

Zaostrzenia samoistnego włóknienia płuc (IPF)

Exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Dariusz Ziara

Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze
Kierownik: dr hab. med., prof. nadzw. Śląskiej Akademii Medycznej Jerzy Kozielski

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006; 74: 403–408

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis**Wstęp**

Samoistne włóknienie płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) jest najczęściej obserwowaną manifestacją kliniczną spośród samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (IIP, *interstitial idiopathic pneumonias*). Rozpoznawane jest ono u około 40–45% chorych z IIP [3,40].

Precyzyjne oszacowanie chorobowości i zapadalności na IPF jest trudne, a prezentowane wyniki często bardzo rozbieżne. I tak na przykład Coultas i wsp. [11] szacują, że wśród populacji Nowego Meksyku zapadalność na IPF wśród kobiet wynosi około 7,4/100 tys./rok, a wśród mężczyzn – 10,7/100 tys./rok. W Nowym Meksyku wskaźniki chorobowości u mężczyzn (20,2/100 tys./rok) są także wyższe aniżeli u kobiet (13,2/100 tys./rok). Natomiast w Japonii zapadalność na IPF wśród kobiet i mężczyzn oceniono na tylko 4,1/100 tys. [28], w Czechach – na 7–12/100 tys. [21], zaś w Finlandii – na około 16–18/100 tys./rok [14]. Z kolei zestawienie dokonane przez Thomeera [39] wskazuje na wysoką zapadalność na IPF w populacji niemieckiej (32/100 tys./rok) i na wysokie wskaźniki chorobowości we Włoszech (37/100 tys./rok), a niskie – w Belgii (17/100 tys./rok). Nie ulega wątpliwości, że zapadalność na IPF wzrasta z wiekiem i jest największa u osób po 65. roku życia [34].

W chwili obecnej przyjmuje się, że klinicznej postaci IPF odpowiadają tylko zmiany patomorfologiczne, określane jako zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (UIP, *usual interstitial pneumonia*) [3,40]. Mikroskopowo UIP charakteryzuje się różnorodnością i różnicowością występujących obrazów morfologicznych. Oprócz obszarów nasilonego włóknienia (głównie kolagenowego włóknienia ubogokomórkowego) i przebudowy struktury płuc występują ogniska zapalenia śródmiąższowego, a także obszary niezmiennego mięszu. Największe nasilenie zmian patologicznych obserwuje się w partiach podopłucnowych, bardzo często

w postaci różnej wielkości torbielek o średnicy kilku-, kilkunastu milimetrów, poprzedzielanych ogniskami włóknienia, co daje w efekcie tak zwany obraz plastra miodu [3,10,19].

Samoistne włóknienie płuc jest chorobą przewlekłą, postępującą, o złym rokowaniu, bowiem tylko 30–50% chorych przeżywa okres od 3 do 5 lat [3,31,40]. Jak dotychczas, nie opracowano metod skutecznego leczenia tej choroby [5,8], pomimo licznych prób klinicznych z zastosowaniem prednizonu, cyklofosfamidu, kolchicyny, azatiopryny, interferonu gamma lub pirfenidonu.

W Stanach Zjednoczonych roczne wydatki związane z leczeniem chorego na IPF w 2000 roku wynosiły od 33 000 do 40 700 dolarów, z czego 71–73% stanowiły wydatki związane z hospitalizacją [34].

Definicja IPF zakłada, że jest to choroba postępująca i przewlekła. Niemniej jednak u niektórych chorych mogą zdarzyć się nagle zaostrzenia niezwiązane z infekcją czy zatorem tętnicy płucnej, które prowadzą najczęściej do szybko postępującej niewydolności oddechowej oraz śmierci albo też do przyspieszonego spadku wydolności i obniżenia wartości parametrów badań czynnościowych płuc, nawet jeżeli uzyskano poprawę po leczeniu dużymi dawkami glikokortykosteroidów. Przebieg zaostrzenia IPF może przypominać obrazem kliniczno-radiologicznym ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (AIP, *acute interstitial pneumonia*), określane dawniej mianem zespołu Hammana-Richa [2,4,9,10,20,23].

Rozpoznanie i częstość zaostrzeń

Cztery zasadnicze kryteria rozpoznania zaostrzenia IPF, sformułowane przez Kondoha i wsp. [23], zakładają, że:

- 1) u chorych dochodzi do gwałtownego i niespodziewanego nasilenia duszności w okresie ostatniego miesiąca obserwacji,
- 2) nasila się hipoksemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 225$),

- 3) w radiogramie płuc pojawiają się obustronnie nowe zaciemnienia mięsiste, naciekowe,
- 4) nie stwierdza się cech infekcji bakteryjnej, wirusowej lub grzybiczej ani też niewydolności krążenia.

Akira i wsp. [4] podają podobne kryteria zaostżenia, ale za nasilenie hipoksemii przyjmują, bardziej liberalnie, tylko obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) o 10 mmHg w stosunku do wartości wyjściowych w ciągu ostatnich 4 tygodni obserwacji.

U blisko 50% chorych duszności może towarzyszyć uporczywy kaszel i odkrztuszanie śluzowej płwociny [20].

Podkreślenia wymaga fakt, że badania mikrobiologiczne ukierunkowane na potwierdzenie infekcji bakteryjnej, w tym legionellozy, pneumocystozy czy też zakażenia wirusem cytomegalii lub innymi wirusami, dają wyniki negatywne, pomimo że część chorych może gorączkować i wykazywać objawy grypopodobne [2,20,32].

Rozpoznanie zaostżenia IPF wymaga wykluczenia także przyczyn kardiologicznych. W badaniu echokardiograficznym serca stwierdza się prawidłową frakcję wyrzutową i prawidłowy aparat zastawkowy, chociaż obecne są cechy nadciśnienia płucnego oraz przerostu i powiększenia prawej komory serca [32].

Na pytanie, jak często dochodzi do takich gwałtownych zaostżeń IPF, odpowiedź jest trudna, z uwagi na ostre kryteria rozpoznania zaostżenia i skąpą liczbę badań prospektywnych poświęconych temu zagadnieniu.

W 1990 roku Panos i wsp. [31] wykazali, że w 543-osobowej grupie chorych na IPF, obserwowanych w ciągu 1–7 lat, zmarło 60% badanych. Postępująca przewlekła niewydolność oddechowa była zasadniczą przyczyną zgonu tylko u 39% zmarłych. Wśród innych przyczyn zgonu wskazywano na nasilenie niewydolności krążenia u 14,4% i niewydolność wieńcową u 9,5% chorych. Natomiast infekcje lub zatorowość płucna były powodem zgonu w małym odsetku przypadków (odpowiednio 6,5% i 3,4% chorych).

U 10% pacjentów przyczyną śmierci był nowotwór płuc lub innych narządów. Nawiasem mówiąc, ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy płuc wśród chorych na IPF jest istotnie większe aniżeli w populacji zdrowych i względne ryzyko (RR) zachorowania na nowotwór płuc określane jest na 7,3 do 14,1 [34]. U pozostałych 18% zmarłych chorych w grupie badanej przez Panosa i wsp. [31] przyczynę zgonu sklasyfikowano jako inną aniżeli wymienione, a wśród nich, oprócz na przykład odmy opłucnowej, notowano nagle pogorszenia i zaostżenia o trudnym do zdefiniowania podłożu.

W ostatnim prospektywnym zestawieniu Kima i wsp. [20] z 2006 roku wśród 147 obserwowanych chorych cechy zaostżenia według przytoczonych powyżej kryteriów Kondocho [23] miało 8,5% chorych w okresie rocznej obserwacji, a 9,6% – w okresie 2 lat. Przyjmując kryteria Akiry [4], odsetki te były wyższe i sięgały 15% po roku i 18% po 2 latach obserwacji.

W badaniach Azumy i wsp. [6] z 2005 roku, dotyczących skuteczności pirfenidonu w leczeniu IPF, u 14% chorych otrzymujących placebo w okresie 9 miesięcy od początku obserwacji wystąpiło gwałtowne zaostżenie wymagające hospitalizacji. Także Raghu i wsp. [33] w pracy na temat skuteczności interferonu gamma 1-b podkreślają, że przedwczesna śmierć w ciągu 48 tygodni obserwacji wystąpiła aż u 44 spośród 330 (13%) zakwalifikowanych do badania osób z wyjściową pojemnością życiową większą od 50% należnej. Martinez i wsp. [26] zwracają uwagę, że częstość zaostżeń IPF może być niedoszacowana w codziennych obserwacjach klinicznych. Autorzy ci wskazują na możliwość wystąpienia zaostżenia w każdym momencie choroby. Przytaczają oni przykład 15 zmarłych ze 168 obserwowanych przez 76 tygodni i kontrolowanych co 3 miesiące chorych. U tych 15 zmarłych (47% wszystkich obserwowanych zgonów w tej grupie) w okresie do 4 tygodni przed śmiercią wystąpiły gwałtowne nasilenie duszności i dekompensacja oddechowa niezwiązane z infekcją, pomimo wcześniej stabilnych parametrów czynnościowych płuc, czyli natężonej pojemności życiowej i zdolności dyfuzyjnej.

Przyczyny gwałtownych zaostżeń IPF u znakomitej większości chorych nie są znane. Nie można także wyróżnić i wskazać, na podstawie parametrów antropometrycznych, badań czynnościowych układu oddechowego w spoczynku lub parametrów gazometrycznych czy też stosowanego leczenia chorych najbardziej zagrożonych wystąpieniem zaostżenia [20,45].

Opisywano wszakże, co wymaga szczególnego podkreślenia, że niektóre procedury diagnostyczne, takie jak: BAL (płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe) czy biopsja płuca, mogą zaostżenie wywołać. I tak w badaniach Hiwatari i wsp. [13] 3 starsze osoby (w wieku 79,77 i 66 lat) spośród 124 chorych na IPF zmarły po wykonaniu BAL-u (średnio po 2 tygodniach) w wyniku gwałtownego nasilenia niewydolności oddechowej, które nie było wywołane infekcją. Także chirurgiczna biopsja płuca może wywołać zaostżenie [43,45]. Śmiertelność z powodu chirurgicznej wideotorakoskopowej biopsji płuca u chorych na IPF była zdecydowanie większa (16,7%) aniżeli w grupie chorych z innymi przyczynami zmian rozsianych, gdzie wynosiła tylko 1,7%

[43]. Utz i wsp. [43] sugerują, że biopsja chirurgiczna mogła być przyczyną wystąpienia ostrego zaostrzenia u 25% chorych, którzy ostatecznie zmarli w okresie do 30 dni od biopsji, zaś u pozostałych 75% zmarłych po biopsji chorych mogło wystąpić już zaostrzenie w chwili biopsji.

Zatem zdaniem Kima i wsp. [20] wykonywanie biopsji płuca u chorych z podejrzeniem zaostrzenia IPF nie jest bezpieczne i zasadne, a wręcz nieetyczne.

Donoszono także, że zabieg chirurgiczny (np. lobektomia przeprowadzona z powodu współistniejącego nowotworu) może być również czynnikiem sprawczym zaostrzenia [36].

Wyniki badań dodatkowych

W czasie zaostrzenia IPF obserwowano w surowicy chorych zwiększone stężenia CRP i LDH [20,45]. Natomiast liczba leukocytów we krwi obwodowej oraz całkowite stężenie IGE mogą być w granicach normy. Stwierdzono między innymi, że we wczesnej fazie zaostrzenia wzrasta w surowicy blisko pięciokrotnie stężenie białka ST2, produktu genu *ST2*, który jest jednym z genów pierwotnej odpowiedzi w początkowych stadiach proliferacji fibroblastów. Stężenie białka ST2 ujemnie korelowało z PaO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ i VC [38]. Wysznięto zatem tezę, że jeżeli produkt genu *ST2* głównie wykazuje ekspresję na limfocytach Th2, to w zaostrzeniu dochodzi do odpowiedzi zapalnej indukowanej przez Th2 cytokiny lub cytokiny prozapalne. Badania autopsyjne wskazują na nadmierną ekspresję IL-1 β i TNF- α w makrofagach i pneumocytach typu II [30], które nasilają produkcję białka ST2 uważanego za bardzo istotny i przydatny surowiczy marker zaostrzenia IPF [38]. Innymi surowiczymi markerami wykorzystywanymi w monitorowaniu zaostrzenia są: KL-6 (glikoproteina z rodziny mucyn), odzwierciedlająca uszkodzenie pęcherzyków płucnych w następstwie zapalenia, oraz białka surfaktantu SP-D i SP-A wytwarzane przez pneumocyty II typu [45].

Ostatnie badania Kubo i wsp. [24] wskazują na przydatność oznaczania stężenia D-dimeru, które w zaostrzeniu IPF istotnie wzrasta i jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. U chorych, którzy zmarli z powodu zaostrzenia, stężenie D-dimeru w surowicy było istotnie wyższe (3,3+2,3 ug/ml) w porównaniu z chorymi, którzy zaostrzenie przeżyli (0,9+0,7) [24].

W BAL-u dominującą populację stanowią neutrofile, a ich odsetek może wynosić nawet 65% [32]. Obserwuje się niekiedy zwiększenie odsetka limfo-

cytów do 20% [20], natomiast odsetek eozynofilów na ogół nie przekracza 4–5% [12].

Zmiany radiologiczne

Precyzyjny opis zmian radiologicznych zobrazowanych badaniem tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT) zawdzięczamy przede wszystkim Akirze i wsp. [4], którzy u 17 chorych z zaostrzeniem IPF wykazali, że nowo pojawiające się zacienienia to zagęszczenia typu mleczej szyby, często z powietrznym bronchogramem. Te nowe zmiany radiologiczne mogą być zlokalizowane:

- 1) na obwodzie płuc,
- 2) wielogniskowo,
- 3) lub mogą być masywne i rozlane w całych polach płucnych.

Oczywiście te zagęszczenia nakładają się na istniejące wcześniej, typowe dla UIP zagęszczenia liniowe, siateczkowate i obraz plastra miodu.

Obserwowane zmiany w okresie zaostrzenia były bardzo podobne do zmian w HRCT typowych dla AIP. Istotnym wydaje się także, że w tych 3 typach zmian w czasie zaostrzenia stwierdzono podobny stopień zmian płucnych uwidocznionych badaniem HRCT przed jego wystąpieniem. Rokowanie chorych zależało od typu i rozległości zmian, bowiem uzyskanie poprawy klinicznej i radiologicznej możliwe było tylko w przypadku obwodowej lokalizacji zagęszczeń. U blisko 50% chorych ze zmianami wielogniskowymi Akira i wsp. [4] zaobserwowali poprawę po leczeniu glikokortykosteroidami. Natomiast u 3 chorych z masywnymi rozlanymi zmianami przebieg był dramatyczny, gwałtowny i nie uzyskano poprawy – chorzy ci zmarli po około 3 tygodniach od wystąpienia zaostrzenia. Wyniki badań Kima i wsp. [20] także potwierdzają obserwacje Akiry i wskazują na możliwość remisji tylko u chorych z obwodową lokalizacją zmian o typie mleczej szyby.

Oprócz zagęszczeń o typie mleczej szyby nakładających się na zmiany plastra miodu i siateczkowate, Parambil wsp. [32] dodatkowo stwierdzili obecność niewielkiej ilości płynu w obu jamach opłucnowych aż u 4 z 7 opisanych chorych.

Zmiany patomorfologiczne płuc w zaostrzeniu

Badania patomorfologiczne chirurgicznych biopatów płuc w czasie zaostrzenia u chorych na IPF dowiodły, że pojawiają się zmiany o typie rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych (DAD, *diffuse alveolar damage*), przeważnie w fazie organizacji, nakładające się na istniejące wcześniej

zmiany o typie UIP [25,32]. Taka kombinacja zmian histopatologicznych opisywana jest także najczęściej wśród chorych na IPF przyjętych na oddziały intensywnej terapii z powodu niewydolności oddechowej [35].

Rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych występuje w AIP (zespół Hammana-Richa) oraz także w ARDS (*adult respiratory distress syndrome*) [9,17]. Określenie „rozlane uszkodzenie pęcherzyków” wskazuje nie tyle na rozległość zmian, a raczej odnosi się do masywnego uszkodzenia komórek nabłonka pęcherzyków (głównie typu I) i komórek śródbłonka naczyń. W przebiegu DAD wyróżnia się zazwyczaj fazę ostrą (wysiękową) i fazę późną (organizacyjno-proliferacyjną). W fazie ostrej dochodzi do obrzęku śródmiąższowego i bogatobiałkowego wysięku śródpęcherzykowego. Może dochodzić do formowania błon szklistych, tj. homogennych, różowych pasm pokrywających ścianę pęcherzyków i przewodów pęcherzykowych. W fazie proliferacyjno-organizacyjnej przegrody międzypęcherzykowe ulegają pogrubieniu wskutek rozplemu fibroblastów i nasilenia włóknienia. Pneumocyty typu II są hiperplastyczne i mogą wykazywać pleomorfizm komórkowy. W drobnych naczyniach krwionośnych może dochodzić do mikrozakrzepów i następuje organizacja wysięku śródpęcherzykowego [9,10].

Oprócz zmian morfologicznych typu DAD niektórzy autorzy zwracają uwagę na możliwość pojawienia się zmian o typie organizującego się zapalenia płuc (*organising pneumonia*) [4].

Rokowanie i leczenie

Wprawdzie opisywano ustępowanie zmian i poprawę kliniczną w pojedynczych przypadkach [2,23], jednak ogólnie rokowanie w przypadku zaostrzenia SWP jest złe i bardzo złe [41,44,45]. Ogólna śmiertelność może sięgać 78%, a nawet 81% [20]. Także wśród chorych z zaostrzeniem IPF, leczonych na oddziałach intensywnej terapii za pomocą sztucznej wentylacji płuc, rokowanie jest bardzo złe [1,7,35,37]. I tak na przykład spośród 25 chorych spełniających kryteria nieinfekcyjnego zaostrzenia SWP aż 21 chorych zmarło w czasie sztucznej wentylacji (od 2 do 27 dni), zaś 3 pacjentów zmarło wkrótce po wypisie z OIOM-u (po 1, 22 i po 67 dniach od chwili wypisu) [1]. Konkluzja autorów jest bardzo smutna: u chorych z ostrym zaostrzeniem IPF i niewydolnością oddechową nie nastąpi poprawa, pomimo zastosowania mechanicznej wentylacji płuc. Zatem przed ewentualnym skierowaniem chorych z zaostrzeniem

IPF na oddział intensywnej terapii cały wysiłek diagnostyczny powinno się skierować na wykrycie infekcyjnych i innych potencjalnie odwracalnych przyczyn dekompensacji oddechowej. Obserwacje i wnioski innych autorów są bardzo zbliżone [7,35,37].

Zdaniem Akiry i wsp. [4] tylko wczesne wykrycie nowych zmian o typie mleczonej szyby może być bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na decyzję o intensyfikacji leczenia i poprawiającym rokowanie.

W leczeniu stosuje się metylprednizolon (np. Solu-Medrol) w dawce dobowej 500–1000 mg przez 3 kolejne dni (tzw. leczenie pulsami), a następnie można stosować glikokortykosteroidy doustne [2,4,23,27,45]. Przesłanką do stosowania tak zwanych pulsów Solu-Medrolu było podobieństwo zmian histopatologicznych obserwowanych w zaostrzeniu SWP do zmian w ARDS, gdzie takie leczenie stosowano z powodzeniem przynajmniej u części chorych. Korzystny efekt takiego postępowania zauważyli w pojedynczych przypadkach zaostrzenia IPF niektórzy autorzy [4,23]. Opisywano także przypadek 74-letniego mężczyzny skutecznie leczonego małymi dawkami metylprednizolonu (2 mg/kg mc.) przez 14 dni [29].

W przypadku braku efektu leczenia samymi pulsami Solu-Medrolu można stosować leczenie skojarzone z cyklofosfamidem *i.v.*, na przykład w dawce 600–700 mg/m² [32].

Jednak wyniki japońskiego wieloośrodkowego badania przeprowadzonego w grupie 32 chorych wskazują, że na ostateczny wynik leczenia zarówno wybór leku, jak i stosowana dawka glikokortykoidów mają nikły wpływ [42]. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są hiperkapnia [42] oraz wysokie stężenie białka C-reaktywnego, a także D-dimeru [24]. Dodatkowe stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych, oprócz glikosteroidów, może poprawić rokowanie [24]. U chorych z zaostrzeniem otrzymujących *i.v.* heparynę śmiertelność wynosiła tylko 18%, natomiast w grupie otrzymujących placebo sięgała 71%, jakkolwiek nie stwierdzano ewidentnych cech zatorowości płucnej u chorych z zaostrzeniem [24]. Korzystny efekt heparyny być może należy wiązać ze zmniejszeniem nasilenia mikrozakrzepów w obrębie drobnych naczyń krwionośnych płuc, obserwowanych w późnej, proliferacyjno-organizacyjnej fazie DAD towarzyszącej zaostrzeniu.

Stosowanie cyklosporyny w dawkach 50–200 mg pod kontrolą stężenia we krwi (100–150 ng/ml) może okazać się skuteczne u niektórych chorych [15,16]. Brak jednak wieloośrodkowych badań na

dużych grupach chorych nie pozwala na ostateczne i jednoznaczne rekomendacje.

Z reguły chorzy w okresie zaostrzenia otrzymywali także antybiotyki o szerokim spektrum, pomimo braku dowodów na współistniejącą infekcję.

W zapobieganiu zaostrzeniom IPF skuteczny okazał się także pirfenidon, jakkolwiek i ten nowy lek o właściwościach antyfibrotycznych nie powoduje istotnej poprawy parametrów czynnościowych płuc oraz nie wpływa na zmniejszenie ogólnej śmiertelności w IPF [6]. Jak wynika z pracy Azumy i wsp. [6], pirfenidon stosowany w maksymalnej tolerowanej dawce 600 mg 3 razy dziennie skutecznie zapobiegł wystąpieniu zaostrzenia IPF w okresie 9 miesięcy od chwili jego zastosowania. W grupie otrzymujących placebo zaostrzenie SWP wystąpiło u 14% chorych, z czego 1 chory zmarł.

Interesujące obserwacje Kubo i wsp. [24] wskazują na przydatność doustnych antykoagulantów (warfaryny) w zapobieganiu zaostrzeniom IPF.

Piśmiennictwo

1. Al-hameed FM, Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 2004;11:117–122.
2. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M i wsp. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003;22:821–826.
3. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–664.
4. Akira M, Hamada H, Sakatani M i wsp. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol* 1997;168:79–83.
5. Azuma A. Idiopathic pulmonary fibrosis – possible new treatments and recent clinical trials. *JAMA* 2003;46:483–489.
6. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E i wsp. Double-blind, placebo-controlled trial of Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–1047.
7. Bilvet S, Philit F, Sab JM. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001;120:209–212.
8. Bouros D, Antoniou KM. Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005;26:693–702.
9. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, du Bois RM. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000;15:412–418.
10. Colby TV. Pathological approach to idiopathic interstitial pneumonias: useful points for clinicians. *Breathe* 2004;1:43–49.
11. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967–972.
12. Dallari R, Foglia M, Paci M, Cavazza A. Acute exacerbation of pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2004;23:792.

Podsumowanie

Dotychczas w Stanach Zjednoczonych i w Europie nagłe nasilenie niewydolności oddechowej u chorych na IPF było traktowane jako element naturalnego przebiegu choroby. Jednak autorzy z Japonii pierwsi podkreślali wagę gwałtownych zaostrzeń i oni też wprowadzili termin ostrego zaostrzenia (*acute exacerbation of IPF*) [22,23,41,44]. W ostatnich wytycznych ATS/ERS [40], dotyczących diagnostyki i leczenia IPF, problem gwałtownego zaostrzenia tej choroby także został zauważony. W chwili obecnej wystąpienie zaostrzenia czy też ściślej czas wolny od takiego wydarzenia uważany jest za ważki punkt końcowy, zarówno przy projektowaniu, jak i w ocenie wyników badań klinicznych dotyczących skuteczności farmakoterapii u chorych na IPF [18]. Zaostrzenie IPF jest bowiem stanem bezpośredniego zagrożenia życia i stanowi bardzo poważny problem diagnostyczny i terapeutyczny.

13. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med* 1994;174:379–386.
14. Hodgson U, Laitinen T, Yukainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002;57:338–342.
15. Homma S, Sakamoto S, Kawataba M i wsp. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern Med* 2005;44:1144–1150.
16. Inase N, Sawada M, Othani Y i wsp. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Internal Medicine* 2003;42:565–570.
17. Jantz MA. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis and fibroproliferative acute respiratory distress syndrome: similar disease, similar treatment? *Respir Care* 2001;46:693–694.
18. Johnson WC, Raghu G. Clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis: a word of caution concerning choice of outcome measures. *Eur Respir J* 2005;26:755–758.
19. Katzenstein ALA, Zisman DA, Litzky LA i wsp. Usual interstitial pneumonia. Histologic study of biopsy and explant specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1567–1577.
20. Kim DS, Park JH, Park BK i wsp. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006;27:143–150.
21. Kolek V. Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1994;137:49–50.
22. Kondo A, Saiki S. Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. W: Harasaka M., Fukuchi Y., Morinari H. Red. Interstitial pneumonia of unknown etiology. Tokyo, Japan: University of Tokyo Press 1989;32–42.

23. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y i wsp. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathological findings in tree cases. *Chest* 1993; 103:1808–1812.
24. Kubo H, Nakayama K, Yanai M i wsp. Anticoagulant therapy for idiopathic fibrosis. *Chest* 2005;128: 1475–1482.
25. Kuwano K, Fukuyama S, Ikegami T i wsp. An autopsy case of idiopathic interstitial pneumonia with diffuse alveolar hemorrhage due to acute exacerbation. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2001;39:787–791.
26. Martinez FJ, Saffrin S, Weycker D. i wsp. (IPF Study Group) The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005;142:963–967.
27. Meduri GU, Headley AS, Golden E i wsp. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:159–165.
28. Munkata M, Asakawa M, Hamma Y, Kawakami Y. Present status of idiopathic interstitial pneumonia – from epidemiology to etiology. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1994;32 (supl.): 187–192.
29. Nishiyama O, Shimizu M, Ito Y i wsp. Effect of prolonged low-dose methylprednisolone therapy in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2001;46:698–701.
30. Pan LI, Ohtani II, Yamauchi K i wsp. Co-expression of TNF-alfa and IL-1beta in human acute pulmonary fibrosis diseases: an immunohistochemical analysis. *Pathol Int* 1996;46:474–478.
31. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE Jr. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990;88:396–404.
32. Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005;128:3310–3315.
33. Raghu G, Brown K, Bradford W i wsp. A placebo-controlled trail of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004;350: 125–133.
34. Raghu G, Nyberg F, Morgan G. The epidemiology of interstitial lung disease and it's association with lung cancer. *British Journal of Cancer* 2004;91(supl. 2):3–10.
35. Saidain G, Islam A, Afessa B i wsp. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to intensive care unit. *Am J Crit Care Med* 2002;166:839–842.
36. Sakamoto S, Homma S, Kawabata W i wsp. Fatal acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia initially in the right lung after surgery lobectomy for the left cancer. *Nihon-Kokyuki Gakkai Zasshi* 2004; 42:760–766.
37. Stern JB, Mal H, Groussard O i wsp. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001;120:213–219.
38. Tajima S, Oshikawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. The increase in serum soluble ST2 protein upon acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003;124:1206–1214.
39. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G i wsp. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J* 2001(supl. 32):114–118.
40. Travis WD, King TE, Bateman E i wsp. ATS/ERS International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;19:205–210.
41. Tsukamoto K, Chida K, Hayakawa H i wsp. Prediction of outcome after acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997; 35:746–754.
42. Tsukamoto K i wsp. Investigation of clinical pictures of idiopathic interstitial pneumonia (chronic type) that showed acute aggravation. *J Jap Respir Society* 1997;35:746–753.
43. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW i wsp. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:175–179.
44. Yoshimura K, Nakatani T, Nakamori Y i wsp. Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. *Jpn J Thorac Dis* 1984;22:1012–1020.
45. Yoshizawa Y. Idiopathic Pulmonary fibrosis- acute exacerbation and lung cancer associated with pulmonary fibrosis. *JAMA* 2003;46:490–496.

Wpłynęła: 16.05.2006 r.

Adres: Dr hab. med. prof. nadzw. Śląskiej Akademii Medycznej Dariusz Ziara
Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy
41–803 Zabrze, ul. Ks. Koziółka 1