

ROK 2004 • TOM 72 • SUPLEMENT 5

PNEUMONOLOGIA I ALERGOLOGIA POLSKA

Dawniej
PNEUMONOLOGIA POLSKA
istnieje od 1926 r.

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA FTYZJOPNEUMONOLOGICZNEGO
POLSKIEGO TOWARZYSTWA ALERGOLOGICZNEGO
I INSTYTUTU GRUŻLICY I CHORÓB PŁUC

Rada Redakcyjna:

Wojciech Biernacki – Londyn,
Ryszarda Chazan – Warszawa,
Elżbieta Chyczewska – Białystok,
Paweł Górski – Łódź,
Iwona Grzelewska-Rzymowska – Łódź,
Marek Jakóbiśiak – Warszawa,
Renata Jankowska – Wrocław,
Jacek Jassem – Gdańsk,
Jerzy Kozielski – Zabrze,
Piotr Kuna – Łódź,
Ryszard Kurzawa – Rabka,
Jan Kuś – Warszawa,
Henryk Mazurek – Rabka,
Janusz Milanowski – Lublin,
Józef Małolepszy – Wrocław,

Ewa Niżankowska-Mogilnicka – Kraków,
Tadeusz Orłowski – Warszawa,
Władysław Pierzchała – Katowice,
Tadeusz Plusa – Warszawa,
Kazimierz Roszkowski – Warszawa,
Ewa Rowińska-Zakrzewska – Warszawa,
Janina Słodkowska – Warszawa,
Marek Słomiński – Gdańsk,
Paweł Śliwiński – Warszawa,
Witold Tomkowski – Warszawa
Adam Torbicki – Warszawa,
Michał Unger – Filadelfia,
Jadwiga Wędzicha – Londyn,
Jan Zieliński – Warszawa,
Zofia Zwolska – Warszawa.

Redaktor naczelna:
doc. dr hab. med. Elżbieta Wiatr

Redaktorzy
prof. dr hab. med. Dorota Górecka

dr med. Urszula Demkow

Sekretarz Redakcji:
Mirosława Kostek

Rozprawa habilitacyjna

**ROLA BADAŃ CZYNNOŚCIOWYCH W ROZPOZNAWANIU,
MONITOROWANIU PRZEBIEGU I OKREŚLENIU
ROKOWANIA W SAMOISTNYM WŁOKNIENIU PŁUC**

Stefan Wesołowski

Zakład Fizjopatologii Oddychania

Pneumonol. Alergol. Pol. 2004, 72

Redakcja

Adres Redakcji: 01-138 Warszawa, ul. Płocka 26,
tel. (022) 43-12-108, fax. (022) 43-12408, e-mail: 3klinika@igichp.edu.pl

Spis treści

Rozdział 1	Spis treści	3
Rozdział 2	Spis tabel	4
Rozdział 3	Spis rycin.....	4
Rozdział 4	Słowniczek skrótów	5
Rozdział 5	Wstęp	6
	5.1. Epidemiologia samoistnego włóknienia płuc	6
	5.2. Patogeneza samoistnego włóknienia płuc.....	7
	5.3. Ewolucja poglądów na temat samoistnego włóknienia płuc	7
	5.4. Aktualne poglądy na rozpoznawanie samoistnego włóknienia płuc	7
	5.5. Zaburzenia czynności płuc w SWP/UIP	9
Rozdział 6	Założenia i cel pracy	11
Rozdział 7	Materiał i metodyka	12
	7.1. Materiał	12
	7.2. Metodyka	12
	7.3. Metody statystyczne	13
Rozdział 8	Wyniki	15
	8.1. Wstępne badania czynności płuc w analizowanej grupie	15
	8.2. Korelacje między wskaźnikami czynności płuc w analizowanej grupie	18
	8.3. Analiza wskaźnika VC%/TLC%	18
	8.4. Ocena przebiegu SWP/UIP.....	25
Rozdział 9	Dyskusja	32
	9.1. Zaburzenia mechaniki oddychania u chorych na SWP/UIP	33
	9.2. Hipoteza patofizjologiczna zmienności relacji między VC a TLC.....	36
	9.3. Zaburzenia dyfuzji gazów w SWP/UIP	40
	9.4. Badania czynnościowe w monitorowaniu przebiegu SWP/UIP	41
	9.5. Badania czynnościowe w ocenie rokowania u chorych na SWP/UIP	41
	9.6. Znaczenie rokownicze wskaźnika VC%/TLC%.....	44
Rozdział 10	Podsumowanie i wnioski.....	47
	10.1. Wnioski.....	48
Rozdział 11	Piśmiennictwo	49

Rozdział 2 Spis tabel

Tabela 8-1	Wyniki wstępnych badań czynności płuc w badanej grupie.....	29
Tabela 8-2	Statystyka opisowa wskaźnika CPI	31
Tabela 8-3	Porównanie częstości wykrywania zmian restrykcyjnych pomiarami VC i TLC	31
Tabela 8-4	Macierz korelacji między różnymi wskaźnikami czynności płuc	35
Tabela 8-5	Statystyka opisowa wskaźnika VC%/TLC%	38
Tabela 8-6	Porównanie wskaźników czynności płuc w zależności od wielkości wskaźnika VC%/TLC%	40
Tabela 8-7	Wartości CPI w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC%	43
Tabela 8-8	Porównanie wskaźników klinicznych i czynnościowych u chorych z grupy 2 podzielonych według wielkości VC	46
Tabela 8-9	Porównanie wskaźników klinicznych i czynnościowych u chorych z podgrupy B2 z grupą C	47
Tabela 8-10	Wyniki opisowe analizy przeżycia w 2 grupach chorych podzielonych według wartości CPI	54
Tabela 8-11	Wyniki opisowe analizy przeżycia w 3 grupach chorych podzielonych według wartości CPI	55
Tabela 8-12	Badania czynnościowe płuc po roku obserwacji w porównaniu do badań wstępnych	56
Tabela 8-13	Badania czynnościowe płuc po 2 latach obserwacji w porównaniu do badań wstępnych	57
Tabela 8-14	Zmiany wskaźników czynnościowych po roku i 2 latach obserwacji	58
Tabela 8-15	Zmiany wskaźnika VC%/TLC% w czasie obserwacji w 3 grupach chorych różniących się jego początkową wielkością	60
Tabela 8-16	Porównanie wyjściowych wskaźników czynnościowych i klinicznych u chorych z różnym przebiegiem SWP/UIP po roku obserwacji	61

Rozdział 3 Spis rycin

Rycina 5-1	Wykres pokazujący zmniejszenie podatności statycznej płuc (reprezentowanej przez nachylenie krzywej ciśnienie-objętość we włóknieniu płuc w porównaniu do normy.	19
Rycina 8-1	Stopień obniżenia wskaźników czynnościowych w badanej grupie	30
Rycina 8-2	Porównanie częstości wykrywania zmian restrykcyjnych pomiarami VC i TLC	32
Rycina 8-3	Wskaźniki objętościowe w badanej grupie ..	33
Rycina 8-4	Porównanie częstości występowania obniżenia TLC, DLCO i Cst poniżej dolnego zakresu normy w badanej grupie.	34
Rycina 8-5	Wykres linii regresji wraz z 95% przedziałem ufności między VC% w. nal. a TLC% w. nal.	35
Rycina 8-6	Porównanie wielkości VC% w. nal. z TLC% w. nal. w badanej grupie	37
Rycina 8-7	Histogram rozkładu wartości wskaźnika VC%/TLC%	38
Rycina 8-8	Wykres linii regresji wraz z 95% przedziałem ufności między VC%/TLC% a CPI	39
Rycina 8-9	Porównanie VC% w. nal. w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC%	40
Rycina 8-10	Porównanie RV% w. nal. w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC%	41
Rycina 8-11	Porównanie RV% TLC w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC%	42
Rycina 8-12	Wykres linii regresji wraz z 95% przedziałem ufności między VC%/TLC% a RV% TLC ...	42
Rycina 8-13	Porównanie CPI w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC%	43
Rycina 8-14	Wykres rozrzutu wartości CPI względem wskaźnika VC%/TLC%	44
Rycina 8-15	Wykres rozrzutu pomiarów VC% w. nal. względem wskaźnika VC%/TLC% ..	45
Rycina 8-16	Porównanie Cst% w. nal. u chorych z podgrupy B2 z chorymi z grupy C	47
Rycina 8-17	Funkcja przeżycia dla chorych na SWP/UIP niezależnie od przyczyny zgonu	49
Rycina 8-18	Funkcja przeżycia dla chorych zmarłych z powodu SWP/UIP	49
Rycina 8-19	Wykres funkcji przeżycia w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC% niezależnie od przyczyny zgonu	50
Rycina 8-20	Wykres funkcji przeżycia w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC% (zgonu z powodu SWP/UIP)	50
Rycina 8-21	Wykres funkcji przeżycia w podgrupach B1 i B2	52
Rycina 8-22	Wykres funkcji przeżycia u chorych różniących się wielkością VC% w. nal.	53
Rycina 8-23	Wykres funkcji przeżycia u chorych różniących się wielkością DLCO% w. nal. ..	53
Rycina 8-24	Wykres funkcji przeżycia w 2 grupach chorych podzielonych według wartości CPI	54
Rycina 8-25	Wykres funkcji przeżycia w 3 grupach chorych podzielonych według wartości CPI	55
Rycina 8-26	Zmiany wskaźników czynnościowych po roku i 2 latach obserwacji	58
Rycina 8-27	Zmiany wskaźnika VC%/TLC% w ciągu 2 lat obserwacji	59
Rycina 9-1	Schemat zmian objętości płucnych zachodzących w procesie starzenia się	66
Rycina 9-2	Model zmian mechaniki oddychania w przebiegu SWP/UIP	72
Rycina 9-3	Typy zaburzeń mechaniki oddychania w przebiegu SWP/UIP	77

Rozdział 4 Słowniczek

Terminy z zakresu chorób śródmiąższowych płuc:

SWP	samoistne włóknienie płuc; nazwa zespołu klinicznego używana przed opublikowaniem zaleceń Międzynarodowej Grupy Ekspertów ATS/ERS
UIP	zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (usual interstitial pneumonia)
DIP	złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc (desquamative interstitial pneumonia)
NSIP	niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (nonspecific interstitial pneumonia)
SWP/UIP	samoistne włóknienie płuc o typie zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP) według definicji podanej przez Międzynarodową Grupę Ekspertów ATS/ERS

Terminy z zakresu badań czynnościowych płuc:

VC	pojemność życiowa (vital capacity)
FVC	natężona pojemność życiowa (forced vital capacity)
FEV₁	natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (forced expiratory volume in one second)
TLC	całkowita pojemność płuc (total lung capacity)
FRC	czynnościowa pojemność zalegająca (functional residual capacity)
TGV	torakalna objętość gazu (thoracic gas volume)
RV	objętość zalegająca (residual volume)
Cst	podatność statyczna płuc (static lung compliance)
DLCO	zdolność dyfuzyjna dla tlenku węgla (diffusion capacity for carbon monoxide)
w. nal.	wartość należna
PaO₂	ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej
$\Delta A-a PaO_2$	gradient pęcherzykowo-włośniczkowy dla tlenu
VC%/TLC%	wskaźnik będący ilorazem VC% w. nal. przez TLC% w. nal.
CPI	czynnościowy system punktowy (composite physiologic index) do oceny zaawansowania włóknienia płuc

Inne terminy:

ATS	American Thoracic Society
ERS	European Respiratory Society
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
BAL	płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (broncho-alveolar lavage)
HRCT	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (high resolution computed tomography)
SD	odchylenie standardowe
SE	błąd standardowy

Rozdział 5 Wstęp

5.1. Epidemiologia samoistnego włóknienia płuc

Choroby śródmiąższowe płuc reprezentują bardzo dużą grupę ponad 200 jednostek chorobowych. Dużą część stanowią choroby rzadkie lub nawet bardzo rzadkie, nazywane „sierocymi” i z tego powodu wskaźniki epidemiologiczne dla wielu chorób śródmiąższowych są nieznane lub szacunkowe³¹. Poza tym dane epidemiologiczne, które opierają się głównie na rejestrach zachorowań i zgonów są obarczone dużymi błędami związanymi z nieprecyzyjnym kodowaniem rozpoznania tych rzadkich chorób. Samoistne włóknienie płuc (SWP) jest wprawdzie jedną z częstszych chorób śródmiąższowych to jednak dokładne dane na temat chorobowości, zapadalności i umieralności nie są znane. Wskaźniki chorobowości wahają się od 3-6 przypadków na 100 000¹²⁶ do 20 przypadków na 100 000 u mężczyzn i 13 przypadków na 100 000 u kobiet²¹. Zapadalność wynosi w przybliżeniu 11 na 100 000 u mężczyzn i 7 na 100 000 u kobiet. Umieralność jest oceniana na około 3 przypadki na 100 000, ale trzeba zaznaczyć, że w ostatnich latach w wielu krajach stwierdzono wzrost liczby zgonów z powodu SWP^{67,73}. W piśmiennictwie są natomiast dokładniejsze dane na temat okresu przeżycia chorych na SWP. Mediana przeżycia podawana w większości badań wynosi około 5 lat, przy czym dla przypadków nowowykrytych okres przeżycia jest krótszy i wynosi około 3 lat⁶⁶. Większość pacjentów ma więcej niż 60 lat i częściej chorują mężczyźni niż kobiety. SWP występuje częściej u aktualnych lub byłych palaczy papierosów⁸³. Dane epidemiologiczne wskazują, że SWP jest chorobą ludzi starszych, o złym rokowaniu, znacząco wpływającą na skrócenie życia chorych.

5.2. Patogeneza samoistnego włóknienia płuc

Samoistne włóknienie płuc jest specyficzną postacią przewlekłego włókniejącego zapalenia śródmiąższowego płuc o nieznannej etiologii. Wprawdzie przyczyna włóknienia pozostaje nierozpoznana, to coraz więcej wiadomo o procesach biologicznych związanych z powstaniem i rozwojem charakterystycznych dla tej choroby zmian patologicznych w płucach. Istniejąca od dłuższego czasu hipoteza patogenetyczna zakładała, że włóknienie miąższu płuc jest bezpośrednio spowodowane przewlekłym zapaleniem śródmiąższowym^{15;36;117}. Niezidenty-

fikowany czynnik lub czynniki zewnętrzne mają inicjować przewlekły proces zapalny prowadzący następnie do odkładania się kolagenu w miąższu płuc i włóknienia. Zgodnie z takim założeniem podstawowymi lekami w leczeniu samoistnego włóknienia płuc stały się glikokortykoidy i leki cytostatyczne o silnym działaniu przeciwzapalnym. Głównym celem leczenia było wygaszenie reakcji zapalnej w płucach zanim dojdzie do nieodwracalnego włóknienia. Obecnie jednak wiadomo, że terapia przeciwzapalna jest mało skuteczna w samoistnym włóknieniu płuc o typie zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (SWP/UIP). Liczne badania pozwoliły na opracowanie nowej hipotezy patogenezy samoistnego włóknienia płuc^{49;50;128}. Punktem wyjścia było stwierdzenie, że nacieki zapalne, które zwykle są jedynie miernie nasilone, nie stanowią podstawowej zmiany morfologicznej. Najbardziej charakterystyczne są rozproszone ogniska fibroblastów, w których następuje szybka replikacja komórek mezenchymalnych i odkładanie materiału pozakomórkowego. Ogniska takie są typowe dla reakcji na uszkodzenie komórek nabłonka pęcherzyków płucnych. Czynnik wywołujący tego typu ogniskowe ostre uszkodzenie pozostaje nieznany. Nowa hipoteza patogenezy SWP przyjmuje, że dochodzi do powtarzających się epizodów ostrego uszkodzenia płuc, wywołanych niezidentyfikowanym czynnikiem. Reakcją na uszkodzenie są procesy naprawcze, które jednak nie przebiegają prawidłowo i w efekcie nie dochodzi do regeneracji prawidłowej struktury płuc. Powstają miejsca, gdzie gromadzi się dojrzała tkanka łączna, czyli obszary dokonanego włóknienia płuc. Kolejny epizod uszkodzenia odnawia reakcje naprawcze i powstaje nowy obszar włóknienia. W ten sposób tłumaczy się zagadkową dotychczas różnicowość zmian patologicznych stwierdzanych w płucach chorych na SWP/UIP. Nowa hipoteza patogenezy samoistnego włóknienia płuc zmniejsza znaczenie przewlekłego procesu zapalnego, główne role przypisując uszkodzeniu komórek pęcherzyków płucnych i nieprawidłowym procesom naprawczym. Według tej hipotezy strategia leczenia powinna być nakierowana na modyfikację replikacji fibroblastów i przebudowy podłoża pozakomórkowego. Nowa hipoteza rozwoju SWP/UIP nie zyskała pełnej akceptacji i w piśmiennictwie toczy się dyskusja wokół tego problemu^{36;133}.

5.3. Ewolucja poglądów na temat samoistnego włóknienia płuc

Ponad 60 lat temu Louis Hamman, wyróżniający się lekarz i Arnold Rich, wybitny patolog po raz pierwszy opisali 4 młodych chorych, którzy w ciągu krótkiego czasu zmarli z powodu ostro postępującej niewydolności oddychania^{60;61}. Zmiany patologiczne polegały na nasilonym rozroście tkanki łącznej w obrębie ścian pęcherzyków płucnych. Autorzy opisali je jako śródmiąższowe włóknienie płuc o nieznannej przyczynie. Doniesienie to jest uznawane za pierwszy opis samoistnego włóknienia płuc (SWP), a nazwa zespół Hammana-Richa na długo weszła do użytku jako synonim tej choroby^{103;117}. Obserwacje kolejnych przypadków wykazały, że choroba nie zawsze ma tak agresywny, szybki i niekorzystny przebieg¹²⁹. U większości chorych przebieg jest przewlekły a rozwój objawów powolny²⁵. W latach 60-tych podjęto próby określenia kryteriów histologicznych rozpoznawania samoistnego włóknienia płuc^{90;120;121}. Powstałe wtedy terminy rozlane włóknienie zapalenie pęcherzyków (diffuse fibrosing alveolitis) i rozlane włóknienie śródmiąższowe płuc (diffuse interstitial pulmonary fibrosis) podkreślały podstawowe cechy zmian histologicznych. W obrazie mikroskopowym widoczne były nacieki komórkowe w ścianach pęcherzyków powodujące ich pogrubienie, a w świetle pęcherzyków liczne komórki jednojądrowe. Bardzo wyraźna była tendencja do włóknienia miąższu płuc. Kryteria histologiczne były jednak na tyle szerokie, że pozwalały na zakwalifikowanie jako samoistne włóknienie płuc szerokiej gamy przypadków. Znacznie bardziej dokładna klasyfikacja została opracowana przez A. Liebow^{88;89}. Wyróżniła 5 postaci histologicznych samoistnego śródmiąższowego zapalenia płuc:

- ✓ Zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (usual interstitial pneumonia, UIP)
- ✓ Złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc (desquamative interstitial pneumonia, DIP)
- ✓ Zarostowe zapalenie oskrzelików z śródmiąższowym zapaleniem płuc (bronchiolitis obliterans with interstitial pneumonia, BIP)
- ✓ Limfoidalne śródmiąższowe zapalenie płuc (lymphoid interstitial pneumonia, LIP)
- ✓ Olbrzymiokomórkowe śródmiąższowe zapalenie płuc (giant cell interstitial pneumonia, GIP)

Klasyfikacja ta przez wiele lat pozostawała aktualna, chociaż wielu lekarzy zajmujących się chorobami śródmiąższowymi płuc z nieufnością odnosiło się do podziału Liebowa uważając, że ce-

chy morfologiczne samoistnego włóknienia płuc są mało swoiste, a przy zbliżonym obrazie klinicznym można stwierdzić rozmaite zmiany histologiczne. Zwolennicy tego poglądu stawiali rozpoznanie samoistnego włóknienia płuc we wszystkich przypadkach rozlanego włóknienia śródmiąższowego o nieznannej etiologii. Dalsze obserwacje wykazały konieczność modyfikacji klasyfikacji Liebowa, bowiem okazało się, że olbrzymiokomórkowe śródmiąższowe zapalenie płuc należy uznać za pylicę wywołaną ekspozycją na metale ciężkie^{30;77}. Limfoidalne śródmiąższowe zapalenie płuc wykazuje cechy procesu nowotworowego układu chłonnego⁷⁶, a zarostowe zapalenie oskrzelików z śródmiąższowym zapaleniem płuc stanowi grupę różnych chorób nazwanych obecnie zarostowym zapaleniem oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc (BOOP)^{27;38;98}. W latach 70-tych i 80-tych większość badaczy uznawała dwie postaci histologiczne samoistnego włóknienia płuc, UIP i DIP^{24;139}. Stwierdzono, że DIP cechuje znacznie lepsza odpowiedź na leczenie glikokortykoidami i lepsze rokowanie niż w przypadkach UIP¹³. Jednocześnie toczyła się dyskusja czy są to odrębne jednostki chorobowe, czy też DIP stanowi wczesną fazę UIP. Kolejne lata przyniosły dokładniejsze określenie zmian histologicznych stwierdzanych w samoistnych śródmiąższowych zapaleniach płuc. W 1994 roku Katzenstein i Fiorelli⁷⁸ opisali niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc dokumentując fakt, że nie wszystkie stwierdzane postaci śródmiąższowych zapaleń płuc mieszczą się w kategoriach zaproponowanych przez Liebowa. Dawna klasyfikacja stawała się coraz wyraźniej nieaktualna. W 1998 roku Katzenstein i Myers⁷⁹ zaproponowali nowy podział postaci histologicznych samoistnego włóknienia płuc, wyróżniając 4 postaci:

- ✓ Zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (usual interstitial pneumonia, UIP)
- ✓ Złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc (desquamative interstitial pneumonia, DIP)
- ✓ Ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (acute interstitial pneumonia, AIP)
- ✓ Niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)

5.4. Aktualne poglądy na rozpoznawanie samoistnego włóknienia płuc

Opis podany przez Katzenstein i Myersa zawierał nie tylko dokładne cechy morfologiczne, ale też wiązał je z typowymi dla wyróżnionych postaci objawami klinicznymi, przebiegiem choroby, reakcją

na leczenie i rokowaniem. Stanowił też bazę dla podjętych w ostatnich kilku latach prac nad ujednoczeniem terminologii, tak by stała się ona wspólna dla lekarzy różnych specjalności zajmujących się chorobami śródmiąższowymi płuc. Nowa klasyfikacja histologiczna odnosząca się ściśle do obrazu klinicznego stanowiła punkt wyjścia dla opracowania przez Międzynarodową Grupę Ekspertów nowej definicji samoistnego włóknienia płuc oraz standardów rozpoznawania i leczenia^{20;83}.

Samoistne włóknienie płuc jest obecnie uznawane za zespół kliniczny o określonych objawach klinicznych i radiologicznych oraz obrazie mikroskopowym biopsji płuca odpowiadającym zwykłemu śródmiąższowemu zapaleniu płuc (UIP). Według nowej definicji kluczowym elementem precyzyjnego, jednoznacznego rozpoznania jest biopsja płuca. Cechami wyróżniającymi obraz histologiczny zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc jest różnorodność i różnicowość zmian. Widoczne obszary prawidłowego płuca są nieregularnie przemieszane z miejscami aktywnego zapalenia śródmiąższowego, włóknienia i plastra miodu. Typowe są rozrzucone ogniska fibroblastów. Włóknieniu i obrazowi plastra miodu często towarzyszy rozplem mięśni gładkich⁷⁹. Obraz histologiczny UIP nie jest swoisty dla samoistnego włóknienia płuc, ale może występować w azbestozie, włóknieniu płuc w przebiegu chorób tkanki łącznej, przewlekłej postaci alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, niektórych zmianach polekowych. Nawet więc po uzyskaniu wyniku biopsji płuca prawidłowość rozpoznania samoistnego włóknienia płuc jest weryfikowana danymi klinicznymi umożliwiającymi np. wykluczenie innych przyczyn włóknienia płuc.

Etiologia choroby pozostaje niewyjaśniona, natomiast dobrze opisane są charakterystyczne dla SWP objawy kliniczne, zmiany radiologiczne i zaburzenia w badaniach czynnościowych płuc^{15;36;58;91;122;134}. Początek choroby przypada zwykle między 50 a 70 rokiem życia, a 2/3 chorych ma powyżej 60 lat. SWP/UIP rozwija się podstępnie. Powoli i stopniowo nasila się duszność wysiłkowa i kaszel. Wywiad chorobowy jest zwykle dłuższy niż 6 miesięcy, a większość chorych trafia do lekarza specjalisty po roku do 2 lat od początku objawów. W badaniu przedmiotowym bardzo typowymi objawami są, stwierdzone przy osłuchiwaniu, trzeszczenia u podstawy płuc. U około 50 % chorych występują palce pałeczkowate. Charakterystyczne dla SWP/UIP są objawy jedynie ze strony układu oddechowego bez objawów pozapłucnych. Rzadko też występuje gorączka. Wyniki badań czynnościowych płuc wykazują zaburzenia typu restrykcyjne-

go ze zmniejszeniem objętości płucnych, spadkiem podatności płuc i obniżeniem zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla. Gazy krwi wykazują hipokseміę, pogłębiającą się przy wysiłku. Zaburzenia czynności płuc w SWP/UIP zostaną szerzej omówione w podrozdziale 5.5. W radiogramie klatki piersiowej widoczne są obustronne zmiany śródmiąższowe typu siateczkowatego, najbardziej nasilone w dole płuc. Często widoczne jest zmniejszenie pól płucnych i wysokie ustawienie kopuł przepony. Badaniem radiologicznym, niezwykle ważnym w diagnostyce nie tylko samoistnego włóknienia płuc, ale wielu chorób śródmiąższowych jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT). HRCT umożliwia wcześniejsze wykrycie zmian radiologicznych przemawiających za istnieniem choroby śródmiąższowej płuc⁵⁷. Pozwala też radiologom na bardziej precyzyjne określenie typu zmian śródmiąższowych, a klinicytom na postawienie właściwego rozpoznania ze znacznie większą pewnością. Zmiany w HRCT typowe dla SWP/UIP mają dużą swoistość, co oznacza, że przy charakterystycznym obrazie zmian HRCT błędnie dodatnie rozpoznania SWP/UIP są rzadkie. Typowe dla SWP/UIP są nieregularne zmiany siateczkowe i obraz plastra miodu zlokalizowane w dole płuc, obwodowo, podopłucnowo. Zmiany typu mleczonej szyby są niewielkie i często związane z rozstrzeniami oskrzeli, oskrzelików z pociągania lub obrazem plastra miodu^{64;147}.

Biopsja płuca ma wprawdzie zasadnicze znaczenie dla ustalenia precyzyjnego rozpoznania to zalecenia Międzynarodowej Grupy Ekspertów przewidują możliwość rozpoznania samoistnego włóknienia płuc na podstawie wyłącznie danych klinicznych po spełnieniu określonych kryteriów. Są to następujące kryteria:

Kryteria główne:

- Wykluczenie innych znanych przyczyn choroby śródmiąższowej, w tym zmian polekowych, narażenia środowiskowego, chorób tkanki łącznej
- Wykazanie zaburzeń czynności płuc typu restrykcyjnego (obniżenie VC często ze zwiększeniem wskaźnika FEV_1/FVC) i upośledzenia wymiany gazowej (zwiększenie gradientu pęcherzykowo-włośniczkowego dla tlenu $[AaPO_2]$ lub obniżenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla $[DLCO]$)
- Stwierdzenie w obrazie HRCT zmian typu siateczki z możliwym niewielkim współistnieniem zmian typu mleczonej szyby, zlokalizowanych podopłucnowo i o największym nasileniu w obrębie płatów dolnych płuc

- Wynik biopsji transbronchialnej płuca lub BAL nie wskazujący na inne rozpoznanie

Kryteria dodatkowe:

- Wiek powyżej 50 lat
- Stopniowy rozwój duszności bez innej przyczyny
- Czas choroby przynajmniej 3 miesiące
- Trzeszczenia u podstawy płuc

Biopsja płuca i badanie histologiczne jest według zaleceń Międzynarodowej Grupy Ekspertów „złotym standardem” rozpoznania UIP, jednak musi to być biopsja chirurgiczna (otwarta, torakoskopia lub wideotorakoskopia). Są to zabiegi inwazyjne, stwarzające ryzyko powikłań w tym zgonu¹⁴¹. W praktyce u większości chorych rozpoznanie jest ustalane na podstawie obrazu klinicznego, w zestawieniu z wynikami badań czynnościowych płuc i badań radiologicznych, zwłaszcza HRCT⁷⁴. W badaniu British Thoracic Society⁷⁵ rozpoznanie samoistnego włóknienia płuc było najczęściej oparte na danych klinicznych, a biopsję otwartą płuca wykonano tylko w 12% przypadków. Nawet w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych SWP/UIP w większości przypadków jest rozpoznawane bez potwierdzenia histologicznego. Według danych z Mayo Clinic³⁵ w tym specjalistycznym szpitalu biopsję płuca wykonuje się u 20% chorych na SWP. Obecnie właściwym podejściem wydaje się wykonywanie biopsji nie u wszystkich chorych z podejrzeniem samoistnego włóknienia płuc, a tylko w przypadkach o nietypowym obrazie klinicznym czy niecharakterystycznych zmianach w obrazie HRCT. Trzeba również zaznaczyć, że biopsja transbronchialna płuca i BAL mają ograniczone znaczenie w diagnostyce SWP/UIP. Są to badania inwazyjne, których wykonanie jest często co najmniej kłopotliwe u chorych na SWP/UIP. Nie przyczyniają się one w sensie pozytywnym do ustalenia rozpoznania SWP/UIP, a ewentualnie mogą wskazywać na inne rozpoznanie^{19;20}. Dane z piśmiennictwa wskazują, że biopsja transbronchialna płuca w przypadkach diagnozowanych w kierunku samoistnego włóknienia płuc jest praktycznie nieprzydatna⁶⁹. Znalazło to odbicie w najnowszym stanowisku ATS i ERS, gdzie ani BAL ani biopsja transbronchialna nie są uznawane za badania nieodzowne w diagnostyce SWP/UIP¹³⁶.

5.5. Zaburzenia czynności płuc w SWP/UIP

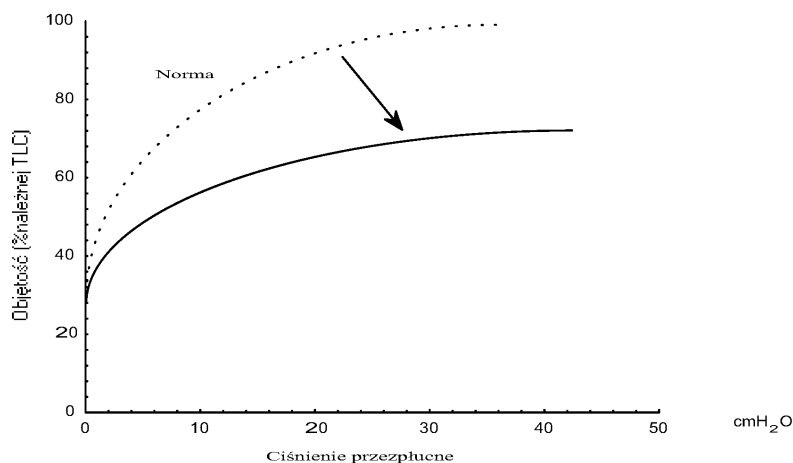
Klasycznymi zaburzeniami czynności płuc w SWP/UIP są zmiany typu restrykcyjnego z obniżeniem objętości płucnych przy zachowanych przepływach w drogach oddechowych, czyli pra-

widłowym lub nawet zwiększonym wskaźnikiem $FEV_1/FVC\%$ ^{46;81;143}. Pomiar TLC jest nieodzowny do potwierdzenia zmian restrykcyjnych podejrzewanych na podstawie spirometrii. Pomiary obu objętości, VC i TLC, ściśle korelują między sobą¹⁴. Zwykle FRC jest obniżona w mniejszym stopniu niż TLC, a RV jest dobrze zachowana. Za najważniejszą przyczynę zmniejszenia objętości płucnych uznaje się wyłączenie z udziału w wentylacji części pęcherzyków i zmniejszenie rozmiarów innych spowodowane zmianami zapalnymi w ich obrębie i włóknieniem miąższu płuc^{56;101}. Mała VC odzwierciedla przede wszystkim zmniejszenie liczby sprawnych czynnościowo pęcherzyków¹³⁵. Zmniejszenie TLC jest natomiast spowodowane przesunięciem na niższy poziom punktu równowagi między sprężystością płuc i klatki piersiowej z jednej strony a siłą mięśni wdechowych z drugiej^{3;53}. U chorych palących papierosy ten typowy obraz zaburzeń typu restrykcyjnego może nie występować i objętości płucne mogą być prawidłowe^{16;82;152}. Charakterystyczną cechą wszystkich chorób śródmiąższowych płuc, w tym oczywiście SWP/UIP jest wzrost sprężystości płuc. Podatność płuc jest zmniejszona w całym zakresie pojemności wdechowej, czyli krzywa ciśnienie – objętość (P-V) jest przesunięta w dół i na prawo. Oznacza to, że podobny wzrost ciśnienia przepłucnego powoduje mniejszy przyrost objętości niż u osób zdrowych. Przedstawiono to na rycinie poniżej.

Za przyczyny wzrostu sprężystości płuc podaje się⁵⁶:

- zmniejszenie objętości płuc wynikające ze zmniejszenia liczby pęcherzyków i rozciągliwości płuc
- zwiększenie napięcia powierzchniowego w pęcherzykach wynikające ze zmniejszenia ich rozmiarów oraz zaburzeń ilości i składu surfaktantu
- nieprawidłowych ilości i składu tkanki łącznej w płucach

Najważniejszą rolę przypisuje się zmniejszeniu objętości płuc^{29;47;54;130}. Zaburzeniom mechaniki oddychania towarzyszą zaburzenia wymiany gazowej w płucach. W gazach krwi typowo występuje obniżenie PaO_2 , przy prawidłowym lub czasem obniżonym $PaCO_2$ i prawidłowym pH. Za główną przyczynę hipoksemii uznaje się niedopasowanie wentylacji do przepływu krwi w płucach. DLCO jest typowo zmniejszona i to w stopniu większym niż TLC, czyli objętość, przy której jest mierzona. Jako przyczyny zmniejszenia DLCO wymienia się zmniejszenie powierzchni wymiany gazowej, pogrubienie błony pęcherzykowo-włośniczkowej,



Ryc. 5-1 Wykres pokazujący zmniejszenie podatności statycznej płuc (reprezentowanej przez nachylenie krzywej ciśnienie-objętość) we włóknieniu płuc w porównaniu do normy.

Według O'Donnell D.E. „*Physiology of interstitial lung disease*” 1998

niedopasowanie wentylacji do przepływu, obliterację i zmniejszenie liczby kapilar płucnych, przyspieszenie przepływu krwi przez naczynia płucne, przeciek z prawa na lewo. Czynniki wpływające na upośledzenie dyfuzji gazu z pęcherzyków do naczyń włosowatych można podzielić na związane z zaburzeniami w obrębie samej błony pęcherzykowo-włośniczkowej oraz na związane ze zmniejszeniem ilości krwi w kapilarach płucnych¹⁰¹. Z pierwszej grupy czynników większe znaczenie ma zmniejszenie powierzchni wymiany gazowej niż pogrubienie samej błony pęcherzykowo-włośniczkowej^{1;8;14;146}. Są pewne dane w piśmiennictwie wskazujące, że czynniki wpływające na zdolność dyfuzyjną błony pęcherzykowej mają większe znaczenie i wyprzedzają zmniejszenie rozmiarów łożyska kapilarnego w płucach⁸⁷. Upośledzenie wymiany gazowej w płucach w przebiegu włóknienia płuc jest uwarunkowane wieloma czynnikami. Niektóre z nich bardziej wpływają na pomiary DLCO. Do tych zalicza się zmniejszenie powierzchni wymiany gazowej, pogrubienie błony pęcherzykowo-włośniczkowej, zmniejszenie objętości łożyska kapilarnego w płucach. Inne, jak niedopasowanie wentylacji do przepływu, przeciek z prawa na lewo, skrócenie czasu przepływu krwi przez płuca, powodują hipoksemię przy znikomym wpływie na pomiary DLCO⁵⁶. Zaburzenia wymiany gazowej w płucach (obniżenie DLCO) i nieprawidłowe utlenowanie krwi często są widoczne we wcześniejszych fazach choroby, gdy objętości płucne są jeszcze prawidłowe³⁷.

Trzeba zaznaczyć, że w wielu chorobach śródmiąższowych występuje podobny typ zaburzeń czynności płuc. Badania czynnościowe, mimo pewnych cech charakterystycznych dla poszczególnych jednostek chorobowych, nie są przydatne w diagnostyce różnicowej chorób śródmiąższowych płuc. Spełniają natomiast istotną rolę jako metoda wykrywania zaburzeń i oceny stopnia upośledzenia

rezerw czynnościowych i tym samym są obiektywnym wskaźnikiem zaawansowania procesu chorobowego^{3;41}. W 2003 roku ukazało się doniesienie, którego autorzy opracowali stosunkowo prosty czynnościowy system punktowy, CPI (composite physiologic index) do oceny morfologicznego zaawansowania włóknienia płuc u chorych na SWP/UIP¹⁴⁹. System łączy dwie podstawowe składowe badań czynnościowych płuc, parametr oceny wymiany gazowej (DLCO% w. nal.) i parametry mechaniki oddychania (FVC% w. nal. i FEV₁% w. nal.). Wskaźnik CPI obliczano według następującego wzoru:

$$\text{CPI} = 91 - (0,65 \cdot \text{DLCO\% w. nal.}) - (0,53 \cdot \text{FVC\% w. nal.}) + (0,34 \cdot \text{FEV}_1\% \text{ w. nal.})$$

Większa wartość wskaźnika CPI oznacza większe zaawansowanie włóknienia płuc. Metodą odniesienia, według której oceniano rozległość włóknienia miąższu płuc było badanie HRCT. Wartości CPI dużo lepiej korelowały z zaawansowaniem włóknienia określanym na podstawie HRCT niż pojedyncze parametry czynnościowe. Okazało się, że na podstawie wskaźnika CPI można również dobrze, lepiej niż na podstawie pojedynczych parametrów czynności płuc, oszacować ryzyko zgonu. Wskaźnik CPI jest bardziej praktyczny od poprzednio opracowanych systemów punktowych, które są dużo bardziej skomplikowane^{84;144}. Do obliczenia wskaźnika CPI potrzebne są tylko wyniki badania spirometrycznego i pomiarów zdolności dyfuzyjnej płuc. Nie jest konieczna ocena badania radiologicznego czy przeprowadzenie maksymalnego testu wysiłkowego, które są wymagane w innych systemach punktowych oceny zaawansowania SWP. Zwłaszcza wynik maksymalnego testu wysiłkowego może być trudny do uzyskania, bowiem u wielu chorych istnieją przeciwwskazania do jego wykonania ze względu na hipoksję w spoczynku lub obciążenia kardiologiczne.

Rozdział 6 Założenia i cel pracy

Badania czynnościowe są jednym z głównych elementów diagnostyki SWP/UIP. Stanowią również podstawowy, obiektywny wskaźnik pozwalający śledzić przebieg choroby i odpowiedź na leczenie. Według aktualnie obowiązujących kryteriów do klinicznego rozpoznania SWP/UIP konieczne jest wykazanie zarówno cech restrykcji jak i zaburzeń wymiany gazowej⁸⁴. Z badań przeprowadzonych w Zakładzie Fizjopatologii Oddychania Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie wynika, że u znacznego odsetka chorych na śródmiąższowe choroby płuc nie stwierdza się zaburzeń typu restrykcyjnego, a jedynie obniżenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla i/lub obniżenie podatności płuc¹¹. Przy czym wykazano, że podatność statyczna płuc jest obniżona u największego odsetka chorych na choroby śródmiąższowe płuc, u których nie stwierdzano cech restrykcji, czyli jest najczulszym parametrem czynnościowym wykrywającym zaburzenia czynności płuc. W analizowanej, bardzo licznej grupie chorych, dominowały wprawdzie przypadki sarkoidozy, ale reprezentowani byli również chorzy na włóknienie płuc. Własne obserwacje potwierdziły fakt częstego niewystępowania cech restrykcji u chorych na samoistne włóknienie płuc¹⁵¹. W Zakładzie Fizjopatologii Oddychania Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc wykazano, również na bardzo licznej grupie chorych, że całkowita pojemność płuc jest częściej i relatywnie bardziej obniżona niż pojemność życiowa u chorych na choroby śródmiąższowe płuc¹². Dane z piśmiennictwa są niejednoznaczne, ale przeważa pogląd, że to VC jest bardziej obniżona niż TLC⁵⁶. Wobec różnic między danymi z piśmiennictwa a wynikami badań z Zakładu Fizjopatologii Oddychania Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc postanowiono dokładniej zbadać relacje między pojemnością życiową (VC) a całkowitą pojemnością płuc (TLC). Grupy dotychczas analizowane w pracach Zakładu Fizjopatologii Oddychania były bardzo liczne, ale niejednorodne. W ich skład wchodziło chorzy na różne choroby z grupy chorób śródmiąższowych płuc. Wynikała stąd potrzeba przeprowadzenia oceny zaburzeń czynności płuc u chorych na jedną jednostkę chorobową. SWP/UIP wybrano jako częstą chorobę śródmiąższową o dobrze określonych kryteriach diagnostycznych, które

zostały bardzo niedawno zaktualizowane. Jednocześnie postanowiono rozszerzyć kryteria rozpoznania w zakresie badań czynnościowych uwzględniając pomiary podatności statycznej płuc, które poza Polska nie są wykonywane. W przypadkach klinicznego rozpoznania SWP/UIP zrezygnowano z warunku wymagającego wykazania cech restrykcji łącznie z zaburzeniami wymiany gazowej. W nowej formie kryterium odnoszące się do badań czynnościowych płuc brzmiało następująco:

Wykazanie przynajmniej jednego z trzech typów zaburzeń czynności płuc:

- restrykcji (obniżenie VC lub TLC)
- upośledzenia wymiany gazowej (obniżenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla [DLCO])
- obniżenia podatności płuc (Cst)

Wskaźniki czynnościowe bardzo dobrze określają stopień upośledzenia rezerw wentylacyjnych u chorych na samoistne włóknienie płuc i tym samym zaawansowanie choroby. Niestety do tej pory nie udało się znaleźć, mimo licznych badań, dobrych i wiarygodnych czynników rokowniczych przewidujących przebieg choroby i ryzyko zgonu. Postanowiono sprawdzić w materiale własnym, które z mierzonych wskaźników czynnościowych mogą mieć znaczenie w ocenie dalszego przebiegu choroby i rokowania co do przeżycia. Szczególną uwagę postanowiono zwrócić na znaczenie relacji między VC a TLC. Założono, że zmieniające się relacje między VC a TLC nie są przypadkowe, ale mają uwarunkowania patofizjologiczne i mogą wobec tego mieć znaczenie prognostyczne. Przyjętą hipotezę omówiono szerzej w dyskusji w podrozdziale 9.2.

Cele podjętej pracy były następujące:

1. Ocena przydatności parametrów objętościowych, podatności płuc i zdolności dyfuzyjnej płuc w diagnostyce SWP/UIP
2. Ocena znaczenia klinicznego relacji między VC a TLC u chorych na SWP/UIP.
3. Ocena znaczenia rokowniczego wskaźników czynnościowych, szczególnie zmian relacji między VC a TLC u chorych na SWP/UIP

Rozdział 7 Materiał i metodyka

7.1. Materiał

Grupę badanych stanowiło 103 chorych będących pod opieką Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, u których w okresie od września 1994 do kwietnia 2003 rozpoznano SWP/UIP. Kryteria ustalania rozpoznania zostaną omówione w podrozdziale 7.2. Do badania zakwalifikowano 39 kobiet i 64 mężczyzn w wieku od 32 do 81 lat, średnio $65,9 \pm 8,9$ lat. Nigdy nie paliło 44 chorych, rzuciło palenie wcześniej niż rok przed rozpoznaniem włóknienia płuc 47 pacjentów, a 12 nadal paliło papierosy. W 18 przypadkach (17,5%) rozpoznanie potwierdzono badaniem histologicznym wycinków pobranych w czasie biopsji płuca (biopsja otwarta, torakoscopia lub wideotorakoscopia). U jednego chorego materiał do badania histologicznego uzyskano po operacji resekcji płata dolnego z powodu raka płuca, który rozwinął się w 16 miesięcy po rozpoznaniu SWP/UIP. W jednym przypadku rozpoznanie potwierdzono badaniem autopsyjnym. Łącznie potwierdzenie histologiczne uzyskano w 20 przypadkach (19,4%).

Troje chorych miało mniej niż 50 lat (32, 35 i 46 lat). U dwojga najmłodszych chorych rozpoznanie SWP/UIP zostało potwierdzone histologicznie, a w trzecim były spełnione kryteria klinicznego rozpoznania SWP/UIP. Do badanej grupy włączono również dwoje chorych, u których wstępne badania nie wykazały upośledzenia czynności płuc. W obu przypadkach obraz HRCT był typowy dla samoistnego włóknienia płuc, a dalszy przebieg choroby ze stopniowym nasilaniem się objawów i postępującym obniżaniem się wskaźników czynnościowych potwierdził wstępne rozpoznanie SWP/UIP. U wszystkich chorych objawy chorobowe trwały przynajmniej 3 miesiące przed ustaleniem rozpoznania. Choroba miała z reguły przewlekły charakter. Wywiad dotyczący dolegliwości przed ustaleniem rozpoznania wynosił średnio $20,6 \pm 13,7$ miesięcy. U wszystkich chorych przy osłuchiwaniu słyszalne były charakterystyczne trzeszczenia u podstawy płuc. U 47 spośród 103 chorych (45,6%) już przy wstępnym badaniu stwierdzano obecność palców pałeczkowatych.

Leczenie zastosowane u chorych po ustaleniu rozpoznania było różnorodne. Najczęściej, bo w 37 przypadkach stosowano prednizon w dawce dobowej od 20 do 60 mg. U 18 chorych od początku leczenia podano prednizon (dawki od 10 do 40 mg/dobę) razem z cyklofosfamidem lub azatiopryną (dawki od 50 do 200 mg/dobę). W 10 przypadkach zdecydowano się na zastosowanie kolchicyny

w dawce 1 mg/dobę. U 38 chorych nie włączano leczenia. W trakcie obserwacji u 11 pacjentów zaistniała konieczność zmiany leczenia. W 9 przypadkach do zmniejszonej dawki prednizonu dodano cyklofosfamid lub azatioprynę. W 2 przypadkach zmieniono kolchicynę na prednizon stosowany łącznie z azatiopryną. U wszystkich chorych zmiana była spowodowana nieskutecznością dotychczasowego leczenia.

7.2. Metodyka

Warunkiem włączenia do badanej grupy było rozpoznanie SWP/UIP na podstawie biopsji płuca i/lub danych klinicznych. W przypadkach, w których wykonano biopsję płuca, jej wynik musiał odpowiadać obrazowi zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP). W pozostałych przypadkach rozpoznanie ustalano na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań radiologicznych i czynnościowych płuc. W procesie diagnostycznym klinicznego rozpoznania SWP/UIP bardzo istotną rolę odgrywało badanie HRCT, które zostało wykonane u wszystkich chorych poddanych analizie. Stosowano zmodyfikowane kryteria Międzynarodowej Grupy Ekspertów American Thoracic Society i European Respiratory Society dotyczących klinicznego rozpoznawania samoistnego włóknienia płuc. Po zmianach były one następujące:

Kryteria główne:

- Wykluczenie innych znanych przyczyn choroby śródmiąższowej, w tym zmian polekowych, narażenia środowiskowego, chorób tkanki łącznej
- Wykazanie przynajmniej jednego z trzech typów zaburzeń czynności płuc:
 - restrykcji (obniżenie VC lub TLC)
 - upośledzenia wymiany gazowej (obniżenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla [DLCO])
 - obniżenia podatności płuc (Cst)
- Stwierdzenie w obrazie HRCT zmian typu siateczki z możliwym niewielkim współistnieniem zmian typu mlecznej szyby, zlokalizowanych podopłucnowo i o największym nasileniu w obrębie płatów dolnych płuc

Kryteria dodatkowe:

- Wiek powyżej 50 lat
- Stopniowy rozwój duszności bez innej przyczyny
- Czas choroby przynajmniej 3 miesiące
- Trzeszczenia u podstawy płuc

Do rozpoznania konieczne było spełnienie wszystkich kryteriów głównych i przynajmniej trzech z czterech kryteriów dodatkowych.

W porównaniu do oryginalnych kryteriów Międzynarodowej Grupy Ekspertów zmieniono punkty dotyczące zaburzeń czynności płuc zgodnie z założeniami celu pracy. Zrezygnowano też z kryterium dotyczącego biopsji transbronchialnej płuca i płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL). Powody rezygnacji przedstawiono w podrozdziale 5.4.

Inne przyczyny włóknienia płuc, takie jak alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, chorobę tkanki łącznej czy zmiany polekowe wykluczano na podstawie wywiadów, badania przedmiotowego, rutynowych badań laboratoryjnych. We wszystkich przypadkach klinicznego rozpoznania SWP/UIP stwierdzano charakterystyczne zmiany w badaniu HRCT. Były to zmiany typu siateczkowatego i plastra miodu zlokalizowane obwodowo i obejmujące przede wszystkim dolne płaty obu płuc. Oceny zmian radiologicznych widocznych w badaniu HRCT dokonywał radiolog o dużym doświadczeniu w zakresie chorób śródmiąższowych płuc. Radiolog nie znał danych klinicznych ani wyników badań czynnościowych płuc opisywanych przypadków. Dokonano również ponownego przeglądu preparatów histologicznych we wszystkich przypadkach, w których wykonano biopsję płuca. Miało to na celu sprawdzenie poprawności rozpoznania UIP według aktualnych kryteriów anatomopatologicznych. Dla przypadków diagnozowanych przed opublikowaniem zaleceń Międzynarodowej Grupy Ekspertów przeprowadzono retrospektywną weryfikację prawidłowości rozpoznania SWP/UIP.

U wszystkich chorych przeprowadzono badania czynności płuc obejmujące mechanikę oddychania i ocenę zaburzeń wymiany gazowej. Mierzono objętości i pojemności płucne (FVC, TGV, TLC, RV), zdolność dyfuzyjną dla tlenku węgla (DLCO) metodą pojedynczego wdechu oraz podatność statyczną płuc (Cst). Badania wykonywano posługując się zestawem MasterLab, firmy Jaeger, Niemcy, a od stycznia 2002 zestawem MasterScreen Body tej samej firmy. Zmierzone wartości odnoszono do wartości należnych według standardów przyjętych przez ERS¹⁰⁵. Zgodnie z przyjętą praktyką za dolną granicę wartości prawidłowych dla objętości płucnych i zdolności dyfuzyjnej dla tlenku węgla przyjęto 80% wartości należnej^{6;97;102}. Dla podatności statycznej płuc za dolną granicę normy przyjęto 70% wartości należnej, bowiem na podstawie danych dostępnych w piśmiennictwie⁷ można obliczyć, że taka wartość w przybliżeniu odpowiada piątemu percentylowi pomiarów w populacji. Gazy

krwi oznaczano w arterializowanej krwi kapilarnej pobieranej z płotka usznego.

Po przeprowadzeniu badań wstępnych i ustaleniu rozpoznania monitorowano przebieg choroby wykonując badania kontrolne co 3 do 6 miesięcy. Badania te obejmowały radiogram klatki piersiowej, mechanikę oddychania z pomiarami podatności płuc i DLCO oraz gazy krwi. Na tej podstawie, razem z oceną objawów podmiotowych można było ocenić czy nastąpiła regresja, progresja czy stabilizacja choroby. Kryteria poprawy, stabilizacji i pogorszenia przyjęto zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Grupy Ekspertów ATS i ERS⁸³.

Poprawę rozpoznawano, gdy w trakcie badania kontrolnego stwierdzano przynajmniej 2 z następujących elementów:

- Zmniejszenie objawów, szczególnie pozwalające na pokonywanie większych wysiłków
- Regresję zmian radiologicznych
- Poprawę wskaźników czynnościowych
 - $\geq 10\%$ zwiększenie TLC lub VC (lub zwiększenie o przy-najmniej 200 ml)
 - $\geq 15\%$ wzrost DLCO (lub wzrost o przy-najmniej 1 mmol/min/kPa)

Za stabilizację uznawano:

- zmiany TLC lub VC w zakresie $\pm 10\%$ wartości początkowych lub mniejsze niż 200 ml
- zmiany DLCO w zakresie $\pm 15\%$ wartości początkowych lub mniejsze niż 1 mmol/min/kPa

Pogorszenie rozpoznawano gdy:

- narastały objawy, głównie duszność i kaszel
- stwierdzano progresję zmian radiologicznych
- następowało pogorszenie wskaźników czynnościowych
 - $\geq 10\%$ spadek TLC lub VC (lub spadek o przynajmniej 200 ml)
 - $\geq 15\%$ spadek DLCO (lub spadek o przynajmniej 1 mmol/min/kPa)

7.3. Metody statystyczne

Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu Statistica for Windows, firmy StatSoft. W wyborze metod statystycznych kierowano się zaleceniami z piśmiennictwa^{18;131}. Dane liczbowe przedstawiono jako średnia \pm odchylenie standardowe. W przypadku rozkładu normalnego stosowano test t-Studenta dla porównania 2 grup, a analizę wariancji przy większej ilości porównywanych grup. Gdy zmienne nie miały rozkładu normalnego

stosowano testy nieparametryczne, test U Mann-Whitneya dla zmiennych niezależnych oraz test Wilcoxona dla zmiennych zależnych. Liczebności w wyodrębnionych grupach porównywano testem chi-kwadrat tworząc tablice wielodzielne. Badania zależności przeprowadzono obliczając współczyn-

niki korelacji Spearmana. Krzywe przeżycia opracowano metodą Kaplana i Meiera, którą również posługiwano się do porównania przeżycia w różnych grupach chorych^{10;132}. We wszystkich obliczeniach za istotne statystycznie uznawano $p < 0,05$.

Rozdział 8 Wyniki

8.1. Wstępne badania czynności płuc w analizowanej grupie

W badanej grupie liczącej 103 pacjentów pomiary objętości płucnych i gazów krwi w spoczynku wykonano u wszystkich chorych. Podatność płuc zmierzono u 97 chorych, a badanie zdolności dyfuzyjnej przeprowadzono u 96 pacjentów. Wyniki wstępnych badań czynności płuc przedstawiono w tabeli.

Na rycinie przedstawiono stopień obniżenia poszczególnych wskaźników czynnościowych w badanej grupie.

Z danych przedstawionych w tabeli i na rycinie wynika, że średni stopień zmniejszenia objętości płucnych był niewielki. Znacznie większe zmiany dotyczyły zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla, a podatność płuc była najgłębiej obniżona spośród wszystkich oznaczanych wskaźników czynnościowych. Na rycinie widoczne są duże odchylenia standardowe, co oznacza szeroki zakres wartości analizowanych wskaźników wśród badanych chorych.

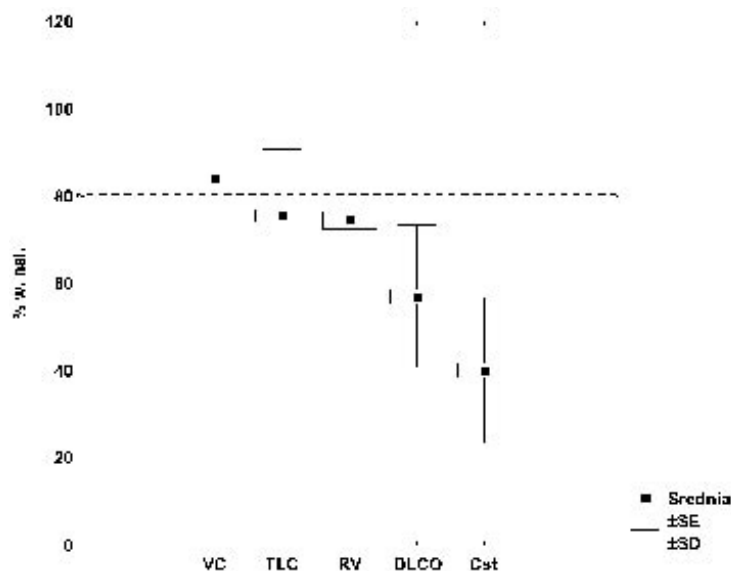
Wykonane badania czynnościowe umożliwiły zastosowanie w badanej grupie czynnościowego systemu punktowego CPI do oceny zaawansowania włóknienia płuc. Bardzo niedawna publikacja przedstawiająca ten system¹⁴⁹ została omówiona w podrozdziale 5.5 na stronie 10. Dysponując FVC% w. nal., FEV₁% w. nal. i DLCO% w. nal., czyli wszystkimi niezbędnymi danymi obliczono dla każdego chorego wskaźnik CPI posługując się wzorem podanym w oryginale pracy. Statystykę opisową wskaźnika CPI przedstawiono w tabeli.

Wyniki statystyki opisowej wskaźnika CPI pokazują szeroki zakres zaawansowania włóknienia płuc w analizowanej grupie chorych, od niewielkich zmian do ciężkich postaci SWP/UIP.

Analiza wskaźników objętościowych

Tabela 8-1 Wyniki wstępnych badań czynności płuc w badanej grupie

Wskaźnik	N	średnia	SD	minimum	maksimum
VC (l)	103	2,70	0,77	1,13	4,61
VC% w. nal.	103	84,3	19,3	44,3	122,8
FEV1 (l)	103	2,27	0,60	0,96	3,64
FEV1% w. nal.	103	88,8	20,2	46,4	133,3
TGV (l)	103	2,52	0,60	1,24	4,03
TGV% w. nal.	103	81,6	19,9	46,61	66,7
TLC (l)	103	4,37	1,01	2,34	6,67
TLC% w. nal.	103	75,5	15,2	44,01	24,0
RV (l)	103	1,65	0,46	0,69	3,00
RV% w. nal.	103	74,5	20,6	27,9	134,4
RV%TLC	103	38,3	8,1	19,5	67,6
RV%TLC% w. nal.	103	98,9	19,7	48,1	154,4
Cst (l/kPa)	97	1,25	0,56	0,41	2,78
Cst% w. nal.	97	40,1	16,6	14,5	76,6
DLCO (mmol/min/kPa)	96	4,54	1,43	1,06	7,51
DLCO% w. nal.	96	57,0	16,4	11,7	92,2
PaO2 (mmHg)	103	70,2	11,2	30,2	97,3

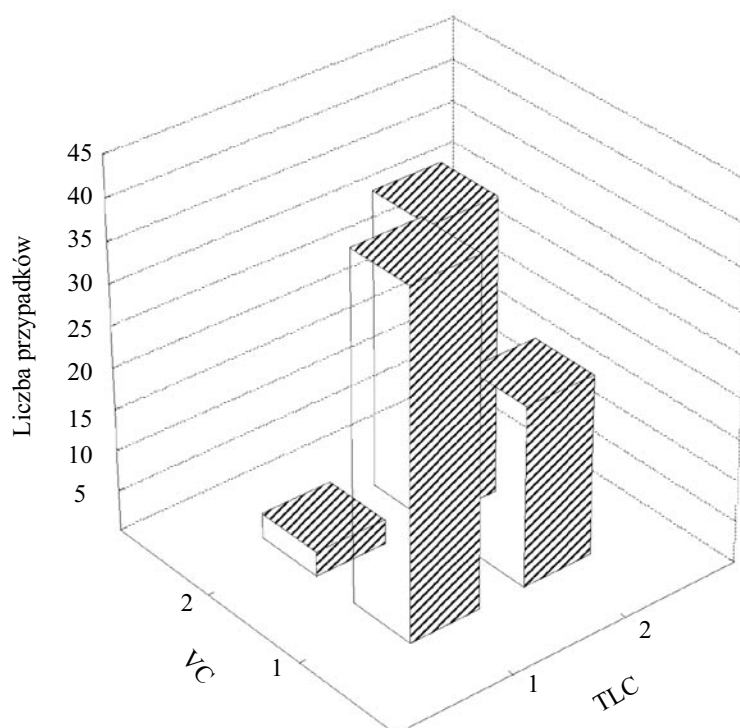


Oceniając dane z tabeli 8-1 przedstawione jako i odchylenia standardowe zwracają uwagę na wartości VC i FEV₁. Wartości średnie tych wskaźników, które można zmierzyć podczas spirometrii, nie zmniejszyły się w zakresie normy, choć rozpiętość była duża. U 64 spośród 103 chorych nie stwierdzono obniżenia VC poniżej 80% i należącej. Częściej zmniejszenie objętości było rozpoznać na podstawie pomiarów TLC była obniżona u 58 (56,3%) chorych. Jednak u znacznego odsetka chorych na podstawie pomiarów TLC nie wykazano cech restrykcji

Ryc. 8-1 Stopień obniżenia wskaźników czynnościowych w badanej grupie

Tabela 8-2 Statystyka opisowa wskaźnika CPI

	N	Śr.±SD	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny kwartyl	Górny kwartyl
CPI	96	39,0±12,7	39,6	11,9	72,7	30,0	47,2



1 \geq 80% w. nal.; 2 < 80% w. nal.

Ryc. 8-2 Porównanie częstości wykrywania zmian restrykcyjnych pomiarami VC i TLC

(43,7% przypadków). Wyniki przedstawiono w tabeli, a ich prezentację graficzną na rycinie 8-2.

U 22 chorych VC mieściła się w zakresie wartości prawidłowych, a pomiar TLC wykazał zaburzenia restrykcyjne. Natomiast tylko w 3 przypadkach zaistniała sytuacja odwrotna, czyli VC była obniżona, a TLC prawidłowa. Różnice te badane testem chi-kwadrat były wysoce znamienne statystycznie ($p < 0,001$). Oceniono wartość pomiaru VC jako metody wykrywania lub wykluczania zmian restrykcyjnych przyjmując za test referencyjny obniżenie TLC poniżej 80% wartości należnej, czyli podstawowe kryterium rozpoznania restrykcji. Obliczona czułość wyniosła 62,1%, swoistość 93,3%, przewidywana wartość pozytywna 92,3%, przewidywana wartość negatywna 65,6%. VC, FEV₁ i TGV były najlepiej zachowanymi objętościami płucnymi, których średnia była większa niż 80% wartości należnej. Prezentację graficzną wielkości wskaźników objętościowych w badanej grupie przedstawiono na rycinie 8-3.

Zmiany poszczególnych objętości płucnych nie były równomierne. Stopień obniżenia TLC% w. nal.

i RV% w. nal. w porównaniu do VC% w. nal. był znamienne statystycznie większy ($p < 0,001$; test t dla zmiennych zależnych). Oceniając objętości płucne uwzględniono również wskaźnik RV%TLC, który przedstawiony jako średnia dla całej grupy był prawidłowy i wynosił 38,3% (98,9% w. nal.). Zwraca uwagę bardzo duży rozrzut indywidualnych pomiarów od 19,5% do 67,6% (odpowiednio 48,1 i 154,4% w. nal.). Wysokie wartości wskaźnika RV%TLC sugerują występowanie nadmiernego rozdęcia płuc u części chorych na SWP/UIP. Trzeba zaznaczyć, że u żadnego z badanych pacjentów nie stwierdzano cech obturacji oskrzeli (wskaźnik FEV₁%VC był u wszystkich badanych większy niż 70%).

Zmiany w płucach wywołane paleniem papierosów mogą wpływać na mechanikę oddychania u chorych na SWP powodując zwiększenie mierzonych objętości płucnych⁴¹. W badanej grupie nie stwierdzono jednak różnic we wskaź-

nikach czynnościowych między osobami aktualnie lub w przeszłości palącymi papierosy, a osobami niepalącymi.

Znaczny odsetek chorych bez cech restrykcji, zwłaszcza jeśli za kryterium przyjąć obniżenie VC poniżej 80% wartości należnej, mógłby budzić zastrzeżenia, co do prawidłowości rozpoznania SWP/UIP. Jednak badania własne potwierdziły częsty fakt niewystępowania zaburzeń typu restrykcyjnego u chorych z niewątpliwym, bo udokumentowanym histologicznie rozpoznaniem SWP/UIP¹⁵¹. W badanej grupie spośród 20 chorych z potwierdzeniem histologicznym rozpoznania u 11 VC, a u 8 TLC były prawidłowe.

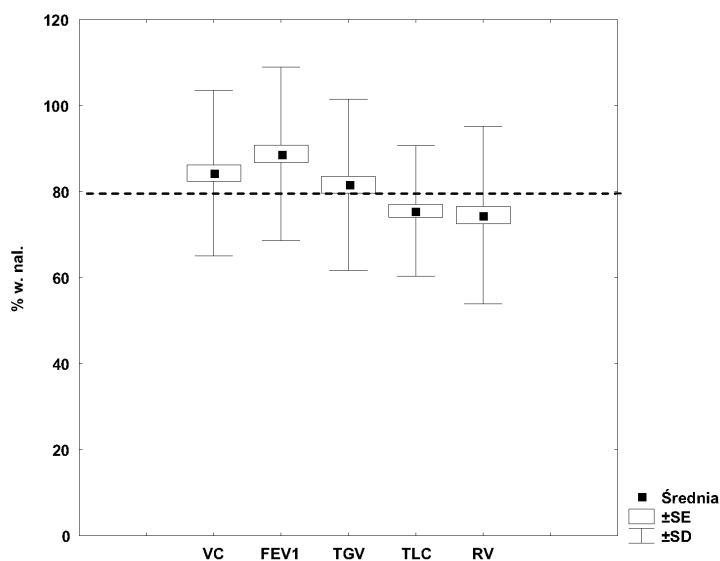
Ocena zmian zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla i podatności płuc

Analizując spoczynkowe badania czynnościowe widoczne są znacznie częstsze i głębsze zaburzenia wymiany gazowej (obniżenie DLCO) i podatności statycznej płuc (Cst) niż zmiany objętości płucnych. Obniżenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla

Tabela 8-3 Porównanie częstości wykrywania zmian restrykcyjnych pomiarami VC i TLC

	TLC \geq 80% w. nal.	TLC<80% w. nal.	Razem
VC \geq 80% w. nal.	42	22	64
VC<80% w. nal.	3	36	39
Razem	45	58	103

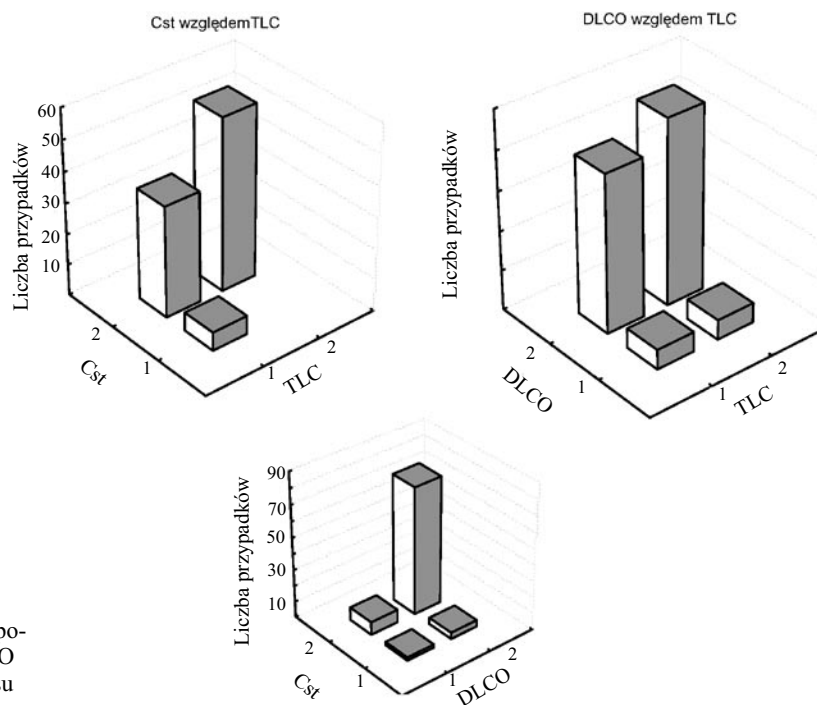
p<0,0001



Ryc. 8-3 Wskaźniki objętościowe w badanej grupie

wykazano u 86 (89,5%) spośród 96 pacjentów, u których wykonano to badanie. Podatność płuc była obniżona poniżej 70% wartości należytnej u 91 spośród 97 chorych, czyli u 93,8% osób, u których wykonano pomiary podatności płuc. U wszystkich chorych bez cech restrykcji, poza jedną pacjentką i jed-

nym pacjentem, występowało obniżenie DLCO lub obniżenie podatności płuc. Na rycinach poniżej przedstawiono porównanie częstości występowania obniżenia poszczególnych wskaźników czynnościowych.



Ryc. 8-4 Porównanie częstości występowania obniżenia TLC, DLCO i Cst poniżej dolnego zakresu normy w badanej grupie.

1 – TLC i DLCO \geq 80%, Cst \geq 70% w. nal.; 2 – TLC i DLCO <80%, Cst < 70% w. nal.

8.2. Korelacje między wskaźnikami czynności płuc w analizowanej grupie

W kolejnym etapie oceniono korelacje między różnymi wskaźnikami czynności płuc. Wyniki przedstawiono w tabeli.

Wyniki analizy przedstawione w postaci macierzy korelacji wykazały, co nie było zaskoczeniem, silne zależności między poszczególnymi objętościami płucnymi. Korelacja między VC% w. nal. a RV% w. nal. była jedynie umiarkowana. Wykazano również korelacje między podatnością statyczną płuc a wskaźnikami objętościowymi, choć związek między Cst a RV był przeciętny. Wartości współczynnika korelacji odzwierciedlające siłę związku między DLCO a objętościami płucnymi były mniejsze niż w przypadku związków między objętościami płucnymi a podatnością płuc. Korelacja między DLCO a podatnością płuc była przeciętna. Za najważniejszy czynnik wpływający na DLCO uznaje się wielkość powierzchni wymiany gazowej w płucach. VC, która jest odzwierciedleniem ilości czynnych pęcherzyków płucnych może z kolei pośrednio świadczyć o wielkości powierzchni wymiany gazowej. Z tego względu zbadano korelacje między VC a DLCO osobno u chorych z prawidłową i z obniżoną VC poniżej dolnego zakresu normy. U chorych z prawidłową VC nie znaleziono istotnej korelacji między VC% w. nal. a DLCO% w. nal. Natomiast u chorych z obniżoną VC zależność taka była silna ($r=0,54$; $p=0,001$).

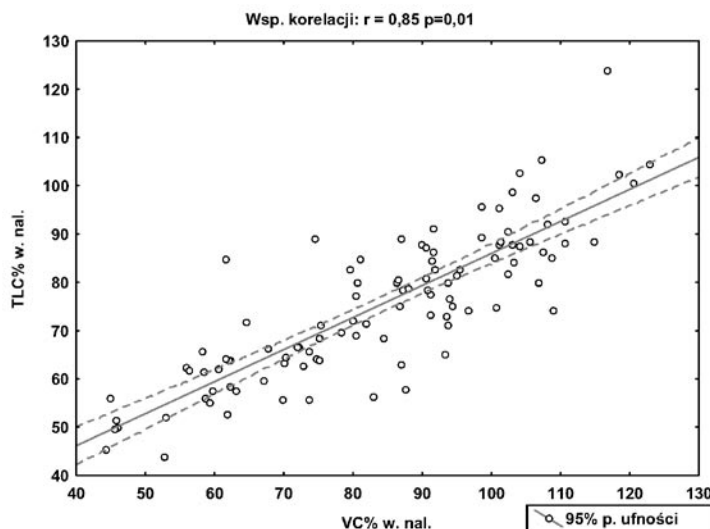
Tabela 8-4 Macierz korelacji między różnymi wskaźnikami czynności płuc

	VC % w. nal.	TGV % w.nal.	TLC % w. nal.	RV % w. nal.	Cst % w. nal.	DLCO % w. nal.
VC% w.nal.		0,84	0,59	0,32	0,66	0,39
p		<0,001	<0,001	0,002	<0,001	<0,001
TGV% w.nal.	0,59		0,74	0,63	0,55	0,21
p	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	0,004
TLC% w.nal.	0,84	0,74		0,75	0,69	0,34
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
RV% w.nal.	0,32	0,63	0,75		0,40	0,11
p	0,002	<0,001	<0,001		<0,001	NS
Cst% w.nal.	0,66	0,55	0,69	0,40		0,45
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001
DLCO% w.nal.	0,40	0,21	0,34	0,11	0,45	
p	<0,001	0,004	0,001	NS	<0,001	

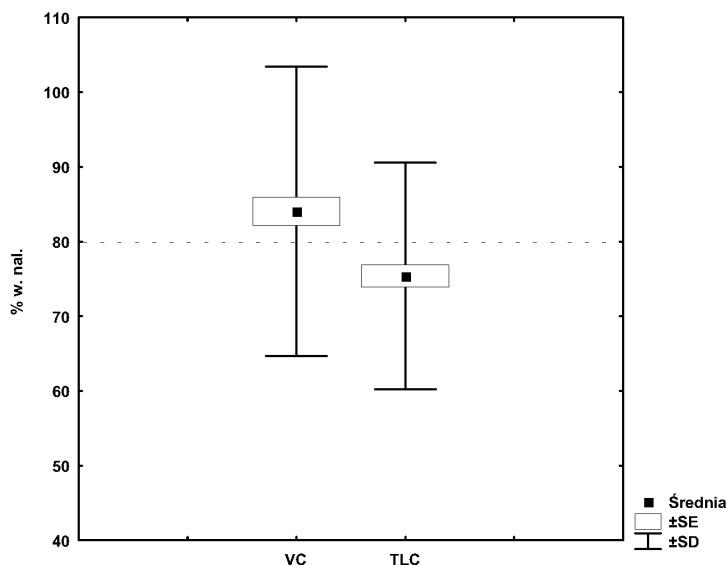
8.3. Analiza wskaźnika VC%/TLC%

Zgodnie z postawionymi celami pracy postanowiono zbadać relacje między VC a TLC. Pomiar VC i TLC były ściśle skorelowane między sobą (VC vs. TLC $r=0,88$ $p=0,001$; VC% w. nal. vs. TLC% w. nal. $r=0,85$ $p=0,001$). Korelacje między VC% w. nal. a TLC% w. nal. przedstawiono na rycinie.

W całej badanej grupie stopień obniżenia TLC (średnia $75,5 \pm 15,2\%$ w. nal.) był większy niż VC (średnia $84,3 \pm 19,3\%$ w. nal.). Indywidualne różnice pomiędzy TLC% wartości należnej a VC% wartości należnej były jak już to przedstawiono istotnie statystycznie (test t dla zmiennych zależnych, $p<0,001$). Graficzną prezentację porównania przedstawiono na rycinie.



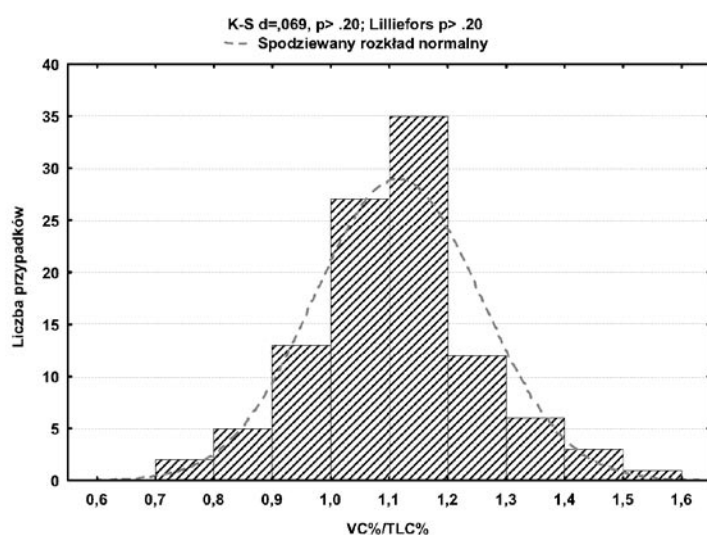
Ryc. 8-5 Wykres linii regresji wraz z 95% przedziałem ufności między VC% w. nal. a TLC% w. nal.



Ryc. 8-6 Porównanie wielkości VC% w. nal. z TLC% w. nal. w badanej grupie.

Na rycinie widoczne są bardzo szerokie zakresy odchyżeń standardowych w obu grupach znacznie zachodzące na siebie, co oznaczało, że wprawdzie w większości chorych TLC była relatywnie głębiej obniżona to u części pacjentów zachodziła sytuacja odwrotna i stopień obniżenia VC był u nich większy. Skłaniało to do przeprowadzenia analizy zmienności relacji między VC a TLC. Za taką analizą przemawiały pewne przesłanki teoretyczne, które zostaną dokładnie omówione w dyskusji. Wynika z nich, że relacje między VC a TLC zmieniają się w zależności od fazy i być może aktywności choroby. Według założonej hipotezy większe obniżenie TLC niż VC może wskazywać na wcześniejszą fazę choroby lub jej mniej aktywną i agresywną postać.

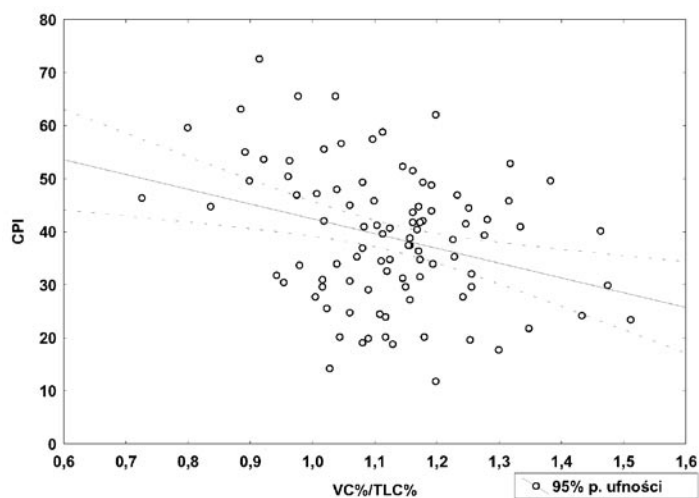
W celu prostego zobrazowania relacji między VC a TLC obliczono wskaźnik VC%/TLC% dzieląc u każdego chorego VC% wartości należnej przez TLC% wartości należnej. Koncepcja wskaźnika VC%/TLC% była całkowicie własnym pomysłem opartym na założeniu, że wzajemne relacje między VC a TLC nie są przypadkowe, a uwarunkowania patofizjologiczne obu tych podstawowych objętości płucnych są różne. W piśmiennictwie nie ma żadnych doniesień na temat analizy parametrów czynnościowych ani klinicznych u chorych na SWP/UIP pod kątem względnych relacji między VC a TLC. Statystykę opisową wskaźnika VC%/TLC% przedstawiono w tabeli i na rycinie.



Ryc. 8-7 Histogram rozkładu wartości wskaźnika VC%/TLC%

Tabela 8-5 Statystyka opisowa wskaźnika VC%/TLC%

	Średnia	SDMediana	Minimum	Maksimum
VC%/TLC%	1,12±0,14	1,12	0,73	1,51



Ryc. 8-8 Wykres linii regresji wraz z 95% przedziałem ufności między VC%/TLC% a CPI

Rozkład wartości wskaźnika VC%/TLC% widoczny na rycinie jest rozkładem normalnym, co potwierdziły testy statystyczne.

Najpierw zbadano zależności między wielkością wskaźnika VC%/TLC%, a czynnościowym systemem punktowym CPI, zaprojektowanym do oceny zaawansowania włóknienia płuc u chorych na SWP/UIP. W całym materiale stwierdzono przeciętną ujemną korelację między badanymi wskaźnikami ($r=-0,31$; $p=0,002$). Prezentację graficzną zależności przedstawiono na rycinie.

Zakres najczęstszych wartości wskaźnika VC%/TLC% przypadają między 1,0 a 1,2. Kierując się tymi wartościami podzielono badanych na trzy grupy:

- GRUPA A VC%/TLC% $\leq 1,0$ (N=19)
- GRUPA B VC%/TLC% $> 1,0$ ale $\leq 1,2$ (N=62)
- GRUPA C VC%/TLC% $> 1,2$ (N=22)

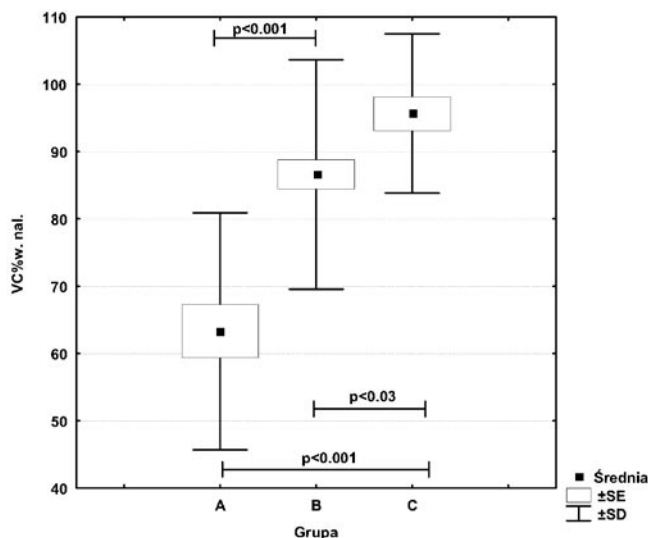
Celem wyodrębnienia podgrup o najmniejszych i największych wartościach wskaźnika VC%/TLC%. było sprawdzenie jakie znaczenie dla określenia stopnia zaburzeń czynnościowych i klinicznego zaawansowania SWP/UIP ma wielkość wskaźnika VC%/TLC%. Przy czym grupę A o najmniejszych wartościach wskaźnika charakteryzował odwrotny stosunek VC% w. nal. do TLC% w. nal. niż dwie pozostałe grupy. Porównano wiek chorych, czas wywiadu chorobowego i wskaźniki czynnościowe w wydzielonych grupach. Wyniki przedstawiono w tabeli 8-6.

Wiek chorych wzrastał w grupach o coraz wyższym wskaźniku VC%/TLC%. W badanych grupach nie stwierdzono natomiast różnic w długości trwania dolegliwości przed rozpoznaniem choroby, ani częstości występowania palców pałeczkowatych. Bardzo znamienne różnice stwierdzono w odniesieniu do VC% w. nal.. Porównanie wykazało istotne różnice między wszystkimi analizowanymi grupami.

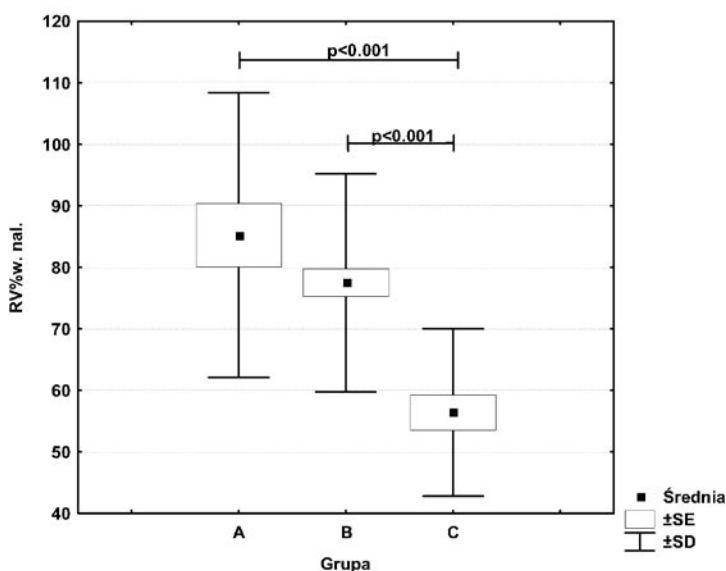
Prezentację graficzną analizy przedstawiono na rycinie 8.9.

Tabela 8-6 Porównanie wskaźników czynności płuc w zależności od wielkości wskaźnika VC%/TLC%

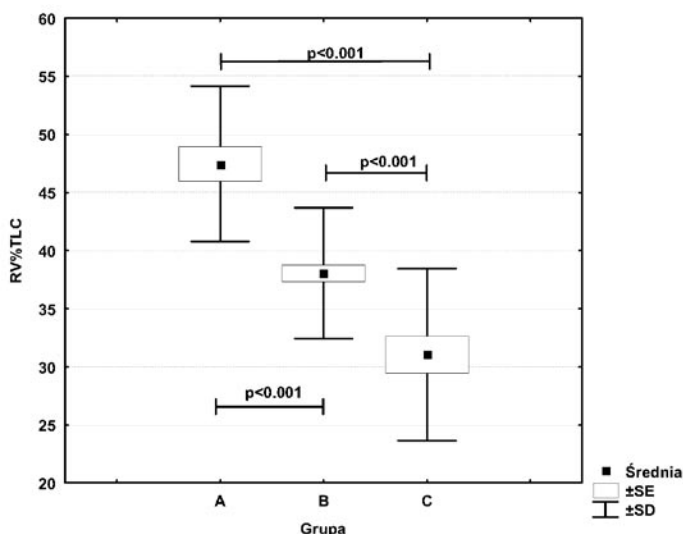
	Grupa A N=19	Grupa B N=62	Grupa C N=22	p
Wiek (lata)	62,9±11,3	65,5±8,8	69,7±5,7	0,004
Wywiad (m-ce)	24,2±16,9	19,2±12,8	21,3±13,1	ns
VC (L)	1,95±0,41	2,84±0,71	2,99±0,78	<0,001
VC% w. nal.	63,6±18,1	86,6±17,1	95,7±11,8	<0,001
TLC (L)	3,84±0,86	4,58±1,02	4,24±0,90	0,01
TLC% w. nal.	69,6±19,0	78,2±14,8	73,2±10,6	0,07
RV (L)	1,83±0,53	1,73±0,42	1,29±0,29	<0,001
RV% w. nal.	85,9±23,6	77,5±17,7	56,4±13,6	<0,001
RV%TLC	47,3±6,8	38,1±5,6	31,0±7,4	<0,001
RV%TLC	47,3±6,8	38,1±5,6	31,0±7,4	<0,001
RV%TLC% w. nal.	123,6±12,8	99,2±13,1	76,6±13,3	<0,001
Cst (L/kPa)	0,81±0,42	1,39±0,53	1,22±0,55	<0,001
Cst% w. nal.	27,4±14,6	44,4±16,1	37,9±14,3	<0,001
DlCO (mmol/min/kPa)	3,52±1,11	4,75±1,41	4,68±1,44	0,01
DlCO% w. nal.	46,0±15,7	58,8±15,9	59,8±15,7	0,02
PaO2 (mmHg)	66,3±12,0	71,5±11,3	69,9±10,0	ns



Ryc. 8-9 Porównanie VC% w. nal. w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC%



Ryc. 8-10 Porównanie RV% w. nal. w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC%

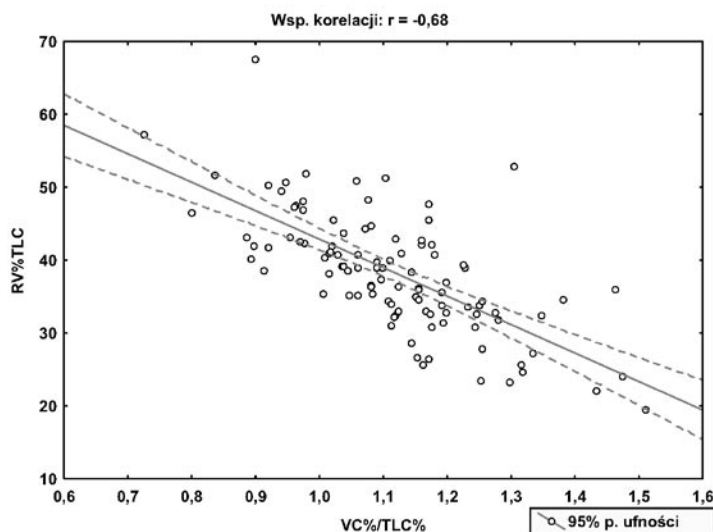


Ryc. 8-11 Porównanie RV%TLC w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC%

W wyodrębnionych grupach przy podobnych wielkościach TLC oraz istnieniu różnic w wielkości RV musiały występować znaczące różnice dotyczące wskaźnika RV%TLC, który powinien być największy w grupie A i najmniejszy w grupie C. Na rycinie 8-11 przedstawiono prezentację graficzną różnic w wielkości wskaźnika RV%TLC.

Grupę A charakteryzował zwiększony wskaźnik RV%TLC (średnia 47,3%; 123,6% w. nal.), grupę B prawidłowy stosunek RV do TLC (średnia 38,1%, 99,2% w. nal.) a grupę C obniżony wskaźnik RV%TLC (średnia 31,1%; 76,6% w. nal.). Zmiany objętości płucnych w grupach A i C o skrajnych wartościach wskaźnika VC%/TLC% miały odmienny charakter. W grupie A, którą charakteryzowało najgłębsze upośledzenie czynności płuc spadek dotyczył przede wszystkim VC przy relatywnym oszczędzeniu RV. Natomiast w grupie C największy stopień obniżenia dotyczył RV, przy oszczędzeniu VC i zachowaniu jej prawidłowej wielkości. Oceniono również zależność między RV%TLC a wskaźnikiem VC%/TLC% w całej analizowanej grupie. Wykazano wysoce znamiennej ujemną korelację między badanymi wskaźnikami ($r=-0,68$; $p<0,001$). Graficzną prezentację zależności przedstawiono na rycinie 8-12.

Wykazana zależność obrazuje wzajemne powiązanie wszystkich objętości płucnych wchodzących w skład TLC. U chorych z niskim wskaźnikiem VC%/TLC% stwierdzano wysoki wskaźnik RV%TLC, co oznaczało relatywny wzrost RV przy znacznie obniżonej VC. Było to oczywiście zjawisko niekorzystne i wiązało się z największym upośledzeniem wymiany gazowej (najmniejsze wartości DLCO) i najgłębszym obniżeniem podatności płuc. Wysoki wskaźnik VC%/TLC% stwierdzano u chorych z prawidłową VC mimo zmniejszonej TLC dzięki relatywnie głębszemu obniżeniu RV. Tę grupę chorych charakteryzował niski wskaźnik RV%TLC. Uzyskane wyniki wskazują, że na podstawie wielkości wskaźnika VC%/TLC% można spośród chorych na

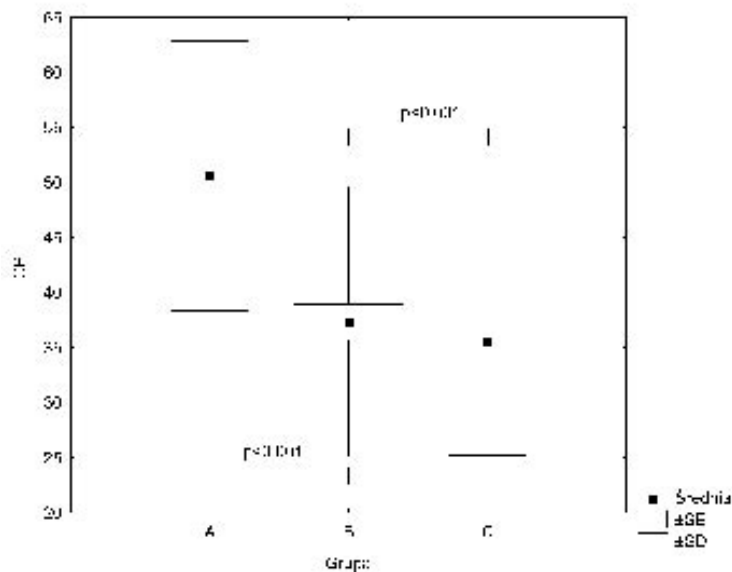


Ryc. 8-12 Wykres linii regresji wraz z 95% przedziałem ufności między VC%/TLC% a RV%TLC

Tabela 8-7 Wartości CPI w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC%

CPI	Śr.±SD
Grupa A	50,6±12,2
Grupa B	37,4±12,2
Grupa C	35,6±10,3

$p < 0,001$



Ryc. 8-13 Porównanie CPI w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC%

SWP/UIP wyróżnić grupy o różnych typach zaburzeń czynnościowych wywołanych włóknieniem płuc.

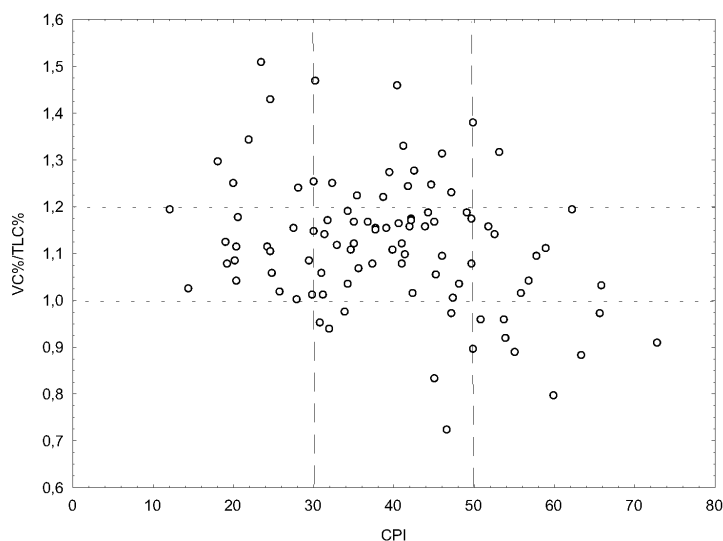
W następnym etapie analizy sprawdzono, czy wyróżnione grupy różniły się stopniem zaawansowania włóknienia płuc określonym na podstawie znanego z piśmiennictwa czynnościowego systemu punktowego CPI. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli i na rycinie.

Wykazano znamienne różnice w stopniu zaawansowania włóknienia płuc między badanymi grupami, przy czym grupa A odstawała od pozostałych znacznie większym zaawansowaniem choroby. W celu dokładniejszego zobrazowania stopnia zaawansowania włóknienia płuc w poszczególnych grupach sporządzono wykres rozrzutu wartości CPI względem wskaźnika VC%/TLC%. (Rycina 8-14)

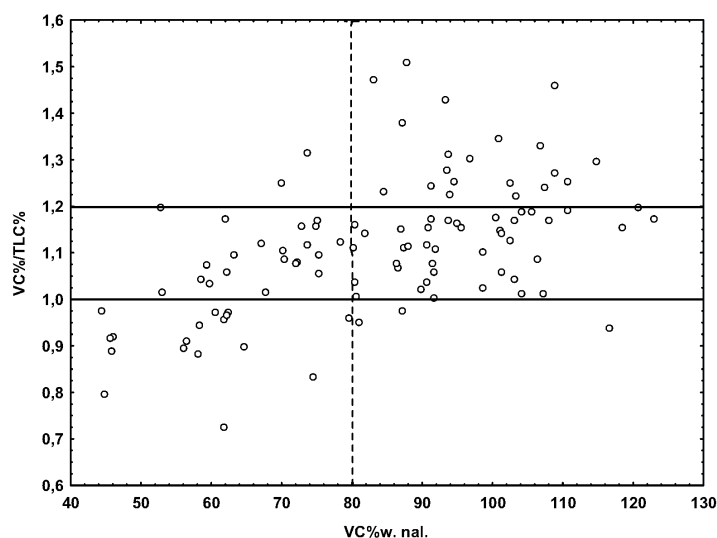
Przyjęto zgodnie z rozkładem wartości CPI, że jego wielkość poniżej 30 oznacza niewielkie, między 30 a 50 umiarkowane, a powyżej 50 duże zaawansowanie włóknienia płuc. Z ryciny można odczytać, że w skład grupy A wchodziły chore z umiarkowanym i dużym, a nie było żadnego z małym zaawansowaniem włóknienia. W grupie B znaleźli się chore o bardzo różnym stopniu zaawansowania choroby, a w grupie C przeważali chore z małym i umiarkowanym zaawansowaniem włóknienia płuc.

Oceniając zaburzenia czynnościowe największe różnice można było wykazać między chorymi o najmniejszych i największych wartościach wskaźnika VC%/TLC%. Najliczniejsza natomiast była grupa B o pośrednich wartościach wskaźnika VC%/TLC%. Postanowiono bliżej przeanalizować zaburzenia czynnościowe u chorych z tej grupy. Na rycinie przedstawiono wykres rozrzutu wartości VC% w. nal. względem wielkości wskaźnika VC%/TLC% u wszystkich chorych. (Rycina 8-15).

Z przedstawionego wykresu wynika, że o ile w grupie A dominowali chore z obniżoną, a w grupie C z prawidłową VC to w skład grupy B wchodziły chore o bardzo różnych



Ryc. 8-14 Wykres rozrzutu wartości CPI względem wskaźnika VC%/TLC%



Ryc. 8-15 Wykres rozrzutu pomiarów VC% w. nal. względem wskaźnika VC%/TLC%

wartościach VC% w. nal., zarówno prawidłowych jak i obniżonych. Podzielono wobec tego grupę B na dwie podgrupy w zależności od wielkości VC, aby sprawdzić pod względem jakich innych wskaźników różnią się wyodrębnione podgrupy:

- Grupa B1 chorzy z VC < 80% w. nal.
- Grupa B2 chorzy z prawidłową VC (≥ 80% w. nal.)

Wyniki przedstawiono w tabeli 8-8.

Różnice w parametrach mechaniki oddychania między oboma podgrupami były bardzo wyraźne. Grupę B1 cechowało równomierne obniżenie objętości płucnych i bardzo mała podatność płuc. U chorych z grupy B2 poza umiarkowanym obniżeniem podatności płuc, pozostałe wskaźniki mechaniki oddychania były prawidłowe. W obu podgru-

pach DLCO była obniżona w podobnie umiarkowanym stopniu. Chorzy z podgrupy B2 byli nieznacznie starsi. Nie stwierdzono różnic dotyczących długości wywiadu chorobowego ani częstości występowania palców pałeczkowatych.

W całym analizowanym materiale prawidłową pojemność życiową stwierdzano u chorych z grupy B2 i C. Porównano wobec tego obie te podgrupy pod względem wskaźników klinicznych i czynnościowych. Wyniki przedstawiono w tabeli 8-9.

Mimo prawie identycznej VC% w. nal. obie podgrupy znacznie się różniły pod względem mechaniki oddychania. Jak to omówiono poprzednio, u chorych z grupy C widoczne było obniżenie TLC i jeszcze znaczniejsze RV, natomiast w grupie B2 wskaźniki objętościowe były prawidłowe. Parametrem różniącym chorych z obu grup była podatność płuc, jedynie umiarkowanie obniżona w grupie B2, a głęboko w grupie C. Graficzną prezentację wyników dotyczących podatności płuc przedstawiono na rycinie 8-16.

Podsumowując analizę zaburzeń mechaniki oddychania w grupach wydzielonych na podstawie wskaźnika VC%/TLC% można stwierdzić, że:

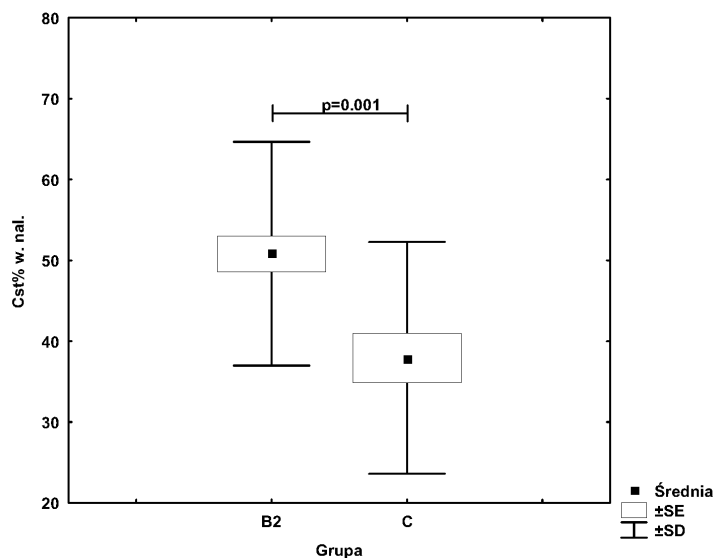
- **Grupa A** to chorzy z najbardziej zaawansowanymi zaburzeniami mechaniki oddychania, bardzo małą podatnością płuc, zmniejszoną VC i relatywnie oszczędzoną RV, co wpływało na zwiększenie wskaźnika RV%TLC; zaburzeniom tym towarzyszyło głębokie obniżenie DLCO
- **Grupa B** to pośrednia grupa chorych o różnorodnym stopniu upośledzenia czynności płuc od umiarkowanego obniżenia podatności płuc i DLCO przy prawidłowych objętościach płucnych do znacznych zaburzeń mechaniki oddychania
- **Grupa C** to chorzy z niewiele obniżoną TLC, co przy znacznie zmniejszonej RV powodowało zachowanie całkowicie prawidłowej VC; stopień obniżenia DLCO był umiarkowany; mimo niedużych zmian objętości płucnych podatność płuc była znacznie obniżona

Tab. 8-8 Porównanie wskaźników klinicznych i czynnościowych u chorych z grupy 2 podzielonych według wielkości VC

	Grupa B1 śr.±SD N=21	Grupa B2 śr.±SD N=41	p
Wiek (lata)	63,3±10,2	66,6±7,8	ns
Wywiad (m-ce)	18,0±12,5	19,8±13,0	ns
Palce pałczkowate	6/21	18/41	ns
VC (L)	2,42±0,53	3,05±0,71	0,001
VC% w nal.	67,3±7,7	96,5±10,8	<0,001
TLC (L)	3,84±0,69	4,96±0,95	<0,001
TLC% w nal.	61,3±6,8	86,8±9,3	<0,001
RV (L)	1,44±0,30	1,88±0,39	<0,001
RV % w nal.	63,3±14,0	84,8±14,8	<0,001
RV% TLC (%)	37,8±5,6	38,2±5,7	ns
Cst (L/kPa)	1,01±0,35	1,58±0,51	<0,001
Cst% w nal.	31,8±12,6	50,8±13,8	<0,001
DLCO (mmol/min/kPa)	4,86±1,61	4,70±1,32	ns
DLCO% w nal.	56,6±18,8	59,6±14,6	ns
PaO2 (mmHg)	68,7±13,4	73,0±9,9	ns

Tab. 8-9 Porównanie wskaźników klinicznych i czynnościowych u chorych z podgrupy B2 z grupą C

	Grupa B2 śr.±SD N=41	Grupa C śr.±SD N=22	p
Wiek (lata)	66,6±7,8	69,7±5,7	ns
Wywiad (m-ce)	19,8±13,0	21,3±13,1	ns
Palce pałczkowate	18/41	10/21	ns
VC (L)	3,05±0,71	2,99±0,78	ns
VC% w nal.	96,5±10,8	95,7±11,8	ns
TLC (L)	4,96±0,95	4,24±0,90	0,005
TLC% w nal.	86,8±9,3	73,2±10,6	<0,001
RV (L)	1,88±0,39	1,29±0,29	<0,001
RV % w nal.	84,8±14,8	56,4±13,6	<0,001
RV% TLC (%)	38,2±5,7	31,15±7,4	<0,001
Cst (L/kPa)	1,58±0,51	1,22±0,55	0,01
Cst% w nal.	50,8±13,8	37,9±14,4	0,001
DLCO (mmol/min/kPa)	4,70±1,32	4,68±1,44	ns
DLCO% w nal.	59,6±14,6	59,8±15,7	ns
PaO2 (mmHg)	73,0±9,9	69,9±10,0	ns



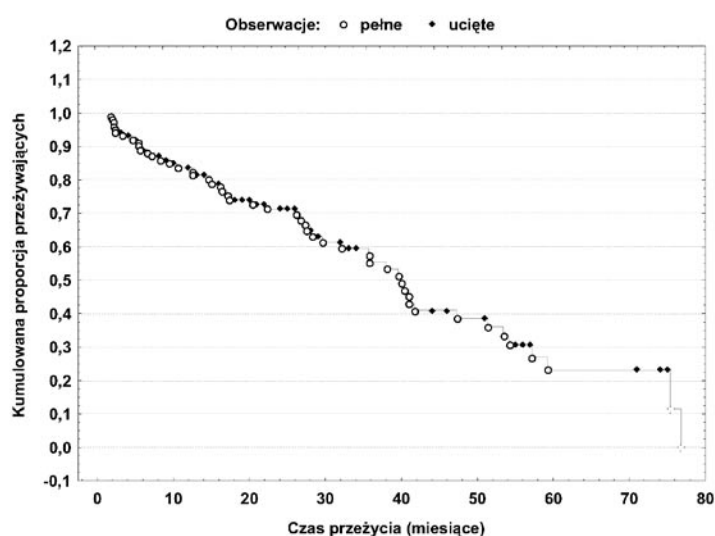
Ryc. 8-16 Porównanie Cst% w nal. u chorych z podgrupy B2 z chorymi z grupy C

8.4. Ocena przebiegu SWP/UIP

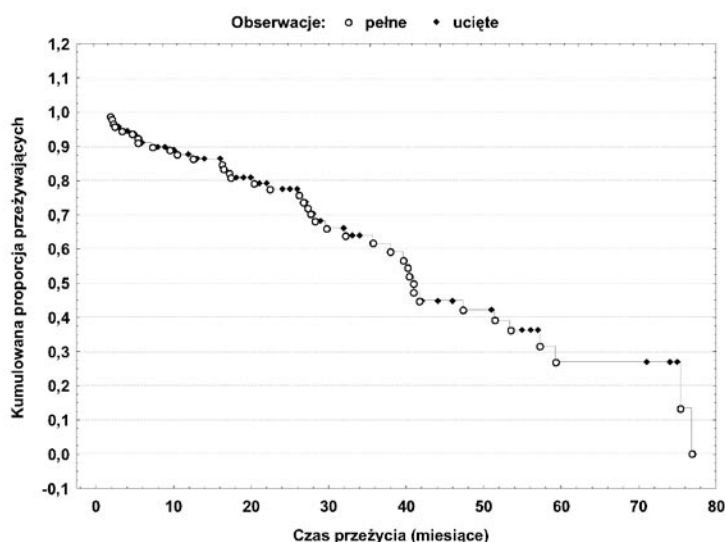
Po wstępnych badaniach diagnostycznych chorzy pozostawali pod opieką Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, gdzie przeprowadzano badania kontrolne oceniające przebieg choroby i skuteczność zastosowanego leczenia. Okres obserwacji wynosił od 1,8 do 76,8 miesięcy, średnio $25,5 \pm 20,1$ miesięcy.

Analiza przeżycia

W okresie objętym analizą umarło 50 chorych i w większości, bo w 40 przypadkach (80%) powodem zgonu było SWP/UIP. Krzywą przeżycia opracowaną według metody Kaplana i Meiera dla wszystkich chorych, niezależnie od przyczyny zgonu przedstawiono na rycinie 8-17.



Ryc. 8-17 Funkcja przeżycia dla chorych na SWP/UIP niezależnie od przyczyny zgonu



Ryc. 8-18 Funkcja przeżycia dla chorych zmarłych z powodu SWP/UIP

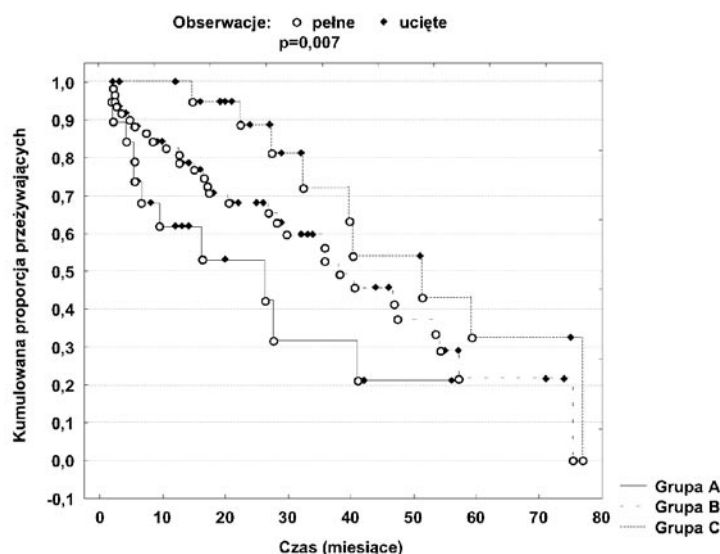
Mediana przeżycia wynosiła 39,3 miesięcy. Duża część zgonów nastąpiła w stosunkowo krótkim czasie, bowiem 27 chorych (54% zgonów) zmarło w ciągu pierwszych 2 lat obserwacji. Przeprowadzono również analizę przeżycia kwalifikując do oceny tylko przypadki zgonów z powodu SWP/UIP. Mediana przeżycia była wtedy podobna i wynosiła 40,5 miesiąca. Krzywą przeżycia uwzględniającą tylko zgony z powodu SWP/UIP przedstawiono na rycinie 8-18.

Następnie oceniono okresy przeżycia w wyodrębnionych trzech grupach chorych różniących się wielkością wskaźnika VC%/TLC%. Krzywe Kaplana i Meiera przeżycia w poszczególnych grupach przedstawiono na rycinach. 8-18 i 8-19.

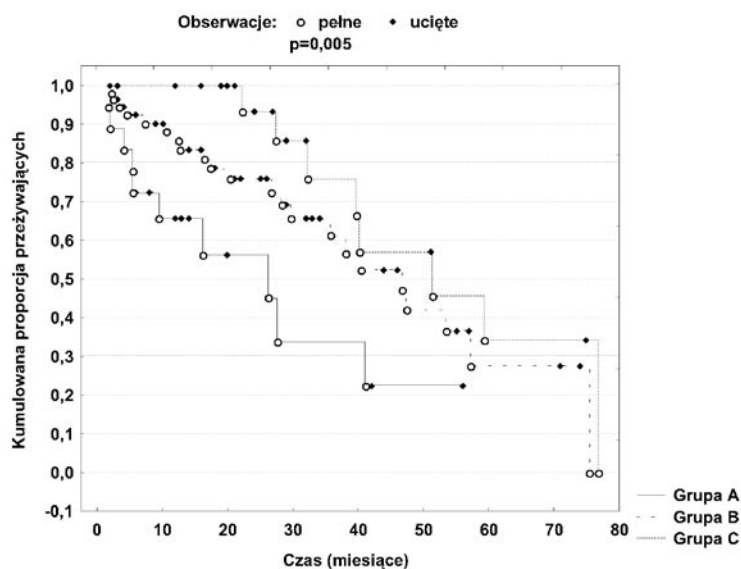
Różnice długości przeżycia okazały się znamienne statystycznie ($p=0,007$ dla przypadków zgonów niezależnie od ich przyczyny i $p=0,005$ dla przypadków zgonów spowodowanych SWP/UIP). Mediany przeżycia wynosiły odpowiednio w:

- grupie A 12,0 (12,5) miesięcy
- grupie B 18,0 (20,7) miesięcy
- grupie C 28,2 (29,0) miesięcy

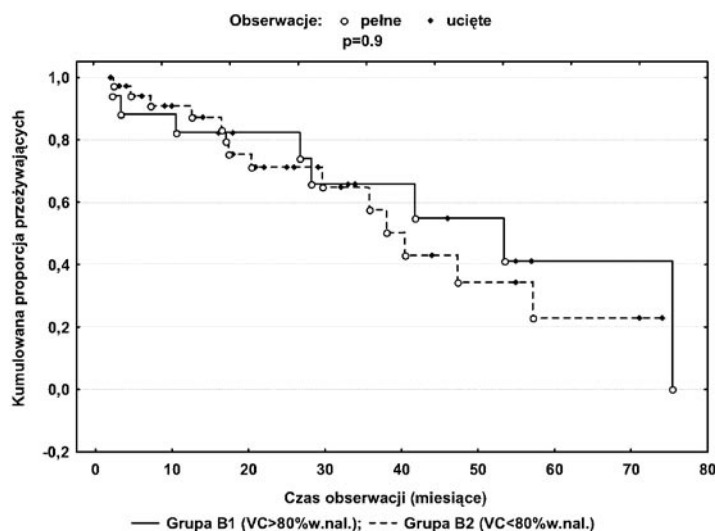
W nawiasach podano mediany przeżycia przy uwzględnieniu w obliczeniach wyłącznie zgonów z powodu SWP/UIP. Największe różnice istniały między grupą A i C. Na rycinie zwraca uwagę brak wczesnych zgonów wśród chorych o najwyższym wskaźniku VC%/TLC%, co odróżnia grupę C od pozostałych. Pierwszy zgon w tej grupie nastąpił w 15 miesiącu obserwacji i był spowodowany zawałem serca, a pierwszy zgon z powodu SWP/UIP stwierdzono dopiero w 23 miesiącu, czyli po prawie 2 latach obserwacji. Uwzględniając jedynie zgony z powodu SWP/UIP, zanim umarł pierwszy chory z grupy C, zarejestrowano 7 z 10 zgonów w grupie A i 11 z 22 zgonów w grupie B. Od trzeciego roku obserwacji krzywa przeżycia dla grupy C zbliża się do krzywej dla grupy B i obie przebiegają podobnie. Grupę A charakteryzowało najgorsze rokowanie co do przeżycia, bowiem większość chorych zmarła w ciągu 2 lat od rozpoznania. Najlepsze rokowanie prezentowali chorzy z grupy C. W tej grupie nie było wczesnych



Ryc. 8-19 Wykres funkcji przeżycia w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC% niezależnie od przyczyny zgonu



Ryc. 8-20 Wykres funkcji przeżycia w grupach o różnym wskaźniku VC%/TLC% (zgony z powodu SWP/UIP)

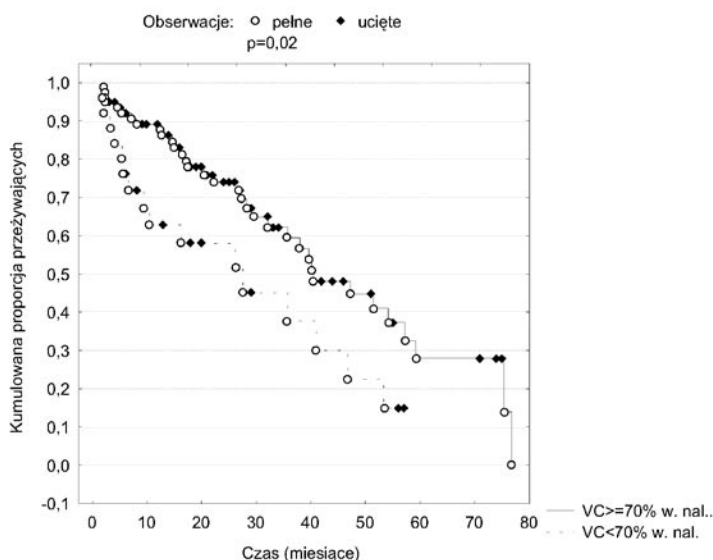


Ryc. 8-21 Wykres funkcji przeżycia w podgrupach B1 i B2

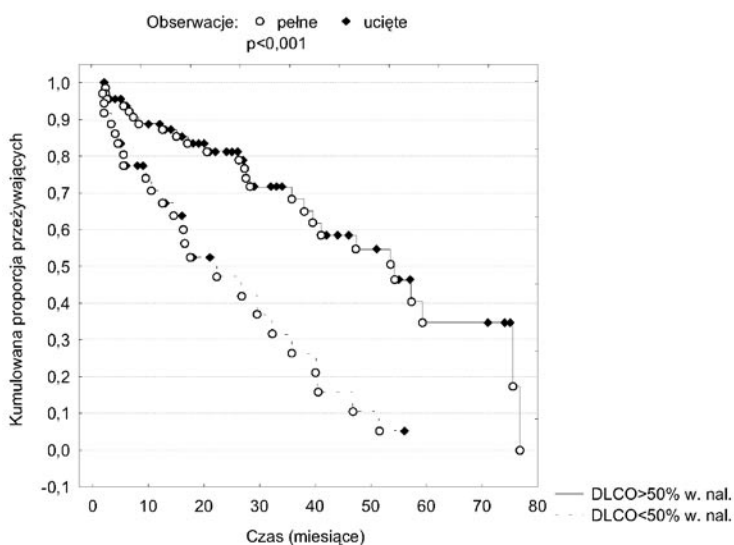
zgonów, choć potem po 2 latach częstość zgonów zbliżała się do częstości obserwowanej w grupie B. Krzywa przeżycia dla grupy B przebiegała pomiędzy grupami A i C. Chorzy umierali w ciągu całego okresu obserwacji, a liczba wczesnych zgonów (w ciągu 2 pierwszych lat) była znaczna. Analiza przeżycia wykazała, że wskaźnik VC%/TLC% nie tylko dobrze różnicuje chorych pod względem stopnia zaburzeń czynności płuc, ale ma także istotne znaczenie prognostyczne. Grupa B okazała się najbardziej zróżnicowana zarówno pod względem wskaźników czynnościowych jak i długości okresu przeżycia. Sądząc po wynikach badań czynnościowych można się było spodziewać, że chorzy z grupy B1 z najmniejszymi zaburzeniami czynności płuc żyją długo, a chorzy z grupy B2 ze znacznym upośledzeniem czynności płuc to przypadki wczesnych zgonów obserwowanych w całej grupie B. W celu sprawdzenia czy tak jest rzeczywiście przeprowadzono analizę przeżycia porównując dwie podgrupy (B1 i B2) wyróżnione spośród chorych należących do grupy B i różniące się stopniem upośledzenia czynności płuc (uwzględniono jedynie zgony z powodu SWP/UIP). Prezentację graficzną analizy przedstawiono na rycinie 8-21.

Wbrew temu, czego można się było spodziewać nie stwierdzono różnic w przeżyciu pomiędzy badanymi podgrupami ($p=0,90$). Chorzy z grupy B1, mimo niewielkiego stopnia ograniczenia rezerw wentylacyjnych (prawidłowe objętości płucne, umiarkowanie obniżona podatność płuc) byli obciążeni podobnym ryzykiem zgonu jak chorzy z podgrupy B2 o znacznie gorszych parametrach czynności płuc.

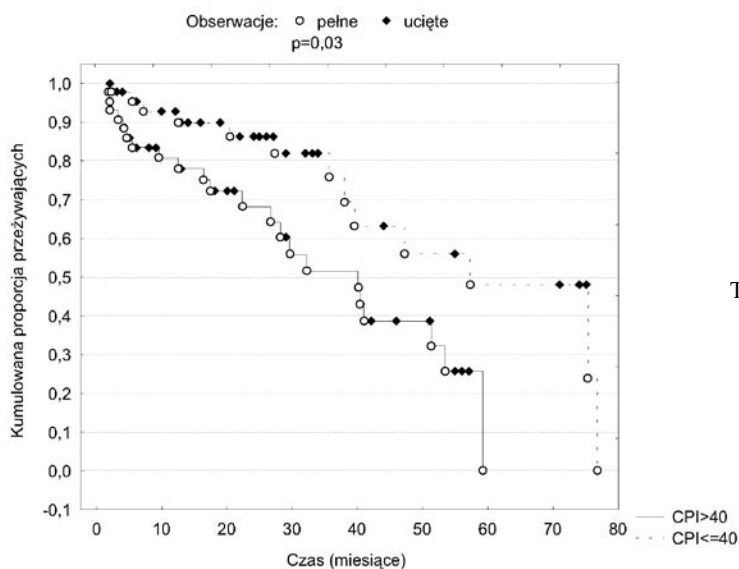
Oceniono również znane z piśmiennictwa czynniki rokownicze oparte na wskaźnikach czynności płuc. Najpierw poddano analizie pojedyncze wskaźniki VC, TLC i DLCO. Stwierdzono istotne znaczenie prognostyczne obniżenia VC poniżej 70% wartości należnej. Graficzną prezentację analizy przedstawiono na rycinie 8-22.



Ryc. 8-22 Wykres funkcji przeżycia u chorych różniących się wielkością VC% w. nal.



Ryc. 8-23 Wykres funkcji przeżycia u chorych różniących się wielkością DLCO% w. nal.



Ryc. 8-24 Wykres funkcji przeżycia w 2 grupach chorych podzielonych według wartości CPI

U 25 chorych, u których VC była mniejsza niż 70% wartości należnej mediana przeżycia wynosiła 16,2 miesiące, a u 78 chorych z VC równą lub większą niż 70% wartości należnej 21,5 miesiące ($p=0,02$). Podobna analiza w której oceniano znaczenie prognostyczne obniżenia TLC nie wykazała istotnych różnic w długości przeżycia przy wartościach granicznych 80%, 70%, 60% wartości należnej. Bardzo istotne różnice znaleziono natomiast analizując okresy przeżycia u chorych podzielonych według DLCO% w. nal.

Przy przyjętej wartości granicznej 50% wartości należnej mediana przeżycia u 36 chorych z mniejszą DLCO wynosiła 15,3 miesiąca, a u 67 chorych w DLCO większą niż 50% w. nal. 26,2 miesiąca ($p<0,001$). Graficzną prezentację analizy przedstawiono na rycinie 8-23.

W kolejnym etapie postanowiono sprawdzić w materiale własnym wartość prognostyczną nowego czynnościowego systemu punktowego CPI omówionego w podrozdziale 5.5. Według autorów systemu w oparciu o wskaźnik CPI można nie tylko lepiej niż na podstawie pojedynczych wskaźników czynnościowych ocenić zaawansowanie włóknienia płuc, ale też dobrze oszacować ryzyko zgonu u chorych na SWP/UIP. Chorych podzielono według wartości mediany indeksu CPI, która wynosiła 40 punktów (większa wartość wskaźnika CPI oznaczała większe zaawansowanie włóknienia). Przeprowadzono analizę przeżycia uwzględniającą tylko zgony spowodowane SWP/UIP. Wyniki przedstawiono w tabeli, a poniżej ich prezentację graficzną.

Tab. 8-10 Wyniki opisowe analizy przeżycia w 2 grupach chorych podzielonych według wartości CPI

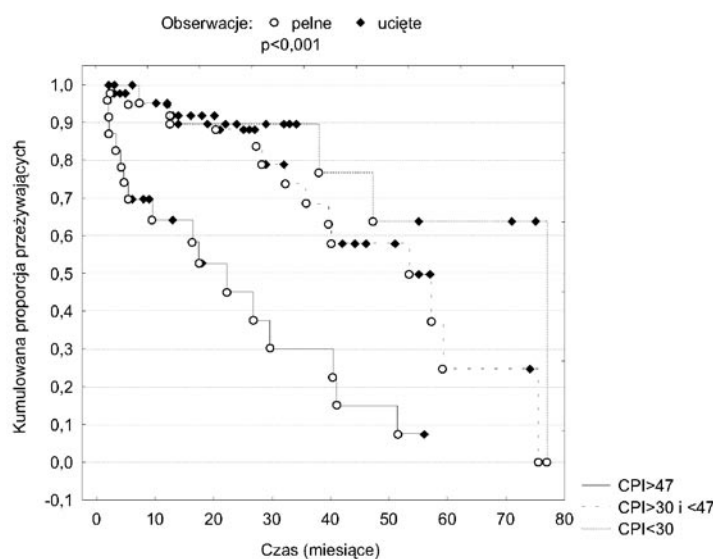
	Mediana przeżycia (miesiące)
CPI > 40 (N=43)	18,0
CPI ≤ 40 (N=44)	25,5

$p=0,03$

Tab. 8-11 Wyniki opisowe analizy przeżycia w 3 grupach chorych podzielonych według wartości CPI

Grupa	Mediana przeżycia (miesiące)
CPI \geq 47 (N=23)	13,0
CPI>30 i <47 (N=42)	25,5
CPI \leq 30 (N=22)	29,0

p<0,001



Ryc. 8-25 Wykres funkcji przeżycia w 3 grupach chorych podzielonych według wartości CPI

Tabela 8-12 Badania czynnościowe płuc po roku obserwacji w porównaniu do badań wstępnych

	N	Badania wstępne Śr. \pm SD	Badanie po roku Śr. \pm SD	Zmiana bezwzględna Śr. \pm SD	Zmiana procentowa Śr. \pm SD	p
VC (L)	46	2,81 \pm 0,74	2,57 \pm 0,67	-0,24 \pm 0,41	-7,6 \pm 14,9	<0,001
VC% w. nal.	46	88,9 \pm 18,6	82,2 \pm 19,6	-6,7 \pm 12,3		0,001
TLC (L)	46	4,39 \pm 0,91	4,14 \pm 0,97	-0,25 \pm 0,65	-5,2 \pm 14,7	0,01
TLC% w. nal.	46	77,6 \pm 15,5	73,6 \pm 16,4	-4,0 \pm 11,6		0,02
RV (L)	46	1,56 \pm 0,41	1,60 \pm 0,54	0,04 \pm 0,53	6,0 \pm 39,1	ns
RV% TLC	46	35,9 \pm 7,0	38,9 \pm 10,7	3,0 \pm 11,2		ns
Cst% (L/kPa)	41	1,33 \pm 0,52	1,18 \pm 0,46	-0,15 \pm 0,31	-7,5 \pm 24,5	0,004
Cst% w. nal.	41	45,0 \pm 16,8	39,7 \pm 16,5	-5,4 \pm 10,4		0,002
DLCO (mmol/min/kPa)	43	4,72 \pm 1,47	3,97 \pm 1,64	-0,75 \pm 0,91	-15,7 \pm 21,9	<0,001
DLCO% w. nal.	43	59,9 \pm 16,6	50,9 \pm 18,6	-8,9 \pm 11,7		<0,001
PaO ₂ (mmHg)	46	73,2 \pm 10,8	66,8 \pm 10,7	-6,4 \pm 9,2		<0,001
VC%/TLC%	46	1,15 \pm 0,12	1,12 \pm 0,14	-0,02 \pm 0,14		ns

Następnie wyodrębniono 3 grupy chorych kierując się kwartylami rozkładu wartości CPI i przeprowadzono analizę przeżycia w ten sposób wydzielonych grupach. Wyniki przedstawiono w tabeli, a poniżej ich prezentację graficzną.

Obie przeprowadzone analizy wykazały znaczące różnice w długości przeżycia w grupach o różnym stopniu zaawansowania włóknienia płuc ocenianego na podstawie czynnościowego systemu punktowego CPI. Przy podziale na 3 grupy widoczne jest, że chorzy z największym zaawansowaniem włóknienia (CPI>47 punktów) niekorzystnie odbiegają od dwóch pozostałych grup, które różnią się między sobą już nieznacznie.

Analiza przebiegu SWP/UIP w ciągu 2 lat obserwacji

Przebieg choroby oceniono na podstawie wskaźników czynnościowych i stanu chorych po około roku i dwóch latach obserwacji. Analizowane kontrolne badania czynnościowe wykonano średnio po 12,1 \pm 1,8 miesiącach u 46 i po 23,3 \pm 2,8 miesiącach u 32 chorych. Posługiwano się kryteriami poprawy, stabilizacji i pogorszenia przedstawionymi w opisie metodyki pracy. Porównanie wyników badań czynnościowych wykonanych po roku obserwacji z badaniami wstępnymi przedstawiono w tabeli 8-12.

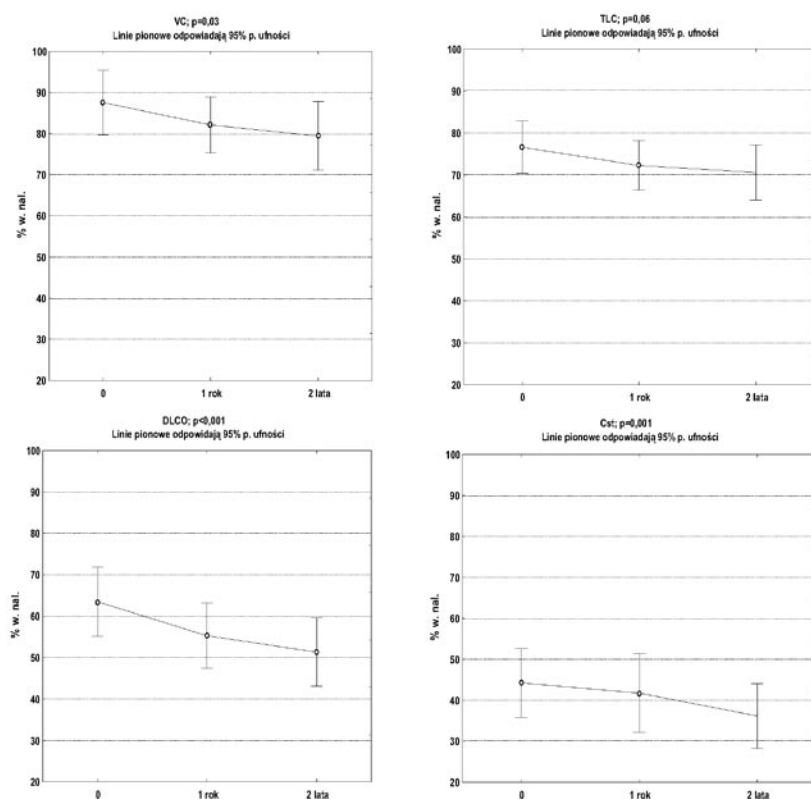
Wszystkie oceniane wskaźniki, oprócz RV i RV%TLC wykazały znamienne statystycznie pogorszenie czynności płuc. RV, RV% w. nal. i RV%TLC przedstawione jako średnie były zbliżone do wartości początkowych, lecz u poszczególnych chorych musiały zachodzić różnokierunkowe zmiany, o czym świadczą bardzo duże odchylenia standardowe. W tym czasie w badanej grupie nie nastąpiły zmiany wskaźnika VC%/TLC%. Wyniki podobnego porównania wstępnych badań czynnościowych z badaniami kontrolnymi wykonanymi po 2 latach obserwacji przedstawiono w tabeli 8-13.

Tab. 8-13 Badania czynnościowe płuc po 2 latach obserwacji w porównaniu do badań wstępnych

	N	Badania wstępne Śr.±SD	Badanie po 2 latach Śr.±SD	Zmiana bezwzględna Śr.±SD	Zmiana procentowa Śr.±SD	p
VC (L)	32	2,83±0,70	2,52±0,66	-0,35±0,49	-11,8±18,8	<0,001
VC% w nal.	32	87,3±16,8	79,9±17,4	-8,9±15,5		0,006
TLC (L)	32	4,32±0,91	4,00±0,84	-,32±0,70	-11,8±18,8	0,02
TLC% w nal.	32	75,0±13,1	69,7±13,6	-5,3±12,0		0,02
RV (L)	32	1,52±0,38	1,45±0,41	-0,07±0,44	-1,66±28,5	ns
RV% w nal.	32	70,4±18,8	65,4±19,1	-4,9±20,3		ns
RV% TLC	32	35,7±6,9	36,5±8,6	0,9±8,9		ns
Cst% (L/kPa)	29	1,28±0,57	1,07±0,44	-0,21±0,34	-11,7±20,1	0,003
Cst% w nal.	29	42,2±16,9	34,9±14,3	-7,4±9,9		<0,001
DLCO (mmol/min/kPa)	29	5,04±1,38	4,13±1,53	-0,93±1,49	-15,9±30,9	0,002
DLCO% w nal.	29	62,7±15,8	52,1±17,5	-10,6±16,9		0,002
PaO ₂ (mmHg)	32	71,0±10,0	63,7±9,8	-7,3±10,9		<0,001
VC%/TLC%	32	1,17±0,14	1,15±0,15	-0,02±0,18		ns

Tabela 8-14 Zmiany wskaźników czynnościowych po roku i 2 latach obserwacji

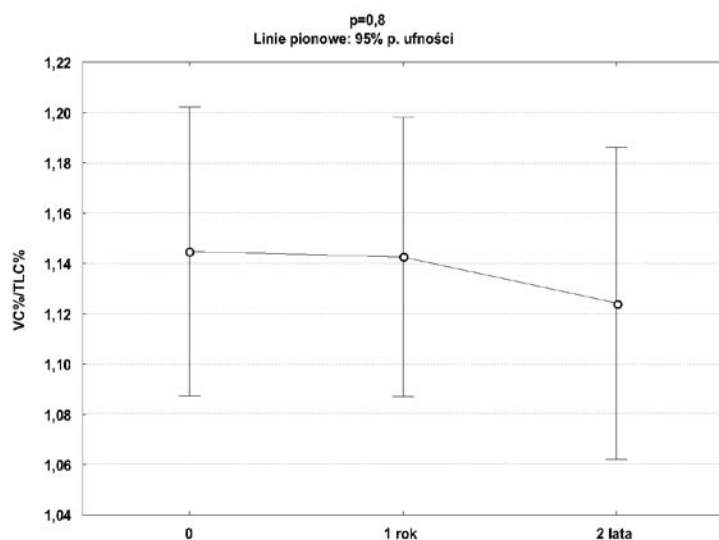
	Badania wstępne	Badanie po roku	Badania po 2 latach	p
VC% w nal.	87,6±17,6	82,1±15,4	79,4±18,9	0,03
TLC% w nal.	76,6±14,1	72,2±13,3	70,6±14,8	0,06
RV% w nal.	70,6±20,2	68,4±19,15	65,0±19,2	ns
DLCO% w nal.	63,5±17,9	55,3±16,8	51,3±17,7	<0,001
Cst% w nal.	44,2±17,4	41,8±20,0	36,2±16,5	0,001



Ryc. 8-26 Zmiany wskaźników czynnościowych po roku i 2 latach obserwacji

Badania wykonane średnio po 2 latach obserwacji wykazały dalszy spadek parametrów czynnościowych u badanych chorych. Przy czym trzeba oczywiście pamiętać, że badania kontrolne były możliwe tylko u żyjących chorych, czyli o przewlekłym, mało agresywnym przebiegu włóknienia. VC i TLC obniżyły się w porównywalnym stopniu. Podobnie jak w badaniach po roku obserwacji największy spadek dotyczył zdolności dyfuzyjnej płuc i ponownie nie stwierdzono zmian RV i RV%TLC. U chorych, którzy przeżyli 2 lata nie stwierdzono istotnych zmian wskaźnika VC%/TLC%. W części przypadków udało się przeprowadzić czynnościowe badania kontrolne zarówno po roku jak i po 2 latach od rozpoznania (objętości płucne zmierzono u 22 chorych, DLCO u 20, a Cst u 19 pacjentów). Wyniki analizy zmian w parametrach czynności płuc w przeciągu 2 lat przedstawiono w tabeli 8-14, a ich graficzną prezentację przedstawiono na rycinie 8-26.

W ocenianej podgrupie zmiany RV nie były istotne statystycznie, spadek TLC był bliski jej osiągnięcia, podczas gdy pozostałe analizowane wskaźniki (VC, Cst i DLCO) zmniejszały się istotnie w okresie 2 lat obserwacji. U chorych, których okres obserwacji był dłuższy niż 2 lata wskaźnik VC%/TLC% nie uległ zmianie po roku, a potem obniżył się bardzo nieznacznie. Średnie wartości początkowa, po roku i po 2 latach wynosiły odpowiednio $1,14 \pm 0,03$, $1,14 \pm 0,03$ i $1,12 \pm 0,03$ (zmiany nieistotne statystycznie). Graficzną prezentację zmian wskaźnika VC%/TLC% przedstawiono na rycinie.



Ryc. 8-27 Zmiany wskaźnika VC%/TLC% w ciągu 2 lat obserwacji

Tab. 8-15 Zmiany wskaźnika VC%/TLC% w czasie obserwacji w 3 grupach chorych różniących się jego początkową wielkością.

	Grupa A N=8	Grupa B N=45	Grupa C N=19
VC% TLC pocz.	0,90±0,09	1,11±0,06	1,32±0,09
VC%/TLC% ost.	1,03±0,21	1,08±0,15	1,19±0,16
p	ns	ns	0,01
Czas do ostatniego badania (m-ce)	20,2±17,8	26,1±17,6	30,4±22,1

Wartość p w teście t-Studenta dla zmiennych powiązanych

Przeprowadzono dodatkową analizę zmian wskaźnika VC%/TLC% obliczając jego wartość z ostatniej wykonanej mechaniki oddychania. Do analizy włączono badania kontrolne 72 pacjentów wykonane przynajmniej 6 miesięcy po badaniach wstępnych. Średnio ostatnie badanie czynności płuc zostało przeprowadzone po $26,6 \pm 18,9$ miesiącach od badania wstępnego. W całej badanej grupie nastąpiło bardzo niewielkie, nieistotne statystycznie obniżenie wartości wskaźnika z początkowej $1,14 \pm 0,14$ do końcowej $1,11 \pm 0,16$.

Następnie oceniono zmiany wskaźnika VC%/TLC% w wyodrębnionych grupach chorych o róż-

nej jego początkowej wielkości. Wyniki przedstawiono w tabeli.

W nielicznie reprezentowanej grupie A obserwowano niewielkie nieznacznie statystycznie zwiększenie wskaźnika. W grupie B nie uległ on zmianie. W grupie C o najwyższych początkowych wartościach wskaźnika nastąpił znaczący jego spadek w czasie obserwacji.

W kolejnym etapie oceniono znaczenie wielkości wskaźnika VC%/TLC% pochodzącego z ostatniej mechaniki oddychania wykonanej przed zgonem u chorych zmarłych z powodu SWP/UIP. Porównano czas, jaki upłynął od ostatniej mechaniki oddychania do zgonu u chorych, których ostatni wskaźnik VC%/TLC% był mniejszy od 1,0 (N=10), z chorymi, u których był on większy od 1,0 (N=21). Okazało się, że czas od ostatniego badania kontrolnego do zgonu był dwukrotnie dłuższy u chorych, u których ostatni wskaźnik VC%/TLC% był większy niż 1,0 (średni czas do zgonu $11,5 \pm 6,5$ miesięcy) w porównaniu do chorych, u których był on mniejszy od 1,0 (zgon średnio po $5,5 \pm 6,4$ miesiącach od ostatniego badania czynności płuc; $p=0,02$). Wyniki te sugerują, że stwierdzenie w badaniach kontrolnych obniżenia się wskaźnika poniżej 1,0 oznacza wysokie ryzyko zgonu w ciągu najbliższych 6 miesięcy.

Ocena zmian stanu klinicznego chorych w czasie obserwacji

Po rocznej obserwacji badania wykonane u 46 pacjentów wykazały poprawę czynności płuc u 2 chorych, stabilizację u 15 chorych i pogorszenie w 29 przypadkach. Dokonano również oceny stanu klinicznego pacjentów po roku obserwacji kwalifikując chorych, którzy zmarli w tym czasie jako pogorszenie.

Spośród 63 analizowanych chorych u 46 (73% przypadków) nastąpiła progresja SWP/UIP lub zgon. U 15 pacjentów (24% przypadków) przebieg choroby był stabilny, a u 2 (3% przypadków) stwierdzono poprawę w odniesieniu do badań początkowych. W monitorowaniu SWP/UIP już stabilizację uznaje się za korzystny przebieg choroby. Poszukując ewentualnych czynników różnicujących porównano wyjściowe wskaźniki czynnościowe i kliniczne w 2 grupach chorych o korzystnym i niekorzystnym przebiegu włóknienia. Do grupy o niekorzystnym przebiegu włączono przypadki pogorszenia lub zgonu, a do grupy o korzystnym przebiegu przy-

padki stabilizacji i poprawy w czasie rocznej obserwacji. Wyniki przedstawiono w tabeli.

Tab. 8-16 Porównanie wyjściowych wskaźników czynnościowych i klinicznych u chorych z różnym przebiegiem SWP/UIP po roku obserwacji.

	Przebieg korzystny N=17 Średnia±SD	Przebieg niekorzystny N=46 Średnia±SD	p
VC%w. nal.	81,0±12,4	86,3±20,4	ns
TLC%w. nal.	71,9±13,8	77,3±16,8	ns
RV% w. nal.	69,8±18,5	74,8±20,5	ns
RV%TLC	36,1±7,2	37,4±7,0	ns
Cst% w. nal.	45,0±19,5	39,6±16,1	ns
DLCO% w. nal.	62,0±16,5	55,9±16,2	ns
PaO2 (mmHg)	74,4±11,6	69,0±11,4	ns

Nie stwierdzono istotnych różnic w żadnym z ocenianych wskaźników czynnościowych między grupami chorych o różnym przebiegu SWP/UIP. Podobną analizę stanu chorych przeprowadzono na podstawie badań wykonanych po 2 latach obserwacji. Na podstawie badań czynnościowych wykonanych u 32 chorych stwierdzono poprawę

u jednej chorej, stabilizację u 8 pacjentów, a progresję włóknienia u 23 chorych. Ocena kwalifikująca przypadki zgonów w ciągu 2 lat jako progresję choroby obejmująca 60 chorych wykazała jeden przypadek poprawy (1,7% przypadków), 8 stabilizacji (13,3% przypadków) i u 51 chorych znaczące pogorszenie czynności płuc lub zgon (85% przypadków). Stwierdzono, że u zdecydowanej większości chorych następuje progresja włóknienia powodująca postępujący spadek rezerw wentylacyjnych płuc i prowadząca do zgonu. Jedyny przypadek poprawy, wykazany zarówno w badaniach po roku i 2 latach obserwacji dotyczył młodej, 39-letniej pacjentki. Rozpoznanie SWP/UIP zostało potwierdzone biopsją płuca, a chora była leczona prednizonem w początkowej dawce 60 mg/dobę. Po 3 latach nastąpiło pogorszenie wyników badań czynności płuc, przede wszystkim obniżenie DLCO. Po zastosowaniu azatiopryny 150 mg/dobę w połączeniu z prednizonem w dawce 20 mg/dobę udało się powstrzymać dalszą progresję choroby. Obecnie minęło 5 lat od rozpoznania SWP/UIP.

Rozdział 9 Dyskusja

Samoistne włóknienie płuc zostało wprawdzie opisane już dawno, lecz mimo to wiele aspektów tej choroby pozostaje niewyjaśnionych. Nieznana jest przyczyna powstania SWP ani przebieg naturalny choroby. Nie znaleziono skutecznych metod jej leczenia. Nie jest określona rola poszczególnych metod diagnostycznych w ocenie aktywności, przebiegu i rokowania SWP^{35;107;112}. Duże znaczenie dla uporządkowania wiedzy dotyczącej problemów klinicznych SWP miało opublikowanie zaleceń Międzynarodowej Grupy Ekspertów American Thoracic Society i European Respiratory Society. Zalecenia wprowadziły jednolite kryteria rozpoznawania i monitorowania przebiegu SWP. Podane kryteria nie są ostateczne, bowiem nie są oparte na sprawdzonych badaniach klinicznych. Można je traktować jako otwarte do dyskusji i modyfikacji. Podstawowym punktem zaleceń jest nowa, bardziej precyzyjna definicja SWP jako jednostki chorobowej związanej z obrazem histologicznym zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP). Wyodrębnienie SWP/UIP z grupy jednostek chorobowych zaliczanych do samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc stwarza możliwość badań klinicznych na bardziej niż dotychczas jednolitych grupach chorych. Duża część wcześniejszych badań obejmowała chorych z różnymi postaciami zapaleń śródmiąższowych płuc, poprzednio zaliczanych do zespołu samoistnego włóknienia płuc. Nierzadko do badań włączani byli chorzy na włóknienie płuc w przebiegu chorób tkanki łącznej^{138;139}. Doświadczeń i wniosków z tych prac nie można przenosić na chorych z SWP/UIP, ponieważ zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc różni się od innych postaci samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc przebiegiem, odpowiedzią na leczenie i rokowaniem. SWP/UIP wyróżnia przede wszystkim złe rokowanie i brak reakcji na znane dotychczas schematy leczenia, w tym nawet wysokie dawki glikokortykoidów. Ze względu na ograniczoną liczbę badań dotyczących wyłącznie chorych na SWP/UIP nie ma danych na temat pełnego spektrum przypadków SWP/UIP. Doniesienia w piśmiennictwie na temat aspektów klinicznych SWP/UIP dotyczą z reguły przypadków rozpoznanych późno, co prawdopodobnie ma znaczenie dla wniosków odnoszących się do metod leczenia czy czynników rokowniczych. Pożądane jest opracowanie metod wykrywania SWP/UIP we wcześniejszym niż dotychczas okresie choroby. Wydaje się, że badania czynnościowe mogą być metodą diagnostyczną zdolną szybko ujawnić nawet niewielkie zaburzenia i przyczynić się do podjęcia

dalszych badań prowadzących do ustalenia właściwego rozpoznania. Wskazania do wykonania badań czynnościowych płuc są bardzo szerokie. Ocena czynności płuc stanowi między innymi nieodzowny element diagnostyki chorób śródmiąższowych płuc²³. Jednym z głównych kryteriów rozpoznania SWP/UIP jest kryterium czynnościowe. Do klinicznego rozpoznania SWP/UIP, bez biopsji płuca, aktualne zalecenia wymagają wykazania zarówno zmian restrykcyjnych jak i zaburzeń wymiany gazowej.

Przed analizą uzyskanych wyników należy odpowiedzieć na pytanie czy badana grupa była reprezentatywna pod względem liczebności oraz czy przyjęte kryteria rozpoznania były właściwe dla oceny szerokiego zakresu przypadków SWP/UIP. Badania wielośrodkowe przeprowadzone w Wielkiej Brytanii i USA obejmowały znacznie większe grupy, liczące po kilkuset chorych^{34;75;84;100}. Jednak przeważająca większość publikacji dotyczy grup liczących kilkadziesiąt chorych czyli o podobnej lub nawet mniejszej liczebności jak w materiale własnym^{2;28;40;51;65;72;109;123;125;127;142;144}. Kwalifikując pacjentów do badanej grupy przestrzegano aktualnie obowiązujących kryteriów rozpoznania SWP/UIP. Modyfikacje były niewielkie i obejmowały rozluźnienie kryteriów czynnościowych, w których zrezygnowano z warunku wykazania zaburzeń typu restrykcyjnego, a dodano ocenę pomiarów podatności statycznej płuc. Nie stosowano również kryterium dotyczącego BAL i biopsji transbronchialnej płuca. Modyfikacje były podyktowane wykazaniem w pracach Zakładu Fizjopatologii Oddychania Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc faktem częstego braku cech restrykcji u chorych na śródmiąższowe choroby płuc oraz małą praktyczną przydatnością badania BAL czy biopsji transbronchialnej w diagnostyce SWP/UIP. Nie wydaje się by takie zmiany mogły mieć istotny wpływ na prawidłowość rozpoznania, a niewątpliwie poszerzyły zakres przypadków objętych analizą. W badanej grupie w większości przypadków rozpoznanie SWP/UIP było oparte na obrazie klinicznym (81% przypadków), gdzie ważną rolę odgrywało badanie HRCT. Należy podkreślić, że w materiale własnym dokonano skrupulatnej oceny badań HRCT, którą przeprowadził doświadczony radiolog. Do grupy badawczej włączono wyłącznie przypadki o charakterystycznym dla UIP obrazie HRCT. W badaniach grup chorych na SWP/UIP rozpoznane bez biopsji płuca istnieje niebezpieczeństwo włączenia przypadków innych postaci samoistnego śródmiąższowego zapalenia płuc, zwłaszcza NSIP^{9;100}. Może to fałszować ana-

lizę dotyczącą przeżycia, bowiem NSIP jest lepiej rokującą postacią śródmiąższowego zapalenia płuc niż UIP¹³⁷. Jednak w podgrupie chorych na NSIP o obrazie klinicznym przypominającym UIP przebieg włóknienia jest postępujący i podobny do UIP, co zmniejsza ewentualny błąd analizy. W związku z tym wysuwane były sugestie, że w części przypadków NSIP może być prekursorem UIP⁴⁵. Poza tym jak wskazują dane z piśmiennictwa kliniczne rozpoznanie SWP/UIP oparte na badaniu HRCT i badaniach czynnościowych płuc przy odpowiednich objawach przedmiotowych i podmiotowych jest z reguły prawidłowe i nawet w badaniach naukowych nie musi być spełnione kryterium potwierdzenia histologicznego rozpoznania^{63;69;111}. Najnowsze publikacje potwierdzają tę opinię. Doniesieniem dotyczącym problemu klinicznego rozpoznania SWP/UIP w odniesieniu do rozpoznania potwierdzonego badaniem histologicznym jest praca Flaherty'ego i współpracowników⁴². Autorzy porównali rozpoznanie kliniczne, oparte przede wszystkim na badaniu HRCT z rozpoznaniem histologicznymi w grupie 73 chorych z rozpoznaniem UIP i 23 chorych z rozpoznaniem NSIP. We wszystkich przypadkach poddanych analizie była wykonana biopsja płuca. Wykazano, że przy charakterystycznych dla UIP zmianach w badaniu HRCT, badanie mikroskopowe wykazuje obraz UIP. U wszystkich chorych z typowymi zmianami radiologicznymi biopsja płuca potwierdziła rozpoznanie UIP. Nie stwierdzono natomiast odwrotnej zależności, bowiem w dużej części przypadków histologicznie potwierdzonego UIP obraz HRCT nie był typowy. W związku z tym autorzy wnioskuje, aby biopsję płuca wykonywać tylko u tych chorych, u których stwierdza się nietypowe dla UIP zmiany w badaniu HRCT. W przypadkach, gdy obraz HRCT jest typowy jest to wystarczające do postawienia rozpoznania SWP/UIP. Oceniając materiał własny obejmujący ponad 100 przypadków można przyjąć, że badana grupa była wystarczająco liczna i reprezentatywna dla przypadków SWP/UIP.

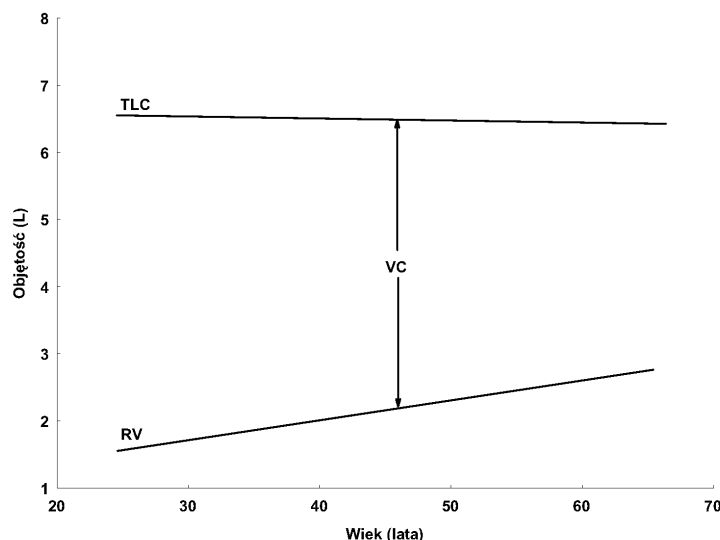
9.1. Zaburzenia mechaniki oddychania u chorych na SWP/UIP

SWP/UIP najczęściej rozpoznawane w siódmej dekadzie życia jest chorobą ludzi w starszym wieku. Z tego względu zaburzenia stwierdzane u chorych na SWP/UIP warto odnieść do zmian czynności płuc zachodzących z wiekiem u ludzi zdrowych²². W starszym wieku następuje zmniejszenie sprężystości płuc, zwłaszcza przy objęto-

ściach płuc większych niż 50% TLC. Krzywa ciśnienie-objętość przesuwana się w lewo i ma bardziej wypukły kształt. Oznacza to, że u ludzi zdrowych podatność statyczna płuc maleje wraz ze starzeniem się płuc. Zaburzenia wywołane włóknieniem płuc powodujące przesunięcie krzywej ciśnienie-objętość w prawo i spłaszczenie jej przebiegu mają odwrotny kierunek niż zachodzące u osób zdrowych w starszym wieku. Zmiany objętości płucnych związane z wiekiem nie są równomierne. TLC zmniejsza się jedynie nieznacznie. TLC wykazuje silną zależność od wzrostu, ale nie jest zależna od wieku. Niewielki spadek TLC w starszym wieku jest pośrednio spowodowany zmniejszaniem się wzrostu wraz z wiekiem. RV natomiast zwiększa się z wiekiem, prawdopodobnie w mechanizmie pułapki powietrza spowodowanej zamykaniem się drobnych dróg oddechowych w obrębie dolnych płatów płuc przy końcu wydechu. Niewielki spadek TLC i zwiększenie się RV dają w efekcie znaczniejszy spadek VC w starszym wieku. Graficzną prezentację zmian objętości płucnych następujących w procesie starzenia się przedstawiono na rycinie 9-1.

Z wiekiem następuje również pogorszenie efektywności wymiany gazowej w płucach. DLCO obniża się, przy czym badania wskazują, że nie jest to spadek liniowy. Przyspieszenie obniżania się zdolności dyfuzyjnej następuje zwłaszcza u osób po 60 roku życia.

Samoistne włóknienie płuc uważa się za klasyczny zespół powodujący zmiany restrykcyjne, w którym zmniejszenie objętości płucnych jest bardzo typowym objawem^{46;81}. Wyniki przeprowadzonego badania nie potwierdzają tej opinii. U znacznej części chorych we wstępnych badaniach czynnościowych nie stwierdzono cech restrykcji. Podstawowym kryterium rozpoznawania restrykcji jest obniżenie TLC, lecz już zmniejszenie VC sugeruje ten typ zmian²³. U prawie 44% badanych nie stwierdzono cech restrykcji, a jeszcze częściej, bo u ponad połowy badanych (62,3% przypadków) nie wykazano zmniejszenia VC. Pomiar VC okazał się mało czułą metodą wykrywania zaburzeń restrykcyjnych (czułość 62,1%). Jest to istotne, bowiem pomiar VC, czy obecnie częściej oznaczanej FVC, jest jednym z elementów łatwo dostępnego i taniego badania spirometrycznego. Jednak jak wskazują uzyskane wyniki, opieranie się na kryterium obniżenia VC może powodować nierozpoznanie zaburzeń czynności płuc w znacznym odsetku przypadków SWP. VC mieszcząca się w zakresie wartości prawidłowych nie może stanowić podstawy do wykluczenia zaburzeń restrykcyjnych i odsunięcia podejrzenia samoistnego włóknienia płuc.



Ryc. 9-1 Schemat zmian objętości płucnych zachodzących w procesie starzenia się (według Crapo i wsp. *Clin. Respir. Physiol.* 1982)

Do wykluczenia zmian restrykcyjnych konieczne są pomiary TLC. Wobec tak dużej liczby przypadków z prawidłową VC spirometria nie spełnia warunków dobrego badania przesiewowego wykrywającego choroby związane z zaburzeniami typu restrykcyjnego. Rola spirometrii wykonywanej u osób bez objawów chorobowych może być jednak inna. Prawdopodobnie jedną z przyczyn małej czułości pomiarów objętości płucnych, zarówno TLC i VC w wykrywaniu zaburzeń czynności płuc są szerokie zakresy wartości prawidłowych. Wyznaczenie dolnej granicy normy dla TLC i VC na poziomie 80% wartości należnej uwzględniającej wiek, płeć i wagę badanego odpowiada przyjęciu 95% przedziału ufności. Za nieprawidłowe uznaje się wyniki spoza tego przedziału występujące u 5% populacji^{6,102}. Jest więc możliwe, że u chorego u którego np. TLC wynosiła 100% wartości należnej i w wyniku choroby nastąpił 15% ubytek objętości płuc, wskaźniki objętościowe nadal będą mieściły się w zakresie normy. Wykrycie patologii byłoby możliwe gdyby dostępne były badania z przeszłości, wykazujące w pełni prawidłowy (100%) stan czynnościowy płuc. Dopiero porównanie badań ujawniłoby spadek rezerw wentylacyjnych. Jest bardzo mało prawdopodobne by osoba zdrowa miała wykonane pomiary TLC, bowiem wymaga to badania w kabine pletyzmograficznej. Natomiast spirometria przesiewowa, jako badanie proste i łatwo dostępne jest wykonywana u osób zdrowych i przy podejrzeniu choroby śródmiąższowej okazałaby się bardzo przydatna. Tak więc spirometria przesiewowa może spełniać rolę nie tyle badania wykrywającego, co zaburzenia czynności płuc typu restrykcyjnego,

co stanowić punkt odniesienia do badań wykonywanych w przyszłości. Warto, z różnych względów rozpowszechnić wykonywanie spirometrii przesiewowej u osób bez objawów chorobowych. Badanie to jest propagowane w USA przede wszystkim jako metoda wykrywania bezobjawowego stadium POChP. W Polsce w 2000 roku został rozpoczęty Narodowy Program Wczesnego Wykrywania i Profilaktyki POChP opracowany przez prof. J. Zielińskiego, a program GOLD oficjalnie przyjęto w styczniu 2002 roku. Spirometria przesiewowa stanowi jeden z głównych punktów obu programów i można spodziewać się rosnącej liczby wykonywanych spirometrii u osób zdrowych. Korzyści z tych programów mogą wykraczać poza POChP czy inne choroby obturacyjne

płuc właśnie ze względu na znacznie większe niż do tej pory wykorzystanie przesiewowych badań spirometrycznych.

Stwierdzenie w materiale własnym dużego odsetka pacjentów bez obniżenia objętości płucnych, zwłaszcza VC, nie jest zgodne z wieloma wcześniejszymi pracami. W opublikowanych doniesieniach, w których kryteria włączenia do badania nie zawierały warunku wykazania zmian restrykcyjnych, u około 1/3 chorych nie stwierdzano obniżenia VC poniżej 80% wartości należnej^{32,70,138}. Zwykle badania czynności płuc wykonywane przy ustalaniu rozpoznania wykazywały obniżenie VC do około 2/3 wartości należnej^{56,122}. We wszystkich grupach opisywanych w piśmiennictwie widoczna jednak była duża rozpiętość indywidualnych wyników, co znajdowało odbicie w dużym odchyleniu standardowym prezentowanych średnich wielkości objętości płucnych. Badane grupy obejmowały chorych, u których testy czynnościowe wykazywały objętości płucne od prawidłowych do głęboko obniżonych. Problem samoistnego włóknienia płuc z zachowanymi objętościami płuc badali Doherty i wsp.³³. W grupie 48 pacjentów, u 21 (44%) nie znaleźli obniżenia VC poniżej 80% wartości należnej. Prawidłowe objętości płucne częściej stwierdzano u mężczyzn (76% vs 48%) i osób aktualnie palących papierosy (57% vs 22%), zwłaszcza dużą ich ilość. Podgrupę z prawidłową VC charakteryzowało znacznie częstsze występowanie cech rozedmy w obrazie HRCT (86% vs 19%). Tomografia komputerowa była jednak oceniana u mniej niż połowy badanych. Autorzy wiążą zachowanie prawidłowych objętości płucnych ze zmianami rozedmowy-

mi w wyniku palenia papierosów. Palenie powoduje powstanie obszarów o zwiększonej podatności, nadmiernie upowietrzonych i wolno opróżniających się z powietrza. Kompensują one szybki spadek objętości w częściach płuc o niskiej podatności, objętych włóknieniem. W wyniku przeciwstawnego działania rozedmy i włóknienia, pomiary objętości płucnych wykazują wartości w zakresie normy. Podobną hipotezę, co do wpływu palenia papierosów na objętości płucne wysunęli Hanley i wsp.⁶². Autorzy obu prac zaznaczają, że wpływem palenia można tylko częściowo tłumaczyć zmienność objętości płucnych u chorych na SWP. Powstaje pytanie czy w materiale własnym zmiany rozedmowe mogły być przyczyną dobrze zachowanych objętości płucnych? Uzyskane wyniki raczej nie potwierdzają sugestii o zmianach rozedmowych w wyniku palenia jako głównej przyczynie zachowania prawidłowych objętości płucnych. W materiale własnym znacznie mniej chorych aktualnie paliło papierosy (niecałe 12%) niż w cytowanych doniesieniach, a mimo to bardzo często nie stwierdzono zmniejszenia VC poniżej 80% wartości należnej. Dla porównania w grupie Doherty'ego 37,5% badanych było aktualnymi palaczami, a grupie Hanley'a paliło 68% badanych. W materiale własnym nie stwierdzono różnic we wskaźnikach objętościowych, DLCO czy podatności płuc między osobami palącymi aktualnie lub w przeszłości a niepalącymi papierosów. Jest to istotne bowiem zgodnie z sugestiami z prac cytowanych powyżej, zmiany patologiczne wywołane rozedmą i włóknieniem płuc działają przeciwstawnie w zakresie objętości płucnych, natomiast ich efekty sumują się w zakresie upośledzenia zdolności dyfuzyjnej płuc. Gdyby zmiany rozedmowe w znaczący sposób przyczyniały się do powstrzymania spadku objętości płucnych mimo włóknienia miąższu płuc to u palących chorych przy podobnych wskaźnikach objętościowych powinno stwierdzać się znacznie niższe wartości DLCO. Poza tym można by się również spodziewać mniejszego obniżenia podatności płuc u chorych z domniemanymi zmianami rozedmowymi. Rozedma i włóknienie, bowiem podobnie jak wobec objętości płucnych wywierają przeciwstawny wpływ na podatność płuc. Rozedma zwiększa, a włóknienie płuc zmniejsza podatność płuc. U badanych chorych natomiast podatność statyczna płuc, poza nielicznymi wyjątkami była obniżona i to zwykle bardzo znacznie. Należy sadzić, że istnieją również inne czynniki, poza zmianami rozedmowymi wpływające na zmienność objętości płucnych u chorych na SWP/UIP.

W materiale własnym stopień obniżenia TLC był większy niż VC, przy czym oba wskaźniki były

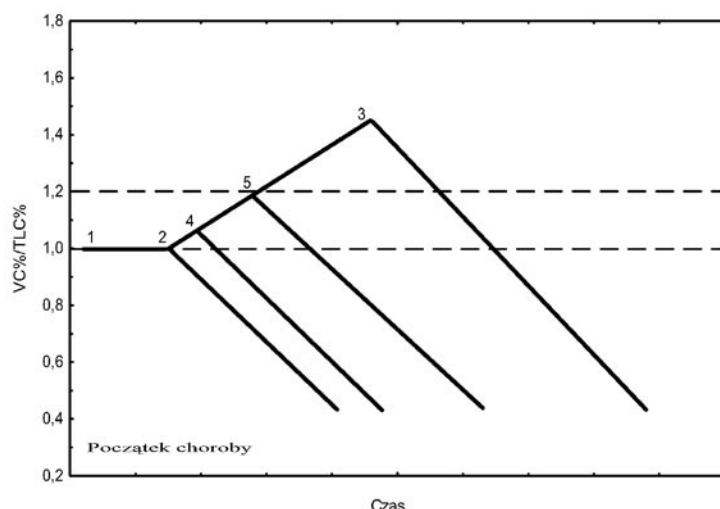
na wysokim poziomie (średnie odpowiednio TLC 75,5% i VC 84,3% wartości należnej). Wyniki te nie są zgodne z doniesieniami z piśmiennictwa, gdzie z reguły VC była bardziej obniżona niż TLC^{13;70;122;124;135;138;139;154}. Połączone dane z pięciu większych grup wykazały obniżenie TLC do 72%, a VC do 63% wartości należnej⁵⁶. Zjawisko to tłumaczono innymi uwarunkowaniami patofizjologicznymi wpływającymi na VC, a innymi na TLC. Mała VC odzwierciedla przede wszystkim zmniejszenie liczby czynnych pęcherzyków płucnych, wyłączonych z wentylacji w wyniku zmian zapalnych i/lub włóknienia^{101;135}. Natomiast wielkość TLC ustala równowaga między największym ciśnieniem, jakie są zdolne wytworzyć mięśnie wdechowe przy maksymalnym wdechu a siłami sprężystymi płuc i klatki piersiowej działającymi w przeciwnym kierunku⁵³. Stosunkowo mniejsza redukcja TLC, mimo zwiększenia sprężystości płuc, ma wynikać z korzystniejszego mechanicznego ustawienia przepony przy niezmięnionej sprężystości klatki piersiowej⁵⁴, co powinno umożliwiać rozszerzenie płuc w większym stopniu niż wynikałoby ze zmniejszenia VC. Innym powodem relatywnie mniejszego spadku TLC jest obecność źle wentylowanych przestrzeni powietrznych. Liczne drobne torbiele, czyli zmiany typu plastra miodu są charakterystyczną zmianą patologiczną w UIP. Torbiele mogą stanowić nawet 10% objętości płuc w przypadkach zaawansowanego rozlanego włóknienia płuc⁸. Objętość torbieli plastra miodu jest włączana do pomiarów TLC zwiększając ją relatywnie w stosunku do VC. Przeprowadzone badanie nie było nastawione na wyjaśnienie mechanizmów zmian objętości płucnych u chorych na SWP/UIP i dlatego nie jest łatwo podać jednoznaczne wytłumaczenie tej rozbieżności. Można jednak zaproponować wytłumaczenie korzystając z pośrednich przesłanek, jakie dają uzyskane w badaniu wyniki. Po pierwsze istniały pewne różnice dotyczące badanych chorych. Materiał własny był bardziej jednorodny pod względem rozpoznania SWP/UIP niż grupy badane przed 10-ciu laty lub wcześniej. W okresie, z którego pochodzą cytowane badania SWP było rozpoznawane dużo łatwiej, często w każdym przypadku włóknienia płuc o niejasnej przyczynie. Nawet, jeśli w części przypadków dysponowano wynikiem biopsji płuca, to kryteria histologiczne UIP nie były tak dokładnie określone jak obecnie. Co do niektórych doniesień można mieć nawet wątpliwości czy rzeczywiście dotyczą SWP? W grupie badanej przez Jezka⁷⁰ średnia wieku pacjentów wynosiła 38,6±11,6 lat. Obecnie wiadomo, że SWP/UIP jest chorobą ludzi starszych, a rozpoznanie przed 50 rokiem życia jest nietypowe.

W części badań do analizy włączani byli chorzy na włóknienie płuc w przebiegu chorób tkanki łącznej¹³⁹. Badania dotyczące mechanizmów zaburzeń czynności płuc w SWP były zwykle przeprowadzane u chorych z zaawansowanym włóknieniem⁵⁴. Tak więc własna grupa prawdopodobnie różniła się od serii cytowanych w piśmiennictwie zarówno pod względem jednolitości rozpoznania jak i stopnia zaawansowania choroby. Nowsze prace obejmujące grupy chorych z udokumentowanym rozpoznaniem SWP/UIP częściej wykazywały relatywnie większy spadek TLC w stosunku do VC^{9;26;39;149}. Wyniki własne są zbliżone do uzyskanych w największym badaniu obejmującym chorych na SWP przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii⁷⁵, w którym VC wynosiła średnio $78 \pm 24,3\%$ a TLC $72,4 \pm 20,3$ wartości należnej. Są jednak również liczne nowe prace, w których stwierdzano większy lub taki sam stopień obniżenia VC i TLC^{34;44;51;84;110;113;125-127;148;153}.

9.2. Hipoteza patofizjologiczna zmienności relacji między VC a TLC

Zjawisko różnych relacji między VC a TLC było na tyle interesujące, że postanowiono zbadać je dokładnie. Najprościej byłoby przyjąć, że różnice w stopniu obniżenia między VC a TLC są przypadkowe i nie mają podłoża patofizjologicznego. W różnych grupach chorych, losowo raz VC, a innym razem TLC jest względnie większa. Prace Zakładu Fizjopatologii Oddychania Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, w których stwierdzono generalnie większy stopień obniżenia TLC niż VC w różnych chorobach śródmiąższowych płuc oraz uzyskane wyniki własne przeczą przypadkowości i skłaniają do wysunięcia hipotezy patofizjologicznej tłumaczącej zmienność relacji między VC a TLC. Wydaje się, że typ zmian patologicznych i faza choroby mogą mieć różny wpływ na poszczególne objętości płucne w przebiegu chorób śródmiąższowych płuc. W ostrej fazie chorób śródmiąższowych np. sarkoidozie lub alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych dominują intensywne zmiany zapalne w obrębie pęcherzyków (alveolitis) powodujące wyłączenie dużej liczby pęcherzyków płucnych z wentylacji i zmniejszenie objętości płucnych⁵. W tych warunkach mechanizmy opisane poprzednio sprzyjają szybszemu obniżaniu się VC w porównaniu do TLC. Inaczej proces ten może przebiegać w przewlekłej fazie chorób śródmiąższowych, gdzie stopniowo dochodzi do przebudowy struktury płuc, a obszary zmienione patologicznie są rozsiane i występują naprzemiennie z prawidłowo funkcjo-

nującymi jednostkami pęcherzykowymi. VC i TLC są dobrze zachowane, zwłaszcza w stosunkowo wczesnej fazie choroby. SWP/UIP bardzo dobrze odpowiada takiemu typowi zmian patologicznych. Jest to choroba powoli postępująca, a zmiany histologiczne w UIP charakteryzuje niespotykana w innych jednostkach chorobowych heterogenność i różnocozasowość. Prawidłowy miąższ płuc jest przemieszany z obszarami zaawansowanego jak i aktywnego włóknienia z ogniskami młodych fibroblastów i zmianami zapalnymi⁷⁹. Zajęte zmianami patologicznymi pęcherzyki prawdopodobnie nie są całkowicie pozbawione udziału w wentylacji, co nie powoduje dużego spadku VC. Istotne znaczenie ma wzrost sprężystości płuc, który jak można przyjąć jest pierwszym zaburzeniem czynności płuc, do jakiego dochodzi w przebiegu chorób śródmiąższowych płuc, w tym w SWP. Wykazano, że u pracowników narażonych na azbest, badanych w celu wykrycia zaburzeń czynności płuc podatność płuc ulegała obniżeniu jako pierwsza, przed zmianami objętości płucnych i DLCO⁷¹. Wzrost sprężystości płuc odbija się na równowadze sił warunkujących wielkość TLC i powoduje ustalenie nowego punktu równowagi na niższym poziomie. Przy zachowanej na tym etapie prawidłowej VC przepona nie zmienia swojego ustawienia na bardziej korzystne dla jej mechaniki. Nie ma więc warunków sprzyjających generowaniu większych ciśnień wdechowych i następuje większy spadek TLC niż VC. W wyniku progresji choroby zmiany patologiczne w płucach powodują wyłączenie coraz większej liczby pęcherzyków z udziału w wentylacji, co przyczynia się do szybszego spadku VC. Jednocześnie postępująca przebudowa struktury płuc powoduje powstanie rozległych torbielowatych przestrzeni powietrznych (obszary plastra miodu) zwalniających spadek TLC. Według przedstawionej hipotezy we wczesnej fazie przewlekłego rozsianego włóknienia płuc, np. SWP, następuje relatywnie większy spadek TLC niż VC. Jest to spowodowane wzrostem sprężystości płuc przy wprawdzie mniej sprawnie, ale wentylowanych pęcherzykach płucnych. Progresja włóknienia powoduje postępującą destrukcję przestrzeni pęcherzykowych, co powoduje przyspieszenie spadku VC, a jednocześnie powiększanie się obszarów plastra miodu spowalnia spadek TLC. Wynika z tego, że we wczesnej fazie włóknienia płuc TLC powinna być bardziej obniżona niż VC, natomiast w fazie zaawansowanej odwrotnie, VC powinna być bardziej obniżona niż TLC. Hipoteza zakłada, że analiza relacji między VC a TLC może służyć do oceny zaawansowania włóknienia płuc, a być może także innych przewlekłych chorób śródmiąższo-



Ryc. 9-2 Model zmian mechaniki oddychania w przebiegu SWP/UIP

wych płuc. Na tej teoretycznej podstawie powstał pomysł wskaźnika $VC\%/TLC\%$, czyli ilorazu $VC\%$ wartości należnej przez $TLC\%$ wartości należnej, jako prostego wykładnika relacji między VC a TLC i pośrednio fazy włóknienia płuc. Na rycinie przedstawiono własną propozycję modelu zmian mechaniki oddychania w przebiegu SWP/UIP uwzględniającego wielkość wskaźnika $VC\%/TLC\%$.

Oś pozioma reprezentuje czas od początku choroby aż do ciężkiego upośledzenia czynności płuc prowadzącego do zgonu. Na osi pionowej zaznaczono wartość wskaźnika $VC\%/TLC\%$ oddającego relacje między VC a TLC . Przyjęto założenie, że w stanie zdrowia wskaźnik wynosi 1,0, bowiem obie objętości powinny być prawidłowe i optymalnie wynosić 100%. Trzeba jednak zaznaczyć, że nie ma żadnych danych na temat relacji VC do TLC u osób zdrowych. Na początku choroby pierwszym zaburzeniem czynności płuc jest najprawdopodobniej spadek podatności płuc wynikający z rozwoju wczesnych zmian patologicznych w miększu płuc. Przez jakiś czas następuje spadek podatności płuc przy prawidłowych objętościach płucnych i niezminionej ich relacji. (odcinek 1-2 na rycinie). Progresja włóknienia doprowadza w pewnym momencie do zmian objętości płucnych. Jednak, aby do tego doszło spadek podatności musi być znaczny. Dlatego w wyjściowych badaniach podatność płuc jest obniżona właściwie u wszystkich chorych, a objętości płucne często są dobrze zachowane. TLC obniża się bardziej niż VC w wyniku przesunięcia w dół punktu równowagi między sprężystością płuc a ciśnieniem generowanym przez mięśnie wdechowe, przy nie zmienionej sprężystości klatki piersiowej. Wskaźnik $VC\%/TLC\%$ rośnie ponad jedność. Dysproporcja spadku TLC względem VC może być różna i prawdopodobnie zależy od rodzaju

ju zmian patologicznych w płucach. U części chorych oszczędzana jest VC , która pozostaje w granicach normy. W wyniku rosnącej sprężystości płuc postępuje natomiast spadek TLC , co powoduje, że wskaźnik $VC\%/TLC\%$ znacznie rośnie i może przekroczyć przyjętą w analizie granicę 1,2 (odcinek 2-3). Przy tym typie zmian VC dość długo pozostaje na dobrym poziomie. Dochodzi bowiem do znacznego spadku RV , który zapobiega zmniejszeniu VC przy obniżaniu się TLC . W pewnym momencie na linii wzrostu wskaźnika następuje odwrócenie kierunku zmian. Postęp choroby prowadzi do wyłączenia coraz większej liczby pęcherzyków

z wentylacji, VC maleje i to szybciej niż TLC i wskaźnik $VC\%/TLC\%$ zaczyna się obniżać. Wraz z malejącą VC i rozszerzaniem się obszarów plastra miodu uaktywniają się mechanizmy, którymi tłumaczono większą redukcję VC w stosunku do TLC w przebiegu włóknienia płuc (korzystna mechaniczna konfiguracja przepony, liczne źle wentylowane torbiele plastra miodu). W którym momencie nastąpi odwrócenie relacji między VC a TLC najprawdopodobniej zależy od aktywności choroby i rodzaju zmian patologicznych w płucach. Im zwrot nastąpi później tym wolniejszy jest postęp choroby i lepsze rokowanie (punkty 3, 5, 4 na rycinie). Wskaźnik $VC\%/TLC\%$ obniża się poniżej wartości 1,0, kiedy zmiany struktury płuc są bardzo duże i powodują z jednej strony spadek VC a z drugiej powiększanie się przestrzeni źle wentylowanych, które rejestrowane przy pomiarach TLC zwalniają spadek całkowitej pojemności płuc¹³⁵. Chciałbym teraz przedstawić uzasadnienie zaproponowanego modelu w oparciu o wyniki uzyskane w materiale własnym, zwłaszcza w grupach znacznie różniących się relacjami między VC a TLC . Najbardziej agresywną postacią SWP/UIP stwierdzono u chorych z grupy A (wskaźnik $VC\%/TLC\% \leq 1,0$). Byli to stosunkowo młodzi chorzy (średnia wieku 63 lata była mniejsza niż w pozostałych grupach) z bardzo ciężkim upośledzeniem czynności płuc i krótkim okresem przeżycia (mediana przeżycia nieznacznie przekraczała 1 rok). Zaproponowany model przewiduje, że tę grupę charakteryzuje agresywny przebieg SWP/UIP, przy którym VC od razu obniża się bardziej niż TLC lub zmiana relacji na szybszy spadek VC następuje bardzo szybko (punkt 2 na rycinie). Jest to okres już zaawansowanej destrukcji architektury płuc i szybko postępującego spadku VC . Z patofizjologicznego punktu wi-

dzenia spadek VC może wynikać ze zmniejszenia TLC albo ze zwiększenia RV. Uzyskane wyniki wskazują, że u chorych na SWP/UIP działają oba te mechanizmy. Stwierdzono, że u chorych ze wskaźnikiem VC%/TLC% poniżej 1,0 obniżeniu TLC nie towarzyszyło obniżenie RV, w wyniku czego podwyższał się wskaźnik RV%TLC. Zmniejszenie VC dokonywało się z obu stron, zarówno poprzez zmniejszenie TLC („od góry”) jak też poprzez nieproporcjonalnie mały spadek RV („od dołu”). Relatywne zwiększenie RV w stosunku do innych objętości płucnych i wzrost wskaźnika RV%TLC musiały następować w innym mechanizmie niż wtórnie do obturacji dróg oddechowych, której cech nie stwierdzano u badanych chorych. Można przypuszczać, że powiększające się obszary płaszczyzny miały być przyczyną względnego oszczędzenia RV. Wydaje się, że u części chorych z tej grupy włóknienie może mieć bardziej przewlekły przebieg, przy którym następuje wzrost wskaźnika VC%/TLC%. Wskazuje na to analiza zmian wskaźnika w czasie obserwacji. U chorych z grupy A obserwowano niewielki, statystycznie nieznamienisty wzrost jego wartości średnio po 20 miesiącach obserwacji. Tak więc wolniejszy, mniej agresywny przebieg włóknienia wiązał się ze zwiększeniem wartości wskaźnika VC%/TLC%. Na drugim końcu spektrum przypadków SWP/UIP byli chorzy z grupy C (wskaźnik VC%/TLC% >1,2), najstarsi wiekiem (średnia prawie 70 lat) o długim okresie przeżycia. Zaburzenia mechaniki oddychania polegały przede wszystkim na znacznym obniżeniu podatności płuc przyczyniającym się do zmniejszenia TLC. Następowo również znaczne zmniejszenie RV, co było mechanizmem nie pozwalającym na obniżenie VC, która pozostawała prawidłowa. Według modelu przy takim typie zmian czynnościowych bardzo długo nie następuje niekorzystny zwrot w przebiegu SWP/UIP (punkt 3 na rycinie) a choroba ma charakter przewlekły, bardzo powoli postępujący. Powolnym, stopniowym narastaniem objawów można tłumaczyć rozpoznanie SWP/UIP u chorych starszych niż w innych grupach. U chorych z grupy C nastąpił znaczący spadek wartości wskaźnika VC%/TLC% w czasie obserwacji. Zjawisko to jest zgodne z przedstawionym modelem zaburzeń mechaniki oddychania. Odpowiada przekroczeniu przez chorych punktu 3 na rycinie i wejściu w fazę niekorzystnego przyspieszonego spadku VC. Dobrze pasuje również do przebiegu krzywej przeżycia Kaplana i Meiera dla chorych z grupy C, która po 3 latach zbliża się do krzywej dla grupy B o niższych wartościach wskaźnika VC%/TLC%. Grupę B można umiejscowić pomiędzy grupami A i C.

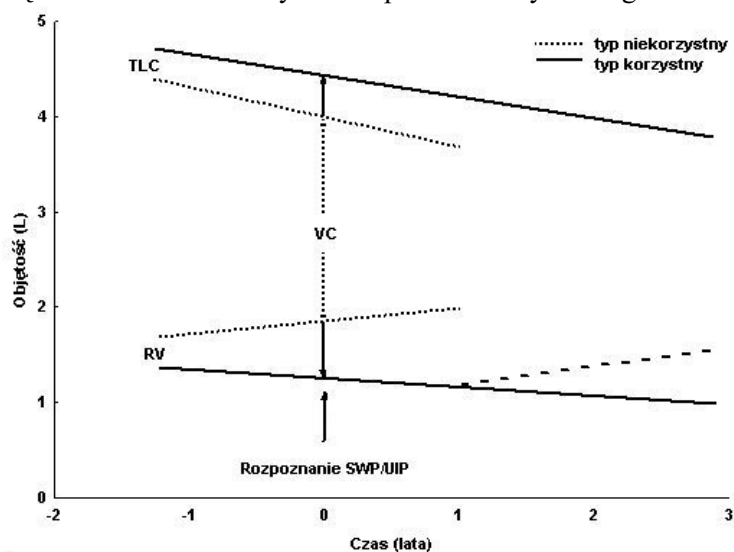
W jej skład wchodził chorzy o dużej rozpiętości zaburzeń czynności płuc, od jedynie umiarkowanego obniżenia podatności płuc przy prawidłowych objętościach płucnych, do znacznej restrykcji z głębokim spadkiem podatności płuc. Według modelu przy pośrednich wartościach wskaźnika VC%/TLC% zaburzenia mechaniki oddychania mogą postępować w różnych kierunkach. U części chorych kierunek ten może być korzystny (odcinki 2-5 i 2-3) Natomiast w części przypadków mógł już nastąpić niekorzystny zwrot kierunku zmian mechaniki oddychania (linie spadkowe od punktów 4 i 5), co odpowiada źle rokującej fazie SWP/UIP. U chorych z tej grupy nie nastąpiły zmiany wielkości wskaźnika VC%/TLC% w czasie obserwacji, ale duże odchylenie standardowe sugeruje właśnie różnokierunkowość zmian. Różny stopień zaburzeń mechaniki oddychania i tym samym różne zaawansowanie i aktywność włóknienia płuc w tej grupie znalazł swe odbicie w przebiegu krzywej przeżycia Kaplana i Meiera. W grupie B zgony występowały z podobną częstością w całym okresie obserwacji, zarówno wkrótce jak i późno po ustaleniu rozpoznania SWP/UIP, a mediana przeżycia 18 miesięcy mieściła się pomiędzy medianami grupy A i C. Zaburzenia mechaniki oddychania w grupach o najwyższych (grupa C) i najniższych (grupa A) wartościach wskaźnika VC%/TLC% wykazywały bardzo znaczne różnice. Stopień obniżenia TLC był wprawdzie w obu grupach podobny, ale u chorych z grupy C stwierdzono znacznie mniejszą RV, co przyczyniało się do zachowania prawidłowej VC. U chorych z grupy A RV była prawidłowa, a VC znacznie zmniejszona. Typ zaburzeń mechaniki oddychania miał zasadnicze znaczenie dla długości przeżycia (mediana przeżycia odpowiednio 28,2 i 12 miesięcy; $p=0,006$). Dotychczas uważano, że zaburzenia mechaniki oddychania w przebiegu SWP/UIP mają jednolity charakter, są podobne u wszystkich chorych i odpowiadają zmianom typu restrykcyjnego^{15;58;81;96;117}. Charakterystyczne dla całej grupy chorób śródmiąższowych płuc typowe zaburzenia restrykcyjne opisywano jako zmniejszenie VC i TLC, przy niewielkim obniżeniu lub prawidłowej RV. Zwykle relatywnie mniejszy spadek TLC niż VC wiązał się z podwyższeniem wskaźnika RV%TLC^{52;101}. Nie przywiązywano wagi do różnic w relacjach między objętościami płucnymi ani do roli zwiększenia wskaźnika RV%TLC, choć odnotowywano jego wzrost w wielu doniesieniach^{3;5;41;56;101}. Zwiększenie RV i wskaźnika RV%TLC sugeruje istnienie rozdęcia płuc u części badanych chorych. Rozdęcie płuc przy prawidłowej lub zwiększonej TLC jest najbardziej typowe dla

rozedmy płuc. Czy w takim razie obserwowane w materiale własnym zwiększenie RV i RV%TLC mogło być spowodowane zmianami rozedmowymi w miąższu płuc? Jak to omówiono poprzednio (w podrozdziale 9.1) wyniki badań czynnościowych nie wskazują na znaczący wpływ zmian rozedmowych u badanych chorych, chociaż definitywnie ich udziału nie można wykluczyć. Dodatkowych informacji mogłaby dostarczyć specjalna analiza radiologiczna badań HRCT. Analiza taka nie mieściła się w wyznaczonych celach pracy i wymagałaby przeprowadzenia odrębnego badania. Podstawą takiego badania musiałaby być naukowa analiza radiologiczna, zgodnie z piśmiennictwem dokonana przez dwóch niezależnych radiologów^{149;152;153}, stwierdzająca nie tylko obecność lub nie zmian rozedmowych ale także oceniająca ich rozprzestrzenienie. W materiale własnym ocena radiologiczna była ukierunkowana na zmiany śródmiąższowe i cechy włóknienia miąższu płuc. Jej głównym celem było określenie typowości stwierdzanych zmian dla zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP). Cechy rozedmy były opisywane w niektórych przypadkach, ale zawsze były na dalszym planie w stosunku do radiologicznych cech włóknienia płuc. U wszystkich chorych dominowały zmiany śródmiąższowe typu siateczkowatego i obraz plastra miodu. Z tego względu wydaje się bardziej prawdopodobne, że stwierdzany wzrost RV i RV%TLC współistniejący ze zmniejszeniem TLC, sugerujący „rozdęcie” płuc wynikał z rozprzestrzenienia torbieni plastra miodu w przebiegu włóknienia a nie był spowodowany zmianami rozedmowymi.

Wyniki uzyskane w materiale własnym przeczą opinii o jednorodności zaburzeń czynnościowych w przebiegu SWP/UIP i umożliwiają wyodrębnienie grup chorych o odmiennych typach zaburzeń mechaniki oddychania i powiązaniem z nimi różnym rokowaniu. Graficzną prezentację wyróżnionych 2 typów zaburzeń mechaniki oddychania przedstawiono na rycinie.

Pierwszy typ stwierdzany u chorych z niskim wskaźnikiem VC%/TLC%, przedstawiony na rycinie linią kropkowaną, charakteryzuje się znacznym spadkiem VC w wyniku zmniejszenia TLC przy zachowaniu prawidłowej RV. Jest to niekorzystny typ zaburzeń związany z głębokim upośledzeniem czynności płuc i szybko prowadzący do zgonu. Drugi typ zaburzeń stwierdzany u chorych z wysokim wskaźnikiem VC%/TLC%, przedstawiony linią ciągłą,

charakteryzuje oszczędzenie VC mimo znacznego wzrostu sprężystości płuc i obniżenia TLC dzięki znacznemu spadkowi RV. Ten typ zaburzeń odpowiada powolnemu przewlekłemu przebiegowi włóknienia płuc i jest związany z niskim ryzykiem wczesnego zgonu. U części chorych w pewnej fazie choroby, korzystny typ zmienia się na niekorzystny (zmiana zaznaczona na rycinie linią przerywaną). Przemawia za tym spadek wartości wskaźnika VC%/TLC% w czasie obserwacji u chorych z grupy C. Trzeba podkreślić rolę pomiarów podatności płuc w opracowaniu modeli zmian patofizjologicznych zachodzących w przebiegu włóknienia płuc. Poza Polską właściwie nigdzie na świecie w pracowniach badań czynnościowych nie wykonuje się rutynowo oznaczeń podatności płuc. Pomiar podatności płuc uznaje się za badanie inwazyjne (konieczne jest założenie balonika do dolnej części przełyku) i sprawiające dyskomfort badanym osobom. Utrzymuje się pogląd, że jest to pomiar bez praktycznego znaczenia diagnostycznego, mający ewentualnie zastosowanie w badaniach ściśle naukowych⁵⁶. Z tych względów, poza pracami polskimi¹¹ i nielicznymi wyjątkami nie ma w piśmiennictwie nowych publikacji dotyczących zmian podatności płuc we włóknieniu płuc czy innych chorobach śródmiąższowych. Dostępne prace zostały przeważnie opublikowane przed kilkunastu laty, a większość znacznie wcześniej^{47;48;54;55;59;118;135;154}. Cytowane prace oraz wyniki uzyskane w materiale własnym wskazują, że obniżenie podatności płuc jest pierwszym zaburzeniem w przebiegu chorób śródmiąższowych płuc. Jest też parametrem najczęściej i najgłębiej zmienionym, co oznacza największą czułość tego badania w zakresie wykrywania zaburzeń czynności płuc u chorych diagnozowa-



Ryc. 9-3 Typy zaburzeń mechaniki oddychania w przebiegu SWP/UIP

nych w kierunku choroby śródmiąższowej płuc¹¹. W badaniach Fulmera i wsp. i Sansoresa i wsp. wykazano najściślejszą spośród wszystkich wskaźników czynnościowych (objętości płucne, DLCO) korelację między nasileniem włóknienia miąższu płuc a obniżeniem podatności statycznej^{47;119}. W piśmiennictwie za najważniejszą przyczynę zmniejszonej podatności płuc uznaje się małą objętość płuc^{54;135}. Mechanizm ten można jednak odnieść do chorych ze zmniejszonymi objętościami płucnymi, zwłaszcza VC, w zaawansowanych stadiach włóknienia i takich chorych dotyczyły cytowane prace. U chorych bez cech restrykcji muszą działać inne mechanizmy zmniejszenia rozciągliwości płuc np. zaburzenia ilości i składu surfaktantu^{95;115}, zwiększenie ilości i typu tkanki łącznej w płucach^{55;86;118}. Jak się wydaje w naturalnym rozwoju włóknienia płuc jako pierwsza zmniejsza się podatność płuc co wpływa na zmiany objętości płucnych, powodując zwłaszcza obniżenie punktu równowagi wyznaczającego wielkość TLC.

9.3. Zaburzenia dyfuzji gazów w SWP/UIP

Zdolność dyfuzyjna dla tlenu węgla odzwierciedlająca sprawność wymiany gazowej w płucach była obniżona częściej (u prawie 90% chorych) i głębiej (średnia $57 \pm 16,4\%$ w. nal.) niż objętości płucne (cechy restrykcji stwierdzono u 56% badanych chorych, a TLC średnio wynosiła $75,5 \pm 15,2\%$ w. nal.). Wyniki te są zgodne z doniesieniami z piśmiennictwa. W opublikowanych pracach obniżenie DLCO obserwowano częściej (u 44 spośród 50 chorych, 88% przypadków) i w głębszym stopniu (średnia $58,7 \pm 15,6\%$ w. nal.) niż TLC (odpowiednio u 40 spośród 56 chorych, 71,4% przypadków; średnia $72,1 \pm 14,1\%$ w. nal.)^{3;41;101}. W badanej grupie stwierdzono jedynie umiarkowanie silne zależności między DLCO% w. nal. a wskaźnikami objętościowymi i podatnością płuc. Wyniki te są zgodne z danymi z piśmiennictwa. Najważniejszą rolę w upośledzeniu dyfuzji gazów w płucach przypisuje się zmniejszeniu powierzchni wymiany gazowej. Wyniki własne, jak można sądzić potwierdzają ten fakt. Wykazany związek między VC a DLCO dotyczył chorych z obniżoną VC. Nie stwierdzono natomiast takiej zależności u chorych, u których VC była prawidłowa. Być może we wczesnej fazie włóknienia płuc, gdy VC jest jeszcze prawidłowa, zaburzenia dyfuzji gazów przebiegają w dużym stopniu niezależnie od zaburzeń mechaniki oddychania. Potem, gdy nastąpi istotny spadek VC, który można ro-

zumieć jako wykładnik zmniejszenia powierzchni transferu gazów, staje się on głównym czynnikiem wpływającym na zdolność dyfuzyjną płuc. Poza ograniczeniem powierzchni, na której dokonuje się wymiana gazowa wiele innych czynników ma również wpływ na funkcjonowanie bariery pęcherzykowo-włośniczkowej¹⁰¹. Zostały one omówione w podrozdziale 5.5. Dane z piśmiennictwa przypisują rolę zmniejszeniu ilości krwi w łożysku kapilarnym w płucach, skróceniu czasu przepływu krwi przez płuca, nierównomiernej dystrybucji wentylacji i niedopasowaniu wentylacji do przepływu krwi, przeciekowi z prawa na lewo, pogrubieniu błony pęcherzykowo-włośniczkowej^{56;101}. Różnorodność mechanizmów upośledzenia wymiany gazowej u chorych na włóknienie płuc powoduje, że nie ma ścisłego związku między zaburzeniami mechaniki oddychania a zdolnością dyfuzyjną płuc, zwłaszcza gdy nie ma znaczącego ubytku czynnej powierzchni pęcherzykowej. Wydaje się, że mechanizmy zaburzeń dyfuzji są różne w różnych chorobach śródmiąższowych płuc. Dunn i wsp.³⁷ porównali zaburzenia wymiany gazowej u chorych na SWP i sarkoidozę. Przy podobnym stopniu zmniejszenia objętości płucnych upośledzenie wymiany gazowej w SWP było znacznie głębsze niż w sarkoidozie. Autorzy przypisują różnice innym typom zmian patologicznych w obu jednostkach chorobowych. Zmiany w SWP charakteryzuje duże nasilenie włóknienia, co powoduje znacznie większe uszkodzenie błony pęcherzykowo-włośniczkowej i płucnych naczyń włosowatych niż nacieki zapalne i ziarniaki w sarkoidozie. Poza tym można spodziewać się nieproporcjonalnie większego obniżenia DLCO w stosunku do zmniejszenia objętości płucnych w chorobach obejmujących przede wszystkim dobrze perfundowane dolne części płuc, gdzie dokonuje się główna część wymiany gazowej¹⁴³. W SWP/UIP zmiany patologiczne typowo zajmują głównie dolne płaty płuc. W ten sposób można również tłumaczyć relatywnie większą częstość i głębokość obniżenia DLCO w porównaniu do wskaźników objętościowych. W wielu badaniach podejmowano próby poszukiwania korelacji między DLCO a zmianami histologicznymi stwierdzanymi w miąższu płuc. W większości publikacji nie znaleziono takich zależności^{16;25;47;80}. U chorych na SWP nie stwierdzano korelacji między stopniem obniżenia DLCO a zaawansowaniem zmian histologicznych. Jedynie w publikacji Chineta i wsp.¹⁷ stwierdzono korelację między obniżeniem DLCO a stopniem nasilenia włóknienia miąższu płuc ($r = -0,81$, $p < 0,001$) i stopniem nasilenia zmian zapalnych ($r = -0,62$, $p < 0,01$). Jednak ani DLCO ani żaden inny parametr

czynnościowy nie pozwalał na odróżnienie zaburzeń czynności płuc spowodowanych włóknieniem od zaburzeń wynikających ze zmian zapalnych w mięszu płuc. Ocena DLCO nie może więc służyć do różnicowania typu zmian patologicznych w płucach. Pomiar DLCO dobrze natomiast spełnia rolę wskaźnika wczesnych zaburzeń czynności płuc w SWP. Obniżenie DLCO jest stwierdzane u zdecydowanej większości chorych i często wtedy, gdy objętości płucne są prawidłowe. Potwierdziły to również wyniki uzyskane w materiale własnym.

9.4. Badania czynnościowe w monitorowaniu przebiegu SWP/UIP

Cechą charakterystyczną SWP/UIP jest postępujący przebieg choroby prowadzący do coraz większego ograniczenia aktywności fizycznej, niewydolności oddychania i ostatecznie do zgonu^{13;24;58}. W badanej grupie stwierdzono wyraźną progresję choroby podczas badań kontrolnych po roku i 2 latach obserwacji. Po roku zmniejszyły się objętości płucne, VC średnio o 240 ml, TLC o 250 ml, Cst o 0,15 L/kPa, DLCO o 0,75 mmol/min/kPa. Według piśmiennictwa przeciętny spadek VC u osób zdrowych wynosi 26 ml na rok u mężczyzn i 21 ml na rok u kobiet, a spadek DLCO odpowiednio 0,070 i 0,054 mmol/min/kPa. Spadek wskaźników czynnościowych u badanych chorych był więc w przybliżeniu dziesięciokrotnie szybszy niż u ludzi zdrowych. W całej badanej grupie nie stwierdzono natomiast spadku RV. Wyniki zmian wskaźników czynnościowych wyrażone jako odsetki wartości należnych były zgodne z uzyskanymi przez Agusti i wsp.², którzy u 18 chorych na SWP/UIP w dłuższym okresie obserwacji wynoszącym średnio 32±6 miesięcy, stwierdzili spadek FVC o 18% wartości należnej, TLC o 11% wartości należnej i DLCO o 15% wartości należnej. Ocena stanu klinicznego chorych po roku od rozpoznania wykazała progresję włóknienia (pogorszenie lub zgon) u 46 spośród 63 ocenionych chorych (73% przypadków). U ¼ pacjentów obserwowano stabilizację, a jedynie w 2 przypadkach (3%) wyniki wykazały poprawę czynności płuc. Wyniki te są zgodne z innymi badaniami oceniającymi przebieg UIP¹³. Uzyskane wyniki potwierdzają postępujący charakter choroby jaką jest SWP/UIP. Progresję choroby i pogarszanie się czynności płuc obserwuje się u zdecydowanej większości chorych. Rzadziej choroba wykazuje bardziej przewlekły przebieg i wskaźniki czynnościowe przez długi czas utrzymują się na podobnym

poziomie co w momencie rozpoznania. Jedynie u pojedynczych chorych udaje się uzyskać poprawę czynności płuc. Stopniowa progresja choroby jest charakterystyczna dla SWP/UIP, ale tempo pogarszania się stanu czynnościowego płuc może być różne^{39;99;106}. W czasie obserwacji nie stwierdzono zmian wielkości wskaźnika VC%/TLC% poza chorymi z grupy C, u których początkowo był on najwyższy, aby potem wyraźnie się obniżyć. Natomiast u nielicznych chorych z grupy A (wskaźnik początkowy ≤1,0), u których udało się przeprowadzić badania kontrolne po dłuższym okresie obserwacji nastąpił jego niewielki wzrost. Wyniki te wskazują, że w grupie C po długim okresie relatywnie większego obniżenia TLC następuje przyspieszenie spadku VC co powoduje obniżanie się wartości wskaźnika VC%/TLC%.

Porównanie chorych z korzystnym przebiegiem SWP/UIP (poprawa lub stabilizacja) z chorymi o przebiegu niekorzystnym (pogorszenie lub zgon) nie wykazało różnic w wyjściowych parametrach czynności płuc. Świadczy to o niemożności wnioskowania o dalszym przebiegu włóknienia na podstawie standardowych wskaźników czynnościowych.

9.5. Badania czynnościowe w ocenie rokowania u chorych na SWP/UIP

Wiadomo, że zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (UIP) jest chorobą o znacznie gorszym rokowaniu w porównaniu z innymi postaciami samostannych śródmiąższowych zapaleń płuc^{13;79;91;100;113}. W dużych badaniach klinicznych wykazano, że w przybliżeniu połowa chorych na SWP umiera w ciągu 5 lat od wystąpienia duszności^{36;37;66;75;99;125;139}. Są dane wskazujące, że mediana przeżycia u chorych na SWP/UIP jest krótsza i wynosi około 3 lat^{9;84}. Istnieją jednak rozbieżności między różnymi badaniami. Niektóre podają wyraźnie krótsze okresy przeżycia^{100;100;123}, a w jednym z najnowszych doniesień, które pochodzi z Australii, mediana przeżycia była znacząco dłuższa i u chorych na SWP/UIP potwierdzone badaniem histologicznym wynosiła 78 miesięcy¹¹³. W materiale własnym mediana przeżycia wynosiła 39,3 miesiące, co jest wartością zbliżoną do podawanych w piśmiennictwie^{9;66;84;93}. W badanej grupie najczęstszą przyczyną zgonu (40 spośród 50 zgonów, 80%) była niewydolność oddychania spowodowana progresją włóknienia płuc, co jest odsetkiem większym od podawanego w piśmiennictwie¹⁰⁴.

Wyodrębnienie czynników o znaczeniu prognostycznym u chorych na SWP sprawiało i sprawia

nadal duże trudności, bowiem tempo z jakim dokonuje się postęp choroby może być bardzo różne. Do tej pory nie udało się znaleźć dobrej metody prognozowania przebiegu SWP/UIP¹⁵⁰. Badania kliniczne oceniające czynniki rokownicze u chorych na SWP były z reguły prowadzone w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych i obejmowały przede wszystkim chorych na zaawansowane włóknienie. Badane grupy mogły nie odzwierciedlać pełnego zakresu przypadków. W większości bowiem byli to chorzy w zaawansowanym stadium włóknienia³⁶, ze względu na tendencję do przesyłania najcięższych chorych do ośrodków referencyjnych. Trzeba też wspomnieć, że badania te często dotyczyły nie tylko chorych na UIP, ale również na inne postaci samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc poprzednio zaliczane do zespołu klinicznego samoistnego włóknienia płuc. Jak wykazano, nawet histologiczne rozpoznanie UIP nie tak rzadko okazuje się mylne lub niejednoznaczne, co może mieć wpływ na ocenę czynników rokowniczych^{9;45}. Na podstawie piśmiennictwa można wyróżnić następujące czynniki rokownicze związane z długim okresem przeżycia:

- wiek poniżej 50 lat
- płeć żeńska
- stosunkowo krótki okres objawów (poniżej 1 roku) z niewielkim nasileniem duszności
- dobre wskaźniki czynności płuc
- obecność wyraźnego elementu „mlecznej szyby” w obrazie HRCT
- zwiększony odsetek limfocytów w płynie z BAL
- poprawa lub stabilizacja choroby po 3-6 miesiącach leczenia wstępnego glikokortykoidami

Po zmianie definicji samoistnego włóknienia płuc precyzującej jej zasięg do zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc trudno jest ocenić rzeczywiste znaczenie wymienionych czynników rokowniczych w stosunku do chorych na SWP/UIP. Jest bowiem prawdopodobne, że w większości czynniki te nie tyle pozwalają ocenić rokowanie u chorych na SWP/UIP, co są wyróżnikami innych postaci samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc. Wiek poniżej 50 lat, wyraźne zmiany typu mlecznej szyby w obrazie HRCT, limfocytoza w płynie z BAL zgodnie z kryteriami podanymi przez Międzynarodową Grupę Ekspertów ATS/ERS są cechami innych postaci samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc, a nie SWP/UIP. Poprawa po wstępnym leczeniu glikokortykoidami również jest charakterystyczna dla innych postaci samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc, które jak wiadomo z piśmiennictwa

w przeciwieństwie do UIP odpowiadają na podanie glikokortykoidów^{43;68;92;94;108}. Niewiele jest prac przeprowadzonych na jednolitych grupach chorych z potwierdzonym rozpoznaniem SWP/UIP. Na uwagę zasługuje doniesienie Kinga i wsp.⁸⁴. Było to prospektywne badanie oceniające przeżycie w dużej grupie²³⁸ chorych na potwierdzone biopsją płuca SWP/UIP. Głównym celem badania było znalezienie wskaźników klinicznych, radiologicznych i czynnościowych determinujących czas przeżycia i opracowanie systemu punktowego umożliwiającego przewidywanie rokowania w noworozpoznanych przypadkach SWP/UIP. Mediana przeżycia w całej grupie wynosiła 35 miesięcy od momentu ustalenia rozpoznania. W pierwszej części pracy autorzy analizowali znaczenie rokownicze pojedynczych wskaźników klinicznych, radiologicznych i czynnościowych. Takimi niezależnymi czynnikami rokowniczymi co do przeżycia były:

- wiek chorych (im wyższy tym gorsze rokowanie)
- obecność palców pałeczkowatych
- nasilenie zmian rozsianych i cechy nadciśnienia płucnego w radiogramie klatki piersiowej
- zmniejszenie objętości płucnych
- zaburzenia wymiany gazowej w czasie wysiłku (PaO₂ na końcu wysiłku)
- palenie papierosów (dłuższe przeżycie u czynnych palaczy)

W odróżnieniu od innych prac nie wykazano, aby płeć, nasilenie duszności i zdolność dyfuzyjna dla tlenu węgla miały znaczenie rokownicze. Kontrolersyjne było stwierdzenie dłuższego przeżycia u czynnych palaczy papierosów. W poprzednich badaniach wykazano, że nałóg palenia papierosów jest czynnikiem ryzyka rozwoju SWP i wiązano go z szybszym i niekorzystnym przebiegiem choroby^{4;31;123;145}. Autorzy nie podają jednoznacznego wytłumaczenia korzystnego efektu czynnego palenia papierosów. Jest możliwe, że palacze chorzy na SWP/UIP szybciej trafiają do lekarza w związku z objawami wynikającymi z palenia i są wcześniej leczeni. Możliwa jest też sytuacja odwrotna, że lepiej tolerują objawy włóknienia i szukają pomocy lekarskiej dopiero, gdy zaawansowanie choroby zmusi ich do porzucenia nałogu. Znalezione różnice kliniczne, radiologiczne, czynnościowe i histologiczne między czynnie palącymi chorymi na SWP/UIP, a tymi nigdy niepalącymi papierosów. Problem znaczenia patofizjologicznego i rokowniczego palenia papierosów przez chorych na SWP/UIP pozostaje na razie nierozwiązany i wymaga dalszych badań. W następnym etapie pracy autorzy na podstawie pojedynczych czynników rokowni-

czych opracowali model matematyczny złożonego systemu punktowego umożliwiający oszacowanie rokowania u chorych na SWP/UIP. Model ten porównano z poprzednim znanym z piśmiennictwa¹⁴⁴ oraz pojedynczymi niezależnymi czynnikami rokowniczymi. Nowy system punktowania okazał się najlepszy, jeśli chodzi o określenie ryzyka zgonu w badanej grupie chorych. Stosowanie złożonych systemów punktowych jest jednak kłopotliwe w praktyce, bowiem wymaga uwzględnienia wielu różnych parametrów (np. wyniki badań radiologicznych, testów wysiłkowych). Dużo bardziej przydatny z praktycznego punktu widzenia byłby pojedynczy, prosty wskaźnik umożliwiający określenie rokowania. Poszukiwano takiego wskaźnika analizując wyniki badań czynnościowych płuc, które są obiektywnym miernikiem zaawansowania choroby i stanowią ważny element oceny rokowania u chorych na SWP. Opublikowano wiele prac na ten temat^{34;39;51;66;116;123;140;147;153}. Nie było zaskakujące, że stwierdzono, iż ciężkie upośledzenie czynności płuc oznacza złe rokowanie i krótkie przeżycie. W wielu badaniach wykazano, że znaczne obniżenie FVC lub DLCO jest związane z wysokim ryzykiem zgonu. Jednak podawane granice różnicujące stopień ryzyka zgonu nie zostały jednoznacznie określone. Wynosiły one na przykład dla FVC <67% wartości należnej¹¹⁶, <60% wartości należnej⁷⁰, a dla DLCO <30% wartości należnej¹¹⁰, <45% wartości należnej^{70;138}. Cytowane wartości wskazują, że na ogół dopiero bardzo znaczne obniżenie parametrów czynnościowych miało znaczenie rokownicze. Jedynie w pracy Erbesa i wsp.³⁹ już niewielkie zmniejszenie objętości płucnych okazało się znaczące dla oceny rokowania, bowiem stwierdzano większą częstość zgonów jeśli w wyjściowych badaniach czynności płuc TLC była mniejsza niż 78% wartości należnej, a VC mniejsza niż 83% wartości należnej. W badaniu tym nie wykazano, aby parametry wymiany gazowej w spoczynku oraz PaO₂ w spoczynku i w czasie testu wysiłkowego miały znaczenie rokownicze. Odmiennie wyniki uzyskał Agusti i wsp.². Autorzy obserwując 19 chorych na SWP przez 3 lata, wykazali, że tylko początkowe pomiary DLCO i spadku saturacji krwi w czasie wysiłku mają znaczenie w przewidywaniu dalszego przebiegu choroby i pogarszania się czynności płuc. Żaden inny wskaźnik czynnościowy czy kliniczny nie wykazywał związku z obserwowaną progresją włóknienia. Z pracy tej wynika, że właśnie ocena wymiany gazowej jest najważniejsza dla prognozowania przebiegu SWP. W badaniach oceniano nie tylko wyjściowe parametry czynności płuc, ale także znaczenie prognostyczne zmian

wskaźników czynnościowych w różnych odstępach czasu. Hanson i wsp.⁶⁵ analizowali grupę 58 chorych na SWP, którzy przeżyli rok od rozpoznania i mieli wykonane kontrolne badania czynności płuc po 9-15 miesiącach obserwacji. Pacjenci, u których stwierdzono w ciągu roku stabilizację lub poprawę FVC i DLCO żyli znacznie dłużej w porównaniu do chorych z pogorszeniem czynności płuc w tym okresie (jako pogorszenie traktowano spadek FVC \geq 10% i/lub DLCO \geq 20% w odniesieniu do wartości wyjściowych) Tak więc progresja choroby wyrażona pogorszeniem czynności płuc w ciągu roku obserwacji oznaczała niekorzystny dalszy przebieg choroby. Natomiast już stabilizacja wskaźników czynnościowych była korzystna, bowiem nie stwierdzono różnic w przeżyciu pomiędzy chorymi ze stabilizacją a poprawą czynności płuc. Wadą badania było kryterium kwalifikacyjne dopuszczające jedynie chorych, którzy przeżyli rok od momentu ustalenia rozpoznania. Eliminowało to z oceny pacjentów z szybką progresją choroby, którzy zmarli przed wykonaniem badań kontrolnych.

Weryfikacji w praktyce wymaga przedstawiony w bardzo świeżej publikacji czynnościowy system punktowy CPI¹⁴⁹. Według autorów pracy CPI jest dobrym wskaźnikiem oceny ryzyka zgonu u chorych na SWP/UIP. Jego zastosowanie w materiale własnym potwierdziło wartość takiego sposobu oceny rokowania. Przy przyjętych podziałach chorych na 2 (według mediany CPI) lub 3 grupy (według kwartyli rozkładu CPI) stwierdzono znamienne różnice w długości przeżycia. Zwłaszcza największe wartości CPI, świadczące o najbardziej zaawansowanym włóknieniu wyróżniały chorych o złym rokowaniu w porównaniu do chorych o średnich lub małych wartościach CPI.

Przegląd piśmiennictwa wykazuje, że mimo licznych badań nie udało się ustalić jednoznacznych czynników rokowniczych u chorych na SWP/UIP i ciągle ukazują się nowe prace dotyczące tego problemu. W opublikowanych pracach różne były wartości graniczne podawanych wskaźników. W niektórych badaniach istotne były wskaźniki objętościowe, a nie parametry wymiany gazowej. W innych odwrotnie, istotne znaczenie miały DLCO czy ΔA -a PaO₂, a nie wskaźniki objętościowe. Są prace, w których w ogóle nie znaleziono związku między wynikami badań czynności płuc a przeżyciem¹⁴⁰. Generalnie znaczenie prognostyczne miał znaczny stopień upośledzenia czynności płuc. Sugeruje to, że wskaźniki czynnościowe związane ze złym rokowaniem odzwierciedlają przede wszystkim zaawansowanie choroby, a nie prawdopodobne tempo pogarszania się czynności płuc w czasie. Jest oczywiste, że chorzy

w zaawansowanym stadium włóknienia płuc z głębokimi zaburzeniami czynności płuc źle rokują i okres przeżycia w tych przypadkach jest krótki. Nadal bardzo istotnym czynnikiem decydującym o złym rokowaniu pozostaje wynik biopsji płuca wskazujący na UIP, ale nawet wśród chorych z rozpoznaniem udokumentowanym biopsją płuca okres przeżycia może być bardzo różny^{9,26;100;113}. Wykazano też, że im większe nasilenie włóknienia płuc ocenione histologicznie lub na podstawie HRCT tym gorsze rokowanie⁵¹. Ocena nasilenia włóknienia na podstawie zmian histologicznych, wymaga wykonania biopsji płuca. Biopsja płuca z kolei w praktyce jest wykonywana u niewielkiego odsetka chorych, przede wszystkim w ośrodkach klinicznych specjalizujących się w rozpoznawaniu i leczeniu chorób śródmiąższowych płuc, bowiem ocena zmian histologicznych wymaga ze strony patologa bardzo dużego doświadczenia. Poza tym u wielu chorych istnieją przeciwwskazania do inwazyjnego zabiegu, jakim jest otwarta biopsja płuca lub wideotorakoskopia. Zastosowanie oceny zmian histologicznych jako powszechnej metody określania rokowania u chorych na SWP/UIP jest z różnych względów mało prawdopodobne.

9.6. Znaczenie rokownicze wskaźnika VC%/TLC%

W materiale własnym wykazano, że na podstawie wskaźnika VC%/TLC% można wyróżnić grupy chorych o różnych typach zaburzeń czynności płuc. Naturalnym kolejnym etapem analizy było sprawdzenie czy wyodrębnione grupy różnią się rokowaniem odnośnie przeżycia. Koncepcja wskaźnika VC%/TLC% była inna niż dotychczas znanych czynnościowych wskaźników rokowniczych, bowiem nie opierała się na wyznaczeniu granicznej wielkości parametru czynności płuc świadczącej o mniejszym lub większym stopniu zaburzeń czynnościowych mającym decydować o dobrym lub złym rokowaniu. Zakładała, że relacje między VC a TLC odzwierciedlają procesy patofizjologiczne zachodzące w płucach u chorych na SWP/UIP. Założono, że procesy te są różne w różnych fazach zaawansowania włóknienia i przy różnym tempie progresji choroby, co znajduje odbicie w wielkości wskaźnika VC%/TLC%. Analiza przeżycia przeprowadzona metodą Kaplana i Meiera wykazała, że okres przeżycia u chorych ze wskaźnikiem VC%/TLC% mniejszym niż 1,0 (grupa A) był znacznie krótszy niż u pozostałych chorych. Niski wskaźnik VC%/TLC% stwierdzano u chorych z ciężkim upośledzeniem czynności płuc, więc znaczenie rokownicze wskaź-

nika VC%/TLC% mogło wydawać się podobne do znanych z piśmiennictwa czynników rokowniczych takich jak obniżenie VC, TLC czy DLCO.

Rzeczywiście analiza znaczenia rokowniczego pojedynczych standardowych wskaźników czynnościowych wykazała w materiale własnym istotne różnice przy granicznej wielkości VC 70% w. nal. ($p=0,02$) a jeszcze bardziej znaczące przy DLCO 50% w. nal. ($p<0,001$). Podobnie zastosowanie czynnościowego systemu punktowego CPI, określającego zaawansowanie włóknienia płuc wykazało istotne różnice w długości przeżycia ($p=0,03$ przy podziale na 2 grupy według wartości mediany CPI i $p<0,001$ przy podziale na 3 grupy według kwartyli wartości CPI). W tym kontekście wskaźnik VC%/TLC% jako czynnik prognostyczny nie miał jakościowej przewagi nad znanymi standardowymi parametrami czynnościowymi o znaczeniu rokowniczym. Można by sądzić, że podobnie jak inne parametry czynnościowe wskaźnik VC%/TLC% odzwierciedla jedynie stopień zaawansowania włóknienia płuc i nie ma związku z tempem progresji choroby. Dokładniejsza analiza wykazała jednak, że prawdopodobnie wielkość wskaźnika VC%/TLC% ma związek z tempem postępu choroby. Chorzy z grupy A, czyli ze wskaźnikiem VC%/TLC% mniejszym niż 1,0, byli młodsi od pozostałych, a mimo to okres przeżycia był u nich najkrótszy. Sugeruje to raczej szybko postępującą postać SWP/UIP, a nie długo trwające, zaawansowane włóknienie z ciężkim ograniczeniem rezerw wentylacyjnych. Wśród chorych ze wskaźnikiem VC%/TLC% większym niż 1,0 byli również tacy z bardzo znacznym upośledzeniem czynności płuc a mimo to dłuższym okresem przeżycia. Prawdopodobnie więc na podstawie obniżenia wskaźnika VC%/TLC% można sądzić nie tylko o zaawansowaniu choroby, ale także o tempie jej progresji. Stanowiłoby to znaczącą różnicę w porównaniu do innych czynnościowych czynników rokowniczych, które raczej wyróżniają pacjentów z najbardziej zaawansowaną chorobą, co nie jest równoznaczne z najszybciej postępującą. Oszacowanie rokowania na podstawie wskaźnika VC%/TLC% , jak się okazało, dawało jeszcze inną korzyść w porównaniu do dotychczas znanych czynników rokowniczych. Do tej pory wiadomo było, że znaczne obniżenie VC, TLC czy DLCO lub wysoki CPI oznacza złe rokowanie. Podobnie inne kliniczne, radiologiczne czy histologiczne czynniki rokownicze jak obecność palców pałeczkowatych, nasilenie włóknienia w biopsji płuca lub obrazie HRCT były wskaźnikami negatywnymi oznaczającymi krótki okres przeżycia. Niski wskaźnik VC%/TLC% spełnia podobną rolę

czynnika negatywnego, ale jak wykazano wysoki wskaźnik VC%/TLC% miał korzystne znaczenie rokownicze. Wysoki wskaźnik VC%/TLC% stwierdzano u chorych z powolnym przebiegiem choroby i długim okresem przeżycia (grupa C). Istotną obserwacją był brak wczesnych zgonów (właściwie w ciągu 2 pierwszych lat obserwacji) u chorych z wysokim wskaźnikiem VC%/TLC%. Żaden z dotychczas znanych czynników rokowniczych nie pozwalał wnioskować o korzystnym rokowaniu odnośnie przeżycia u chorych na SWP/UIP. Należy zwrócić uwagę, że analizy przeżycia dotyczące takich czynników jak VC, DLCO lub CPI wykazały wprawdzie ich znaczenie prognostyczne, ale we wszystkich w różny sposób wyodrębnionych grupach o lepszym rokowaniu również stwierdzano zgony wkrótce po rozpoznaniu SWP/UIP. Jedynie na podstawie wysokiej wartości wskaźnika VC%/TLC% (powyżej 1,2) udało się wyróżnić grupę chorych praktycznie z zerowym ryzykiem zgonu w ciągu 2 pierwszych lat obserwacji. Oceniając ten fakt trzeba przypomnieć, że okres niedużo dłuższy od 2 lat jest często podawany jako mediana przeżycia w grupach badawczych publikowanych prac^{26;100}. Znaczenie wysokiego wskaźnika nie polegało wyłącznie na wyodrębnieniu chorych z najlepiej zachowanymi parametrami czynnościowymi. W analizowanej grupie byli chorzy z lepszymi wskaźnikami czynności płuc (prawidłowe objętości płucne, umiarkowanie obniżone podatność płuc i zdolność dyfuzyjna dla tlenu węgla), ale niższym wskaźnikiem VC%/TLC% i gorszym rokowaniem. Jest to kolejna przesłanka pozwalająca sądzić, że wielkość wskaźnika VC%/TLC% może odzwierciedlać tempo progresji SWP/UIP. Wysoki wskaźnik VC%/TLC% występuje w takim typie zaburzeń mechaniki oddychania, które jest związane z bardzo powolnym, przewlekłym przebiegiem włóknienia i co ważne z małym prawdopodobieństwem wczesnego zgonu. Niski wskaźnik VC%/TLC% wskazuje na agresywną lub późną postać SWP/UIP o bardzo wysokim ryzyku zgonu w okresie 2 lat od rozpoznania. Z piśmiennictwa wiadomo, że tempo progresji choroby ma istotne znaczenie dla rokowania^{13;56;91;96}. Brakowało jednak dobrych wskaźników oceny tempa progresji SWP^{3;85;150}. Można przypuszczać, że niejednoznaczne wyniki badań analizujących czynniki rokownicze u chorych na SWP mogły wynikać z różnego tempa progresji włóknienia w badanych grupach. W ten sposób można tłumaczyć wyniki wielu badań stwierdzające, że dopiero głębokie obniżenie parametrów czynności płuc miało znaczenie rokownicze. Ciężkie upośledzenie czynności płuc można stwierdzić zarówno u

chorych z szybką progresją włóknienia jak i przy wolno postępującym włóknieniu, ale trwającym odpowiednio długo. Wtedy niezależnie od tempa przebiegu choroby pozostający okres przeżycia nie jest już długi. Wyniki własne potwierdzają zasadnicze znaczenie tempa progresji włóknienia dla długości przeżycia. Przemawia za tym analiza najliczniejszej i najbardziej różnorodnej grupy B (wskaźnik VC%/TLC% między 1,0 a 1,2). Chorzy z tej grupy podzieleni według wielkości VC (< lub ≤ 80% wartości należnej) istotnie różnili się pod względem wskaźników czynności płuc, natomiast nie stwierdzono różnic w długości przeżycia. Można wysnuć wniosek, że przy szybkiej progresji włóknienia dobre wyjściowe parametry czynności płuc nie gwarantują dobrego rokowania, a przy powolnym postępie choroby obniżone w pewnych granicach wskaźniki czynnościowe niekoniecznie oznaczają, że jest ono złe. Podział chorych według skrajnych wartości wskaźnika VC%/TLC% umożliwił wyodrębnienie chorych o szybkiej progresji włóknienia i krótkim okresie przeżycia (niski wskaźnik VC%/TLC%) i chorych na wolno postępującą postać włóknienia o długim czasie przeżycia (wysoki wskaźnik VC%/TLC%). Dotychczas znane czynniki rokownicze umożliwiały przewidywanie złego rokowania u chorych z zaburzeniami czynności płuc znacznego stopnia. Nie można było natomiast dobrze określić rokowania odnośnie przeżycia u chorych z umiarkowanymi lub niewielkimi zaburzeniami czynnościowymi. Wyniki własne wykazały, że chorych bez cech restrykcji, jedynie z umiarkowanym obniżeniem zdolności dyfuzyjnej płuc i podatności płuc jest dużo. Ocena relacji między VC a TLC na podstawie wskaźnika VC%/TLC% umożliwia przewidywanie rokowania w tej licznej grupie chorych na SWP/UIP.

Trzeba przyznać, że wskaźnik VC%/TLC% ma ograniczenia. Jest nim brak uwzględnienia zaburzeń wymiany gazowej w płucach. Wniki wielu publikacji przypisywały zmniejszeniu DLCO istotną rolę w określaniu rokowania u chorych na samoistne włóknienie płuc^{34;70;110;123;138}. Wskaźnik VC%/TLC% odzwierciedla zaburzenia mechaniki oddychania bez odniesienia się do zaburzeń dyfuzji gazów w płucach u chorych na SWP/UIP. Jednak na podstawie uzyskanych wyników nie znaleziono przesłanek do włączenia DLCO do wzoru proponowanego wskaźnika prognostycznego. Kolejnym ograniczeniem jest jego najmniejsza przydatność u chorych z pośrednimi wielkościami wskaźnika VC%/TLC% (najliczniejsza grupa B). U chorych z tej grupy stopień nasilenia zaburzeń czynnościowych i zaawansowanie kliniczne SWP/UIP były

najbardziej zróżnicowane i nie udało się dobrze scharakteryzować pacjentów wyodrębnionych na podstawie pośredniej wielkości wskaźnika VC%/TLC%.

W przeprowadzonej analizie zaskakujący był brak znaczenia prognostycznego obniżenia TLC w ocenie rokowania u badanych chorych. Fakt ten potwierdza różne uwarunkowania patofizjologiczne wielkości VC i TLC i wynikające z nich różne znaczenie zmian obu objętości dla przebiegu klinicznego SWP/UIP. Warto zauważyć, że TLC nie znalazła się wśród parametrów włączonych do CPI, który został opracowany na podstawie analizy statystycznej wyszukującej pojedyncze wskaźniki czynnościowe korelujące z rozległością włóknienia płuc w badaniu HRCT. Trzeba podkreślić, że analiza ta dotyczyła dużej grupy chorych z rozpoznaniem SWP/UIP według aktualnie obowiązującej definicji. Wzór na CPI uwzględnia natomiast VC% w. nal. i DLCO% w. nal. i jak wykazano oba te parametry miały znaczenie prognostyczne również w materiale własnym. Można wysunąć hipotezę, że w SWP/UIP znaczenie prognostyczne mają wskaźniki czynnościowe odzwierciedlające ilość

czynnego mięszu płuc. Wielkość VC jest bezpośrednio uwarunkowana liczbą funkcjonujących pęcherzyków płucnych. Głównym czynnikiem określającym wielkość DLCO jest powierzchnia wymiany gazowej, która również zależy od liczby funkcjonujących pęcherzyków płucnych. Oba parametry są ze sobą powiązane, co potwierdziła analiza korelacji, w której wykazano silną zależność między VC% w. nal. a DLCO% w. nal. u chorych z obniżoną pojemnością życiową. Z patofizjologicznego punktu widzenia oba parametry odzwierciedlają ilość czynnego mięszu płuc, VC biorącego udział w wentylacji, DLCO biorącego udział w wymianie gazowej. TLC natomiast warunkują właściwości mechaniczne układu oddechowego i objętość ta nie musi odzwierciedlać ilości czynnych pęcherzyków płucnych. Analiza relacji między VC a TLC, czyli między parametrem świadczącym o ilości czynnego mięszu płuc a parametrem obrazującym właściwości mechaniczne układu oddechowego umożliwia określenie typu zaburzeń mechaniki oddychania oddającego aktywność włóknienia i przewidywanie rokowania u chorych na SWP/UIP.

Rozdział 10 Podsumowanie i wnioski

Celem podjętej pracy była analiza zaburzeń czynności płuc w przebiegu samoistnego włóknienia płuc rozpoznawanego według zmodyfikowanych kryteriów podanych przez Międzynarodową Grupę Ekspertów ATS/ERS. W materiale liczącym 103 chorych na SWP/UIP wykazano, że u znacznego odsetka pacjentów (43,7% przypadków) nie stwierdza się cech restrykcji zdefiniowanych jako obniżenie TLC poniżej 80% wartości należnej. Jeszcze częściej, bo u 62,3% chorych nie stwierdzono zmniejszenia VC poniżej 80% wartości należnej. Pomiar VC okazał się mało czułą metodą wykrywania zaburzeń typu restrykcyjnego (czułość 62,1%). W związku z tym nie można polegać na badaniu spirometrycznym jako metodzie wykrywania zaburzeń typu restrykcyjnego. Wykazano, że pomiary TLC były nie tylko częściej nieprawidłowe, ale stopień obniżenia TLC był większy niż obniżenia VC. Wyniki te nie są zgodne z podawanymi w piśmiennictwie, choć dane z różnych publikacji są niejednoznaczne⁵⁶. Wyniki własne są natomiast zgodne z rezultatami uzyskanymi na bardzo dużej liczbie chorych w Zakładzie Fizjopatologii Oddychania Instytutu Gruźlicy w Warszawie¹². Z badań tych wynika również, że najczęściej stwierdzanym zaburzeniem mechaniki oddychania jest obniżenie podatności płuc¹¹. W badanej grupie podatność statyczna płuc była obniżona poniżej 70% wartości należnej u 93,8% pacjentów. Stopień obniżenia podatności płuc był najgłębszy spośród wszystkich ocenianych wskaźników czynnościowych ($40,1 \pm 16,6\%$ w. nal.). Tak częste i głębokie zmniejszenie podatności płuc może sugerować, że jest to pierwszy parametr czynnościowy ulegający zaburzeniu w przebiegu włóknienia płuc. Oceniając zaburzenia wymiany gazowej u badanych chorych stwierdzono, że podobnie jak podatność płuc, były one częstsze i głębsze niż zmiany wskaźników objętościowych. Obniżenie DLCO poniżej 80% wartości należnej stwierdzono u 89,5% badanych. Tak więc obniżenie podatności płuc i zaburzenia wymiany gazowej występowały w badanej grupie znacznie częściej niż odchylenia wskaźników objętościowych, zwłaszcza tych które można oznaczyć wykonując badanie spirometryczne. Wskazuje to na konieczność wykonywania pełnej mechaniki oddychania z pomiarami wszystkich objętości płucnych i podatności płuc oraz badaniem zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla w diagnostyce czynnościowej włóknienia płuc i innych chorób śródmiąższowych płuc. W badanej grupie wykazano umiarkowaną korelację między stopniem obniżenia DLCO

a zmianami objętości płucnych i podatności statycznej płuc. Zależności takiej nie było u chorych z prawidłową VC. Występowała ona jedynie u chorych z VC obniżoną poniżej dolnej granicy normy. Może to sugerować, że we wcześniejszej fazie SWP/UIP, zanim dojdzie do zmniejszenia VC, zaburzenia wymiany gazowej przebiegają w pewnym stopniu niezależnie od zmian mechaniki oddychania. Później gdy nastąpi spadek VC, zmniejszenie powierzchni wymiany gazowej staje się głównym czynnikiem determinującym wielkość DLCO i u chorych z bardziej zaawansowanym włóknieniem istnieje zależność między DLCO a objętościami płucnymi. U 46 pacjentów oceniono przebieg włóknienia płuc wykonując badania kontrolne średnio po roku, a u 32 chorych po 2 latach od rozpoznania. W tym czasie u większości chorych (73% przypadków po roku i 85% przypadków po 2 latach) nastąpiło znaczące pogorszenie czynności płuc lub zgon. Badania kontrolne wykazały spadek wszystkich parametrów czynnościowych, wskaźników objętościowych poza RV, DLCO i podatności statycznej płuc. Wyniki własne potwierdziły, że SWP/UIP jest chorobą postępującą jednak o różnym tempie progresji. Na podstawie analizy zmian wskaźników objętościowych zaproponowano własną oryginalną hipotezę patofizjologiczną tłumaczącą zaburzenia mechaniki oddychania i zmienność relacji między VC a TLC w zależności od stadium choroby śródmiąższowej płuc. Według przyjętej hipotezy we wczesnym okresie przewlekłej choroby śródmiąższowej płuc, np. samoistnego włóknienia płuc, następuje spadek podatności płuc. Zwiększona sprężystość mięszu płuc zmienia relacje ciśnień warunkujących wielkość TLC co wywołuje relatywnie większy spadek TLC niż VC. Przy progresji choroby zmiany patologiczne powodują wyłączenie dużej liczby pęcherzyków z udziału w wentylacji co przyczynia się do szybszego spadku VC niż TLC. Wynika z tego, że analiza relacji między VC a TLC może służyć do oceny zaawansowania włóknienia płuc. Nowością było opracowanie wskaźnika $VC\%/TLC\%$ jako prostej metody oceny tych relacji i tym samym stadium SWP/UIP. Podział badanej grupy według wielkości wskaźnika $VC\%/TLC\%$ umożliwił wyodrębnienie grup chorych o różnych typach zaburzeń mechaniki oddychania. Grupę A, którą stanowili chorzy ze wskaźnikiem $VC\%/TLC\%$ mniejszym niż 1,0 charakteryzowały ciężkie zaburzenia mechaniki oddychania, małe objętości płucne i bardzo zmniejszona podatność płuc. Relatywnie najbardziej obniżona była VC, a prawidłowa RV. Z oszczędzeniem RV

więzało się podwyższenie wskaźnika RV%TLC. Zaburzeniom mechaniki oddychania towarzyszyło znaczne obniżenie DLCO i hipoksemia w gazach krwi. Grupę C stanowili chorzy, u których wskaźnik VC%/TLC% był większy niż 1,2. U chorych z tej grupy TLC była łagodnie obniżona, zmniejszenie dotyczyło w dużo większym stopniu RV co powodowało obniżenie wskaźnika RV%TLC. W wyniku znacznego zmniejszenia RV, VC nie malała mimo zmniejszenia TLC. Ten typ zaburzeń mechaniki oddychania umożliwiał utrzymanie VC w zakresie wartości prawidłowych. Do grupy B zostali włączeni chorzy, u których wskaźnik VC%/TLC% wynosił między 1,0 a 1,2. W tej grupie znaleźli się chorzy o różnym stopniu zaburzeń mechaniki oddychania, od niewielkiego z prawidłowymi objętościami płucnymi i umiarkowanie obniżoną podatnością płuc, do poważnego. Oryginalnym znaleziskiem było wyróżnienie na podstawie wielkości wskaźnika VC%/TLC% dwóch głównych typów zaburzeń mechaniki oddychania u chorych na SWP/UIP. Przy niskim wskaźniku VC%/TLC% występowały głębokie zaburzenia czynności płuc z relatywnie największym obniżeniem VC spośród wskaźników objętościowych. Przy wysokim wskaźniku VC%/TLC% zaburzenia czynnościowe charakteryzowało zachowanie prawidłowej VC, mimo spadku TLC i znacznego obniżenia podatności płuc. Wykazano, że wyodrębnione na podstawie wielkości wskaźnika VC%/TLC% grupy chorych znacznie różniły się rokowaniem odnośnie przeżycia. U chorych z niskim wskaźnikiem VC%/TLC% okres przeżycia był krótki, a ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od rozpoznania bardzo wysokie. Natomiast wysoki wskaźnik VC%/TLC% charakteryzował chorych o długim okresie przeżycia i niskim ryzyku zgonu w ciągu 2 lat od rozpoznania. Było to nowe, nigdy przedtem nie publikowane, stwierdzenie o potencjalnie dużym znaczeniu dla oceny klinicznej rokowania u chorych na SWP/UIP, zwłaszcza z umiarkowanymi zaburzeniami czynności płuc. Uzyskane wyniki wskazują, że tempo progresji SWP/UIP ma podstawowe znaczenie dla określenia rokowania co do przeżycia w tej chorobie.

10.1. Wnioski

1. U znacznego odsetka chorych na SWP/UIP nie stwierdzono cech restrykcji, u 62,3% chorych nie wykazano obniżenia VC, a u 43,7% badanych zmniejszenia TLC
2. W większości przypadków zaburzenia czynności płuc polegały na zmniejszeniu podatności płuc (93,8% badanych) i obniżeniu zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (89,5% badanych)
3. Pomiar DLCO i Cst są nieodpowiednie dla prawidłowej oceny czynności płuc w związku z częstym niewystępowaniem restrykcji u chorych SWP/UIP
4. U badanych chorych TLC była częściej i w większym stopniu obniżona niż VC, co wskazuje, że spirometria nie jest wystarczającym badaniem do wykrywania zaburzeń typu restrykcyjnego
5. Zastosowanie wskaźnika VC%/TLC% pozwala na wyodrębnienie różnych postaci klinicznych SWP/UIP o odmiennych zaburzeniach mechaniki oddychania.
6. Zastosowanie wskaźnika VC%/TLC% umożliwia określenie rokowania u chorych na SWP/UIP
 - a. Wskaźnik VC%/TLC% mniejszy niż 1,0 oznacza złe rokowanie i krótkie przeżycie
 - b. Wskaźnik VC%/TLC% powyżej 1,2 wskazuje na korzystne rokowanie i długie przeżycie przy bardzo małym ryzyku zgonu w ciągu 2 pierwszych lat obserwacji.

Rozdział 11 Piśmiennictwo

1. Agusti AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1991;143:219-25.
2. Agusti C, Xaubet A, Agusti AG, Roca J, Ramirez J, Rodriguez-Roisin R. Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up. *Eur.Respir.J.* 1994;7:643-50.
3. Alhamad EH, Lynch III JP, Martinez FJ. Pulmonary function tests in interstitial lung disease. What role do they have? *Clin.Chest Med.* 2002;22:725-49.
4. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1997;155:242-48.
5. Baydur A. Pulmonary physiology in interstitial lung disease: recent developments in diagnosis and prognostic implications. *Curr.Opin.Pulm.Med.* 1996;2:370-75.
6. Becklake MR, Crapo RO. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am.Rev.Respir.Dis* 1991;144:1202-18.
7. Begin R, Renzetti AD, Jr., Bigler AH, Watanabe S. Flow and age dependence of airway closure and dynamic compliance. *J.Appl.Physiol* 1975;38:199-207.
8. Bignon J, Hem B, Molinier B. Morphometric and angiographic studies on diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *1975;8:141-60. Prog.Respir.Res.* 1975;8:141-60.
9. Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1998;157:199-203.
10. Bland JM, Altman G. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ* 1998;317:1572.
11. Boros, P., Radwan, L., and Kowalski, J. Sensitivity of static lung compliance (Cst) and diffusion lung capacity (DLco) as markers of lung function impairment in non-restrictive lung diseases (ILD) patients. *Eur.Respir.J.* 16(suppl. 31), 572s-573s. 2000. (Abstract)
12. Boros, P., Radwan, L., and Kowalski, J. Total lung capacity (TLC) or vital capacity (VC) – which is more reduced in interstitial lung disease (ILD) patients Abstract. *Eur.Respir.J.* 18 (suppl. 33), 150s. 2001.
13. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N.Engl.J.Med.* 1978;298:801-09.
14. Cassan SM, Divertie MB, Brown AL, Jr. Fine structural morphometry on biopsy specimens of human lung. 2. Diffuse idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1974;65:275-78.
15. Chan-Yeung M, Muller NL. Cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1997;350:651-56.
16. Cherniack RM, Colby TV, Flint A, Thurlbeck WM, Waldron JA, Jr., Ackerson L et al. Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1995;151:1180-88.
17. Chinet T, Jaubert F, Dusser D, Danel C, Chretien J, Huchon GJ. Effects of inflammation and fibrosis on pulmonary function in diffuse lung fibrosis. *Thorax* 1990;45:675-78.
18. Chinn S. Statistics for the European Respiratory Journal. *Eur.Respir.J.* 2001;18:393-401.
19. Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr.Opin.Pulm.Med.* 2001;7:255-61.
20. Costabel U, King TE. International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur.Respir.J.* 2001;17:163-67.
21. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1994;150:967-72.
22. Crapo RO. The aging lung., In: Mahler DA, editor. Pulmonary disease in the elderly. New York: Marcel Dekker, Inc; 1993. p. 1-25.
23. Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N.Engl.J.Med.* 1994;331:25-30.
24. Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung diseases of unknown cause: disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N.Engl.J.Med.* 1984;310:154-66.
25. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann.Intern.Med.* 1976;85:769-88.
26. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, Hansell DM, Harris J, Colby TV et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1999;160:899-905.
27. Davison AG, Heard BE, McAllister WC, Turner-Warwick M. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q.J.Med.* 1983;52:382-94.
28. Dayton CS, Schwartz DA, Helmers RA, Pueringer RJ, Gilbert SR, Merchant RK et al. Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy. Implications for further studies. *Chest* 1993;103:69-73.
29. De Troyer A, Yernault J-C. Inspiratory muscle force in normal subjects and patients with interstitial lung disease. *Thorax* 1980;35:92-100.
30. Demedts M, Ceuppens JL. Respiratory disease from hard metal or cobalt exposure: solving the enigma. *Chest* 1989;95:2-3.
31. Demedts M, Wells AU, Anto JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur.Respir.J.Suppl* 2001;32:2s-16s.
32. Denison D. Lung function in interstitial lung disease. *Semin.Respir.Med.* 1984;6:40-54.
33. Doherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, Pellegrini V, Calverly PM. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax* 1997;52:998-1002.
34. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2000;161:1172-78.
35. du Bois RM. Management of idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic indicators. *Monaldi Arch.Chest Dis.* 1997;52:547-51.
36. du Bois RM, Wells AU. Cryptogenic fibrosing alveolitis/idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur.Respir.J.Suppl* 2001;32:43s-55s.
37. Dunn TL, Watters LC, Hendrix C, Cherniack RM, Schwarz MI, King TE, Jr. Gas exchange at a given degree of volume restriction is different in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am.J.Med.* 1988;85:221-24.
38. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N.Engl.J.Med.* 1985;312:152-58.
39. Erbes R, Schaberg T, Loddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? *Chest* 1997;111:51-57.
40. Fireman E, Vardinon N, Burke M, Spizer S, Levin S, Endler A et al. Predictive value of response to treatment of T-

- lymphocyte subpopulations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur.Respir.J.* 1998;11:706-11.
41. Flaherty KR, Martinez FJ. The role of pulmonary function testing in pulmonary fibrosis. *Curr.Opin.Pulm.Med.* 2000;6:404-10.
 42. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003;58:143-48.
 43. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP, III, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am.J.Med.* 2001;110:278-82.
 44. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur.Respir.J.* 2002;19:275-83.
 45. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews G, Kazerooni EA, Gross BH et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2001;164:1722-27.
 46. Freudenberger T, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: an evolving approach to diagnosis and treatment., In: Olivieri D, du Bois RM, editors. *Interstitial lung diseases. European Respiratory Society Journals Ltd.*; 2000. p. 79-95.
 47. Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, Crystal RG. Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J.Clin.Invest* 1979;63:665-76.
 48. Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, Grystal RG. Small airways in idiopathic pulmonary fibrosis. Comparison of morphologic and physiologic observations. *J.Clin.Invest* 1977;60:595-610.
 49. Gauldie J. Inflammatory mechanisms are a minor component of the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. (Pro/Con editorials). *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2002;165:1205-08.
 50. Gauldie J, Kolb M, Sime PJ. A new direction in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir.Res.* 2002;3:1.
 51. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP, III, Gross BH, Cascade PN et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1998;157:1063-72.
 52. Gibson GJ. Interstitial lung diseases: pathophysiology and respiratory function., In: Olivieri D, du Bois RM, editors. *Interstitial lung diseases. ERS Journals Ltd.*; 2000. p. 15-28.
 53. Gibson GJ. Lung volumes and elasticity, In: Hughes JMB, Pride NB, editors. *Lung function tests: physiological principles and clinical applications.* London: W.B. Saunders; 2000. p. 45-56.
 54. Gibson GJ, Pride NB. Pulmonary mechanics in fibrosing alveolitis. The effects of lung shrinkage. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1977;116:637-47.
 55. Gibson GN, Pride NB, Davis JC, Schroter RC. Exponential description of the static pressure-volume curve of normal and diseased lung. *Am.Rev.Respir.Dis* 1979;120:799-811.
 56. Gottlieb DJ, Snider GL. Lung function in pulmonary fibrosis., In: Phan S, Thrall RS, editors. *Pulmonary fibrosis.* New York: Marcel Dekker; 1995. p. 85-133.
 57. Grenier P, Brauner M, Valeyre D. Computed tomography in the assessment of diffuse lung disease. *Sarcoidosis Vasc.Diffuse Lung Dis.* 1999;16:47-56.
 58. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N.Engl.J.Med.* 2001;345:517-25.
 59. Haber PS, Colebach HJ, Ng CKY, Greaves IA. Alveolar size as a determinant of pulmonary distensibility in mammalian lungs. *J.Appl.Physiol* 1983;54:837-45.
 60. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans.Am.Clin.Climatol.Assoc.* 1935;51:154-63.
 61. Hamman L, Rich AR. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull.Johns Hopkins Hosp.* 1944;74:177-212.
 62. Hanley ME, King TE, Jr., Schwarz MI, Watters LC, Shen AS, Cherniack RM. The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1991;144:1102-06.
 63. Hansell DM. Accuracy of CT appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 1994;49:385-86.
 64. Hansell DM, Wells AU. CT evaluation of fibrosing alveolitis--applications and insights. *J.Thorac.Imaging* 1996;231-49.
 65. Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995;108:305-10.
 66. Hubbard R, Johnston I, Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. *Chest* 1998;113:396-400.
 67. Hubbard R, Johnston I, Coultas DB, Britton J. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax* 1996;51:711-16.
 68. Hunninghake GW, Kalica AR. Approaches to treatment of pulmonary fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1995;151:915-18.
 69. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, Jr., Lynch J, Hegele R et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2001;164:193-96.
 70. Jezek V, Fucik J, Michaljanic A, Jezkova L. The prognostic significance of functional tests in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Bull.Physiopathol.Respir.(Nancy.)* 1980;16:711-20.
 71. Jodoin G, Gibbs GW, Macklem PT, McDonald JC, Becklake MR. Early effects of asbestos exposure on lung function. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1971;104:525-35.
 72. Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44:280-88.
 73. Johnston I, Britton J, Kinneer W, Logan R. Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *BMJ* 1990;301:1017-21.
 74. Johnston ID, Gomm SA, Kalra S, Woodcock AA, Evans CC, Hind CR. The management of cryptogenic fibrosing alveolitis in three regions of the United Kingdom. *Eur.Respir.J.* 1993;6:891-93.
 75. Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society.* *Thorax* 1997;52:38-44.
 76. Julsrud PR, Brown LR, Li CY, Rosenow EC, Crow JK. Pulmonary processes of mature-appearing lymphocytes: pseudolymphoma, well-differentiated lymphocytic lymphoma, and lymphocytic interstitial pneumonia. *Radiology* 1978;127:289-96.
 77. Katzenstein AL. Idiopathic interstitial pneumonia: classification and diagnosis. *Monogr.Pathol.* 1993;36:1-31.
 78. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histological features and clinical significance. *Am.J.Surg.Pathol.* 1994;18:136-47.

79. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1998;157:1301-15.
80. Keogh BA, Crystal RG. Clinical significance of pulmonary function tests. Pulmonary function testing on interstitial pulmonary disease. What does it tell us? *Chest* 1980;78:856-65.
81. King TE, Jr. Idiopathic pulmonary fibrosis., In: Schwarz MI, King TE, Jr., editors. *Interstitial Lung Disease.* Hamilton: B.C. Decker Inc.; 1998. p. 594-641.
82. King TE, Jr. Idiopathic interstitial pneumonias, In: Schwarz MI, King TE, Jr., editors. *Interstitial Lung Disease.* Hamilton: B.C. Decker Inc.; 2003. p. 701-86.
83. King TE, Costabel U, Cordier JF, DoPico GA, du Bois RM, Lynch D et al. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2000;161:646-64.
84. King TE, Jr., Toozee JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2001;164:1171-81.
85. Kirland SH, Winterbauer RH. Pulmonary function tests and idiopathic pulmonary fibrosis. Simple may be better. *Chest* 1997;111:7-8.
86. Knudson RJ, Kaltenborn WT. Evaluation of lung elastic recoil by exponential curve analysis. *Respir.Physiol* 1981;46:281-330.
87. Lafosse JE, Saumon G, Georges R. Gas exchange model of the lung. *Prog.Respir.Res.* 1975;8:186-97.
88. Liebow A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog.Respir.Dis.* 1975;8:1-33.
89. Liebow A, Carrington CB. Alveolar diseases., In: Simon M, editor. *The interstitial pneumonias.* New York: Grune & Stratton; 1967. p. 102-41.
90. Livingstone JL, Lewis JG, Reid L, Jefferson KE. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis: a clinical, radiological, and pathological study based on 45 patients. *Q.J.Med.* 1964;33:71-103.
91. Lynch III JP, Wurfel M, Flaherty K, White E, Martinez FJ, Travis WD. Usual interstitial pneumonia. *Semin.Respir.Crit.Care Med.* 2001;22:357-85.
92. Lynch JP, III, White E, Flaherty K. Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr.Opin.Pulm.Med.* 2001;7:298-308.
93. Mapel DW, Hunt WC, Utton R, Baumgartner KB, Sammet JM, Coultas DB. Idiopathic pulmonary fibrosis: survival in population based and hospital based cohorts. *Thorax* 1998;53:469-76.
94. Mason RJ, Schwarz MI, Hunninghake GW, Musson RA. NHLBI Workshop Summary. Pharmacological therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present, and future. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1999;160:1771-77.
95. McCormack FX, King TE, Jr., Voelker DR, Robinson PC, Mason RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1991;144:160-66.
96. Meier-Sydow J, Weiss SM, Buhl R, Rust M, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: current clinical concepts and challenges in management. *Semin.Respir.Crit.Care Med.* 1994;15:77-95.
97. Miller MR, Pincock AC. Predicted values: how to use them? *Thorax* 1988;43:265-67.
98. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin.Chest Med.* 1993;14:611-22.
99. Nagai S, Kitaichi M, Hamada K, Nagao T, Hoshino Y, Miki H et al. Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF. *Sarcoidosis.Vasc.Diffuse.Lung Dis.* 1999;16:209-14.
100. Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2000;162:2213-17.
101. O'Donnell DE. Physiology of interstitial lung disease., In: Schwarz MI, King TE, Jr., editors. *Interstitial lung diseases.* Hamilton: B.C.Decker; 1998. p. 51-70.
102. Oldham PD. Percent of predicted as the limit of normal in pulmonary function testing: a statistically valid approach? *Thorax* 1979;34:569.
103. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin.Proc.* 1990;65:1538-48.
104. 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.
105. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur.Respir.J.Suppl* 1993;16:5-40.
106. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis. A rational clinical approach. *Chest* 1987;92:148-54.
107. Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1995;151:909-14.
108. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a need for treatment with drugs other than corticosteroids--a role for antifibrotic agents? *Mayo Clin.Proc.* 1997;72:285-87.
109. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo- controlled clinical trial. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1991;144:291-96.
110. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1999;159:1061-69.
111. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest* 1999;116:1168-74.
112. Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. *Chest* 1998;113:192-202.
113. Riha RL, Duhig EE, Clarke BE, Steele RH, Slaughter RE, Zimmerman PV. Survival of patients with biopsy-proven usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Eur.Respir.J.* 2002;19:1114-18.
114. Robertson HT. Clinical application of pulmonary function and exercise tests in the management of patients with interstitial lung disease. *Semin.Respir.Crit.Care Med.* 1994;15:1-9.
115. Robinson PC, Watters LC, King TE, Mason RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in bronchoalveolar lavage fluid phospholipids. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1988;137:585-91.
116. Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1981;124:1-8.

117. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE. Idiopathic pulmonary fibrosis: current concepts. *Mayo Clin.Proc.* 1998;73:1085-101.
118. Salazar E, Knowles JH. An analysis of pressure-volume characteristics of the lungs. *J.Appl.Physiol* 1964;19:97-104.
119. Sansores RH, Ramirez-Venegas A, Perez-Padilla R, Montano M, Ramos C, Becerril C et al. Correlation between pulmonary fibrosis and the lung pressure-volume curve. *Lung* 1996;174:315-23.
120. Scadding JG. Chronic diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *BMJ* 1960;443-50.
121. Scadding JG, Hinson KF. Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs): correlation of histology at biopsy with prognosis. *Thorax* 1967;22:291-304.
122. Schreiner RD, Mortenson RL, Ikle DN, King TE, Jr. Interstitial lung disease in the elderly., In: Mahler DA, editor. *Pulmonary disease in the elderly patient.* New York: Marcel Dekker, Inc.; 1993. p. 339-85.
123. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1994;149:450-54.
124. Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, Gilbert SR, Dayton CS, Hunninghake GW. The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1991;144:504-06.
125. Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, Helmers RA, Dayton CS, Burmeister LF et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1994;149:444-49.
126. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ* 1990;301:1015-17.
127. Selman M, Carrillo G, Salas J, Padilla RP, Perez-Chavira R, Sansores R et al. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. *Chest* 1998;114:507-12.
128. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann.Intern.Med.* 2001;134:136-51.
129. Sharma OP, Chan EK. Idiopathic interstitial pneumonitis/fibrosis: a historical note. *Curr.Opin.Pulm.Med.* 1999;5:275-77.
130. Snider GL, Doctor LR. The mechanics of ventilation in sarcoidosis. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1964;89:897-908.
131. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki w oparciu o program STATISTICA PL na przykładach z medycyny. Kraków: StatSoft Polska Sp. z o.o.; 1998.
132. Stanisław A. Podstawy statystyki dla prowadzących badania naukowe. Odcinek 33: analiza przeżycia. *Medycyna Praktyczna* 2002;168-72.
133. Strieter R. Inflammatory mechanisms are not a minor component of the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. (Pro/Con editorials). *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2002;165:1206-07.
134. Taylor DA, du Bois RM. Idiopathic interstitial pneumonias: a re-appraisal of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int.J.Tuberc.Lung Dis.* 2001;5:1086-98.
135. Thompson MJ, Colebatch HJ. Decreased pulmonary distensibility in fibrosing alveolitis and its relation to decreased lung volume. *Thorax* 1989;44:725-31.
136. Travis WD, King TE. American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
137. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns -survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am.J.Surg.Pathol.* 2000;24:19-33.
138. Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, Korhola O, Valle M. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983;38:349-55.
139. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35:171-80.
140. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980;35:593-99.
141. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, Tazelaar HD, Myers JL et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur.Respir.J.* 2001;17:175-79.
142. van Oortegem K, Wallaert B, Marquette CH, Ramon P, Perez T, Lafitte JJ et al. Determinants of response to immunosuppressive therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur.Respir.J.* 1994;7:1950-57.
143. Walters EH, Booth H, Johns DP. Clinical investigation of interstitial lung disease., In: Walters EH, du Bois RM, editors. *Immunology and management of interstitial lung disease.* London: Chapman & Hall; 1995. p. 37-59.
144. Watters LC, King TE, Schwarz MI, Waldron JA, Stanford RE, Cherniack RM. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1986;133:97-103.
145. Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, Waldron JA, Dunn TL, Stanford RE et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Pre-treatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1987;135:696-704.
146. Weibel ER. Morphological basis of alveolar-capillary gas exchange. *Physiol.Rev.* 1973;53:419-95.
147. Wells A. Clinical usefulness of high resolution computed tomography in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1998;53:1080-87.
148. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, Newman-Taylor AJ et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1994;149:1583-90.
149. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh SL, Cramer D, Nicholson AG et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2003;167:962-69.
150. Wells AU, du Bois RM. Prediction of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur.Respir.J.* 1994;7:637-39.
151. Wesolowski S, Kuś J, Oniszcz K, Langfort R. Próba zastosowania kryteriów diagnostycznych Międzynarodowej Grupy Ekspertów do oceny obrazu klinicznego samoistnego włóknienia płuc w materiale własnym. *Pneumonol.Alergol.Pol.* 2001;69:635-43.
152. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir.Med.* 1990;84:365-69.
153. Xaubet A, Agusti C, Luburich P, Roca J, Monton C, Ayuso MC et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1998;158:431-36.
154. Yernault J-C, de Jonghe M, de Coster A, Englert M. Pulmonary mechanics in diffuse fibrosing alveolitis. *Bull.Physiotherol.Respir.(Nancy.)* 1975;11:231-44.