IDIOPATSKA FIBROZA PLUĆA

Krog, Mihael

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:417825

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE

Mihael Krog

IDIOPATSKA FIBROZA PLUĆA

Završni rad

Rijeka, 2020.

UNIVERSITY OF RIJEKA

FACULTY OF HEALTH STUDIES

UNDERGRADUATE UNIVERSITY STUDY OF RADIOLOGIC TECHNOLOGY

Mihael Krog

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Final work

Rijeka, 2020.

SADRŽAJ

1. SAŽETAK 5

2. UVOD 7

2.1. Pluća 7

2.2. Građa pluća 9

2.2.1. Plućni režnjevi 9

2.2.2. Plućni segmenti 9

2.2.3. Plućni režnjići 10

2.2.4. Plućni acinusi 10

2.2.5. Bronhalno stablo 10

2.3. Vaskularizacija pluća 12

2.4. Idiopatska fibroza pluća 13

2.4.1. Klinička slika 14

2.4.2. Epidemiologija 15

2.4.3. Prognoza bolesti 15

2.4.4. Oblici IPF 16

2.4.5. Subklinički IPF 16

2.4.6. Sporo napredujući IPF 17

2.4.7. Brzo napredujući IPF 17

2.4.8. Komorbiditeti 17

2.4.8.1. Emfizem 17

2.4.8.2. Rak pluća 18

2.4.8.3. Opstruktivna apneja (opstructive sleep apnea, OSA) 18

2.4.8.4. Bolest koronarnih arterija 19

2.4.8.5. Plućna hipertenzija 19

2.4.8.6. Gastroezofagijski refluks (GERB) 20

2.4.9. Akutna egzacerbacija 20

2.4.10. Dijagnostika 21

2.4.11. Liječenje IPF 24

2.4.11.1. Transplantacija pluća 24
2.4.11.2. Farmakološko liječenje 25
2.4.11.2.1. Pirfenidon 25
2.4.11.2.2. Nintedanib 26
2.4.11.3. Nefarmakološko liječenje 27
3. CILJ ISTRAŽIVANJA 27
4. ISPITANICI I METODE 28
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA 29
6. RASPRAVA 35
7. ZAKLJUČAK 37
8. LITERATURA 38
9. PRILOG 42
9.1 Slike 42
9.2 Tablice 42
9.3 Grafikoni 42
10. KRATKI ŽIVOTOPIS PRISTUPNIKA 43

1. SAŽETAK

Idiopatska plućna fibroza (IPF) je česta bolest plućnog intersticija, neka istraživanja ga navode kao najčešći oblik intersticijske pneumonije i općenito spada u češte bolesti plućnog intersticija. Kao što samo ime bolesti govori, točna etiologija to jest uzrok oboljenja nije poznat.

Zahvaljujući brojnim istraživanjima zadnjih desetljeća čiji broj je doživio nagli porast nakon uvođenja prve efektivne terapije došlo je do značajnog napretka u razumijevanju toka bolesti i njenih mehanizama. Unatoč napretku u razumijevanju bolesti točan uzrok je i dalje nepoznat. Poznati su rizični faktori, puno su veće šanse razvijanja IPF kod dugogodišnjih pušaća, dodatno češće se javlja u muškaraca i kod osoba koje su radile ili rade u drvnoj ili metalnoj industriji. Prvobitno se smatralo da je IPF vrsta kronične upale limitirane na pluća, nedavno je ustanovljeno kako se zapravo radi o stanicama alveolarnog epitela koje se zbog brojnih mikrooštećenja parenhima mogu abnormalno aktivirati. Njihovom aktivacijom počinje stvaranje medijatora koji potiču stvaranje fibroblasta i miofibroblasta, formiranja fibroblastičnih jezgara (koje se koriste kao dijagnostički kriterij) i uzrokuju privlačenje lokalih fibrocita. Rezultat navedenih promjena i aktivacija jest ireverzibilno razaranje plućnog parenhima i time pad plućnih kapaciteta.

Karakteristično za idopatsku fibrozu pluća jest kompliciranа te često dugotrajna dijagnostika i loša prognoza. Prosjećno preživljenje nakon uspješno postavljene dijagnoze je oko 3 godine. Klinički tok pokazao se heterogenim, drugačijim od pacijenta do pacijenta, može biti spore ili brze progresije, čak i faze mirovanja, u kojima nema promjena na parenhimu, zajedničko im je što se svako stanje može prekinuti akutnim egzacerbacijama, odnosno naglim pogoršanjem nalaza na plućima praćeno dispnejom, što nerijetko završavaju kobno. Dijagnosticiranje bolesti vrši se radiološkom te patohistološkom potvrdom uobičajene intersticijske pneumonije (UIP uzorka) te potom eliminacijom ostalih oboljenja koja se mogu prezentirati UIP uzorkom.

KLJUČNE RIJEČI: Pluća, IPF, UIP, dijagnostika, liječenje

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a common disease of the pulmonary insterstitium, some studies cite it as the most common form of interstitial pneumonia, and is in general considered a more common disease of the pulmonary interstitium. As the name implies, the exact etiology of the disease is unknown.

Thanks to numerous studies in recent decades, the number of which has grown rapidly since the introduction of the first effective therapy, significant progress has been made in understanding the course of the disease and its mechanisms. Despite the progress in understanding the disease, its exact cause is still a mystery. Risk factors are known, there is a much higher chance of developing IPF in patients who are long-term smokers, also it's more common in men and women who have worked or still work in the wood od metal industry. Originally though to be a type of chronic inflammation limited to the lungs, the most recent theory is that IPF is caused by epithelial cells of alveoli that can be abnormally activated due to microscopic damages of the lung parenchyma. Because of that abnormal activation cells begin to create mediators that stimulate the creation of fibroblasts and myofibroblasts, the formation on fibroblastic focci (which are used as a diagnostic criterion) and cause attraction of local fibrocytes. The result of these changes and activations is irreversible destruction of the pulmonary parenchyma which in turn leads to a decrease of overall pulmonary capacity.

Characteristic to IPF is a long and complicated diagnosis and poor prognosis. Average survival after a successful diagnosis is about 3 years. The clinical course has proven to be heterogenous, different from patient to patient, some may have a slow others a rapid progression, even stages of rest i which there are no changes to the parenchyma. All of the different disease progressions have in common that at any time they can be interrupted by acute exacerbations, a sudden deterioration in lung function and worsening dyspnea. Diagnosis of the disease is performed by radiological and pathohistological confirmation of the usual interstitial pneumonia (UIP) pattern and by eliminating all other possible diseases that manifest with said pattern.

KEY WORDS: Lungs, IPF, UIP, diagnosis, treatment

2. UVOD

Glavna uloga dišnog sustava je izmjena plinova između zraka i krvi. Krv se obogaćuje kisikom iz atmosfere preko stijenki alveola i otpušta ugljikov dioksid. Razlikujemo dva sustava:

- Prvi sustav, u kojemu dolazi do izmjene plinova, naziva se respiratorni dio i njemu pripadaju završni ogranci bronhalnog stabla, alveole i respiratorni bronhioli. U tom dijelu vrši se proces vanjskog disanja.
- Drugi sustav, konduktivni ili provodni, čine strukture koje provode zrak do respiratornog dijela, njemu pripadaju dušnik (lat. *trachea*) i bronhalno stablo. Uz provod zraka zadaća konduktivnog dijela je i kondicioniranje zraka što uključuje grijanje, vlaženje i filtriranje udahnutog zraka.

Unutar prsne šupljine smješten je donji dio respiratornog sustava. Dušnik (lat. *trachea*) sa dva bronha (lat. *bronchus principalis dexter et sinister*) predstavlja ekstrapulmonalni dio sustava i sama pluća unutar kojih se nalazi bronhalno stablo (1).

Gornjem dijelu dišnog sustava pripadaju nos i nosna šupljina, ždrijelo i grkljan.

2.1. Pluća

Prema definiciji, pluća (lat. *pulmo dexter et sinister*) su parni organ smješten u prsnoj šupljini koji služe izmjeni plinova, takozvanom vanjskom disanju. Stanično disanje u tijelu kao nusprodukt stvara CO2 koji u višim koncentracijama može biti štetan tijelu, preko pluća on se izbacuje iz tijela i istovremeno krv se obogaćuje kisikom O2 (2).

Pluća su parni parenhimatozni organ spužvaste građe i elastične konzistencije koji zauzima većinu prsne šupljine. Smještena su lateralno od sredoprsja. Oblik podsjeća na polustožac sa konveksnim vrhom (lat. *apex pulmonis*) koji seže nekoliko centimetara iznad aperture thoracis superior i s konkavnom bazom (lat. *basis pulmonis*) koja leži na ošitu. Oba pluća obavijena su pleurom koja je sama građena od dvije serozne membrane (2). Prva serozna membrana nalazi se na samoj površini pluća takozvana pleura visceralis ili poplućnica. Ona na plućnom korijenu ili hilusu prelazi u drugu membranu lat. pleura parietalis ili porebricu koja obavija same stijenke prsne šupljine. Moguće ju je podijeliti na tri djela, ovisno o strukturama

s kojima graniči, stoga razlikujemo: pleuru costalis, koja obavija područje rebara, pleuru diaphragmaticu koja obavija dijafragmu i pleuru mediastinalis koja obavija sredoprsje (1).

Između listova pleure nalazi se pleuralni prostor (lat. *cavitas pleuralis dexter et sinister*) ili serozni prostor, u potpunosti zatvoren bez međusobne komunikacije i bez komunikacije sa svojom okolinom. Uloga pleure je stvaranje serozne tekućine koja smanjuje trenje između dviju membrana, time olakšavajući kretnje pluća tijekom disanja (1).

Pluća su izuzetno elastičan organ, prilikom forsiranog izdisaja zauzimaju volumen od dvije do tri litre, dok pri forsiranom udisaju mogu povećati svoj volumen na šest do osam litara. Površina na kojoj se vrši izmjena plinova prilikom normalnog disanja iznosi oko sedamdeset metara kvadratnih, također zbog svojstva elastičnosti može znatno varirat od četrdeset metara kvadratnih prilikom forsiranog izdisaja te do 140 metara kvadratnih kod forsiranog udisaja. Veličini površine pridonosi sama građa pluća, razgranatost bronhalnog stabla i veliki broj alveola, oko 300-400 milijuna po plućnom krilu. Prosječna težina pluća bez krvi teži oko 550 grama, a s krvi oko 800 grama. Kao i veličina, težina pluća varira od osobe ovisno o konstituciji i spolu (1).

Budući da svojim oblikom pluća podsjećaju na polustožac imaju konveksni vrh i konkavnu bazu. Na plućima razlikujemo tri površine, od baze prema apeksu razlikujemo: lat. *facies diaphragmatica,* lat. *facies costalis* i lat. *facies mediastinalis*. Facies diaphragmatica odgovara bazi pluća, konkavnog je oblika zbog graničnog odnosa s ošitom koji je konveksan. Facies costalis, konveksna površina, graniči s prsnom šupljinom obavijenom rebrima (3).

Facies mediastinalis, graniči sa sredoprsjem. Na ovoj površini se ujedno i nalazi hilum pluća, mjesto kroz koje sve strukture ulaze ili izlaze iz pluća od kojih su najvažnije dušnice i krvne žile, koje zajedno s inervacijom i limfom čine plućni korijen lat. *radix pulmonis*. Ujedno, hilus je mjesto gdje parijetalna pleura prelazi u visceralnu. Medijalna površina se razlikuje između lijevog i desnog pluća. Ona je veća na lijevom plućnom krilu zbog položaja srca koje je lokalizirano više lijevo i smješteno u udubinu na medijalnoj površini koja se zove lat. impresio cardiaca. Dodatne udubine medijalne površine čine lat. vena azygos i jednjak na desnom pluću i aorta, točnije njen luk i torakalna aorta na lijevom pluću (1).

Osim tri površine na plućima razlikujemo i tri ruba: lat. *margo anterior* tvori rub između medijastinalne i kostalne površine, lat. *margo posterior* je rub na dorzalnoj strani pluća nastaje na granici istih površina kao i lat. *margo anterior*. Treći rub je lat. *margo inferior* na granici dijafragmalne i medijastinalne te medijastinalne i kostalne površine (4).

2.2. Građa pluća

Pluća su parenhimatozni organi što znači da su izgrađena od stanica specifičnih svojoj funkciji, u plućima to su prvenstveno alveole. Građu opisujemo preko diobe bronhalnog stabla (1) (lat. *arbor bronchialis*), čiji naziv dolazi jer na kraju diobe strukture liče nalik krošnji drveta. Od najvećih prema najmanjim strukturama razlikujemo: režnjeve (lat. *lobus pulmonalis*), segmente (lat. *segmentum bronchopulmonale*), režnjiće (lat. *lobulus pulmonalis*) i acinuse. (2)

2.2.1. Plućni režnjevi

Plućni režnjevi (lat. *lobi pulmones*) predstavljaju početno grananje bronhalnog stabla, početak grananja principalnog bronha na režanjske (lat.*bronchus lobaris*). Makroskopski najveća jedinica, dobro vidljiva i jasno definirana. Između desnog i lijevog pluća postoji razlika u broju režnjeva. Desno pluće sadrži tri režnja: gornji, srednji i donji (lat. *lobus superior, medius et inferior pulmonis dextri*) dok lijevo pluće sadrži dva režnja: gornji i donji (lat. *lobus superior et inferior pulmonis sinistri*). Režnjevi su odvojeni jedan od drugog pomoću brazda ili lat. *fissurae interlobares*. Bitno je napomenuti da su te pukotine obložene visceralnom pleurom (lat. *pleura visceralis*). Razlikujemo dvije brazde, lat. *fissura obliqua* i lat. *fissura horizontalis*. Lat. *fissura obliqua* u desnom pluću odvaja donji režanj od središnjeg, u lijevom pluću odvaja donji režanj od gornjeg. Druga brazda, lat. *fissura horizontalis* je prisutna samo u desnom plućnom krilu gdje razdvaja gornji i srednji plućni režanj (1).

2.2.2. Plućni segmenti

Sljedeća jedinica temeljena na podjeli bronhalnog stabla je plućni segment (lat. *segmenta bronchopulmonalia*). Po obliku sliče piramidama s vrhovima orijentiranim prema plućnom hilusu. Vrhovi segmenata služe kao ulazna točka segmentalnom bronhu i arterijama. Vene ne ulaze u segment već se protežu po samom segmentu u intersegmentalnim septama, nakon čega se ulijevaju u veće vene smještene u blizini hilusa. Također postoji razlika u broju segmenata između desnog i lijevog pluća. U desnom pluću nalazi se 10 segmenata dok u

lijevom se često pronalazi samo 9 segmenta, s obzirom da 7. segment često ostane nerazvijen. Plućni segmenti su potpuno neovisne jedinice i svaki ima svoj ogranak bronha (lat. *bronchus segmentalis*) i plućne arterije (a. *segmentalis*). Segmenti su međusobno odijeljeni makroskopski nevidljivim septama vezivnog tkiva kroz koje se protežu segmentalne vene (1).

2.2.3. Plućni režnjići

Plućni režnjići (lat. *lobuli pulmonalia*) slijede daljnju podjelu bronha od segmentalnog na režanjski (lat. *bronchiolus lobaris*) ili na bronhiole prve generacije, koji su smješteni u sredini režnjića zajedno s ogrankom arterije. Prema periferiji režnjića, bronhi se dodatno dijele na respiratorne bronhiole. Plućni režnjići su najmanja funkcijska i anatomska jedinica pluća koja je u cijelosti okružena rahlim vezivnim tkivom unutar kojeg su interlobularne vene i limfne žile. Baza režnjića poligonalnog je izgleda, duljine stranica variraju od pola do tri centimetara s prosječnim volumenom od 300-600 milimetara kubnih (1, 3).

2.2.4. Plućni acinusi

Plućni acinus je dio pluća kojeg pripada opskrbi terminalnih bronhiola. Prosječno se nalazi 12-18 acinusa po režnjiću iako mogu varirati u rasponu od 3-30. Prosječna veličina to jest promjer acinusa iznosi oko pola centimetra. Gube septe koje odvajala prijašnje funkcionalne jedinice te su odvojeni pojedinačnim vlaknima vezivnog tkiva s kojima se protežu ogranci plućne vene. U distalnim dijelovima bronhiol svojim dodatnim dijeljenjem prelazi u ductus alveolaris po kojemu se počinju pojavljivati vrećaste nakupine alveola (lat. *sacculus alveolares*) unutar kojih se nalaze alveole (1, 3).

2.2.5. Bronhalno stablo

Bronhalno stablo (lat. *arbor bonchialis*) čini dio pluća zadužen za prijenos zraka do funkcionalnih jedinica pluća. Naziv stablo (lat. *arbor*) je nastao zbog toga što dijeljenjem

bronha to jest grananjem na manje jedinice poprima oblik krošnje drveta. Dioba stabla dihotomne je prirode, što znači da se dijeli na dva nepreklapajuća dijela za svaku diobu (1).

S funkcionalnog gledišta bronhalno stablo podijeljeno je na dva dijela. Dio koji služi provođenju zraka to jest njegovu dovodu i odvodu te ne sudjeluje u samom procesu vanjskog disanja jest provodni ili konduktivni dio. Drugi dio bronhalnog stabla je respiratorni dio unutar kojeg se događa prijenos kisika u kapilarnu krv preko alveola i otpuštanje ugljikova dioksida (1,4).

Konduktivni dio ne sudjeluje u samom procesu vanjskog disanja i njegova uloga je samo prijenos zraka unutar i van respiratornog dijela. Ispunjen je zrakom prosječnog volumena 150 mililitara kubnih (1).

Konduktivni dio započinje glavnim dušnicama (lat. *bronchi principales dexter et sinister*). One predstavljaju prvu podjelu dušnika na njegovoj bifurkaciji na lijevi i desni glavni bronh. Principalni bronhi se međusobno razlikuju po svom upadnom kutu u hilus i po svome promjeru i duljini (1, 4).

Desni glavni bronh okomitije upada u plućni hilus i kratak je s duljinom od jednog do dva centimetara, promjera oko 14 milimetara. Također, bitno je napomenuti da prije ulaska u pluća kroz hilus započinje sa svojom diobom te daje ogranak za gornji plućni režanj, lat. bronchus lobaris superior. Lijevi glavni bronh ima promjer od oko 12 milimetara, ali je zato znatno dulji, prosječno oko 4 centimetra. Za razliku od desnog bronha svoje ogranke daje tek kada prođe plućni hilus. Zajedno sa svojom bifurkacijom jedan i drugi principalni bronh povezani su sa osrčjem i ošitom preko lat. membrana bronchopericardiaca. Omeđeni su potkovičastim hrskavicama, isto kao dušnik, koje im omogućavaju održavanje stalnog lumena iako su pločice neravnomjernije raspoređene i građene od višeslojnog trepetiljkastog epitela i mišićnog sloja. Između sloja hrskavica i mišića proteže se venski splet. Također sadrže razne žlijezde koje pomažu u kondicioniranju udahnuta zraka (1, 4).

Dijeljenjem glavnih dušnica slijede režanjske (lat. *bronchi lobares*). Dok se desni djeli na tri lobarna bronha lijevi se dijeli na dva, po građi su slični primarnim, osim što su manjeg promjera, od oko 8 milimetara. Uloga im je prijenos zraka u plućne režnjeve. Nakon dijeljenja režanjskih (lobarnih) bronha slijede segmentalni (lat. *bronchi segmentales*). Nastaju višestrukom podjelom lobarnih. Vrše ulogu dovoda i odvodu plinova u plućne segmente. Prije prelaska u bronhiole segmentalni bronhi se djele od 6 do najviše 12 puta ili generacija. Valja

napomenuti da u ovoj fazi hrskavica koja obavija bronhe nestaje te ulogu održavanja lumena preuzimaju mišićni sloj i elastična vlakna u bronhima, koji su manji od jednog milimetra (1).

Slijede ih bronhioli koji su obilježeni manjkom hrskavice i sa slojem elastičnnih vlakana za održavanje lumena, zaduženi provodom zraka u režnjiće. Nazivaju se lobularni bronhioli. Njihov promjer je oko jedan milimetar i manje. Najmanja i zadnja jedinica provodnog dijela bronhalnog stabla jest terminalni bronhiol (lat. *bronchioli terminales*). Nemaju žljezdane stanice, promjera su oko pola milimetra i vode zrak u acinuse. Njihov mišićni sloj je znatno stanjen (1).

Respiratorni dio ima zadaću primati kisik iz alveola u kapilare i otpuštati ugljikov dioksid iz kapilara u zrak. Nastavlja se na provodni to jest konduktivni dio. Započinje s respiratornim bronhiolima (lat. *bronchioli respiratorii*), koji nastaju podjelom terminalnih bronhiola. Počinju se pojavljivati pojedinačne alveole po stijenkama čiji broj raste distalnije. Na njih se nastavlja lat. ductuc alveolares, inače se pojavljuje u devetnaestoj generaciji diobe stabla. Stijenke su napravljene od pojedinačnih alveola i njihovih nakupina (lat. *sacculi alveolares*). Nekoliko tih nakupina može izlaziti iz jednog ductusa, u nekim literaturama mjesto odvajanja se naziva atrium. Mišićne stanice poprimaju oblik bazalnog prstena oko ulaska u alveole. Alveole čine najmanju i glavnu funckionalnu jedinicu pluća, unutar koje se vrši proces vanjskog disanja. Pluća mogu sadržavati od 300-400 milijuna alveola. Poligonalnog su ili vrećastog oblik tankih stijenki kako bi omogućile proces disanja. Građene su od dva tipa stanica. Prvi tip su pneumociti tipa I, koji su međusobno povezani međustaničnim vezama. Prekrivaju veliku površinu pluća, oko 90% površine. Drugi tip stanica su pneumociti tipa II. Sadrže granule sa surfaktantom čija uloga je smanjivanje površinske napetosti unutar alveola, odnosno disanja i spriječavanja kolabiranja alveola. Dodatno pomažu u obrani organizmu od mikroba jer luče proteine koji imaju sposobnost markiranja uljeza, što omogućava njihovu fagocitozu. U slučaju manjka surfaktanta dolazi do kolabiranja alveola i stvaranja atelektaze. Brojniji su od svojih rođaka pneumocita tipa I, ali zauzimaju znatno manju površinu od oko 7% (1, 4).

2.3. Vaskularizacija pluća

Krvni sustav pluća također ima dva dijela to jest dva različita krvotoka. Prvi krvotok služi cijelom čovjekovom organizmu te se naziva *lat. vasa publica* ili mali krvotok, a neki autori ga

nazivaju i kao plućni. Drugi drugi lat. *vasa privata* služi prehranjivanju samih pluća i njihovih struktura (2).

Mali krvotok ili vasa publica dovodi krv na obogaćivanje kisikom i tako obogaćenu odvodi u srce za distribuciju po ostatku tijela. Započinje u desnom srcu. U pretklijetku ulazi krv sromašna kisikom, a bogata ugljikovim dioksidom, nusprodukt staničnog disanja. Zatim ulazi u desnu klijetku iz koje prolazi u plućne arterije koje provode krv kroz svoje ogranke do alveola pluća u kojima se odvija vanjsko disanje, to jest ugljikov dioksid izlazi iz krvi, a unosi se kisik. Tako oksigenirana krv se preko plućnih vena ulijeva u lijevu pretklijetku srca, pa u klijetku, a potom u aortu. Prvi dio čine desna i lijeva plućna arterija (lat. *a. pulmonalis dextra i sinistra*) koje su ogranci lat. truncus pulmonalisa. Truncus pulmonalis započinje u visini početka trećeg rebra i u razini arcusa aorte. U visini drugog rebra daje ogranke, lijevu i desnu oplućnu arteriju. Kao i kod bronha, desna i lijeva plućna arterija se nešto razlikuju. Desna plućna arterija je dulja od lijeve i na svome putu do desnog pluća prolazi između aorte i desne glavne dušnice ili bronha. Obje arterije se dijele slično bronhalnom stablu u arterije za režnjeve i segmente. Drugi dio čine plućne vene (lat. *vv. pulmonales*), koje prenose krv bogatu kisikom od pluća do lijeve pretklijetke srca. Anatomski su odvojene od arterija i ne ulaze u same funkcionalne jedinice pluća već se pružaju oko njih, u većim jedinicama kroz vezivno tkivo, a u nižim pokraj samih jedinica te se spajaju to jest ulijevaju u plućnu venu (3, 4).

Vasa privata čini splet žila koje prehranjuju sami organ. Zajedno ga čine lat. *rami bronchiales* i lat. *vv. bronchiales*. Arterijski rami bronchiales nemaju fiksni broj, ovisno od osobe do osobe variraju zajedno sa svojim izlazištima iz aorte. Glavno stablo odvaja se od ventralne strane aorte uz rub lijevog principalnog bronha te tamo započinje grananje. Također postoje razlike u grananju kod lijeve i desne strane. Dok za lijevo pluće ogranak može krenuti kao direktan ogranak aorte, desno pluće započinje kao ogranak 3 ili 4 interkostalne arterije (1, 2).

2.4. Idiopatska fibroza pluća

Idiopatska fibroza pluća definirana je kao kronična fibrozirajuća bolest plućog intersticija nepoznate etiologije, koja zahvaća stariju populaciju, karakterizirana je radiološkim i/ili histopatološkim uzorkom uobičajene intersticijske pneumonije. Najčešći je oblik intersticijske pneumonije i jedna od češćih intersticijskih bolesti pluća, s incidencijom od oko

11 slučajeva na 100 000 stanovnika kod muškog spola i 7,4 slučajeva kod ženskog spola u Europi i Sjevernoj Americi (10). Nešto je manja incidencija u Aziji, ali točnu statistiku je trenutno teško odredit. Također broj oboljelih značajno raste sa starosti (6).

Zadnjih desetljeća vrše se brojna istraživanja o bolesti zbog svoje loše prognoze i manjka efektivne terapije. Prosječno preživljenje nakon uspješne dijagnoze je 3 godine. Tok bolesti varira i može poprimit nekoliko različitih oblika. Spora i postepena progresija sa pojačavanjem dispneje, naglo pogoršanje ili periodi stabilnosti, gdje nema značajnih promjena (7). Svaki tok može biti prekinutnim akutnim napadima, takozvanim akutnim egzacerbacijama, koje uzrokuju nagli i ireverzibilni pad plućne funkcije i često smrt (5).

2.4.1. Klinička slika

Dispneja je najčešći simptom na koji se žale pacijenti sa IPF-om tijekom prvih pregleda. U početku javlja se samo tijekom napora, poput hodanja uzbrdo ili tijekom uspona po stepenicama, dok u kasnim fazama bolesti dispneja se javlja i u mirovanju. Pokazala se korelacija u razini dispneje i kvaliteti života pacijenta te očekivanog preživljenja. Iako pretpostavke o preživljenju temeljem razine dispneje nisu još potpuno pouzdane zbog naravi bolesti (5, 7).

Kašalj je dodatan simptom na koji se pacijenti žale. Pokazao se intenzivnijim i češćim kod pacijenata koji nisu pušači ili kod pacijenata s uznapredovalom bolesti. Stoga se kašalj smatra indikatorom progresije bolesti, iako kao kod dispneje nije u potpunosti pouzdan (5).

Tijekom fizikalnog pregleda, auskultacijom čuju se krepitacije u bazalnim djelovima pluća, poput pucketanja, nazvane „velcro krepitacije“ jer zvuk podsjeća na odvajanje čičak trake. Dodatno 30 do 50% pacijenata ima batićaste prste, točan uzrok je nepozat, ali je dokazana korelacija s razinom proliferacije glatkih mišićnih vlakana u zonama fibroze unutar uzoraka biopsije (5).

Spirometrija u većini pacijenata pokazuje restriktivne promjene uz smanjeni volumen pluća i smanjeni difuzni kapacitet. Istraživanja iz Kanade pokazala su da jedan od četiri pacijenata ima normalni nepromjenjen totalni plućni kapacitet i oko pola pacijenata ima nepromjenjen forsirani vitalni kapacitet. Napretkom bolesti forsirani ekspiratorni volumen raste, ali difuzni kapacitet pluća otpada. Pad u forsiranom ekspiratornom volumenu unutar šest

do dvanaest mjeseci može služit kao pouzdan faktor u određivanju preživljenja pacijenta (5, 8).

2.4.2. Epidemiologija

IPF je najčešća bolest u skupini intersticijskih pneumonija. Smatra se kao bolest starije životne dobi s porastom incidencije što je osoba starija. Uglavnom se dijagnosticira u između 55-75 godine života s medijanom od 66 godina. Također pojavljuje se češće u muškom spolu nego u ženskom sa 1,5 do 1,7 :1 (6)

Iako postoje brojna istraživanja o incidenciji bolesti konkretne brojke je teško odrediti zbog toga što do nedavno nisu postojale standardne smjernice za dijagnozu bolesti niti njena točna definicija pa su istraživanja provedena koristeći različite metode i dijagnostičke kriterije (9).

Istraživanja engleskih autora pokazala su porast incidencije od 4,6 na 100 000 stanovnika godišnje u razdoblju od 1991-2003 te porast incidencije do 8,6 na 100 000 u periodu od 2000-2012. godine. Suprotno istraživanjima engleskih autora, istraživanja danskih autora pokazuju pad incidencije. U periodu od 1995.-2000. godine incidencija je bila 7,27 na 100 000 stanovnika, dok je u periodu od 2001.-2005. godine incidencija pala na 5,28 na 100 000 stanovnika. Podatci o incidenciji za Sjevernu Ameriku dolaze od firmi za zdravstveno osiguranje, koje navode široki i uski dijagnostički kriterij. Prema širokom kriteriju incidencija IPF u Sjevernoj Americi je 16,3 na 100 000 stanovnika, a prema uskim kriterijima 6,8 na 100 000 stanovnika godišnje. Dodatna istraživanja prateći bolest od 2001. do 2011. godine pokazala su incidenciju od 93,7 oboljelih na 100 000 kod osoba starih 65 godina ili starije (9). Do danas nije došlo do značajne promjene u tim brojkama. Također valja napomenuti da nove smjernice od Američkog torakalnog društva sadrže svoje statističke podatke koje navode znatno niže brojke, za široke dijagnostičke kriterije gdje navode incidenciju od 31-43 slučajeva na 100 000 stanovnika godišnje, a za uže kriterije incidenciju od 15,9-31,1 slučajeva na 100 000 stanovnika godišnje (10).

2.4.3. Prognoza bolesti

IPF prati stopa visokog mortaliteta, srednji očekivani životni vijek nakon postavljanja dijangoze je dvije do tri godine. Mortalitet raste što je oboljeli stariji i ovisi o komorbiditetima, koji se također često pojavljuju, primjerice ishemična bolest srca, infekcije i plućna embolija. Većina pacijenta umire zbog fibroznih promjena na plućnom parenhimu ili ubrzo nakon akutne egzacerbacije. Također valja napomenuti da je mortalitet viši kod muškog spola (7). Prema podatcima iz 2018. godine stopa mortaliteta se i dalje nije značajno promjenila. Čak je uočen blagi porast mortaliteta, ali to se pridodaje boljoj detekciji bolesti. Unutar zadnjih pet godina pojavila su se nova, antifibrotična terapija koja se pokazala uspješnom u usporavanju bolesti, s naglaskom da njezin dugoročni utjecaj na preživljavanje na svjetskoj razini još nije poznat (11).

Unatoč relativno brzoj progresiji i visokom mortalitetu bolest ima visoku raznolikost u svome toku. Zajedničko svim pacijentima je stalno nepovratno pogoršanje stanja, koje se kod nekih prekida akutnim napadima koji nerijetko dovode do smrti. Postoje neki faktori koji se mogu koristiti u procjeni težine bolesnikova stanja, kao npr. učestalosti kašlja, težine dispneje ili pogoršanja plućne funkcije, ali prema iskustvima mnogih ovi parametri se nisu pokazali potpuno pouzdani u procjeni mortaliteta (5, 11).

2.4.4. Oblici IPF

Bolest je heterogenog toka, nakon uspostavljanja dijagnoze nepredvidljiiva je i varira između faza mirovanja i progresije, koje također variraju po dužini trajanja. Unatoč nepredvidivoj prirodi moguće je izdvojit nekoliko specifičnih fenotipa s pripadajućim komorbiditetima (6, 7).

2.4.5. Subklinički IPF

Prvi simptomi bolesti pojavljuju se jako rano. U prosjeku od početka simptoma do postavljanja dijagnoze prođe jedna do dvije godine. Radiološkim pretragama moguće je detektirat fibrozne promjene i prije pojave simptoma. Asimptomatska faza bolesti može trajati daleko dulje, do preko deset godina. Najčešće se detektira u osoba s familijarnom plućnom

fibrozom, pogotovo ako postoji povijest pušenja ili ako je osoba vršila poslove gdje je bila izložena rizičnim čimbenicima. Asimptomatsku fazu moguće je detektirati spirometrijom, ergometrijom ili pomoću HRCT snimanja. Trenutno ne postoje smjernice što činiti u slučaju otkrivanja subkliničkog IPF-a, osim povremenog praćenja pacijentovog stanja (7).

2.4.6. Sporo napredujući IPF

Sporo napredujući IPF čini većinu slučajeva, karakteriziran je kontinuiranim, nepovratnim padom plućne funckije s jačanjem dispneje kako bolest napreduje, što dovodi do smrti pacijenta unutar par godina nakon postavljanja dijagnoze. Jedno američko istraživanje na 47 pacijenata s potvrđenim IPF-om pokazalo je da ovaj fenotip nije toliko čest koliko se smatralo. Pacijenti su bili praćeni 9 godina unutar kojih je samo 21% imao sporo napredujući IPF bez dokaza akutnih napada (6, 7).

2.4.7. Brzo napredujući IPF

Brzo napredujući IPF je uočen kod manjeg broja pacijenata, karakteriziran nastupanjem progresije fibroze u manje od šest mjeseci nakon manifestacija prvih simptoma. Mortalitet u pacijenata s ovim fenotipom je znatno viši nego u skupini bolesnika sa sporo napredujućim IPF-om. Pacijenti s brzo napredujućim IPF su najčešće dugogodišnji pušaći. Otkriveno je da pacijenti s ovim fenotipom IPFa imaju drugačiju genetsku ekspresiju od onih sa sporo napredujućim fenotipom(6, 7).

2.4.8. Komorbiditeti

2.4.8.1.Emfizem

IPF udružen s emfizemom se od nedavno počeo smatrati kao zasebni fenotip bolesti. Javlja se u 30% oboljelih od IPF i uglavnom obuhvaća muškarce koji su dugogodišnji pušači ili koji

su radili u drvnoj ili metalnoj industriji. Testovi plućne funkcije pokazali su dobro očuvani totalni plućni kapacitet i forsirani vitalni kapacitet s izrazito sniženim difuznim kapacitetom. Postoji dvojno mišljenje o predikciji preživljavanja. Neka istraživanja su pokazala viši mortalitet dok druga nisu imala slične rezultate. Također u pacijentima s IPF-om udruženim s emfizenom, forsirani vitalni kapacitet doživljava znatno sporiji pad nego u pacijenata koji imaju samo IPF. Dodatan problem je plućna hipertenzija, koja se često pojavljuje te uzrokuje povišenje stope mortaliteta i povišenje šansi za akutnu egzacerbaciju. To nadalje povisuje šanse za razvoj karcinoma pluća (12).

2.4.8.2. Rak pluća

IPF sa sobom nosi povećan rizik za razvoj raka pluća. Oboljeli od IPF-a, za razliku od ostatka populacije imaju pet puta veće šanse za razvijanje raka pluća. Taj rizik raste sa starosti pacijenta i s vremenom proteklim od dijagnoze. Otprilike 3-22% pacijenata s IPF-om razvije karcinom i to oko jedanaest slučajeva na 100 000 ljudi godišnje (12). Obdukcijsko istraživanje provedeno na pacijentima s histološki potvrđenim UIP-om, pokazala su da u skoro 50% slučajeva postoje dokazi malignog oboljenja pluća. Preživljavanje u pacijenata s komorbidnim karcinomom pluća je jako nisko. Smrt najčešće nastupa zbog oštečenja malignog uzroka . Liječenje je moguće u ranim fazama karcinoma i to kirurškim zahvatom. Pri tom valja napomenuti kako kirurški zahvat znatno povisuje rizik akutne egzaceracije. Nakon kirurškoga zahvata, akutna egzacerbacija se pojavila u 7-32% pacijenata. U slučaju da kirurški zahvat nije moguć, kemoterapija ili radioterapija su dodatne opcije. No i kod njih je visok rizik za pojavu akutne egzacerbacije. Najčešće se dijagnosticira slučajno tijekom praćenja progresije IPF-a HRCT pregledom. Rane maligne promjene često promaknu te zbog relativno kasnog otkrivanja, kurativne metode su rijetko moguće. Preporuča se godišnji screening s low-dose CTom kod pacijenata visokog rizika, uključujući one s komorbidnim emfizemom, pogotovo u pacijenata koji doživljavaju kliničko pogoršanje stanja unatoč stabilne plućne funkcije (5, 12).

2.4.8.3. Opstruktivna apneja (opstructive sleep apnea, OSA)

Nekoliko istraživanja su pokazala da je opsturktivna apneja u snu puno zastupljenija nego što se prije smatralo. Otprilike 58-88% pacijenata od kojih preko pola doživljava ozbiljnije simptome. Pod ozbiljnu apneju spadaju pacijenti koji doživljavaju preko petnaest epizoda po satu (12). Uočena je povezanost opstruktivne apneje s ishemičnom bolesti srca, koja sama po sebi često prati pacijente sa IPF-om. Unatoč visokoj učestalosti rijetko se uzima u obzir tijekom pregleda pacijenata. Opstruktivna apneja u snu je nedavno dobila na važnosti jer se pokazalo da smanjuje preživljavanje i povisuje sistolički tlak. Općenito, bolest se liječi nazalnim CPAP (eng. Continuous positive airway preassure), što pozitivno utječe na kvalitetu života pacijenta (14). Zasada nisu uočene negativne posljedice korištenja ove terapije. Jedina mana je što se pacijenti nerijetko ne pridržavaju uputa. Još nisu razvijene optimalne medote dijagnostike. Do sada se polisomnografija pokazala pouzdanom, a ostale tehnike, poput Epworthove skale pospanosti, nisu dostatne za točnu dijagnozu (12, 13).

2.4.8.4. Bolest koronarnih arterija

Bolest koronarnih arterija ili eng. Coronary artery disease (CAD) i IPF dijele faktore rizika, starost, muški spol i povijest pušenja. Prema američkim istraživanjima bolest se pojavljuje u 4-25% pacijenata s dijagnosticiranim IPF-om (15). Visoka stopa oboljenja se pokazala kod pacijenata na kojima se vršila kateterizacija srca u svrhu pripreme za transplantaciju srca. Prema jednoj američkoj studiji u koju su uključena 73 pacijenata podvrgnuta kateterizaciji, 68% je imalo potvrdnu dijagnozu CAD. Od tih 68% pacijenata u 18% je bio prisutan stupanj stenoze veći od 50%. IPF povisuje rizik nastanka bolesti, a šanse za razvoj CAD su tri puta veće kod pacijenata s IPF-om od normalne populacije. Nakon točnog dijagnosticiranja IPF-a, 7% pacijanata oboli od CAD. Istraživanja nisu skupila dovoljno podataka da opravdaju redovne pretrage pacijenata na CAD s obzirom da prisutstvo kalcifikata u koronarim arterijama tijekom rutinskog HRCT pregleda IPF služi kao dovoljno dobar prediktor bolesti (12).

2.4.8.5. Plućna hipertenzija

Povišen tlak u plućnoj cirkulaciji je čest komorbiditet, koji dodatno narušava pacijentovo stanje jačanjem dispneje i narušavanjem kvalitete života, pogotovo u kasnijem stadiju bolesti. Točnih pretpostavki o prevalenciji bolesti nema te brojke znatno variraju ovisno o pretragama.

Istraživanja na američkim arhivama zdravstvenog osiguranja su pokazala stopu od 3%, dok istraživanja koja su koristila transtorakalni ehokardiogram su pokazala stopu od 84%. Istraživanja u kojima se koristila kateterizacija desnog srca pokazuje stopu od 29-46%. Najčešće se ove pretrage rade prije transplantacije pluća, što znači da se radi o pacijentima koji su u kasnom stadiju bolesti. Ne postoji terapija za liječenje plućne hipertenzije kod pacijenata s IPF-om. Postojali su pokušaji korištenja vazodilatatora, ali su se pokazali neuspješnim u usporavanju bolesti. Znalo se događati da su čak povećali rizik od smrti kod nekih pacijenata (5, 12).

2.4.8.6. Gastroezofagijski refluks (GERB)

Jako čest komorbiditet, koji se pojavljuje u preko 80% pacijenata s IPF-om. To je znatno više nego u generalnoj populaciji. Smatra se da utječe na progresiju IPF-a i da ima udio u nastupu akutnih egzacerbacija. Smatra se da su glavni uzročnik komplikacija stalna mikrooštećenja koja nastaju udisanjem malih količina želučane kiseline. Stoga se preporuča farmakološko liječenje antacidima, antagonistima H2 receptora ili inhibitorima protonske pumpe. Utvrđeno je da pacijenati koji su primali terapiju za GERB imaju bolje preživljavanje i sporiji pad plućne funkcije od onih bez terapije (5, 12).

2.4.9. Akutna egzacerbacija

Definira se kao postepeno jačanje dispneje i pogoršanje plućne funkcije u periodu manjem od mjesec dana i to bez povezanosti s drugim bolestima, koje bi mogle uzrokovati slično stanje (poput infekcija, upala pluća, plućne embolije ili zatajenje srca). Dijagnosticira se pomoću promjena koje uzrokuje. Klinički pogoršava dispneju unutar par dana ili tjedana koja je često popraćena kašljem, visokom temperaturom i simptomima sličnim kao kod gripe (6, 7, 10). Fiziološki uzrokuje hipoksemiju te je nerijetko potrebna mehanička ventilacija. Uočene su zone difuznog alveolarnog oštećenja (DAD). Uzrok je nepoznat, ali neka istraživanja spominju staničnu apoptozu (6). Sposobnost pluća da izmjenjuje plinove znatno pada, a standardni kriteriji za detekciju je pojačanje hipoksemije za više od 10 mm Hg. HRCT presjeci pokazuju bilateralne ground-glass opacifikacije s mogućim zonama konsolidacije, trakcijske bronhiektazije i saćaste promjene koje su uobičajene kod uobičajene intersticijske pneumonije

(UIP). Zahvača otprilike 5-20% pacijenata sa IPF-om i to nešto češće muški spol. Značajno ugrožava život pacijenta, otprilike 60% pacijenata ne preživi šest mjeseci nakon nastupanja egzacerbacije. Liječenje se često vrši pomoću kortikosteroida, iako zasad nema kliničkih ispitivanja koja mogu potvrdit učinkovitost terapije. Nasumična klinička istraživanja koja su koristila antikoagulantnu i antifibrotičnu terapiju, pokazala su nešto niži mortalitet nego u pacijenata koji nisu primali terapiju. No ta istraživanja se ne smatraju potpuno pouzdanim zbog male skupine ispitanika (16,17).

Uzrok akutne egzacerbacije je nepoznat. Poznato je da se može pojaviti u bilo kojoj fazi bolesti. Kod nekih pacijenata je bila prvi znak oboljenja od IPF-a. Također je poznato da razina oštećenja ili očuvanosti plućnog parenhima ne utječe na šanse pojavljivanja napada. Točni faktori rizika nisu definirani, ali pacijenti na kojima se vršila neka vrsta operacije toraksa, bronhoalveolarna lavaža ili biopsija imali su češće epizode egzacerbacije od onih koji nisu. Valja napomenuti da je uočena veća stopa i u pacijenata koji pate od pneumonije, plućne embolije, pneumotoraksa ili srčanog zatajenja (10).

2.4.10. Dijagnostika

Dijagnosticiranje IPF- a je složen proces koji zahtjeva multidisciplinarni pristup za postizanje dobrih rezultata. Očekuje se suradnja obiteljskog liječnika, pulmologa, radiologa i patologa koji imaju iskustva s bolestima plućnog intersticija. Ponekad je potrebna i suradanju imunologa. Ovakav pristup dijagnostici daje visoku dijagnostičku pouzdanost te se preporuča u svim dosadašnjim smjernicama. Ako uspostavljanje multidisciplniranog tima nije moguće, pacijenta bi se trebalo uputiti onima koji imaju iskustva s intersticijkim bolestima pluća (10, 18).

Prema najnovijim smjernicama za postavljanje dijagnoze IPF, potrebno je ispuniti tri kriterija. Prvo, eliminacija svih poznatih uzroka intersticijske bolesti pluća (poput toksičnosti lijekova, izlaganje opasnim tvarima, autoimune bolesti, bolesti vezivnog tkiva). Drugi kriterij je UIP uzorak potvrđen HRCT u pacijenata koji nisu bili podvrgnuti biopsiji. Treća je potvrda HRCT nalaza iz bioptiranog uzorka. Multidisciplinarni pristup ima dodatnu prednost u slučaju ako se radiološki i patohistološki nalazi ne slažu. Eliminacija svih ostalih bolesti može biti dugotrajan proces, zahtjeva fizikalni pregled i detaljnu anamnezu. Tijekom pregleda potrebno je obratit pozornost na komorbiditete, lijekove koje pacijent koristi ili je koristio, izlaganje

tvarima poput azbesta koje mogu oštetiti parenhim pluća i obiteljsku povijest bolesti. Standardizirana procedura ne postoji iako su neke ustanove složile svoje vlastite. Dodatnu pažnju treba obratit na mogućnost hipersenzitivnog pneumonitisa zbog sličnosti simptoma s IPF (10, 18).

Klasične rengenke tehnike se izbjegavaju zbog svoje nespecifičnosti. U ranim fazama bolesti, pokazuju uredno stanje. Tek u kasnim fazama UIP-a, mogu se prepoznati retikularna zasjenjenja u bazalnim dijelovima pluća udružena s volumnom redukcijom plućnih krila. Iako loša za inicijalno otrkivanje IPF-a, klasična radiografija pomaže u praćenju dinamike bolesti i gubitka plućnog volumena u pacijenata čije se stanje prati (5, 10).

Prema smjernicama torakalnih društva svijeta, HRCT ima glavnu ulogu u detekciji UIP uzorka. Na slici se traže retikularna zasjenjenja i to često udružena s trakcijskim bronhiektazijama. Za postavljanje definitivne dijagnoze potrebno je prisutsvo *honeycombing* uzorka, odnosno uzorka saćastih pluća. Njega čine dobro ograničene cistične tvorbe, ispunjene zrakom, veličine od 3-10 milimetara, iako mogu biti i veće, čak do 25 mm. Distribucija uzorka je karakteristično u bazalnim i perifernim dijelovima pluća. HRCT tehnika pokazala se dovoljno učinkovitom i ako se uspije postavit dijagnoza sigurnog UIP uzorka, nema potrebe za biopsijom. Ako su zadovoljeni svi kriterij za UIP, osim *honeycombing* uzorka, onda se dijagnoza klasificira pod mogući / vjerovatni UIP. U tom slučaju multidisciplinarni tim odlučuje o daljnjem postupku i ev. potrebi za biopsijom. Pokazalo se da kod 79 od 84 pacijenata koji su bili klasificirani pod mogući UIP uzorak, nakon biopsije su imali potvrđeni siguran UIP uzorak. To govori u prilog preciznosti HRCT tehnike (5, 10, 18).

Siguran UIP uzorak	Vjerovatni UIP uzorak	Znakovi koji nisu u skladu s UIP uzorkom
-subpleuralna, bazalna predominacija -retikularna zasjenjenja -saćasta pluća s ili bez trakcijskih bronhiektazija -odsustvo znakova koji nisu u skladu s UIP uzorkom	-subpleuralna, bazalna predominacija -retikularna zasjenjenja -odsustvo znakova koji nisu u skladu s UIP uzorkom	- predominacija gornjih i srednjih plućnih polja -peribronhovaskularna distribucija -opsežna ground-glass zasjenjenja (>od retikularnih) -brojni bilateralni mikronoduli -multiple bilateralne ciste udaljene od zona saćastih pluća -difuzna mozaična atenuacija/air traping (u više od tri režnja) -konsolidacije

-Tablica 1. HRCT kriterij za dijagnostiku UIP uzorka



Slika 1. HRCT (aksijalni presjek): saćasti uzorak

Smjernice iz 2018. godine dodale su preporučeni protokol skeniranja. Preporuča se nekontrastna pretraga s volumetrijskom akvizicijom, čiji parametri moraju biti: sub-milimetarska kolimacija, najkraće moguće vrijeme rotacije, najviši mogući pitch, napon cijevi modificirani prema veličini pacijenta i uključivanje dostupnih tehnika za smanjenje nepotrebne radijacije. Koristeći ove parametre moguće je obuhvatit cijeli plućni volumen što omogućuje stvaranje multiplanarnih rekonstrukcija. To povisuje potencijal post-processing metoda. Dodatne preporuke tiču se rekonstrukcije slike. Preporuča se rekonstrukcija tankih slojeva manje od ili jednako 1,5 milimetara koristeći iterativne algoritme rekonstrukcije uz algoritme visoke prostorne frekvencije (18).

Potrebno je vidjeti heterogene zone fibroze koje se izmjenjuju sa zonama honeycomb uzorka i zdravog tkiva. Histopatološke promjene najviše zahvaćaju subpleuralni i paraseptalni

parenhim. Upalni proces je uglavnom blag s povremenim intersticijskim infiltratom limfocita i plazma stanica. Područja zahvaćena honeycombing uzorkom fibroze sastavljena su od cističnih prostora omeđenih fibroznim tkivom, koji je nerijetko obložen bronhalnim epitelom. Ti cistični prostori mogu sadržavati sluz i upalni infiltrat. Ponekad biopsija može pokazati uzorak fibroze koji ne odgovara kriterijima za UIP uzorak. Takav nalaz se svrstava u kategoriju neklasificiranih fibroza, ako se ne pronađu dokazi za neko drugo oboljenje koje bi moglo uzrokovati takve promjene tkiva. Moguća druga oboljenja su hiperosjetljivi pneumonitis, bolesti vezivnog tkiva ili sarkoidoza. [raghu, fibrosis, nakamura,ley, barrat]

2.4.11. Liječenje IPF

Trenutno jedini način da se osoba izliječi od IPF je transplantacija pluća. Razlog tome je to što su fibrotične promjene plućnog parenhima ireverzbilne i ne postoje lijekovi koji ih mogu izliječiti. U zadnjih dvadesetak godina, provedena su brojna istraživanja i pokušaji izrade efektivne antifibrozne terapije, ali se ni jedna nije pokazala učinkovitom. Neke su čak i pogoršale stanje pacijenta. Do nedavno, u terapiji su se koristile velike doze kortikosteroida i imunosupresiva (poput azathioprina). Kod nekih pacijenata je došlo do poboljšanja, ali oni su u manjini. Generalno, nije se pokazala učinkovitom (19, 20). Jedno retrospektivno istraživanje provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu je tretiralo 143 od 220 pacijenata s različitim dozama protuupalnih lijekova raznolikog trajanja terapije, njih 127 su bili detaljno praćeni, a 78 povremeno. Subjektivno poboljšanje je bilo u 57% pacijenata, ali objektivno poboljšanje je uočeno u samo 14% njih. U tih 14% pacijenata koji su imali pozitivne promjene, velika većina je bila sa slabijom dispnejom. Biopsija je pokazala slabe fibrozne promjene i bili su mlađi od preostalih ispitanika, stoga se smatra da su imali neku drugu intersticijsku bolest pluća. Tek nedavno su razvijena dva lijeka koja su uspješno usporila progresiju bolesti. To su nintedanib, koji je inhibitor tirozin kinaze i pirfenidon čiji točni mehanizmi nisu potpuno poznati. On ima antifibrotično i antiupalno djelovanje (19).

2.4.11.1. Transplantacija pluća

Trenutno jedini način kojim se može izliječit IPF i jedini način produljenja života u slučaju naprednog stadija je transplatacija pluća. Petogodišnje preživljavanje kod pacijenata

koji su imali transplantaciju pluća je 50-56%. Problem s ovim modalitetom liječenja je što mnogi pacijenti ne zadovoljavaju kriterije te imaju previše kontraindikacija. Apsolutne kontraindikacije su: starost iznad 65 godina, neoplazma unatrag pet godina, uremija, ciroza jetre, zatajenje srca te tuberkuloza. Ako pacijent zadovolji kriterije preporuča ga se što prije poslati na obradu za transplantaciju i sam zahvat zbog nepredvidive prirode IPF-a (6, 10).

Američko istraživanje iz 2009. godine o preživljenju poslije transplantacije, pokazalo je sljedeće rezultate. Od 33 252 pacijenata koji su čekali transplantaciju pluća tijekom trajanja istraživanja, 55,1% ili 18 333 njih je obavilo transplantaciju pluća. Od tih 18 333, njih 18,6% ili 3 411 je imalo dijagnosticirani IPF. 64,5% imalo je transplantirano jedno pluće, a ostalih 35,5% je obavilo bilateralnu transplantaciju. Pet godina nakon transplantacije, 41,7-46,2% pacijenata je bilo živo. Jednogodišnje preživljavanje je 76% pacijenata. Pacijenti koji su radili bilateralnu transplantaciju su imali niži mortalitet. Najveći utjecaj na preživljvanje su imali pacijentova dob. Najveći uzrok smrti u obje grupe pacijenata, bila je infekcija i to u 24% bolesnika u skupini gdje je transplantirano jedno pluće i u 22% u skupini bolesnika s bilateralnom transplantacijom. Pacijenti kod kojih je transplantirano samo jedno pluće, imali su nešto veću šansu za odbijanja transplantata i znatno višu stopu razvijanja karcinoma. Njih 12% je razvilo karcinom pluća poslije transplantacije, dok u skupini bilateralne transplantacije samo njih 4%. Unatoč tim saznanjima preporuča se transplantacija jednog pluća radi boljeg iskorištavanja dostupnih organa (21).

2.4.11.2. Farmakološko liječenje

Ne postoji terapija koja može izliječit promjene koje kod IPF-a nastaju na plućima. Stoga se lijekovi koji su trenutno na raspolaganju koriste u svrhu usporavanja progresije bolesti. Tijekom godina isprobano je nekoliko različitih terapija koje su se mijenjale sukladno sa saznanjima o mehanizmima bolesti. Kortikosteroidi i imunosupresivi su bili terapija koja se najčešće koristila i koja nije bila učinkovita (6, 24). Nedavno su otkrivena dva lijeka koja su uspjela usporiti tijek bolesti i to pirfenidon te nintedanib. Uspješno održavaju forsirani vitalni kapacitet koji se ujedno koristi kao mjerilo progresije bolesti i učinkovitosti terapije (20).

2.4.11.2.1. Pirfenidon

Točan mehanizam djelovanja pirfenidona još nije potpuno poznat. Testovima i istraživanjima pokazano je da djeluje protiv fibroznih procesa, protuupalno i antioksidativno i to na način da sprečava djelovanje fibroblasta i inhibira citokine i upalne stanice koje pomažu u fibrozi (22, 24). Istraživanje pod nazivom ASCEND (Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Iiopathic Pulmonary Fibrosis) dalo je najbolje rezultate. Uzeto je 555 pacijenata od kojih je 278 dobilo pirfenidon, a druga skupina od 277 placebo. Nakon 52 tjedna izvršeno je testiranje pacijenata na progresiju bolesti. Prva skupina koja je primala terapiju pirfenidona, imala je pad FVC od 164 mL dok placebo skupina pad od 280 mL. Nadalje, terapija s pirfenidon smanjila je broj pacijenata s padom FVC većim od 10% i povećala broj pacijenata kod kojih nije bilo promjena FVC-a. Uočen je pad mortaliteta prouzrokovan IPF-om i od drugih uzroka u razdoblju od 52 tjedna. Nuspojave terapije su bile slabe do srednje ozbiljne i to uglavnom: mučnina, dispepsija, vrtoglavica, insomnija, mućnina, osipi i fotosenzitivni osipi (20).

2.4.11.2.2. Nintedanib

Oralno apliciran inhibitor tirozin kinaze. Originalna namjena lijeka je bila za liječenje karcinoma. Učinak se vrši na receptorima za endotelni faktor rasta, receptorima za rast fibroblasta i na receptorima za trombocitni faktor rasta. Pokazalo se da se njihovom inhibicijom usporavaju procesi koji uzrokuju progresiju IPF-a (20, 24). Učinkovitost nintedaniba je ispitivana u dva identična, nasumična, duplo slijepa, placebo kontrolirana i multinacionalna istraživanja u trajanju od 52 tjedna INPULSIS 1 i 2. Sveukupno 1 066 pacijenata je sudjelovalo u istraživanju. Kriterij za uključivanje u studiju su bili starost iznad 40 godina, dijagnosticiran IPF unutar 5 godina, FVC iznat 50% i obavljen HRCT pregled unutar zadnjih 12 mjeseci. U skupini koja je primala nintedanib pad FVC je bio 114,7 ml, dok je u placebo skupini pad FVC iznosio 239,9 ml u INPULSIS 1. U studiji INPULSIS 2 pad FVC kod bolesnika na nintedanibu bio je 113, 6 ml, a u placebo skupini od 207,3ml. Vrijeme do prve akutne egzacerbacije bilo je produljeno, a mortalitet u nintedanib skupini je bio 5,5% naspram 7,8% u placebo skupini. Nisu uočene značajne nuspojave, uglavnom se radilo o mučnini, proljevu i povraćanju srednjeg do blagog stupnja (20).

2.4.11.3. Nefarmakološko liječenje

Pacijentima se preporuča plućna rehabilitacija te program vježbi dizajniranih da pomognu ljudima s kroničnim bolestima pluća. To uključuje aerobne vježbe, vježbe snage, nutricionističke savjete i psihološku potporu. Cilj je olakšati svakodnevno funkcioniranje pacijenta. Program se pokazao učinkovit u ublažavanju simptoma bolesti i povećanju te održavanju kvalitete života. Ne utječe na pulmonarnu funkciju i ne mijenja stope mortaliteta i pada plućne funkcije, ali nakon dulje terapije (u trajanju od 4 do 12 tjedana) kvaliteta života je bolja i to sa slabijim simptomima nego u pacijenata koji nisu vršili plućnu rehabilitaciju. Najbolji učinak je uočen kod pacijenata s lošijom plućnom funkcijom (10, 24).

Pokraj plućne rehabilitacije pacijentima se često ordinira oksigenoterapija. IPF uzrokuje hipoksemiju koja postaje izraženija kako bolest napreduje. Započinje u naporu i počinje se javljati u mirovanju. Zbog održavanja kvalitete života preporuča se korištenje oksigenoterapije (čak i u počenim fazama gdje se hipoksemija javlja još u naporu putem kućnog koncentratora kisika) (24).

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog rada su sljedeći:

1. Utvrditi incidenciju uobičajene intersticijske pneumonije među bolesnicima koji su bili podvrgnuti HRCT-u na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak, Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

2. Utvrditi incidencija idiopatske plućne fibroze među bolesnicima kod kojih se HRCT-om na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak, Kliničkog bolničkog centra Rijeka, dijagnosticirala uobičajena intersticijska pneumonija (UIP uzorak).

3. Utvrditi broj bolesnika koji su nakon dijagnoze idiopatske plućne fibroze od strane multidisciplinarnog tima za intersticijjske bolesti pluća na terapiji ili u obradi.

4. ISPITANICI I METODE

Retrospektivna analiza pacijenata koji su pristupili HRCT pretrazi toraksa na Zavodu za radiologiju KBC –a Rijeka, u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 1. listopada 2019. Podaci su prikupljeni pretraživanjem bolničkog sustava ISSA, točnije pretraga CT toraksa, HRCT toraksa s ključnom riječi „UIP“.

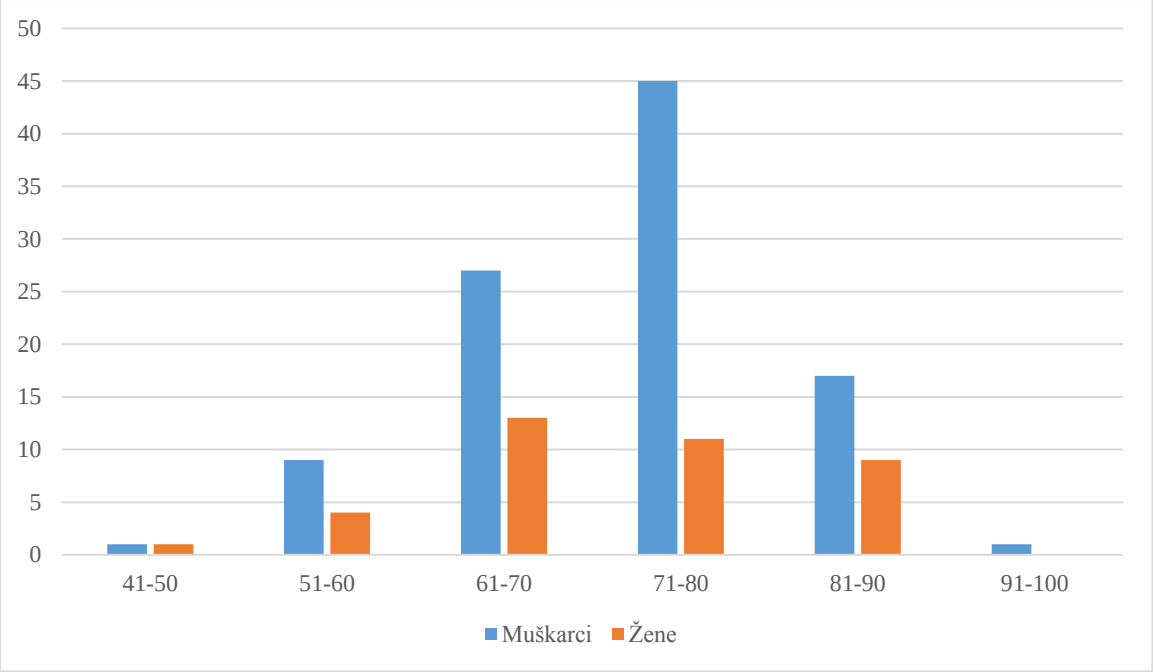
138 pacijenata kod kojih je utvrđen UIP uzorak su tada bili dodatno pregledani u sustavu IBIS radi uvida u konačnu dijagnozu utvrđenu radom multidisciplinarnog tima za intersticijske bolesti. Na taj način izdvojeni su bolesnici s konačnom dijagnozom IPF-a te oni koji su po utvrđivanju dijagnoze IPF-a na terapiji nintedanibom ili pirfenidonom.

Statistička obrada dobivenih podataka uključivala je određivanje incidencije UIP-a među bolesnicima različitog spola i dobi, incidenciju IPF-a među bolesnicima s dijagnosticiranim UIP uzorkom, potom incidenciju IPF-a među našim ispitanicima u bolesnika muškog, odnosno ženskog spola, kao i frekvenciju IPF-a s obzirom na dob bolesnika.

Utvrđena je i incidencija bolesnika s dijagnozom IPF-a, koji su na antifibrotičnoj terapiji nintedanibom ili pirfenidonom.

5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

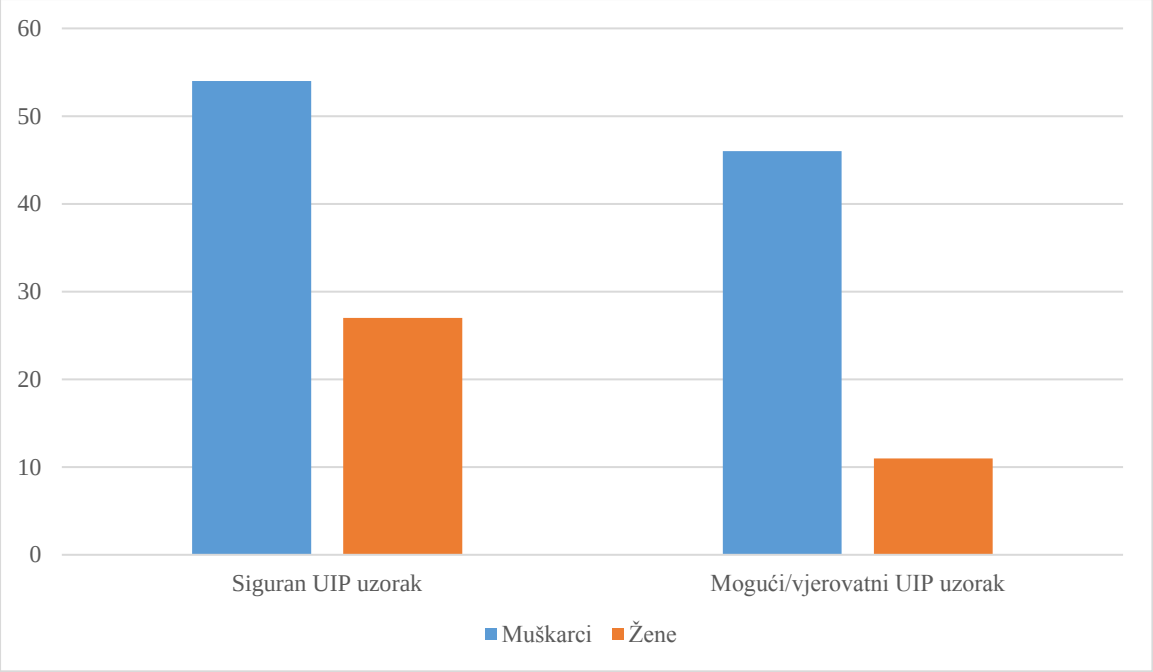
Istraživanje je obuhvatilo 138 pacijenata, od toga 38 žena (28%) i 100 muškaraca (72%), kod kojih je HRCT-om na Zavodu za radiologiju KBC-a Rijeka, u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 1. listopada 2019. godine, utvrđena dijagnoza UIP-a (uključivši sigurni i mogući/vjerovatni UIP). Obuhvaćena skupina pacijenata je srednje i starije životne dobi, najmlađi pacijent imao je 40, a najstariji 91 godinu starosti. Temeljem tih saznanja, pacijenti su podijeljeni u pet dobnih razreda. Prvi razred se odnosi na pacijente od 41-50 godina starosti; u kojem se nalaze dva pacijenta, jedan muškarac i jedna žena. U drugom razredu, u kojeg su uvršteni pacijenti od 51-60 godina starosti, bilo je sveukupno 13 pacijenata i to 9 muškarca i 4 žene. U trećem razredu, koji podrazumijeva dob od 61-70 godina starosti bilo je 40 pacijenata, od toga 27 muškaraca i 13 žena (ujedno je to drugi po veličini razred). Sljedeći razred čine bolesnici od 71-80 godina starosti i to s 56 pacijenta, od toga 45 muškaraca i 11 žena. Ujedno je to najveći dobni razred koji čini 41% od ukupnog broja pacijenata s dijagnosticiranim UIP uzorkom. Peti razred, koji uključuje bolesnike u dobi od 81 do 90 godina godina sadržavao je 26 pacijenata, od kojih su 17 muškog, a 9 ženskog spola. I zadnji, šesti razred, koji uključuje pacijente od 91-100 godina starosti, ujedno je i najmanji razred sa jednim muškarcem.



Graf 1. Raspodjela bolesnika kod kojih je na Kliničkom zavodu za radiologiju Rijeka, u razdoblju od 2015. do 2019. godine, utvrđena dijagnoza UIP-a, uključivši sigurni i mogući/vjerojatni UIP.

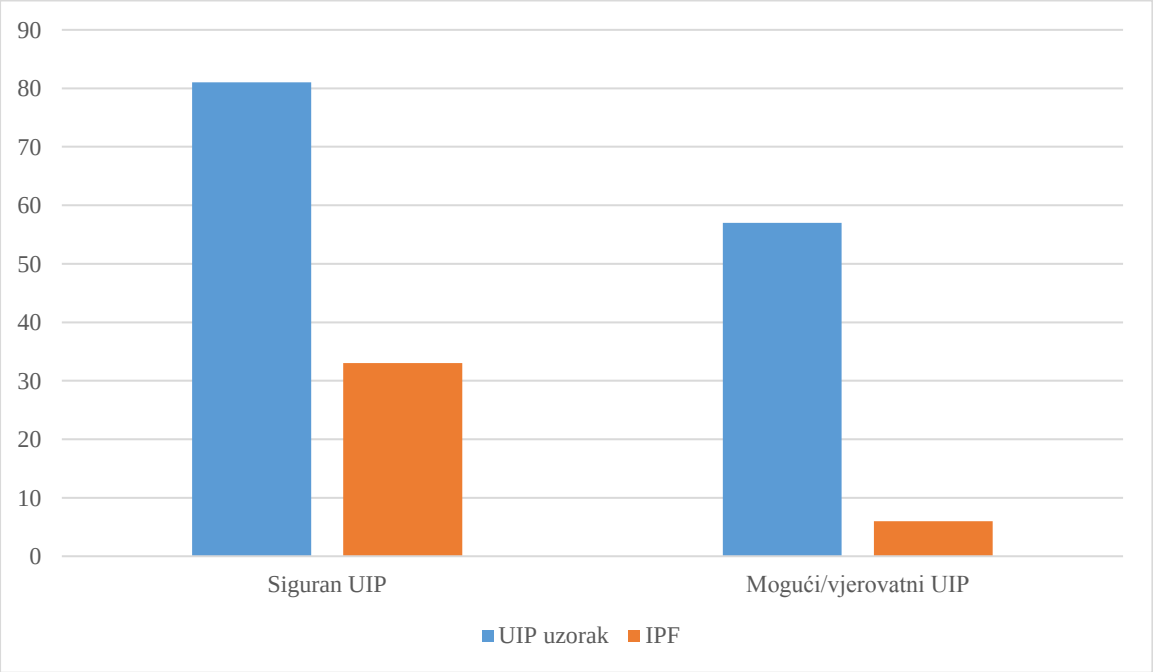
Kod nekih pacijenata tijekom postavljanja UIP dijagnoze korištene su stare smjernice u kojima se koristi mogući UIP uzorak. Prema novim smjernicama, dijagnoza mogućeg UIP zamjenjena je dijagnozom vjerovatnog UIP uzorka.

Od obrađenih 138 pacijenata, siguran UIP uzorak dijagnosticiran je kod 81 pacijenta, to jest u 59% pacijenata. Od sveukupnog broja pacijenata sa sigurnim UIP uzorkom, 54 ili 67% skupine je bilo muškaraca, a 27 ili 33 % žena. Kod 57 ili 41 % pacijenata HRCT-om je utvrđen mogući / vjerojatni UIP uzorak. U skupini bolesnika sa mogućim/vjerojatnim UIP uzorkom zastupljenost pacijenata muškog spola je bila 46 ili 81%, a pacijenata ženskog spola 11 žena ili 19%. Pacijenti s neodređenim uzorkom za UIP nisu bili obuhvaćeni u istraživanju.



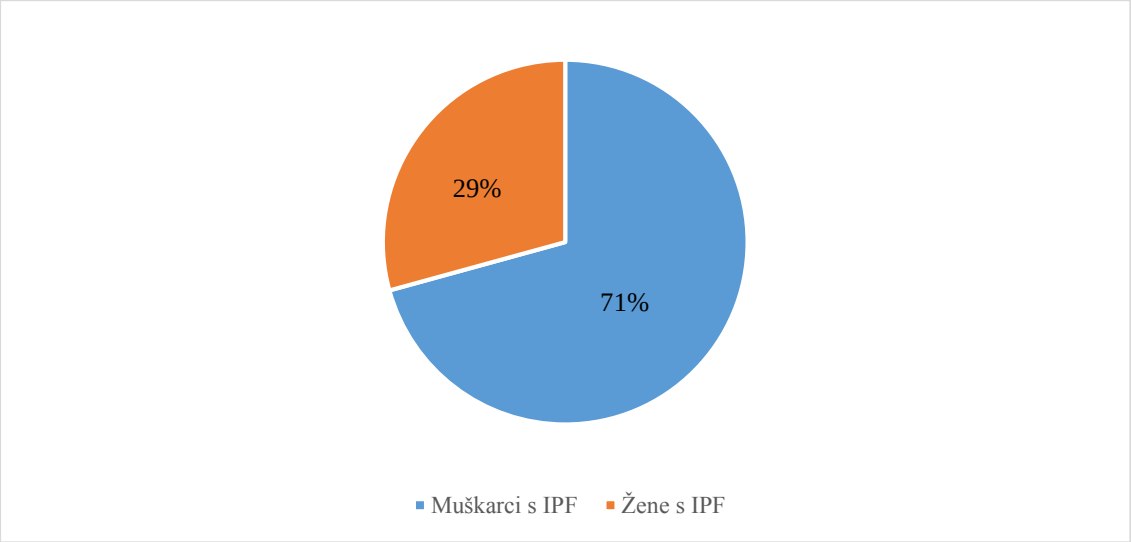
Graf 2. Raspodjela bolesnika kod kojih je HRCT-om utvrđen jedna od dijagnostičkih kategorija (sigurni UIP; mogući/vjerojatni UIP)

Od sveukupno 138 bolesnika s UIP uzorkom i mogućim/vjerojatnim UIP uzorkom multidisciplinarni tim za intersticijske bolesti je dodatnom, sveobuhvatnom obradom dijagnosticirao IPF kod 39 bolesnika, odnosno u 28 % slučajeva. U grupi od 81 bolesnika kod kojih je HRCT-om utvrđen sigurni UIP uzorak bilo je 33 ili 41 % bolesnika s dijagnosticiranim IPF-om . Preostalih 6 ili 10 % bolesnika kod kojih je dijagnosticiran IPF pripadalo je grupi od 57 bolesnika kod kojih je HRCT-om utvrđen mogući/vjerojatni UIP uzorak.



Graf 3. Incidencija IPF-a kod bolesnika kod kojih je HRCT-om utvrđena siguran UIP uzorak i kod onih kojima je utvrđen mogući/vjerojatan UIP uzorak.

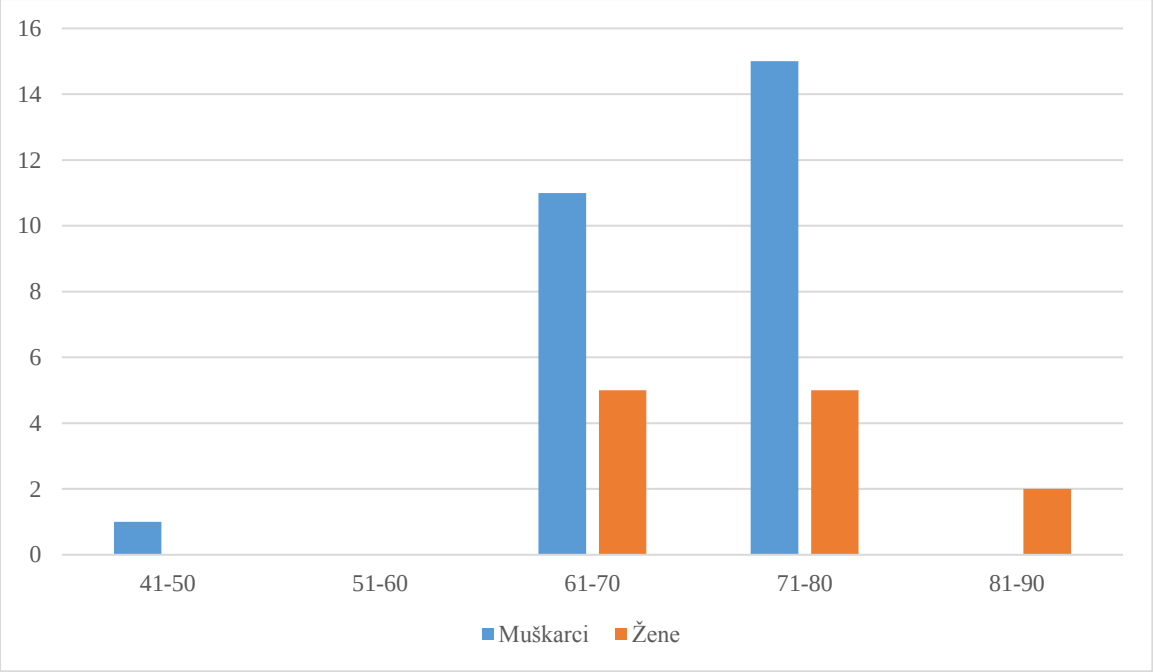
U grupi bolesnika sa dijagnosticiranim IPF-om dominiraju muškarci, kojih je bilo 26 ili 67 %, dok je žena bilo upola manje, 13 ili 33%.



Graf 4. Bolesnici s dijagnosticiranim IPF-om razdijeljeni po spolu

Bolesnici kod kojih je multidisciplinarni tim za intersticijske bolesti pluća dijagnosticirao idiopatsku plućnu fibrozu s obzirom na životnu dob, razdijeljeni su u sljedeće dobne razrede; 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90 godina starosti. Najmlađi pacijenti iz skupine pacijenata s IPF imao je 49, a najstariji 86 godina. U prvom razredu koji obuhvaća životnu dob od 41 do 50 godina starosti bio je jedan pacijent ili 3 %. U dobnom razredu od 51 do 60 godine nije bilo niti jednog pacijenta. U dobi od 61 do 70 godine života bilo je 16 pacijenata ili 41 %. Najveći broj pacijenata s IPF-om bio je u dobnom razredu od 61 do70 godina, njih 20 ili 51 %. U dobnom razredu od 81 do 90 godina bilo je samo dvoje ili 5% pacijenata.

U svim dobnim razredima je bilo više bolesnika muškog spola, osim u dobnom razredu od 81 do 90 godina gdje su bile samo dvije žene s IPF-om. U najmlađem dobnom razredu bio je jedan pacijente muškog spola, u dobnom razredu od 61 do 70 bilo ih je 11, a u onom od 71 do 80 godina 15.



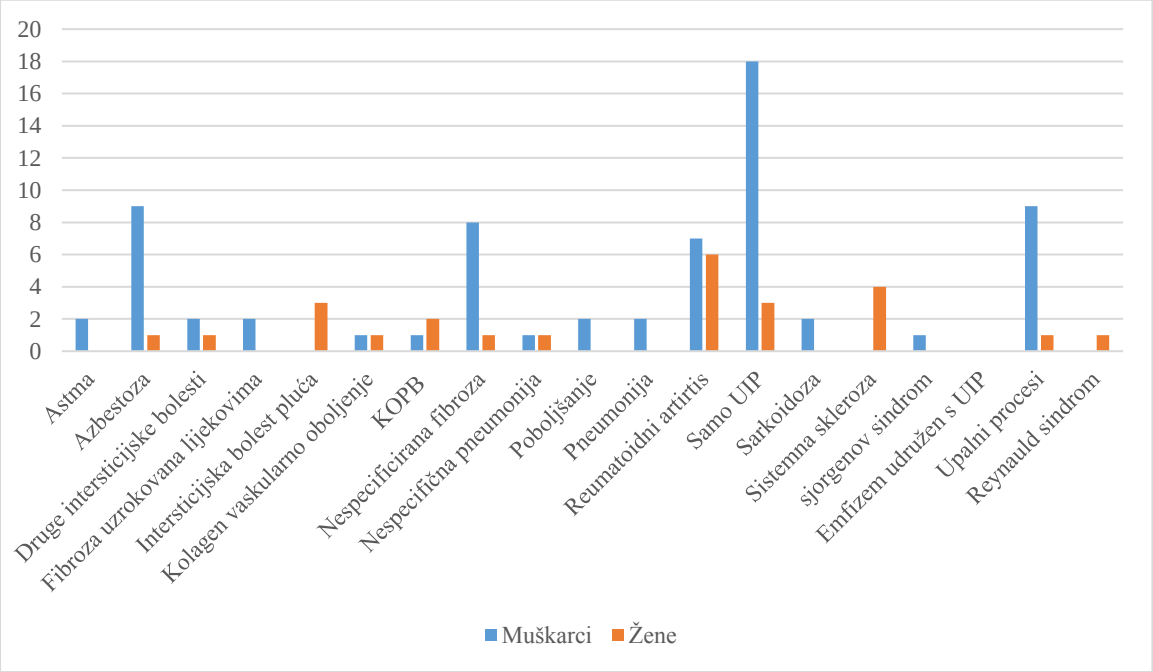
Graf 5. Bolesnici s dijagnosticiranim IPF-om razdijeljeni po dobnim skupinama i po spolu

Za vrijeme izrade ovog rada sveukupno 19 (49%) bolesnika s dijagnosticiranim IPF-om je na antifibrotičnoj terapiji, od toga 9 bolesnika na terapiji pirfenidonom, a preostalih 10 na terapiji nintedanibom. Od pacijenata koji su na terapiji pirfenidonom dvoje bolesnika je ženskog spola, a sedmero muškog, a od pacijenata koji su na terapiji nintedanibom jedna je bolesnica, a preostalih devet bolesnika je muškog spola. Jedan bolesnik je preminuo prije uvođenja terapije. Troje bolesnika je u razmatranju za terapiju. Devet bolesnika s dijagnosticiranim IPF-om trenutno ne zadovoljavaju kriterije za uvođenje terapije, propisane od strane Hrvatskog zavoda za zdrastveno osiguranje, prvenstveno pad FVK ispod 70%, a za preostale nema konkretnih zaključaka u IBIS-u.

Ostale bolesti, dijagnosticirane kod pacijenata kod kojih je HRCT-om dijagnosticiran siguran UIP i mogući/vjerojatni UIP su bile: astma, azbestoza, druga intersticijska plućna bolest, fibroza uzrokovana lijekovima, intersticijska bolest pluća, kolagen-vaskularno oboljenje, KOPB, nespecificirana fibroza, nespecificirana intersticijska bolest, nespecifična pneumonija, pneumonija i pneumonija uz emfizem, Raynauldov sindrom, reumatoidni artritis, samo UIP, sistemna skleroza, Sjorgrenov sindrom, UIP udružen s efmizemom i upalni procesi.

Astma je dijagnosticirana u dva pacijenta. Od toga su oboje muškarci. Azbestoza se pokazala kao učestalija bolest i to kod 10 pacijenata među kojima je jedna žena. Tri pacijenta su imali dijagnozu druge specificirane intersticijske plućne bolesti. Ta dijagnoza je utvrđena

kod dva muškarca i jedne žene. Fibroza, uzrokovana lijekovima dijagnosticirana je kod dva muškarca, a posljedica je nuspojava amiodarona. Nadalje, tri pacijentice su imale dijagnozu intersticijske bolesti pluća bez dodatnog opisa. Nespecifično kolagen vaskularno oboljenje pronađeno je kod jednog muškarca i jedne žene. Uočena su tri slučaja KOPB i to kod dvije žene i jednog muškarca. Nespecificirana fibroza je još jedna veća skupina sa 9 pacijenata, od kojih jedan ima emfizem kao komorbiditet. Navedenu skupinu čini osam muškaraca i jedna žena. Od nespecifičnih oboljenja još je i nespecifična pneumonija s dva pacijenta, jednim muškarcem i jednom ženom. Uočen je jedan slučaj nespecificirane intersticijske bolesti kod jednog muškarca. Dva muškarca imaju samo pneumoniju uz UIP, od kojih jedan ima udružen emfizem. Druga po veličini skupina, s 13 pacijenata, je ona s oboljelima od reumatskog artritisa, a sadrži 6 žena i 7 muškaraca. Najveću skupinu čini 21 pacijent. Dijagnosticiran im je samo UIP, a sadrži 18 muškaraca i 3 žene. Preostale bolesti su sarkoidoza koju imaju dva muškarca; sistemna skleroza dijagnosticirana kod četiri žene; pet muškaraca sa UIP-om udruženim s emfizemom i 10 pacijenata s upalnom etiologijom. Kod dvije pacijentice dijagnosticiran je Sjorgrenov sindrom i Raynauldov sindrom kod dvije pacijentice. Jedan pacijent je preminuo prije uspostavljanja dijagnoze.



Graf 6. Bolesnici kod kojih je HRCT-om dijagnosticiran UIP ili mogući/vjerojatni UIP razdjeljeni prema dijagnozma koje su utvrđene dodatnom obradom.

6. RASPRAVA

Istraživanje se baziralo na pacijente kod kojih je HRCT-om u razdoblju od 1. sječnja 2015. do 1. listopada 2019 g. utvrđen UIP uzorak, siguran ili vjerojatan. U studiju je uključeno 138 bolesnika.

Među našim ispitanicima jače zastupljen je bio siguran UIP uzorak koji je utvrđen kod 59% pacijenata. Ostalih 41% pacijenata su imali mogući/vjerojatni UIP uzorak.

Potvrđena je muška predominacija i to među bolesnicima s dijagnosticiranim UIP-om, kao i kod onih s konačnom dijagnozom IPF-a. Naime, od ukupno 138 bolesnika s HRCT-om utvrđenim UIP-uzorkom muškarci su činili dvije trećine oboljelih, to jest 72% . U skupini od 39 bolesnika kod kojih je nakon sveobuhvatne obrade multidisciplinarni tim za intersticij donio konačnu dijagnozu idiopatske plućne fibroze 66 % je bilo muškaraca. Omjer oboljelih muškaraca i žena od IPF-a prema internacionalnim svjetskim epidemiološkim podacima iznosi oko 1,5 do 1,7 oboljelih muškaraca na jednu oboljelu ženu (6). U našem istraživanju prevalencija muškaraca je nešto veća, naime omjer muškaraca i žena oboljelih od IPF-a u ovoj studiji je 2:1, to jest dva oboljela muškarca na jednu ženu.

Razdioba naših bolesnika s utvrđenom idiopatskom fibrozom pluća po dobnim razredima potvrdila je da većina pacijenata pripada starijoj životnoj dobi. Naime, od sveukupnog broja oboljelih od IPF, kod kojih je najmlađem bolesniku bilo 49, a najstarijem 86 godina, daleko

najveći broj bolesnika je bio u dobnom razredu od 61 do 80 godina, njih sveukupno 92 %. Registri iz ostatka svijeta pokazuju slične dokaze. INSIGHTS-IPF registar bilježi prosječnu starost oboljelih kao 68.7 +- 9.4 godine na skupini od 502 pacijenata. Slične brojke pokazuju Kanadski CARE-PF i Australski IPF registar sa 70.9 +- 8.5 godina starosti. Jako slična starost pacijenata uočena je u Češkom istraživanju, a ono je obuhvatilo pacijente od 50-82 godine starosti sa medijanom od 67 godina (25).

Od svih bolesti koje se prezentiraju UIP uzorkom u našoj studiji je bila najzastupljenija idioptaska plućna fibroza, koja je utvrđena u 28 % bolesnika. Preostale bolesti koje se mogu prezentirati UIP uzorkom, kao primjerice azbestoza, kolagen-vaskularne bolesti, bolesti inducirane lijekovima su među našim bolesnicima bile zastupljene u manjoj mjeri. Azbestoza je dijagnosticirana u 7% bolesnika, kolagen-vaskularne bolesti, uključivši reumatski artritis kao najzastupljeniji (9%) dijagnosticirane su u sveukupno 19 ili 14 % bolesnika naše studije. Bolest inducirana lijekovima i to Amiodaronom dijagnosticirana je u samo dva bolesnika ili 1%. U preostalih 50 % bolesnika dijagnosticiran je čitav dijapazon bolesti od kojih se većina ne može dovesti u vezu s HRCT nalazom UIP-a pa su ti bolesnici predviđeni za praćenje. U nama dostupnoj literaturi naišli smo na istraživanje o bolestima intersticija provedeno u Aziji gdje je također među bolesnicima s utvrđenim UIP uzorokom bilo najviše onih s idiopatskom plućnom fibrozom, njih 64 % (26), što je više od dvostruko veća prevalencija IPF-a u odnosu na našu studiju. Druga najzastupljenija dijagnoza u njihovoj studiji, kao i u našoj bio je reumatski artritis. Ostala učestala oboljenja kod njih su bila azbestoza i upale.

Jedan od ciljeva istraživanja, bilo je utvrditi status pacijenata s IPF-om. Nakon obrade, uočeno je da je polovina pacijenata s dijagnosticiranim IPF-om za vrijeme ovog istraživanja na terapiji. Točnije 19 pacijenata ili 49% primaju terapiju. Troje bolesnika je u razmatranju za terapiju. Devet bolesnika s dijagnosticiranim IPF-om trenutno ne zadovoljavaju kriterije za uvođenje terapije, propisane od strane Hrvatskog zavoda za zdrastveno osiguranje, a to je prvenstveno pad FVK ispod 80%. Navedeni kriterij je neprihvatljiv i davno napušten od većine Europskih zemalja, budući da se radi o nepredvidivoj, progredirajućoj bolesti koja vrlo brzo dovodi do trajne respiratorne insuficijencije. Stoga je bitno je usporiti napredovanje bolesti u fazi kad su plućne funkcije još očuvane i kad bolesnik još nije respiratorni invalid. Stoga je od posebne važnosti rano otkrivanje IPF i rani početak liječenja.

Jedan bolesnik je preminuo prije uvođenja terapije, a za preostale nema konkretnih zaključaka u IBIS-u.

7. ZAKLJUČAK

- U razdoblju od 1. siječna 2015. do 1. listopada 2019. godine ustanovljena je dijagnoza sigurnog ili mogućeg/vjerovatnog UIP uzorka kod 138 pacijenata.
- Od 138 pacijenata koji su imali dijagnosticiran UIP 72% je bilo muškaraca, 28% žena.
- U grupi bolesnika s utvrđenim UIP-om (sigurnim i mogućim/vjerojatnim) najviše pacijenata (41 %) je pripadalo dobnom razredu od 71-80 godina starosti.
- Multidisciplinarni tim za bolesti plućnog intersticija temeljem HRCT nalaza i sveobuhvatne kliničke obrade dijagnosticirao je IPF u 28% bolesnika s UIP uzorkom.
- Među bolesnicima s UIP uzorkom (sigurnim i mogućim/vjerojatnim) najzastupljenija dijagnoza je bila IPF (28%), a druga dijagnoza po broju bolesnika bila je reumatski artritis (9%).
- Među bolesnicima s dijagnosticiranim IPF-om brojniji su pacijenti muškog spola, kojih je bilo 66%. Omjer oboljelih prema spolu je 2:1 to jest dva oboljela muškarca na jednu oboljelu ženu .
- Najmlađi pacijent s dijagnosticiranim IPF imao je 49 godina a najstariji 86 godina.
- Daleko najviše bolesnika s dijagnosticiranim IPF-om pripada dobnom razredu od 61 do 80 godina, njih 92 %.
- Od 39 pacijenata s dijagnosticiranim IPF 49% to jest 19 bolesnika je za vrijeme pisanja rada na antifibrotičkoj terapiji.

8. LITERATURA

1. Gerhard Aumuller, Gabriela Aust, Jurgen Engele, Joachim Kirsch, Giovanni Maio, Artur Mayerhofer, Siegfried Mense, Dieter Reissig, Jurgen Salvetter, Wolfgang Schmidt, Frank Schmitz, Erik Schulte, Katharina Spanel-Borowski, Gunther Wennemuth, Werner Wolff, Laurenz J. Wurzinger, Hans-Gerhard Zilch, Anatomija, Duale Reihe 3., prerađeno izdanje. Zagreb : Medicinska naklada, 2018.
2. Bajek S., Bobinac D., Jerković R., Malnar D., Marić, Sustavna anatomija čovjeka Rijeka: Digital point tiskara d.o.o., 2007. 155-159
3. Stranding S. Gray´s Anatomy, četrdeset i prvo izdanje. London: Elsevier, 2016. 956-965, 1024
4. Križan Z., Kompendij anatomije čovjeka III. Dio, Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke. Zagreb: Školska knjiga, 1997. 29-38
5. Yutaro Nakamura and Takafumi Suda. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Clinical Manifestations. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015; 9(Suppl 1): 163–171. Published online 2016 Sep 6. doi: 10.4137/CCRPM.S39897. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013866/?report=classic
6. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2011 Dec 3;378(9807):1949-61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4. Epub 2011 Jun 28. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21719092

7. Brett Ley, Harold R. Collard, and Talmadge E. King, Jr. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Feb 15;183(4):431-40. doi: 10.1164/rccm.201006-0894CI. Epub 2010 Oct 8. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20935110
8. Paul J. Wolters, Harold R. Collard, and Kirk D. Jones. Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Annu Rev Pathol. Author manuscript; available in PMC 2015 Jan 1. Published online 2013 Sep 13. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104706.
9. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. Eur Respir J. 2015 Sep;46(3):795-806. doi: 10.1183/09031936.00185114. Epub 2015 May 14. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25976683
10. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schünemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and managment. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Mar 15;183(6):788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.
11. Barratt SL, Creamer A, Hayton C, Chaudhuri N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. J Clin Med. 2018 Aug 6;7(8). pii: E201. doi: 10.3390/jcm7080201.
12. Oldham JM, Collard HR. Comorbid Conditions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Recognition and Managment. Front Med (Lausanne). 2017 Aug 2;4:123. doi: 10.3389/fmed.2017.00123. eCollection 2017.
13. Lisa H. Lancaster, MD, FCCP, Wendi R. Mason, MSN, ACNP-BC, James A. Parnell, BS, Todd W. Rice, MD, FCCP, James E. Loyd, MD, FCCP, Aaron P. Milstone, MD, FCCP, Harold R. Collard, MD, FCCP, and Beth A. Malow, MD. Obstructive Sleep Apnea Is Common in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest. 2009 Sep; 136(3): 772–778. Published online 2009 Jun 30. doi: 10.1378/chest.08-2776
14. http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/apneja-u-snu/opstruktivna-apneja
15. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, Burton N, Barnett SD. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic

pulmonary fibrosis. Respir Med. 2010 Jul;104(7):1035-41. doi: 10.1016/j.rmed.2010.02.008. Epub 2010 Mar 2.

16. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, Lasky JA, Loyd JE, Noth I, Olman MA, Raghu G, Roman J, Ryu JH, Zisman DA, Hunninghake GW, Colby TV, Egan JJ, Hansell DM, Johkoh T, Kaminski N, Kim DS, Kondoh Y, Lynch DA, Müller-Quernheim J, Myers JL, Nicholson AG, Selman M, Toews GB, Wells AU, Martinez FJ; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Oct 1;176(7):636-43. Epub 2007 Jun 21.
17. Alessandro Marchioni, Roberto Tonelli, Lorenzo Ball, Riccardo Fantini, Ivana Castaniere, Stefania Cerri, Fabrizio Luppi, Mario Malerba, Paolo Pelosi, and Enrico Clini. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons learned form acute respiratory distress syndrome? Crit Care. 2018; 22: 80. Published online 2018 Mar 23. doi: 10.1186/s13054-018-2002-4
18. 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.
19. Thannickal VJ, Flaherty KR, Hyzy RC, Lynch JP 3rd. Emerging drugs for idiopathic pulmonary fibrosis. Expert Opin Emerg Drugs. 2005 Nov;10(4):707-27.
20. Michael Kreuter, Francesco Bonella, Marlies Wijsenbeek, Toby M. Maher and Paolo Spagnol. Pharmacological Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Current Approaches, Unsolved Issues, and Future Perspectives. Biomed Res Int. 2015; 2015: 329481. Published online 2015 Dec 8. doi: 10.1155/2015/329481
21. Thabut G[1], Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, Fournier M, Lesèche G, Porcher R, Mal H. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med. 2009 Dec 1;151(11):767-74. doi: 10.7326/0003-4819-151-11-200912010-00004.

22. Prof. Paul W Noble, MD, Prof. Carlo Albera, MD, Williamson Z Bradford, MD, Prof. Ulrich Costabel, MD, Marilyn K Glassberg, MD, David Kardatzke, PhD, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Published: May 14, 2011. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4
23. Hajime Fujimoto, Tetsu Kobayashi, and Arata Azuma. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Treatment and Prognosis. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015; 9(Suppl 1): 179–185. Published online 2016 Dec 8. doi: 10.4137/CCRPM.S23321
24. Culver DA, Behr J, Belperio JA, Corte TJ, de Andrade JA, Flaherty KR, Gulati M, Huie TJ, Lancaster LH, Roman J, Ryerson CJ, Kim HJ. Patient Registries in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Jul 15;200(2):160-167. doi: 10.1164/rccm.201902-0431CI.
25. Ho Cheol Kim, Joo Hee Lee, Eun Jin Chae, Joon Seon Song, Jin Woo Song. Long-term clinical course and outcome of interstitial pneumonia with autoimmune features. First published: 06 August 2019. https://doi.org/10.1111/resp.13665

PRILOG A: popis ilustracija

Slike

Slika 1. HRCT aksijalni presijek, saćasti uzorak.....22

Tablice

Tablica 1. HRCT kriterij za dijagnostiku UIP uzorka.....22

Grafikoni

Graf 1. Raspodjela bolesnika kod kojih je na Kliničkom zavodu za radiologiju Rijeka, u razdoblju od 2015. do 2019. godine, utvrđena dijagnoza UIP-a, uključivši sigurni i mogući/vjerojatni UIP.....29

Graf 2. Raspodjela bolesnika kod kojih je HRCT-om utvrđen jedna od dijagnostičkih kategorija (sigurni UIP; mogući/vjerojatni UIP).....30

Graf 3. Incidencija IPF-a kod bolesnika kod kojih je HRCT-om utvrđena siguran UIP uzorak i kod onih kojima je utvrđen mogući/vjerojatan UIP uzorak.....31

Graf 4. Bolesnici s dijagnosticiranim IPF-om razdijeljeni po spolu.....31

Graf 5. Bolesnici s dijagnosticiranim IPF-om razdijeljeni po dobnim skupinama i po spolu.32

Graf 6. Bolesnici kod kojih je HRCT-om dijagnosticiran UIP ili mogući/vjerojatni UIP razdjeljeni prema dijagnozma koje su utvrđene dodatnom obradom.....34

9. KRATKI ŽIVOTOPIS PRISTUPNIKA

Rođen sam 17. rujna 1997. godine u Zagrebu. Pohađao sam Osnovnu školu Mate Lovraka u Velikom Grđevcu. Nakon osnovne škole upisao sam opći smjer gimnazije u Srednjoj školi Bartola Kašića u Grubišnom Polju. Nakon što sam maturirao 2016. godine upisao sam studij radiološke tehnologije na Fakultetu zdravstvenih studija u Sveučilištu u Rijeci.