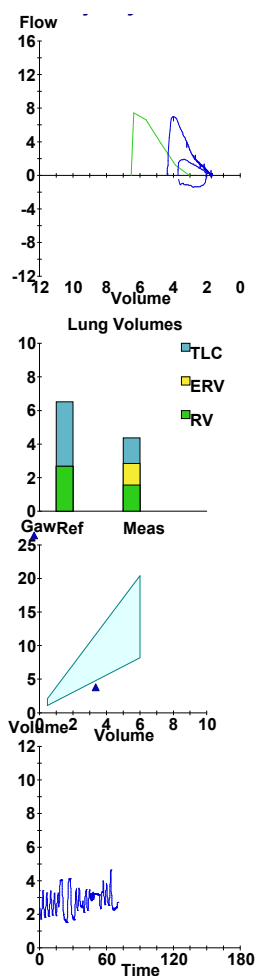
PLAUČIŲ FUNKCIJŲ ĮVERTINIMAS

		Ref	Pre	% Ref	Post	% Ref	%Chg
Spirometry							
FVC	Liters	3.50	2.63	75			
FEV1	Liters	2.64	2.19	83			
FEV1/FVC	%	74	84				
FEV1/SVC	%		78				
FEF25-75%	L/sec	2.77	2.18	79			
IsoFEF25-75	L/sec		2.18				
FEF25%	L/sec	6.64	5.12	77			
FEF50%	L/sec	3.77	3.09	82			
FEF75%	L/sec	1.15	1.05	91			
PEF	L/sec	7.36	6.13	83			
FET25-75%	Sec		0.61				
Vol Extrap	Liters		0.06				
FVL ECode			000011				
Lung Volumes							
TLC	Liters	6.50	5.12	79			
VC	Liters	3.62	2.83	78			
IC	Liters		1.64				
FRC PL	Liters	3.56	3.48	98			
ERV	Liters		1.19				
RV	Liters	2.65	2.29	87			
RV/TLC	%	43	45				
Vtg	Liters		3.81				
LVol ECode			000000				
Diffusing Capacity (Hb 9.9)							
DLCO	mmol/kPa.min	7.9	5.7	73			
DL Adj	mmol/kPa.min	7.9	5.5	70			
DL/VA Adj	DLCO/L	1.22	1.52	125			
TLC Sb	Liters	6.50	3.64	56			
RV/TLC Sb	%	43	33				
Resistance							
Raw	kPa/L/sec		0.265				
Gaw	L/sec/kPa		3.77				
Vtg (Raw)	Liters		3.81				



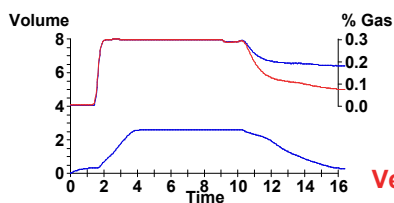
Vertinta pagal žinyną: ERS1993 Update + Zapleta

Priedas 5. 2023-08-25 atlikto išplėstinio plaučių funkcijos tyrimo vaizdas



PLAUČIŲ FUNKCIJŲ ĮVERTINIMAS

		Ref		Pre	% Ref	Post	% Ref	%Chg
Spirometry								
FVC	Liters	3.50	(2.5 - 4.5)	2.66	76			
FEV1	Liters	2.64	(1.8 - 3.5)	2.24	85			
FEV1/FVC	%	74	(61.9 - 85.5)	84				
FEV1/SVC	%			80				
FEF25-75%	L/sec	2.77	(1.1 - 4.5)	2.19	79			
IsoFEF25-75	L/sec			2.19				
FEF25%	L/sec	6.64	(3.8 - 9.4)	5.86	88			
FEF50%	L/sec	3.77	(1.6 - 5.9)	3.10	82			
FEF75%	L/sec	1.15	(-0.1 - 2.4)	1.08	94			
PEF	L/sec	7.36	(5.4 - 9.4)	6.93	94			
FET25-75%	Sec			0.61				
Vol Extrap	Liters			0.02				
FVL ECode				000000				
Lung Volumes								
TLC	Liters	6.50	(5.4 - 7.7)	4.34	67			
VC	Liters	3.62	(2.7 - 4.5)	2.78	77			
IC	Liters			1.50				
FRC PL	Liters	3.56	(2.6 - 4.5)	2.84	80			
ERV	Liters			1.28				
RV	Liters	2.65	(2.0 - 3.3)	1.56	59			
RV/TLC	%	43	(34.2 - 52.2)	36				
Vtg	Liters			3.39				
LVol ECode				000000				
Diffusing Capacity								
DLCO	mmol/kPa.min	7.9	(5.6 - 10.2)	5.0	63			
DL Adj	mmol/kPa.min	7.9	(5.6 - 10.2)	5.0	63			
DL/VA Adj	DLCO/L	1.22		1.43	118			
TLC Sb	Liters	6.50	(5.4 - 7.7)	3.48	54			
RV/TLC Sb	%	43	(34.2 - 52.2)	29				
Resistance								
Raw	kPa/L/sec			0.265				
Gaw	L/sec/kPa			3.77				
Vtg (Raw)	Liters			3.39				



Vertinta pagal žinyną: ERS1993 Update + Zapleta