

## Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2019

RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS 2019

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA  
LIETUVOS RADIOLOGŲ ASOCIACIJA  
LIETUVOS PATOLOGŲ DRAUGIJA

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS<sup>1</sup> (REDAKTORIUS), KRISTINA BIEKŠIENĖ<sup>1</sup>, LAIMA DOBROVOLSKIENĖ<sup>2</sup>, SKAIDRIUS MILIAUSKAS<sup>1</sup>, LINA POŠKIENĖ<sup>3</sup>, VALDAS ŠARAUSKAS<sup>3</sup>, JURGITA ZAVECKIENĖ<sup>2</sup>, MARIUS ŽEMAITIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>LSMU MA Pulmonologijos klinika, <sup>2</sup>LSMU MA Radiologijos klinika, <sup>3</sup>LSMU MA Patologijos klinika

**Santrauka.** Tai papildytos idiopatinės plaučių fibrozės (IPF) diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Šiose rekomendacijose pateikiami nauji radiologiniai ir histopatologiniai IPF diagnostikos kriterijai, taip pat kai kurie nauji gydymo aspektai.

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

**Summary.** This is updated recommendations for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The recommendations provide the new radiological and pathohistological diagnostic criteria for IPF as well some new aspects of management.

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

### APIBŪDINIMAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) yra nežinomos kilmės lėtinės, progresuojančiai fibrozuojančios intersticinės pneumonijos specifinė forma, pažeidžianti tik plaučius ir pasireiškianti vyresnio amžiaus žmonėms. IPF būdingi radiologiniai ir (arba) histopatologiniai įprastinės intersticinės pneumonijos (IIP) požymiai. Šios ligos tikimybė turėtų būti apsvarstyta visiems suaugusiems pacientams, kurie skundžiasi atsiradusiu neaiškios kilmės dusuliu krūvio metu, kosuliu, kuriems auskultuojant išklausoma krepitaciją abipus apatinėse plaučių dalyse ir (arba) pastebimi būgno lazdelių formos pirštai nesant kitų organų sistemų pažeidimo.

### EPIDEMIOLOGIJA

IPF yra dažniausias idiopatinė intersticinė pneumonijų tipas. Nors pastaraisiais dešimtmečiais sergamumas pasaulyje šia liga didėja, IPF priskiriama prie retų ligų ir įtraukta į ORPHANET klasifikatorių (ligos kodas ORPHA:2032). Europoje ir Šiaurės Amerikoje sergamumas IPF svyruoja nuo 2 iki 18 ligos atvejų 100 000 gyventojų per metus. Afrikoje ir Pietų Amerikoje sergamumas mažesnis ir siekia 0,5–2 atvejus 100 000 gyventojų per metus. Kasmet Europoje 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 ir retai pasitaiko jaunesniems nei 50 metų žmonėms (sergančiųjų IPF amžiaus mediana – maždaug 65 metai). Nors ligos eiga yra variabili ir neprognozuojama, išgyvenimo mediana nuo diagnozės nustatymo pradžios siekia tik 2–4 metus. Padidėjusios mirties rizikos veiksniai yra vyriškoji lytis, vyresnis amžius, sutrikusi plaučių funkcija.

### PATOGENEZĖ

IPF patogenezė nepakankamai ištirta. Manoma, kad ligos vystymąsi sąlygoja genetinių ir aplinkos rizikos veiksnių tarpusavio sąveika. Didžiausią įtaką turi senėjančio alveolių epitelio pasikartojančios lokalių mikropazaidos. Šios mikropazaidos skatina alveolių epitelio ląsteles išskirti daugelį fibrinogeninių augimo faktorių, citokinių ir koagulantų, kurie stimuliuoja miofibroblastų vystymąsi. Miofibroblastai gamina didelį kiekį nenormalios sudėties tarpląstelinio matrikso, kuris taip pat pasižymi ir pakitusių biomechaninėmis savybėmis, pvz., padidėjusiu standumu. Tai sukelia plaučių intersticiumo remodeliaciją ir plaučių fibrozę.

Nenustatytas tiesioginis priežastinis ryšys tarp IPF išsivystymo ir aplinkos rizikos veiksnių, tačiau ligos išsivystymui įtakos gali turėti rūkymas, metalo, medžio,

# Rekomendacijos

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.

## DIAGNOSTIKA

IPF yra progresuojanti liga, todėl labai svarbi ankstyva jos diagnostika siekiant laiku pradėti gydymą. Specifinių klinikinių požymių nėra. 1 lentelėje pateikiami požymiai, pagal kuriuos klinicistas galėtų įtarti IPF ir atlikti krūtinės ląstos rentgenologinį tyrimą. Dėmesys turėtų būti atkreiptas į tai, kad krūtinės ląstos rentgenograma nei patvirtina, nei paneigia IPF, tačiau padeda įvertinti kitas galimas priežastis. Siekiant laiku nustatyti diagnozę ir pradėti tinkamą gydymą, pacientai, kuriems įtariama IPF, turi būti siunčiami konsultuoti gydytojui pulmonologui į universitetą ligoninę.

IPF nustatoma laikantis šių diagnostinių principų:

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

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

Pradiniame diagnostiniame etape reikia atmesti kitas idiopatinės intersticinės pneumonijas bei žinomas 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 svarstyti IPF diagnozės patvirtinimą arba paneigimą.

Kartais IPF pirmą kartą gali pasireikšti kaip ligos paūmėjimas. Tuomet per kelias savaites atsiranda neaiškios kilmės dusulys, o krūtinės ląstos KT matomi nauji „matinio stiklo“ požymiai, esant plaučių fibrozinės ligos pokyčiams apatinėse skiltyse. Pacientams, jaunesniems nei 50 metų, IPF pasireiškia retai. Jiems plaučių pažeidimu gali prasidėti jungiamojo audinio liga ar pasireikšti šeiminė IPF.

IPF vyrai serga dažniau nei moterys, dauguma sergančiųjų yra rūkantys arba rūkę anksčiau. Kiti rizikos veiksniai, susiję su IPF, yra gastroezofaginio reflukso liga (GERL), lėtinės virusinės (pvz., Epstein Baro virusas) infekcijos, hepatitas C.

## 1 lentelė. Klinikiniai požymiai, kai galima įtarti IPF

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

## 2 lentelė. Klinikinės būklės, pasireiškiančios įprastinės intersticinės pneumonijos požymiais

- Idiopatinė plaučių fibrozė
- Šeiminė plaučių fibrozė
- Jungiamojo audinio ligos (sisteminė sklerodermija, reumatoidinis artritas ir kt.)
- Asbestozė
- Lėtinis hipersensyvinis pulmonitas
- Vaistai (amiodaronas, nitrofurantoinas, metotreksatas ir kt.)
- Hermanskio-Pudlako sindromas

## 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, sąlygojančiam IIP vaizdą. Būdingi IIP požymiai vertinami kaip IPF išraiška, jei nėra kitų IIP sukeliančių ligų arba būklių (aplinkos ir profesiniai veiksniai, toksinis vaistų poveikis, jungiamojo audinio ligos). *Rentgenografijos* jautrumas ir specifiškumas nepakankamas IPF diagnostikai, tačiau tai svarbus atrankinis tyrimo metodas. IPF atveju apžvalginėse rentgenogramose galima nenustatyti jokių patologiinių 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 yra pasirinkimo metodas gretutinių ligų ir komplikacijų diagnostikai bei jų dinamikos vertinimui.

*Didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija* (DSGKT) yra pagrindinis IIP radiologinės diagnostikos metodas. Labai svarbu kuo anksčiau diagnozuoti IPF ir pradėti gydymą, todėl, nenustačius patologiinių pokyčių rentgenogramoje, tačiau esant klinikiniams simptomams ir IPF įtarimui, tikslinga atlikti DSGKT.

*DSGKT metodika.* Tiriant dėl IPF, atliekamas tūrinis skenavimas ir daugiaplokštuminės rekonstrukcijos. Tirama be intraveninio kontrastavimo, taikant dozės mažinimą užtikrinančias protokolo sąlygas (trumpiausias rotacijos laikas, mažinama vamzdžio įtampa ir ekspozicija), apžvalgos laukui apimant tik

**3 lentelė. Įprastinės intersticinės pneumonijos radiologiniai kriterijai**

Įprastinė intersticinė pneumonija	Tikėtina įprastinė intersticinė pneumonija	Neapibrėžta įprastinei intersticinei pneumonijai	Alternatyvi diagnozė
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vyrauja subpleurinis bazalinis pažeidimas; išplitimas dažnai heterogeniškas (gali būti asimetriškas, kartais difuzinis)</li> <li>Korėtumas su arba be tempimo bronchektazėmis arba bronchiolektazėmis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vyrauja subpleurinis bazalinis pažeidimas; išplitimas dažnai heterogeniškas</li> <li>Tinklinis pažeidimas su periferinėmis tempimo bronchektazėmis arba bronchiolektazėmis</li> <li>Galimas nevyraujantis „matinis stiklas“</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vyrauja subpleurinis bazalinis pažeidimas</li> <li>Subtilus tinklinis pažeidimas; galimas neišreikštas „matinis stiklas“; deformacijos („ankstyva IIP“)</li> <li>KT požymiai ir (arba) plaučių fibrozės išplitimas nerodantys jokios specifinės etiologijos („tikrai neapibrėžta“)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiniai, rodantys kitą diagnozę:</li> <li>KT požymiai: <ul style="list-style-type: none"> <li>cistos</li> <li>mozaikinis pritemimas</li> <li>vyraujantis „matinis stiklas“</li> <li>išplitę mikrožidiniai</li> <li>centrolobuliniai židiniai</li> <li>židiniai</li> <li>konsolidacija</li> </ul> </li> <li>Vyraujantis išplitimas: <ul style="list-style-type: none"> <li>peribronchovaskulinis</li> <li>perilimfatinis</li> <li>viršutinės ir vidurinės plaučių dalys</li> </ul> </li> <li>Kita: <ul style="list-style-type: none"> <li>pleurinės plokštelės (įtarti asbestozę)</li> <li>stemplės spindžio išsiplėtimas (sisteminė sklerodermija arba kitos jungiamojo audinio ligos)</li> <li>raktikaulių erozijos (įtarti reumatinį artritą)</li> <li>išreikšta limfadenopatija (tikėtina kita etiologija)</li> <li>skystis pleuros ertmėje, pleuros sustorėjimas (įtarti jungiamojo audinio ligą, toksinį vaistų pažeidimą)</li> </ul> </li> </ul>

KT – kompiuterinė tomografija.

plaučius, pacientui gulint ant nugaros ir giliai įkvėpus. Gauti tyrimo vaizdai rekonstruojami plonais pjūviais ir mažu žingsniu (<2 mm) taikant specialius (*sharp*) rekonstrukcinius algoritmus. Diferencinės diagnostikos tikslu gali būti atliekami papildomi tyrimo etapai. Antras skenavimas atliekamas pilnai iškvėpus tūrine ar atskirų pjūvių metodika. Trečias skenavimas, kurio tikslas – atskirti nuo padėties priklausančius tranzitorinius plaučių parenchimos pokyčius, atliekamas pacientui gulint ant pilvo. Diagnostiniai daugiaplokštuminių rekonstrukcijų vaizdai vertinami parenchimi-niame lange (C –500–(–800) HV; W 1300–1800 HV). Kontroliniai tyrimai turėtų būti atliekami taikant mažų arba ypač mažų dozių DSGKT (30 mAs).

Radiologinė IPF diagnostika remiasi IIP būdingų pokyčių, jų derinių nustatymu bei išplitimo įvertinimu DSGKT vaizduose (3 lentelė).

IIP būdingi požymiai: architektonikos destrukciją rodantis plaučių korėtumas, tempimo bronchektazės ir bronchiolektazės, kurios gali pasireikšti kartu su „matinio stiklo“ požymiais ir tinkliniais intersticiu-mo pokyčiais. Pokyčiai vyrauja periferinėse plaučių dalyse, bazaliai. Subsolidinis intersticiumo pažeidimo tipas apibūdinamas kaip „matinis stiklas“, IIP atvejais dažnas, tačiau dažniausiai nevyraujantis, mažiau išplitęs nei tinklinis pažeidimas. „Matinio stiklo“ po-

žymis neretai rodo intersticiumo pabrinkimą, audinio sutankėjimą, kurio fone diferencijuojamos antrinės skiltelės centrinės dalies kraujagyslės. IIP labiau būdingas „matinio stiklo“ ir tinklinių pokyčių derinys, tuo tarpu grynas „matinis stiklas“ labiau būdingas ligos paūmėjimui. Plaučių audinio korėtumas (korio vaizdas) – dažniausiai subpleuraliai keliomis eilėmis išsidėstę 3–10 mm dydžio oringi cistiniai prašviesėjimai aiškiomis sienelėmis. Dažniausiai tai yra lemiamas diagnostinis požymis, jam esant DSGKT teigiama prognozė nustatant IIP siekia 90–100 proc. Retai cistelės gali būti iki 25 mm dydžio arba išsi-dėsčiusios viena eile. Tais atvejais korį diferencijuoti nuo paraseptalinės emfizemos, subpleurinių cistų gali būti sudėtinga. Tempimo bronchektazės arba bronchiolektazės rodo parenchimos fibrozę ir dažniausiai randamos subpleuraliai arba periferinėse dalyse.

Apie 30 proc. IIP/IPF atvejų nustatomi netipiški DSGKT požymiai. Kartais nustatomi radiologiniai plaučių fibrozės požymiai, kurie neatitinka tipiško arba tikėtino 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 pacientui gulint ant pilvo.

# Rekomendacijos

4 lentelė. Įprastinės intersticinės pneumonijos histopatologiniai kriterijai

Įprastinė intersticinė pneumonija	Tikėtina įprastinė intersticinė pneumonija	Neapibrėžta įprastinei intersticinei pneumonijai	Alternatyvi diagnozė
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ryški fibrozė su architektūros iškreipymais (pvz., su arba be korio vaizdo)</li> <li>Subpleurinis ir (arba) paraseptalinis fibrozės pasiskirstymas</li> <li>Fragmentinė plaučių parenchimos fibrozė</li> <li>Fibroblastų židiniai</li> <li>Nėra požymių, leidžiančių įtarti alternatyvią diagnozę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yra kai kurie histopatologiniai požymiai iš 1 stulpelio, tačiau nepakankamai patvirtinantys ĮIP/IPF diagnozę</li> <li>IR</li> <li>Nėra požymių, leidžiančių įtarti alternatyvią diagnozę</li> <li>ARBA</li> <li>Yra tik korio vaizdas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Plaučių parenchimos fibrozė su arba be architektūros pažeidimo, su požymiais, būdingesniais kitai patologijai nei ĮIP, arba ĮIP galima tik kaip antroji priežastis*</li> <li>Kai kurie histopatologiniai požymiai iš 1-jo stulpelio, tačiau kartu su kitais požymiais leidžia įtarti alternatyvią diagnozę**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Visuose biopsiatuose požymiai, būdingi kitoms idiopatinėms intersticinėms pneumonijoms (pvz., fibroblastų židinių nebuvimas arba neišreikšta fibrozė)</li> <li>Histopatologiniai radiniai, būdingi kitoms ligoms (pvz., hipersensityvinis pulmonitas, Langerhanso ląstelių histiocitozė, sarkoidozė, limfangioleiomatozė)</li> </ul>

ĮIP – įprastinė intersticinė pneumonija, IPF – idiopatinė plaučių fibrozė.

\* – granuliuotos, hialininės membranos (kitokios nei susijusios su ūminiu IPF paūmėjimu, kurios gali būti randamos kai kuriems pacientams), išreikšti kvėpavimo takų pokyčiai, zonose 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 bronchiolų centrinio pažeidimo pobūdis, galintis būti kartu ir su išreikšta peribronchine metaplazija.

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

Neretai ĮIP atvejais nustatoma tarpuplaučio limfadenopatija, tačiau retais atvejais limfmazgiai padidėja >15 mm (trumpojoje ašyje). Pleuriniai pokyčiai (skystis, plokštelės, kalcifikacija) nereti, bet dažniausiai nustatomi ne IPF, bet kitos etiologijos ĮIP atvejais.

Daliai pacientų greta radiologinių ĮIP požymių randama ir plaučių emfizema, kuri paprastai yra paraseptalinio tipo ir vyrauja viršutinėse plaučių dalyse. Dėl fibrozės ir emfizemos poveikio plaučių mechaninėms savybėms pacientai turi normalius arba nežymiai sumažėjusius plaučių tūrius, tačiau dėl respiracinės plaučių zonos destruktijos – ryškiai sutrikusią dujų difuziją. Šiems pacientams dažnai nustatoma ir plautinė hipertenzija.

**IPF paūmėjimo radiologinė diagnostika.** DSGKT matomi abipus fibrozės fone išplitę subsolidinio sutankėjimo – „matinio stiklo“ požymiai su ar (be) audinio konsolidacija nesant kitų priežasčių, galima įtarti IPF paūmėjimą. Šis požymių derinys, esant atitinkamiems klinikiniams duomenims, gali būti laikomas patvirtinančiu IPF paūmėjimo diagnozę.

## Patologinė diagnostika

Visais atvejais, prieš nusprendžiant atlikti plaučių audinio biopsiją, reikia įvertinti paciento būklę, procedūros naudingumą ir riziką, tolesnio gydymo perspektyvas. Histologinės medžiagos ištyrimas rekomenduojamas tada, kai diagnostikai nepakanka klinikinių ir radiologi-

nių duomenų IPF diagnozei nustatyti, t. y. pagal DSGKT kriterijus yra tikėtina ĮIP, neapibrėžta ĮIP arba įtariama alternatyvi diagnozė. Biopsinės medžiagos paėmimo metodas (transbronchinė kriobiopsija, chirurginė plaučių biopsija) parenkamas 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 svarbus kai kurių kitų klinikinių būklių metu, pvz., įtariant sarkoidozę, eozinofilinę pneumoniją, kriptogeninę organizuojamąją pneumoniją.

Žnyplinė transbronchinė biopsija dėl mažo bioptato dydžio nerekomenduojama diagnozuojant IPF, išskyrus diferencinės diagnostikos atvejus. Transbronchinė kriobiopsija gali būti saugesnė alternatyva chirurginei plaučių audinio biopsijai centruose, turinčiuose kriobiopsijos atlikimo patirtį. Kriobiopsijos metu paimti plaučių audinio gabalėliai yra kelis kartus didesni nei žnyplinės biopsijos metu, taip pat didesnė kriobiopsijos diagnostinė vertė. Dažniausios transbronchinės kriobiopsijos komplikacijos yra kraujavimas (5,2 proc., sunkus kraujavimas – 0,7 proc.), pneumotoraksas (13,4 proc.), IPF paūmėjimas (1,2 proc.), respiracinė infekcija (0,7 proc.), o mirštamumas nuo procedūros siekia tik 0,2 proc.

Chirurginė plaučių biopsija (vaizdo torakoskopija arba diagnostinė torakotomija) atliekama neaiškiais atvejais, kai yra kontraindikuotina arba neinformatyvi transbronchinė kriobiopsija, 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 plau-



čio 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, bioplate 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 architektūros pažeidimo heterogeniškumas, kuriam įvertinti labai naudingas audinių ištyrimas mažuoju padidiniu). Būdingas nevienodas laiko atžvilgiu pokyčių progresavimas: fibroblastų proliferacija šalia randinio skaidulingo fibrozinio audinio, intersticinė fibrozė su neryškiu intersticiniu uždegimu, terminalinėse audinio pažeidimo fazėse „korėtoji“ fibrozė (temporalinis pažeidimo heterogeniškumas). IIP nebūdinga S100/CD1a teigiamos histiocitinės ląstelės, granuliuotos, asbesto kūneliai, kitos neorganinės medžiagos, ryški eozinofilija arba ryški limfocitinė intersticinė infiltracija, navikiniai pokyčiai. Rasti pokyčiai vertinami naudojantis histopatologiniais IIP kriterijais, pateikiami 4 lentelėje.

## 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 plaučių restrikcija, retai – bronchų obstrukcija. Esant IPF su emfizema, matomas normalus arba nežymiai sumažėjęs plaučių tūris bei ryškiai sutrikusi dujų difuzija.

Vertinant IPF eigą ir jos progresavimą, rekomenduojama kas 3–6 mėn. tiriamiesiems atlikti spirometriją ir dujų difuzijos tyrimą. Forsuotos gyvybinės talpos (FVC) sumažėjimas  $\geq 10$  proc. ir (arba) plaučių difuzinio pajėgumo anglies monoksidui ( $D_{LCO}$ ) sumažėjimas  $\geq 15$  proc. per metus yra IPF progresavimo požymis.

Privaloma atlikti imunologinius kraujo tyrimus, norint paneigti arba patvirtinti galimą jungiamojo audinio ligą, kuri iki sisteminių simptomų pasireiškimo gali manifestuoti tik plaučių pažeidimu. Rekomenduojama ištirti C-reaktyviojo baltymo (CRB) kon-

## 5 lentelė. Tyrimai, kuriuos reikia atlikti diagnozuojant idiopatinę plaučių fibrozę

- Didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija
- Spirometrija
- Dujų difuzijos tyrimas
- Transbronchinė kriobiopsija (esant indikacijų)
- Chirurginė plaučių biopsija (esant indikacijų)
- Bronchoalveolinio lavažo skyčio ląstelinė sudėtis ir (arba) pasėlis (esant indikacijų)
- 6 min. ėjimo mėginys su  $SpO_2$  matavimu
- Širdies echoskopija
- Arterinio kraujo dujų sudėtis (esant kvėpavimo nepakankamumui)
- Bendrasis kraujo tyrimas
- C reaktyvusis baltymas (CRB)
- Eritrocitų nusėdimo greitis (ENG)
- Kreatininas, urea
- Alaninaminotransferazė (ALT), aspartaminotransferazė (AST)
- Šarminė fosfatazė (ŠF),  $\gamma$ -glutamilttransferazė (GGT)
- Bendrasis šlapimo tyrimas
- Antikūnai prieš branduolio antigenus (ANA)
- Antikūnai prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą (anti-CCP)
- Reumatoidinis faktorius (RF)
- Genetinis tyrimas (esant indikacijų)

$SpO_2$  – periferinio kraujo įsotinimas deguonimi.

centraciją kraujo serume, eritrocitų nusėdimo greitį (ENG), antikūnus prieš branduolio antigenus (ANA), reumatoidinį faktorių (RF), antikūnus prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą (anti-CCP). Kiti imunologiniai tyrimai atliekami esant sisteminėms jungiamojo audinio ligų klinikinėms prielaidoms arba esant netipinėms IPF charakteristikoms, pvz., moteris, amžius  $< 60$  metų ir kt.

Genetinis tyrimas sergantiesiems IPF neatliekamas, išskyrus atvejus, jei 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) nei ankstyvai IPF diagnostikai, nei ligos eigos arba atsako į gydymą prognozavimui nerekomenduojami klinikinėje praktikoje.

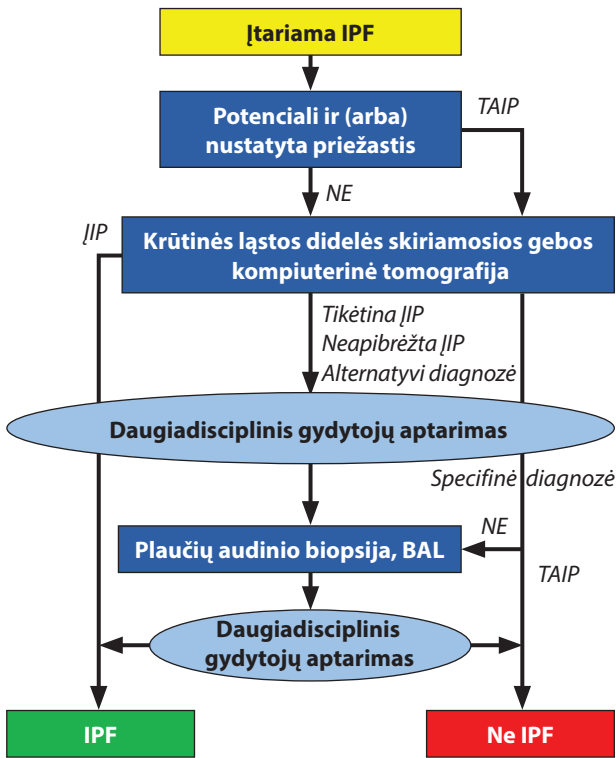
5 lentelėje pateikiamas sąrašas tyrimų būtina arba, esant indikacijų, tikslinga atlikti diagnozuojant IPF.

## 6 lentelė. Radiologinių ir histopatologinių pokyčių variantai diagnozuojant idiopatinę plaučių fibrozę

Įtariama IPF		Histopatologiniai požymiai			
		IIP	Tikėtina IIP	Neapibrėžta IIP	Alternatyvi diagnozė
Radiologiniai požymiai	IIP	IPF	IPF	IPF	Ne IPF
	Tikėtina IIP	IPF	IPF	Tikėtina IPF	Ne IPF
	Neapibrėžta IIP	IPF	Tikėtina IPF	Neapibrėžta	Ne IPF
	Alternatyvi diagnozė	Tikėtina IPF/ne IPF	Ne IPF	Ne IPF	Ne IPF

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

# Rekomendacijos



**1 pav. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos algoritmas**

IPF – idiopatinė plaučių fibrozė; IIP – įprastinė intersticinė pneumonija; BAL – bronchoalveolinis lavažas.

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 daugiadisciplinio gydytojų aptarimo metu, kuriame privalo dalyvauti intersticinių plaučių ligų srityje patyrę gydytojai pulmonologai, radiologai ir patalogai. Pageidautina, kad, sprendžiant chirurginės plaučių biopsijos atlikimą bei renkant audinio paėmimo sritį, aptarime dalyvautų ir krūtinės chirurgas (1 pav. pateikiamas IPF diagnostikos algoritmas).

Diagnozavus IPF, galima apskaičiuoti prognozuojamą mirties riziką. Tam rekomenduojama naudotis GAP indeksu (GAP – *Gender, Age, Physiology*) (7 lentelė).

Sergantiesiems IPF dažnai kartu diagnozuojama plautinė hipertenzija, obstrukcinė miego apnėja, išeminė širdies liga. Sergantiesiems IPF yra net penkis kartus didesnė rizika susirgti plaučių vėžiu.

## DIAGNOZĖS FORMULAVIMAS

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

IPF ir jos paūmėjimas pagal sunkumą neklasifikuojamas, diagnozėje nurodomos ligos komplikacijos. TLK-10-AM kodą J84.1 rekomenduojama taikyti tik IPF atvejais, o ne apibūdinti kitas kliniškes būkles, pasireiškiančias išplitusia plaučių fibroze.

## 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 ventilacija, plaučių transplantacija), taip pat diagnozuojamos ir gydomos gretutinės ligos ir būklės, dažnai susijusios su IPF (plautinė hipertenzija, obstrukcinė miego apnėja, GERL).

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

Pirfenidonas yra piridinas, pasižymintis priešuždegiminiu ir priešfibrotiniu poveikiu. Pirfenidonas slopina kolageno, transformuojančio augimo faktoriaus (TGF)  $\beta$  ir tumoro nekrozės faktoriaus (TNF)  $\alpha$  sintezę, silpnina fibroblastų proliferaciją.

Nintedanibas ir pirfenidonas pasižymi panašiu klinikiniu veiksmingumu gydant IPF – apie 50 proc. sulėtina FVC mažėjimą. Klinikinių tyrimų duomenimis, abu vaistai mažinta sergančiųjų mirštamumą. Todėl gydymas nintedanibu arba pirfenidonu turi būti sprendžiamas iš karto, nustačius diagnozę, įvertinant tikėtiną gydymo naudą ir galimą vaistų žalą. Ypač atsakingai šalutinį vaistų poveikį reikia prognozuoti pacientams, kurie serga jau pažengusia IPF su ryškiais plaučių ir kitų organų funkcijos pažeidimu bei senyvo amžiaus žmonėms, taip pat esant asimptominei IPF su nesutrikusia plaučių funkcija.

*Nintedanibas dozavimas.* Rekomenduojama nintedanibo dozė yra 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. Esant išreikštiems nepageidaujamiems nintedanibo poveikiams, galima sumažinti vaisto dozę arba laikinai nutraukti gydymą. 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 gydymas buvo laikinai nutrauktas dėl aspartatamino transferazės (AST) arba alaninamino transferazės (ALT) aktyvumo padidėjimo mažiau nei tris kartus nei yra viršutinė normos riba, tai, 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).

**Pirfenidono dozavimas.** Pradėjus gydymą, preparato dozę iki rekomenduojamos 2403 mg paros dozės reikia titruoti per 14 dienų:

- Nuo 1 iki 7 dienos – po 267 mg tris kartus per parą (801 mg per parą).
- Nuo 8 iki 14 dienos – po 534 mg tris kartus per parą (1602 mg per parą).
- Nuo 15 dienos – po 801 mg tris kartus per parą (2403 mg per parą).

Rekomenduojama palaikomoji pirfenidono paros dozė – po 801 mg tris kartus per parą, valgio metu (2403 mg per parą). Pacientai, nutraukę gydymą pirfenidonu 14 dienų, gydymą turėtų atnaujinti nuo pradinio dviejų savaitių trukmės titravimo režimo, titruojant preparato dozę iki rekomenduojamos paros dozės. Jeigu gydymas buvo nutrauktas ir netaikomas mažiau nei 14 dienų, gydymą galima tęsti ankstesne rekomenduojama paros doze netaikant titravimo režimo.

Pacientams, kurie dėl šalutinio poveikio virškinamajam traktui vaisto netoleruoja, jį turi vartoti valgio metu. Simptomams neišnykus, pirfenidono 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, pacientams galima nurodyti gydymą nutraukti 1–2 savaitėms, kad simptomai išnyktų.

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

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

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

**7 lentelė. Prognozuojama mirties rizika diagnozavus idiopatinę plaučių fibrozę (GAP indeksas)**

Rodiklis	Balai		
Lytis			
Vyras	0		
Moteris	1		
Amžius			
≤60 metų	0		
61–65 metų	1		
>65 metų	2		
Plaučių funkcija, FVC (proc. normos)			
>75	0		
50–75	1		
<50	2		
D <sub>lco</sub> (proc. normos)			
>55	0		
36–55	1		
≤35	2		
negali atlikti*	3		
Maksimali balų suma	8		
<b>Stadija</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
Balai	0–3	4–5	6–8
Mirštamumas			
1 metų	5,6	16,2	39,2
2 metų	10,9	29,9	62,1
3 metų	16,3	42,1	76,8

FVC – forsuta gyvybinė talpa; D<sub>lco</sub> – plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui; (kuomet tiriamasis dėl ryškių respiracinių simptomų arba blogos plaučių funkcijos negali atlikti dujų difuzijos tyrimo; jei tyrimas neatliktas dėl kitų priežasčių, šio rizikos modelio taikyti negalima).

**8 lentelė. Nintedanibo ir pirfenidono koncentracijų pokyčiai vartojant kitus vaistus ir medžiagas**

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

Nintedanibas ir pirfenidonas yra gerai toleruojami, saugūs vaistai, nes tik iki 20 proc. pacientų nutraukia gydymą dėl šalutinio vaistų poveikio arba ligos progresavimo. Dažniausiai nintedanibas gali sukelti viduria-

# Rekomendacijos

**9 lentelė. Priešfibroziųjų vaistų pagrindiniai nepageidaujami poveikiai**

Nepageidaujamų poveikių dažnis	Nintedanibas	Pirfenidonas
Labai dažni (≥1/10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Viduriavimas</li> <li>Pykinimas</li> <li>Pilvo skausmas</li> <li>Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anoreksija</li> <li>Galvos skausmas</li> <li>Dispepsija, pykinimas, viduriavimas</li> <li>Odos įsijautrinimo šviesai reakcija</li> <li>Nuovargis</li> </ul>
Dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kūno svorio sumažėjimas</li> <li>Sumažėjęs apetitas</li> <li>Vėmimas</li> <li>ALT aktyvumo padidėjimas</li> <li>AST aktyvumo padidėjimas</li> <li>GGT aktyvumo padidėjimas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Svorio mažėjimas, sumažėjęs apetitas</li> <li>Nemiga, svaigulys, mieguistumas</li> <li>Disgeuzija</li> <li>Gastroezofaginio reflukso liga, vėmimas, pilvo išpūtimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas</li> <li>ALT padidėjęs aktyvumas</li> <li>AST padidėjęs aktyvumas</li> <li>GGT padidėjęs aktyvumas</li> <li>Niežulys, eritema, odos išsausėjimas</li> <li>Raumenų skausmas, sąnarių skausmas</li> </ul>
Nedažni (nuo ≥1/1000 iki <1/100)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertenzija</li> <li>Hiperbilirubinemija</li> <li>ŠF aktyvumo padidėjimas kraujyje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Angioedema</li> </ul>

ALT – alaninaminotransferazė, AST – aspartataminotransferazė, GGT – gamagliutamiltansferazė, ŠF – šarminė fosfatazė.

**10 lentelė. Nintedanibo ir pirfenidono sukeliama dažniausi nepageidaujami poveikiai bei jų mažinimas**

Vaistas	Nepageidaujami poveikiai	Dozavimo keitimas	Papildomas gydymas ir priemonės
Nintedanibas	Viduriavimas	Sumažinti dozę	<ul style="list-style-type: none"> <li>Loperamidas</li> </ul>
	Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Sumažinti dozę, vartoti kartu su maistu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protonų siurblio inhibitorius</li> <li>Histamino H2 receptorių antagonistas</li> </ul>
	Kepenų fermentų kiekio kraujyje padidėjimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sekti kepenų fermentų kiekį kraujyje pirmus 3 mėn. 1 kartą per mėnesį, po to – kas 3 mėn.</li> </ul>
Pirfenidonas	Pykinimas, vėmimas, anoreksija	Sumažinti dozę, vartoti kartu su maistu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protonų siurblio inhibitorius</li> <li>Histamino H2 receptorių antagonistas</li> <li>Metoklopramidas</li> </ul>
	Odos įsijautrinimo saulei reakcija išbėrimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apsauga nuo saulės, vengti saulės šviesos</li> </ul>
	Kepenų fermentų kiekio kraujyje padidėjimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sekti kepenų fermentų kiekį kraujyje pirmus 6 mėn. 1 kartą per mėnesį, po to – kas 3 mėn.</li> </ul>

**11 lentelė. Indikacijos plaučių transplantacijai sergant idiopatine plaučių fibroze**

<b>Indikacijos siūsti konsultacijai dėl plaučių transplantacijos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiologiniai arba histopatologiniai įprastinės intersticinės pneumonijos požymiai, nepriklausomai nuo plaučių funkcijos</li> <li>FVC &lt; 80 proc. arba <math>D_{LCO}</math> &lt; 40 proc. normos</li> <li>Dusulys arba aktyvumo apribojimas dėl plaučių ligos</li> <li>Papildomo deguonies poreikis (ramybėje arba fizinio krūvio metu)</li> </ul>
<b>Indikacijos plaučių transplantacijai</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Per 6 mėn. stebėsenos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>FVC sumažėjo ≥ 10 proc.</li> <li><math>D_{LCO}</math> sumažėjo ≥ 15 proc.</li> </ul> </li> <li>6 min. ėjimo testo metu nueitas &gt; 50 m trumpesnis atstumas</li> <li>6 min. ėjimo testo metu <math>SpO_2</math> &lt; 88 proc. arba nueitas atstumas &lt; 250 m</li> <li>Plautinė hipertenzija, nustatyta širdies echoskopijos arba dešinės širdies kateterizacijos metu</li> <li>Hospitalizavimas dėl ligos paūmėjimo, progresavimo arba pneumotorakso</li> </ul>

FVC – forsuta gyvybinė plaučių talpa,  $D_{LCO}$  – difuzinis plaučių pajėgumas anglies monoksidui,  $SpO_2$  – periferinio kraujo įsotinimas deguonimi.



vimą ir pykinimą; pifrenidonas: pykinimą, anoreksiją ir odos įsijautrinimą saulei (9 lentelė). Šalutiniai vaisto poveikiai sušvelninami laikantis dietos, o viduriavimui gydyti skiriamas loperamidas (10 lentelė). Pasireiškiant nuolatiniais nepageidaujantiems vaisto poveikiams, laikinai mažinama vaisto dozė, netgi nutraukiamas gydymas. Nintedanibas slopina kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorius, todėl galima didesnė kraujavimo tikimybė. Skiriant nintedanibo pacientams, turintiems didelę kraujavimo riziką arba kartu su antikoagulantais, reikia apsvarstyti bei įvertinti gydymo naudą ir potencialią kraujavimo riziką.

Sergantieji IPF stebimi reguliariai, bet ne rečiau kaip kas 3–6 mėn., įvertinant klinikinius simptomus (dusulį, kosulį), atliekant spirometriją, dujų difuzijos tyrimą, 6 min. ėjimo mėginį. Krūtinės ląstos rentgenograma atliekama bent kartą per metus. Pacientams, kuriems skiriamas gydymas nintedanibu arba pifrenidonu, pradžioje – kas mėnesį, vėliau – kas 3 mėn. turi būti vertinama kepenų funkcija. Esant indikacijoms, atliekami kiti tyrimai: širdies echoskopija, arterinio kraujo dujų tyrimas, dešinėsios širdies kateterizavimas ir kt. Kompiuterinė tomografija atliekama įtariant IPF paūmėjimą, esant neaiškiam būklės pablogėjimui, įtariant plaučių vėžį, sprendžiant dėl plaučių transplantacijos.

Gydymas nintedanibu ir pifrenidonu yra ilgalaikis. Kadangi nėra aiškių gydymo neveiksmingumo kriterijų, šių vaistų vartojimas gali būti nutraukiamas atsiradus sunkiems šalutiniams poveikiams arba akivaizdiems ligos progresavimo požymiams. Dėl sunkių šalutinių poveikių, netoleruojant vieno iš priešfibrozinų vaistų, galima skirti kitą vaistą. Abiejų priešfibrozinų vaistų (nintedanibo ir pifrenidono) skyrimas kartu nerekomenduojamas.

## 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. Todėl svarbu, kad sergantieji IPF laiku būtų siunčiami į plaučių transplantacijos centrą siekiant įvertinti tinkamumą transplantacijai (11 lentelė).

## Skiepai

Visus sergančiuosius IPF rekomenduojama kasmet skiepyti nuo gripo.

## Reabilitacija

Sergantiesiems IPF rekomenduojama reabilitacija, nes ji 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. Todėl, prieš skiriant simptominių gydymą, reikia patikslinti galimą kitą, gydytiną simptomų kilmę, pvz., GERL. Esant netoleruojamam dusuliui, nepaisant skiriamo deguonies, būtina spręsti dėl opioidų skyrimo.

## IPF PAŪMĖJIMAS

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

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

IPF paūmėja 5–15 proc. sergančiųjų per metus, dažniau esant pažengusiai ligai. 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(be) skrepliaivimu), karščiuoti, gali būti 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 (infekcija, miokardo infarktas ir pan.). DSGKT matomi nauji alveoliniai infiltratai, dažniausiai pasireiškiantys „matinio stiklo“ plotais jau esant IIP požymių. Morfologiškai greta IIP požymių vyrauja difuzinis alveolių pažeidimas. Tačiau dėl didelio pooperacinio mirštamumo chirurginė plaučių biopsija, esant IPF paūmėjimui, paprastai neatliekama, o transbronchinė biopsija – neinformatyvi (išskyrus diferencinę diagnostiką).

Veiksmingo IPF paūmėjimo gydymo nėra. Pacientai dėl sunkios būklės hospitalizuojami, esant kvėpavi-

# Rekomendacijos

mo nepakankamumui skiriama deguonies terapija. Pacientams, kuriems yra hiperkapninis kvėpavimo nepakankamumas, galima taikyti neinvazinę plaučių ventiliaciją, tačiau dėl pakitusių plaučių mechaninių savybių jos veiksmingumas ir paciento tolerancija yra riboti. Pacientų, kuriems taikoma invazinė mechaninė plaučių ventiliacija, mirtingumas labai didelis – apie 90 proc. Invazinės mechaninės ventiliacijos veiksmingumas geresnis, jei sunkią būklę sąlygoja koreguotinos priežastys, pvz., infekcija, širdies nepakankamumas, plaučių embolija.

Gydymui paprastai skiriama gliukokortikoidų, nors patikimų jų veiksmingumo įrodymų stinga. Sunkiais atvejais skiriama pulsterapija metilprednizolonu po 0,5–1 g į veną, tris dienas, po to skiriama geriamųjų gliukokortikoidų. Lengvesniais atvejais skiriamas geriamasis prednizolonas, pvz., 1 mg/kg svorio per parą. Gliukokortikoidai, priklausomai nuo poveikio, skiriami nuo keleto savaičių iki 1 mėn., kartais ilgiau.

Negalint atmesti infekcijos, skiriama plataus sveikimo antibiotikų, kurie veikia ne tik bakterijas, bet ir atipinius sukėlėjus. Todėl, prieš skiriant gydymą gliukokortikoidais ir antibiotikais, reikia paimti biologinę medžiagą mikrobiologiniam tyrimui: skreplius, bronchų sekreto, kraujo, šlapimo. Vėliau, antibiotikoterapija koreguojama priklausomai nuo mikrobiologinių tyrimų rezultatų. Kadangi, esant IPF paūmėjimui, didėja plaučių embolijos rizika, tikslinga profilaktiškai skirti antikoagulantų.

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

## LITERATŪRA

1. **Albera C, Fagan EA, Glassberg MK, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al.** Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J.* 2016; 48(3):843–51.
2. **Behr J, Günther A, Bonella F, Geißler K, Koschel D, Kreuter M, et al.** German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017. *Pneumologie.* 2018; 72(2):155–68.
3. **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.
4. **Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschoepe 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.
5. **Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier JF, Marchand-Adam S, Prévot G, et al.** French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. *Rev Mal Respir.* 2017; 34(8):900–68.
6. **Cottin V, Koschel D, Günther A, Albera C, Azuma A, Sködl CM, et al.** Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ Open Res.* 2018; 4(4):00084-2018.
7. **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.
8. **Dhooria S, Agarwal R, Sehgal IS, Aggarwal AN, Goyal R, Guleria R, et al.** Bronchoscopic lung cryobiopsy: An Indian association for bronchology position statement. *Lung India.* 2019; 36(1):48–59.
9. **Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, Barazzzone-Argiroffo C, Bendin C, Boehler A, et al.** Idiopathic pulmonary fibrosis in Switzerland: diagnosis and treatment. *Respiration.* 2017; 93(5):363–78.
10. **George PM, Patterson CM, Reed AK, Thillai M.** Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(3):271–82.
11. **Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, et al.** Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2018; 56(4):268–91.
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. **Jo HE, Prasad JD, Troy LK, Mahar A, Bleasel J, Ellis SJ, et al.** Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: Thoracic Society of Australia and New Zealand and Lung Foundation Australia position statements summary. *Med J Aust.* 2018; 208(2):82–8.
14. **Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ.** Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13(10):1828–38.
15. **King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al.** A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2083–92.
16. **Lederer DJ, Martinez FJ.** Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018; 378(19):1811–23.
17. **Levy B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al.** A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012; 156(10):684–91.
18. **Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al.** Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(2):138–53.
19. **Malakauskas K, Biekšienė K, Dobrovolskienė L, Miliuskas S, Šarauskas V, Zaveckienė J, ir kt.** Idiopatinių plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. *Pulmonologija ir alergologija.* 2017; 1(2):83–91.
20. **Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al.** Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2016; 71(5):429–35.
21. **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.
22. **Noble PW, Bradford WZ, Costabel U, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al.** Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J.* 2016; 47(1):243–53.
23. **Ogura A, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, et al.** Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015; 45(5):1382–92.
24. **Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.;** for the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idi-

- opathic 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(6):788–824.
25. **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.
  26. **Raghu G, Rochweg 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.
  27. **Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F, et al.** Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(1):78–85.
  28. **Richeldi L, Bois du RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al.** Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2071–82.
  29. **Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al.** Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011; 365(12):1079–87.
  30. **Robalo Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, Campainha S, Clemente S, Figueiredo L, et al.** Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Rev Port Pneumol.* 2016; 22(2):112–22.
  31. **Sköld CM, Bendstrup E, Myllärniemi M, Gudmundsson G, Sjäheim T, Hilberg O, et al.** Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group. *J Intern Med.* 2017; 281(2):149–66.
  32. **Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al.** Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010; 35(4):821–9.
  33. **Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al.** Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(7):745–52.
  34. **Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al.** Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(5):263–9.