

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, clinic, diagnosis and treatment

Aistė Pučinskaitė¹

¹Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is defined as chronic fibrous interstitial pneumonia associated only with the lungs. IPF is a progressive disease with a poor long-term prognosis and few effective treatment options. The pathogenesis and etiology of the disease are unclear. It is known that healthy lung tissue is replaced by extracellular material and the architecture of the alveoli is destroyed. As a result, lung function and gas diffusion in the lungs are impaired, which ultimately leads to respiratory failure and death. The prevalence of patients with IPF has increased in recent years, presumably due to the optimization of diagnostic methods and increasing life expectancy. The classic complaints of IPF are progressive shortness of breath and unproductive dry cough. Therefore, the diagnosis of IPF should be suspected in all patients who suddenly develop and progress to dyspnoea, especially during exercise, less often have dry cough. Also, if crepitation is heard in the lungs during auscultation and the patient's fingers are deformed. When IPF is suspected, the disease should be differentiated from other interstitial lung diseases. Lung function tests confirm restrictive ventilatory lung function and hypoxaemia and/or hypercapnia in the blood gas. Several diagnostic methods are required to diagnose IPF. Computed tomography (CT) images show stretching bronchiectasis, and bronchiolystase, which may appear with signs of ground glass opacities. A lung biopsy is performed to clarify the diagnosis of IPF. Treatment includes supportive care, oxygen supplementation if necessary, antifibrotic medications, and the possibility of lung transplantation in the event of severe illness. However, further research is needed to find new treatment options and to extend the life expectancy of patients with IPF.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, pirfenidone, nintedanib.

Idiopatinės plaučių fibrozės epidemiologija, klinika, diagnostika ir gydymas

Aistė Pučinskaitė¹

¹*Medicinos fakultetas, Vilniaus Universitetas, Vilnius, Lietuva*

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) apibrėžiama kaip lėtinė fibrozuojanti intersticinė pneumonija, susijusi tik su plaučiais. IPF yra progresuojanti liga, turinti blogą ilgalaikę prognozę bei nedaug efektyvių gydymo galimybių. Ligos patogenezė ir etiologija nėra aiški. Žinoma, kad sveikas plaučių audinys pakeičiamas neląsteline medžiaga, o alveolių architektūra yra sunaikinama. Todėl sutrinka plaučių funkcija bei dujų difuzija plaučiuose, kas galiausiai lemia kvėpavimo nepakankamumą ir mirtį. Pastaraisiais metais pacientų, sergančių IPF, paplitimas didėjo, tikėtina dėl diagnostikos metodų optimizavimo ir ilgėjančios gyvenimo trukmės. Klasikiniai IPF skundai yra progresuojantis dusulys ir neproduktyvus sausas kosulys. Todėl IPF diagnozė turėtų būti įtarta visiems pacientams, kuriems staiga atsiranda ir progresuoja dusulys ypač fizinio krūvio metu, rečiau sausas kosulys. Taip pat jei plaučiuose auskultacijos metu girdima krepitacija bei paciento pirštai deformuoti (būgno lazdelių pavidalo deformacija). Įtariant IPF, liga turi būti diferencijuota su kitomis intersticinėmis plaučių ligomis. Ištyrimo metu plaučių funkcijos testai patvirtina restrikcinio pobūdžio ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimą, o kraujo dujose nustatoma hipoksemija ir (arba) hiperkapnija. IPF diagnozę nustatyti reikalingi keli diagnostiniai metodai. Kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose matomas korėtas plaučių piešinys, tempimo bronchektazės ir bronchiolektazės, kurios gali atsirasti su „matinio stiklo“ požymiais. IPF diagnozei patikslinti atliekama plaučių biopsija. Gydymas apima palaikomąsias priemones, prireikus papildymą deguonimi, antifibrozinius vaistus ir plaučių transplantacijos galimybę sunkios ligos atveju. Tačiau reikalingi tolimesni tyrimai ieškant naujų gydymo galimybių ir siekiant prailginti pacientų, sergančių IPF, gyvenimo trukmę.

Raktažodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, intersticinė plaučių liga, pirferidonas, nintedanibas.

2. Įvadas

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – lėtinė nežinomos etiologijos liga, kuriai būdinga progresuojanti plaučių fibrozė, pasireiškianti užląstelinės medžiagos kaupimusi ir progresuojančiais plaučių struktūriniais pokyčiais. Tai dažniausiai pasitaikanti specifinė intersticinės pneumonijos forma. Laikui bėgant idiopatinės plaučių fibrozės dažnis išaugo, o Europoje ir Šiaurės Amerikoje svyruoja nuo 2,8 iki 18 atvejų 100 000 gyventojų per metus (1). Idiopatinė plaučių fibrozė dažnesnė vyrams ir retai pasitaiko jaunesniems kaip 50 metų žmonėms (mediana diagnozuojant yra apie 65 metus) (2). Nors ligos eiga yra kintanti ir dažnai nenuspėjama, vidutinis išgyvenimo laikas nuo diagnozės nustatymo yra 2–4 metai (3).

3. Patologiniai morfologiniai pokyčiai

IPF būdingi įprastinės intersticinės pneumonijos patologiniai morfologiniai požymiai. Ligos pradžioje matoma alveolių infiltracija uždegiminėmis ląstelėmis – alveolitas. Pusei ligonių taip pat būna bronchiolių uždegimas, kai kurių bronchiolių obliteracija. Alveolių sienelėse kaupiasi kolagenas, proliferuoja fibroblastai, mažėja I tipo alveolocitų, atsiranda daugiau II tipo alveolocitų (4,5).

Vėlyvojoje stadijoje matoma ryški plaučių fibrozė, plaučių audinio struktūra suardyta. Taip pat stebimos sustorėjusios alveolių sienelės, kuriose matomos hipertrofuotų lygiųjų raumenų skaidulos. Plaučių parenchimai būdingi cistiniai pokyčiai. Prie minėtų pokyčių pasitaiko užsikimšusių plaučių kraujagyslių bei plautinės hipertenzijos požymių (5).

4. Etiologija ir patogenezė

Etiologija ir patogenezė nežinoma, yra tik teorijos. Principinė IPF patogenezė – uždegimas ardo normalų plaučių audinį ir kartu vyksta nenormali jo regeneracija. Dėl nebakterinio uždegimo (alveolito), kurį sukelia nežinoma priežastis, į plaučius patenka uždegiminės ląstelės, kurios pažeidžia parenchimą (6). Tuomet vyksta nenormali regeneracija, kuriai įtaką daro transformuojantis augimo faktorius beta (TGF-β). Aktyvinti alveoliniai makrofagai stimuliuoja greitesnę negu įprasta fibroblastų proliferaciją ir kolageno sintezę, todėl sulėtėja fibroblastų apoptozė (7).

5. Klinikiniai simptomai

IPF yra specifinė nežinomos priežasties lėtinė, progresuojanti, fibrozinė intersticinė pneumonijos forma. Ji dažniausiai pasireiškia vyresnio amžiaus žmonėms, apsiriboja tik plaučiuose ir yra apibrėžta pagal įprastinės intersticinės pneumonijos (*ang. UIP – usual interstitial pneumonia*) histopatologinį ir (arba) radiologinį modelį (5). IPF turėtų būti įtarta visiems suaugusiems pacientams, kuriems yra nepaaiškinamas lėtinis dusulys fizinio krūvio metu, kosulys ar bibasilariniai įkvėpimo spragsėjimai (8).

IPF dažnis didėja vyresniame amžiuje, o liga dažniausiai pasireiškia lėtai progresuojančiu dusuliu šeštame ir septintajame dešimtmetyje. Retai pacientams IPF prasideda ūmiai: nepaaiškinamas dusulio pablogėjimas per kelias savaites ir matinio stiklo plaučių vaizdas KT tyrime esant apatinės skilties fibrozinei plaučių ligai (9). Sergamumas IPF didesnis vyrų nei moterų.

Vienas iš rizikos veiksnių turintys įtakos IPF sergamumui yra rūkymas (10). Kiti rizikos veiksniai yra gastroezofaginis refluksas,

lėtinės virusinės infekcijos, tokios kaip Epštein-Barr virusas, hepatitas C ir šeiminė anamnezė intersticinės plaučių ligos. Daugelis pacientų, sergančių IPF, taip pat turi kitas gretutines ligas: emfizemą, plaučių vėžį, plaučių hipertenziją, miego apnėją ar vainikinių arterijų ligą (11).

Šeiminė plaučių fibrozė taip pat svarbus rizikos veiksnys lemiantis ligos atsiradimą, ypač tiems pacientams, kurių pirmos eilės giminaičiai serga IPF. Mažiausiai 30% pacientų, kuriems yra sporadinė ar šeiminė plaučių fibrozė, turi genetinius polinkį sirgti plaučių fibroze, tačiau nustatyti genetiniai faktoriai taip pat siejami su kitomis intersticinėmis plaučių ligomis (12).

Apibendrinant, IPF prasideda klasingai, o simptomai yra panašūs į kitų intersticinių plaučių ligų simptomus. Dažniausiai pacientai kreipiasi į gydytoją po 1-2 metus trunkančių simptomų. Progresuojantis dusulys yra pagrindinis pacientų skundas. Taip pat fizinio ištyrimo metu stebimos pacientų pirštų deformacijos (būgno lazdelių pirštai). Auskultuojant girdima pneumosklerozinė krepitacija, specifiniai cyptelėjimai įkvėpimo metu. Progresuojant atsiranda lėtinio kvėpavimo nepakankamumo, plautinės hipertenzijos ir lėtinės plautinės širdies požymių. Sergant IPF dažnai pacientams pasireiškia gastroezofaginis refluksas (13).

6. Diagnostika

IPF yra greitai progresuojanti liga, todėl svarbi šios ligos ankstyva diagnostika ir gydymo parinkimas. IPF diagnozei nustatyti reikalingi keli klinikinio įvertinimo etapai. Pirmiausiai reikėtų atmesti kitas žinomas priežastis, kurios gali sukelti intersticinę plaučių ligą: aplinkos ir profesiniai veiksniai, jungiamojo audinio ligos, vaistų poveikis. Taip pat svarbu IPF būdingų

požymių radiologinis įvertinimas bei plaučių biopsijos histopatologinė išvada (5). Daugiadisciplininis patyrusių pulmonologų, radiologų ir patologų vertinimas reikalingas siekiant padidinti diagnozės tikslumą ir patvirtinus IPF nedelsiant pradėti gydymą.

Kompiuterinė tomografija (KT) yra vienas svarbiausių tyrimo metodų IPF diagnostikoje. Ligos pradžioje stebimas matinio stiklo plaučių vaizdas. Vėlyvojoje stadijoje – retikuliniai ir cistiniai plaučių pokyčiai (korio vaizdas), tempimo bronhektazės. Pokyčiai didesni apatinės ir periferinėse plaučių dalyse. Požymiai matomi ligai progresuojant: fibroziniai pokyčiai ir matinio stiklo vaizdo pavieniai ploteliai arba fibroziniai pokyčiai ir tempimo bronhektazės. Galiausiai KT vaizduose matomas korėtas plautis su arba be padidėjusių tarpuplaučio limfmazgiais (14).

Rentgenografijos jautrumas ir specifiskumas nepakankamas IPF diagnostikai, tačiau tai svarbus atrankinis tyrimo metodas. IPF atveju apžvalginėse rentgenogramose galima nenustatyti jokių patologinių pokyčių, tačiau gali būti stebimi matinio stiklo plotai plaučiuose, nors jie geriau matomi KT (15). Vėlyvoje IPF stadijoje randamas pagausėjęs, kilpėtas, korėtas plaučių piešinys, fibrozinis apatinių ir vidurinių plaučių dalių židinių (16). Rentgenografija yra pasirinkimo metodas gretutinių ligų ir komplikacijų diagnostikai bei jų dinamikos vertinimui.

Kitas kartais taikomas tyrimas IPF diagnozei įtarti yra bronchoskopija kartu su bronchų alveoliniu lavažu (BAL). Tyrimas nėra dažnai atliekamas, nes patologinių pokyčių beveik nebūna. Rečiau matoma suplonėjusi gleivinė, atrofijos požymiai. Ištyrus BAL skystį – stebimas padidėjęs neutrofilų, limfocitų,

eoziophilų skaičius (17). Atliekant biopsiją ankstyvosiose stadijose aptinkama alveolito ir pneumofibrozės požymių, o vėlyvosiose – tik pneumofibrozės požymiai (18). Gautų duomenų iš bronchoskopijos su BAL dažniausiai neužtenka IPF diagnozei patvirtinti.

Kiti mažiau specifiški papildomi tyrimai, kurie gali būti atliekami diferencijuoti IPF nuo kitų ligų yra bendras kraujo tyrimas su kraujo dujomis. Bus matoma hipoksemija, hiperkapnija bei antrinė eritrocitozė. Taip pat restrikcinio pobūdžio ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas, sumažėjusi dujų difuzija patvirtinta plaučių funkcijos tyrimu (19). Bei pacientams sergantiems IPF gali būti būdinga plautinė hipertenzija (PH), kuri diagnozuojama širdies sonoskopijos būdu. Tačiau dažnai PH pasireiškia tik fizinio krūvio metu (20).

Apibendrinant, IPF diagnozė įtariama remiantis klinikinė eiga – pacientai skundžiasi progresuojančiu dusuliu, taip pat plaučių auskultacija – girdima pneumosklerozinė krepitacija, KT požymiais – matomi subpleuriniai retikuliniai ir cistiniai pokyčiai, tempimo bronhektazės, bei mažiau specifiniais tyrimais: plaučių funkcijos tyrimu – nustatomas restrikcinis pažeidimas ir sumažėjusi dujų difuzija, ir kraujo dujų tyrimu – hipoksemija ir hiperkapnija.

7. Gydymas

Standartinio idiopatinės plaučių fibrozės gydymo nėra. Jei ligonio būklė nėra greitai blogėjanti, rekomenduojama prieš pradėdant gydymą, ligonį stebėti bent 3 mėn., kad galima būtų įvertinti IPF eigą (21).

Istoriškai IPF buvo laikomas atspariu gydymui ir vienintelė gydymo galimybė buvo plaučių transplantacija. Tačiau 2014 m. atlikti

išsamūs klinikiniai tyrimai parodė, kad antifibrozinis gydymas gali sulėtinti plaučių funkcijos silpnėjimą pacientams, sergantiems IPF (22). Tolesnės metaanalizės parodė, kad antifibrozinis gydymas taip pat gali pagerinti išgyvenamumą. Naudojami pifrenidonas ir nintedanibas, kaip antifibroziniai vaistai, tačiau jų tikslus veikimo mechanizmas nežinomas. Jie sulėtina plaučių funkcijos blogėjimą sergantiems lengva IPF, tačiau duomenų nepakanka išsiaiškinti, ar vaistai mažina mirštamumą (23). Ligai paūmėjus, skiriama sistemškai veikiančių GKS. Kita vertus, buvo įrodyta, kad gydymas imunosupresija, gali būti susijęs su padidėjusiu sergamumu ir mirtingumu. Fizinė rehabilitacija ir papildomas deguonis gali pagerinti fizinę krūvį ir sumažinti plaučių hipertenzijos išsivystymo tikimybę. O plaučių transplantacija gali pratęsti išgyvenamumą ir pagerinti gyvenimo kokybę IPF sergantiems pacientams (24).

IPF prognozė yra bloga. Gyvenimo trukmės mediana 2-3 metai nuo diagnozės patvirtinimo. Dažniausia mirties priežastis – lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (5).

8. Išvada

IPF diagnozė gali būti sudėtinga ir prognozuoti pacientų ligos eigą labai sunku dėl skirtingų pacientų individualių savybių. Taip pat atsakas į paskirtą gydymą nėra aiškus, todėl, nors ir siūlomas plaučių funkciją išsaugantis gydymas, neaišku, ar antifibroziniai vaistai yra veiksmingi (25). Taigi, reikalingi tolimesni moksliniai tyrimai ir kitos gydymo alternatyvos derinant ar pakeičiant dabartinius gydymo metodus siekiant sumažinti fibrozės progresavimą, pagerinti sergančiųjų gyvenimo kokybę ir prailginti gyvenimo trukmę pacientams, sergantiems IPF.

Literatūra

1. Hopkins RB, Fell C, Dion G, Kolb M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J* 2016; 48: 187–95.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al, for the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
3. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1941-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28365056.
4. Jones MG, Fabre A, Schneider P, et al. Three-dimensional characterization of fibroblast foci in idiopathic pulmonary fibrosis. *JCI Insight* 2016; 1: e86375.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST. PMID: 30168753.
6. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res*. 2018 Feb 22;19(1):32. doi: 10.1186/s12931-018-0730-2. PMID: 29471816; PMCID: PMC5824456.
7. Grimminger F, Günther A, Vancheri C. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45:1426–33.
8. 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; 194:265–275.
9. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med* 2014;2:566–572.
10. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015;46:186–196.
11. Qiu M, Chen Y, Ye Q. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018 Mar;12(3):1084-1092. doi: 10.1111/crj.12631. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28332341.

12. Allen RJ, Porte J, Braybrooke R, Flores C, Fingerlin TE, Oldham JM, et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2017;5:869–880.
13. Krishna R, Chapman K, Ullah S. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2020 Aug 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 28846333.
14. Braun FM, Johnson TRC, Sommer WH, Thierfelder KM, Meinel FG. Chest CT using spectral filtration: radiation dose, image quality, and spectrum of clinical utility. *Eur Radiol* 2015;25:1598–1606.
15. Pontana F, Billard AS, Duhamel A, Schmidt B, Faivre JB, Hachulla E, et al. Effect of iterative reconstruction on the detection of systemic sclerosis-related interstitial lung diseases: clinical experience in 55 patients. *Radiology* 2016;279:297–305.
16. Kim M, Lee SM, Song JW, Do KH, Lee HJ, Lim S, et al. Added value of prone CT in the assessment of honeycombing and classification of usual interstitial pneumonia pattern. *Eur J Radiol* 2017;91:66–70.
17. Pankratz DG, Choi Y, Imtiaz U, Fedorowicz GM, Anderson JD, Colby TV, et al. Usual interstitial pneumonia can be detected in transbronchial biopsies using machine learning. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1646–1654.
18. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology*. 2016 Apr;21(3):427-37. doi: 10.1111/resp.12683. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26595062.
19. Wakwaya Y, Brown KK. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Diagnosis and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2019 May;357(5):359-369. doi: 10.1016/j.amjms.2019.02.013. Epub 2019 Feb 15. PMID: 31010461.
20. Hochhegger B, Marchiori E, Zanon M, Rubin AS, Fragomeni R, Altmayer S, Carvalho CRR, Baldi BG. Imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and mimics. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019 Feb 4;74:e225. doi: 10.6061/clinics/2019/e225. PMID: 30726312; PMCID: PMC6384526.
21. Xaubet, A. *et al.* Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol* 49, 343–353 (2013).
22. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–92.
23. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–69.
24. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 178–85.
25. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis—a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 1138–49.