

IDIOPATICKÁ PLICNÍ FIBRÓZA – NOVINKY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ

MUDr. Martina Vašáková

Pneumologická klinika 1. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Praha

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je závažným onemocněním s nepříznivou prognózou, se středním přežitím pacientů navzdory léčbě 3–5 let. Etiologie a patogeneze onemocnění není zatím plně objasněna. Předpokládá se však, že příčinou fibroprodukce v plicní tkáni, jako odpovědi na neznámý insult, může být nerovnováha imunitní odpovědi ve smyslu převahy Th2 typu. Onemocnění se manifestuje pozvolna progredující námažovou dušností. Typickým nálezem jsou paličkovité prsty a poslechový fenomén krepitu nad plicními bázemi. V radiologickém nálezu dominuje obraz rozšíření interlobulárních sept s obrazem voštinovité plíce, funkčně najdeme většinou restriktivní ventilační poruchu s poruchou difuze a plicní poddajnosti. V tekutině získané bronchoalveolární laváží je zvýšeno zastoupení polynukleárních a někdy je patrna příměs eozinofilů. Histologický obraz z plicní biopsie odpovídá takzvané pneumonitidě typu obvyklého. Účinnou léčbu, která by jednoznačně prodloužila život nemocných s IPF, bohužel neznáme. Základem léčby je střední dávka kortikoidů spolu s imunosupresivem (azathioprinem či cyklofosfamidem) a nově s acetylcysteinem jako antioxidačním agens. Často je jediných východiskem transplantace plic u vhodných kandidátů.

Klíčová slova: idiopatická plicní fibróza, diagnostika, léčba.

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS – CURRENT CONCEPTS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a serious disease with a grim prognosis with median survival 3–5 years despite any known treatment. Etiology of the disease has not been satisfactory elucidated to date. The imbalance of immune response with prevalence of Th2 type is supposed to play crucial role in uncontrolled fibroproduction as a response to unknown stimulus. IPF is presenting with progressive exertion dyspnea. The typical physical sign is finger – clubbing and bilateral basal crackles on auscultation. The dominant radiologic finding are widening of interlobular septa and honey-combing, lung function tests show restrictive ventilatory pattern with reduced diffusing capacity and compliance. The counts of polymorphonuclear cells are increased and eosinophils can be present in bronchoalveolar lavage fluid. The histologic finding from lung biopsy shows the pattern of usual interstitial pneumonitis. No effective treatment of IPF extending life-expectancy is known to date. The standard treatment regimens include corticosteroids, immunosuppressive drugs (azathioprin, cyclophosphamide) and acetylcystein as potent antioxidant agent. Frequently, lung transplantation seems to be the only effective treatment for suitable IPF patients.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis, treatment.

Interní Med. 2007; 5: 233–236

Idiopatická plicní fibróza – kryptogenní fibrotizující alveolitida

Idiopatická plicní fibróza (IPF), také známá jako kryptogenní fibrotizující alveolitida, patří do rodiny idiopatických intersticiálních pneumonií a vzhledem ke své prognóze je nejzávažnějším podtypem tohoto onemocnění (tabulka 1). Jedná se primárně o difuzní nezápalové onemocnění charakterizované fibroprodukcí, jež vzniká jako odpověď na neznámé agens.

Tabulka 1. Klasifikace idiopatických intersticiálních pneumonií

Klasifikace idiopatických intersticiálních pneumonií – konsenzus ATS/ERS	
• kryptogenní fibrotizující alveolitida / idiopatická plicní fibróza	CFA / IPF-UIP
• deskvamativní intersticiální pneumonitida / makrofágová pneumonie	DIP / AMP
• nespecifická intersticiální pneumonitida / fibróza – NSIP-formy	fibrotická celulární smíšená
• akutní intersticiální pneumonitida / difuzní alveolární poškození	AIP / DAD
• kryptogenní organizující pneumonie / obliterující bronchiolitida	COP / BOOP
• lymfoidní intersticiální pneumonie	LIP

Poprvé byl klinický průběh plicní fibrózy popsán Hammanem a Richem (1) u 5 pacientů s progredující dušností, difuzními infiltráty a subakutním cor pulmonale. Onemocnění skončilo smrtí do 6 měsíců u všech pacientů. Dnes se ale soudí, že popsanou nemocí nebyla IPF, ale akutní intersticiální pneumonitida (AIP).

Demografická data

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je závažným onemocněním s nepříznivou prognózou, se středním přežitím pacientů navzdory léčbě 3–5 let. Prevalence je celosvětově odhadována na 13–20/100 000 a incidence 7–11/100 000, může však být i vyšší, protože předpokládáme poddiagnostikovanost této choroby (5). IPF se vyskytuje s malou pravděpodobností o něco více u mužů než u žen. Incidence onemocnění stoupá s věkem. IPF pacienti jsou nejčastěji ve středním věku, v rozmezí od 40 do 70 let. Přibližně dvě třetiny pacientů jsou starší 60 let.

IPF nemá dle provedených výzkumů žádnou jistou geografickou distribuci. Vyskytuje se celosvětově se stejnou prevalencí, bez rozdílu ve městech i na vesnicích a bez jakékoliv asociace s rasou nebo

etnicitou. Nicméně mortalita korelující s věkem se zdá být větší u kavkazské populace než u populací v Africe a Americe.

Etiologie

Etiopatogeneze IPF není zatím zcela úplně jasná, zdá se však, že se jedná o uniformní patologickou odpověď plicní tkáně na různá infekční i neinfekční agens.

Dříve se předpokládalo, že IPF vzniká jako reakce na zánětlivý proces, jenž přešel do chronického stadia. Chronické zánětlivé dráždění plicní tkáně mělo posléze vést k fibrotickému procesu. Existovala zde důležitá domněnka, a to, že pokud bude chronický zánět přerušen v době před vlastním irreverzibilním poškozením plicní tkáně, bude možné vyhnout se další progresi, a zamezit tak vzniku fibrotického procesu. Toto byl také jeden z důvodů, proč byly a stále ještě jsou k léčbě předepisovány protizánětlivé léky jako kortikosteroidy a imunosupresiva, avšak bez úspěchu (15).

Dnes se však více přijímá jiná z teorií. Předpokládá neznámý stimulus, jenž způsobuje opakované poškození výstelky plicních sklípků,

vyúsťující v nekontrolovatelné a progredující jizvení. Zánětlivá reakce se někdy může vyskytnout až sekundárně. Léčba vycházející z této teorie by se tak více měla soustředit primárně na terapeutické zabránění zvýšené produkce vaziva. Této teorii odpovídá i zjištění, že zánětlivá odpověď plicní tkáně u IPF odpovídá převážně typu T_H2 reakce, což by zároveň mohlo poukazovat na možný geneticky podmíněný vliv cytokinů, či přítomnost stimulu spouštějícího právě zvýšenou tvorbu T_H2 cytokinů. (16, 17, 18).

Není možné nezmínit také roli oxidačního stresu v patogenezi IPF, který se pravděpodobně uplatňuje hlavně při vzniku iniciálních mikroskopických lézí alveolárního epitelu a nemožnosti úspěšného zhojení těchto lézí bez významné fibroprodukce.

Přirozený průběh nemoci je u jednotlivých pacientů obtížně klinicky mapovatelný, neboť není možné klinické a radiologické nálezy v čase doložit opakovanými histologickými nálezy. Nicméně dle typického vzhledu radiologického obrazu a obzvláště vysoce rozlišující výpočetní tomografie (HRCT) hrudníku je patrné, že IPF je časově značně heterogenní proces s okrsky normální plicní tkáně, okrsky s aktivní fibrotizací a okrsky konečného stadia fibrózy s obrazem voštinovité plíce.

Idiopatická plicní fibróza se obvykle vyskytuje sporadicky, familiární případy jsou vzácné. Z toho důvodu je i relativně málo prací zkoumajících familiární plicní fibrózu. U tohoto onemocnění je pravděpodobný autosomálně dominantní přenos zatím nejasného genetického znaku – alely, manifestace bývá ale u jednotlivců značně rozmanitá a najdeme často v jedné rodině několik subtypů idiopatických intersticiálních pneumonií, což by podporovalo domněnku o vlivu prostředí na fenotyp.

Rizikové faktory

Byla objevena řada faktorů majících pravděpodobný vliv na vznik a vývoj IPF. V kontrolních studiích bylo prokázáno, že kouření je potenciálním rizikovým faktorem.

OR (odds ratio) z odlišných oblastí světa je v rozmezích 1,6–2,9 pro možný nástup onemocnění u těžkých kuřáků. Pravděpodobnost vzniku onemocnění stoupá s narůstajícím počtem let kouření. Mezi rizikové pro vznik IPF patří i expozice prachům, a to bez závislosti na tom, zda pacient je kuřákem či nikoliv. Riziko vzniku IPF pozitivně koreluje s dobou expozice. Prach obsahující ocel, mosaz, olovo a částice z borovicového dřeva je nejvíce zatěžujícím faktorem. Dalším rizikovým faktorem je expozice rozpouštědlům.

Na patogenezi IPF má vliv také řada virových patogenů. U pacientů s IPF byla zjištěna vyšší incidence EBV, chřipkového viru, cytomegaloviru (CMV)

a viru hepatitidy C. Další viry, které by se mohly účastnit na patogenezi IPF, jsou virus parainfluenzy, human imunodeficiency virus A (HIV-1), virus spalniček, herpesvirus 6 a mycoplasma (4).

Klinické projevy

IPF je definována jako specifická forma chronické fibrotizující intersticiální pneumonie. Klinicky se projevuje progredující námaňovou a posléze klidovou dušností, snadnou unavitelností, kašlem a v pozdějších fázích při nastupující hypoxémii i cyanózou. U 3/4 pacientů se také vyskytují fenotypové projevy, jako jsou paličkovité prsty s nehty tvaru hodinového sklíčka a poslechový fenomen krepitu slyšitelný nad plicními bazemi.

I když je pro IPF typický pozvolný a plíživý nástup dušnosti s pomalu progredujícím zhoršováním dušnosti, u některých pacientů se vyskytnou epizody tzv. akutní exacerbace IPF, kdy dojde k náhlému klinickému zhoršení s poklesem plicních funkcí a radiologickým obrazem tzv. mléčného skla svědčícím pro alveolitidu (2). Předpokládalo se, že tato exacerbace je způsobena akutní idiopatickou pneumonitidou (AIP), tj. obrazem difúzního alveolárního poškození – DAD, nasedlého na IPF. Dle některých prací uvádějících bioptické nálezy u těchto nemocných byly však popsány akcentované fibrotické změny, nebo obraz tzv. nespecifické pneumonitidy – NSIP. To asi vysvětluje i kontroverze kolem efektu vyšších dávek kortikosteroidů u pacientů s exacerbací IPF.

Radiologický náález

Typický radiologický náález popisuje zmnoženou plicní kresbu až retikulonodulaci na prostém zadopředním skiagramu hrudníku a obraz plicní fibrózy až s obrazem voštinovité plíce v bazích plicních s minimálními okrsky tzv. aktivních změn při vyšetření vysoce rozlišující výpočetní tomografií hrudníku (HRCT) (obrázek 1). HRCT hrudníku je stěžejní vyšetřovací metodou v případě IPF. Napomáhá nejen v diagnostice a diferenciaci diagnostice IPF, ale dá

se jím sledovat poměr intersticiálních a alveolárních změn, rozsah fibrózních změn a dynamika onemocnění. Zvláště určení rozsahu fibrózních změn v době diagnózy ukazuje na prognózu onemocnění, tj. čím větší rozsah fibrózy, tím kratší doba přežití (11). Terminálním postižením plicního parenchymu je tzv. voštinovitá plíce, která zobrazuje okrsky tkáně se zaniklými alveoly a kondenzovanou fibrózní tkání obklopující cystické prostory.

Funkční vyšetření plic

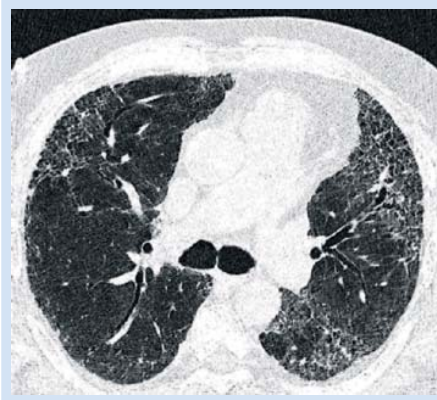
Funkční vyšetření patří nedílně ke škále základního vyšetření u IPF. Základní vyšetřovací metodou je spirometrie, která nám ukáže u pacientů s IPF převážně redukci vitální kapacity (VC) a body pletysmografie dále obvykle potvrdí restriktivní typ ventilační poruchy charakterizovaný typickým tvarem křivky a snížením totální kapacity (TLC) a reziduálního objemu (RV). Citlivým ukazatelem je u IPF plicní difuze (DL_{CO}), která je vyšetřována buď metodou single breathe, nebo steady state s použitím inhalace oxidu uhelnatého (CO). Hodnota DL_{CO} je obvykle snížena daleko dříve než hodnota vitální kapacity, a je tak citlivým vyšetřením v úvodních fázích onemocnění. Ještě citlivějším vyšetřením je vyšetření plicní poddajnosti (compliance), která je časně snížena i při minimálním postižení plicního parenchymu. Vzácně se u pacientů s IPF setkáme i s obstrukční ventilační poruchou, a to u podskupiny nemocných s kombinací plicní rozedmy a plicní fibrózy. Nedílnou součástí je i vyšetření krevních plynů, kdy je u pacientů s IPF v úvodu onemocnění pokles saturace krve kyslíkem (SpO_2) a parciálního tlaku kyslíku (PaO_2) v tepenné krvi pouze při zátěži a s progresí onemocnění dochází i ke klidové hypoxémii. Na základě hodnot krevních plynů je pak zvažováno u pacientů s IPF přidělení suplementární léčby kyslíkem, a to buď cestou koncentrátoru kyslíku nebo kapalným kyslíkem. Dobrou informaci o funkčním stavu pacienta nám dá šestiminutový test chůze (6-MWT), který je také nedílnou součástí vyšetření pro případnou indikaci přidělení právě kapalného kyslíku.

Co se týče prognózy pacientů ve vztahu k funkčním parametrům, soudí se, že hodnota VC a věk v době diagnózy koreluje s prognózou onemocnění a délkou životního výhledu nemocných (8). Ukazuje se, že i zátěžové funkční testy, jako je šestiminutový test chůze, jmenovitě saturace arteriální krve kyslíkem na konci zátěže, má vztah k délce přežití pacientů s IPF.

Bronchoalveolární laváž

Dalším vyšetřením v algoritmu vyšetřovacích metod u pacientů s IPF je bronchoalveolární laváž (BAL). Je to vyšetření, kdy jsme schopni získat endoskopickou metodou buňky z oblasti plicních alveolů,

Obrázek 1. HRCT hrudníku u pacienta s IPF (archív autora)



tudíž místa, kde již probíhá vlastní patogenetický proces u IPF.

Vyšetření se provádí fibrobronchoskopem, který je po předchozím místním umrtvení sliznic horních cest dýchacích a trachey zaveden obvykle do některého ze subsegmentárních bronchů (většinou v oblasti středního laloku), kde je zaklíněn, a po zaklínění je instilováno pracovním kanálem fibroskopu do přilehlého okruhu plicní tkáně 100–500 ml vlažného fyziologického roztoku ve 3 až 5 frakcích a následně je tekutina zpětně aspirována fibroskopem a určena k dalšímu vyšetření cytologickému, cytometrickému, event. biochemickému či genetickému.

V rámci základního klinického vyšetření tekutiny získané BAL se provádí po centrifugaci tekutiny nátěr na sklíčko a vzorek je pak cytologicky, mikroskopicky morfologicky a kvantitativně vyšetřen. Normální hodnoty buněčného rozpočtu v BAL a hodnoty obvyklé u IPF jsou uvedeny v tabulce 2 (7). Pro IPF je typické zmnožení granulocytů obvykle s malou příměsí eosinofilů, lymfocyty bývají zvýšeny minimálně.

V rámci cytometrického vyšetření BAL vyšetříme převážně T lymfocytární markery – CD3, CD4, CD8, B lymfocytární CD19, markery NK buněk CD16/56, a aktivací marker HLA DR na T lymfocytech. Z těchto povrchových molekul má klinický význam hlavně stanovení zastoupení CD4 a CD8 pozitivních T lymfocytů, které je důležité pro diferenciální diagnostiku IPF, versus sarkoidóza a eventuálně exogenní alergická alveolitida.

Nebuněčné součásti BAL nejsou rutinně vyšetřovány a jejich klinický přínos je předmětem dalšího výzkumu.

Plicní biopsie

Otázka, do jaké míry je plicní biopsie a její histopatologická interpretace nutná pro definitivní stanovení diagnózy IPF, je neustále diskutována. Spektrum názorů je od zcela jasného pro, kdy biopsie je pokládána za zlatý standard diagnostiky IPF, až po názor, že IPF má natolik charakteristické klinické a radiologické znaky, že v podstatě již histologické ověření není potřeba. Jasným a logickým vyústěním konfrontace těchto postojů jsou právě klinická a patologická kritéria diagnostiky IPF (tabulka 3). Nicméně většina kliniků i patologů zabývajících se touto problematikou soudí, že pokud je možné biopsii provést (tj. je pro pacienta únosná po interní stránce), je biopsie indikována, zvláště v případech, kdy klinické a radiologické známky onemocnění nejsou zcela typické (9).

Patologicko-anatomický obraz

Patologicko-anatomický obraz u IPF je různorodý dle lokalizace odběru plicní tkáně, většina odebraných vzorků však zachycuje obraz tzv. obvyklé

Tabulka 2. Buněčný rozpočet v BAL u zdravých kontrol a pacientů s IPF (7)

skupina	AM	PMN	LYM	EOS
zdraví nekuřáci	87,0±5,2%	1,6±1,4%	11,0±5,2%	0,34±0,52%
zdraví kuřáci	91,6±8,8%	1,2±1,6%	6,8±8,6%	0,41±0,45%
IPF nekuřáci	67,8±19,4%	11,7±10,1%	13,8±15,7%	6,4±9,3%
IPF kuřáci	76,0±25,5%	11,5±21,5%	5,1±4,8%	7,1±12,2%

AM= alveolární makrofágy; PMN= polymorfonukleáry; LYM= lymfocyty; EOS= eosinofily

Tabulka 3. Kritéria ATS/ERS pro stanovení diagnózy idiopatické plicní fibrózy

V případech chirurgické plicní biopsie s nálezem obvyklé intersticiální pneumonitidy

- vyloučení jiných příčin difúzního plicního onemocnění
- restriktivní ventilační porucha, zvýšený poměr FEV1/FVC a/nebo izolované postižení výměny krevních plynů
- typické abnormality na RTG a HRCT hrudníku

V případech chybění chirurgické plicní biopsie s nálezem obvyklé intersticiální pneumonitidy

Hlavní kritéria – musí být splněna všechna

- vyloučení jiných příčin difúzního plicního onemocnění
- restriktivní ventilační porucha, zvýšený poměr FEV1/FVC a/nebo izolovaná porucha výměny krevních plynů
- bibazilární retikulární změny s voštinovitou plicí a málo nebo žádné změny typu ground glass na CT
- transbronchiální biopsie nepotvrzuje jinou diagnózu nebo granulocytární bronchoalveolární laváž

Malá kritéria – musí být splněna ze 3/4

- věk vyšší než 50 let
- pozvolný nárůst dušnosti
- trvání obtíží více než 3–6 měsíců
- bilaterální bazální chrůpky

intersticiální pneumonitidy s převahou jizvení a destrukcí plicní architektury. V případě vícečetného odběru vzorků plicní tkáně může být zachyceno několik různých obrazů, například změny typické pro deskvamativní pneumonitidu nebo obliterující bronchiolitidu. Pokud by však jen jediný ze vzorků obsahoval změny typické pro idiopatickou pneumonitidu typu obvyklého, je nutné histopatologicky interpretovat nález jako idiopatickou plicní fibrózu (14) (obrázek 2).

Je důležité vědět, že finální diagnostika IPF je skutečně syntézou klinického, radiologického a histopatologického nálezu, která je dílem lékaře – klinika. Histopatologická diagnóza je hlavní oporou v těch případech, kdy manifestace onemocnění není typická (10).

Kritéria pro diagnózu IPF

Diagnostika IPF se řídí posledními pravidly Americké hrudní společnosti a Evropské respirační společnosti ATS/ERS (13) (tabulka 3).

Léčba

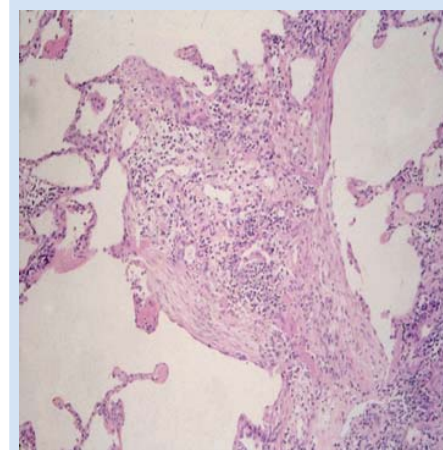
Náhled na léčbu IPF standardně zavedenými režimy léčby je nyní více než rozpačitý. Ukazuje se, že u IPF nejsou prakticky vůbec účinné protizánětlivé působící léky, jako jsou kortikosteroidy nebo imunosupresiva a cytostatika. Vyplývá to z hlubšího poznání patogeneze této nemoci, kde hlavním patofyziologickým podkladem není zánět, ale patologická fibroprodukce. Nicméně stále ještě obvyklou léčbou IPF je kombinace kortikoidů (prednison 0,5 mg/kg) + azathioprinu 100–200 mg denně, nebo cyklofosfamid 100–200 mg denně. Alternativou je pulzní terapie cyklofosfamidem v dávce 1000 mg 1x měsíčně, která

pravděpodobně snižuje toxicitu preparátu z dlouhodobého hlediska, ale nemá též významný vliv na délku přežití pacientů s IPF.

Racionálním by se tedy zdálo použití antifibrotických léků, např. kolchicinu nebo D-penicilaminu, randomizované studie však neprokázaly pozitivní efekt této léčby oproti placebu. Dalším lékem, který je nyní zkoumán v klinické studii III- INSPIRE, je imunomodulační cytokin IFN – gama, který by logickým způsobem měl ovlivňovat nerovnováhu cytokinů a upřednostnit v tomto případě výhodnější Th1 typ imunitní odpovědi. Otázka, zda tato léčba bude mít vliv na přežití pacientů, zůstává však zatím otevřená (19). Zdá se, že antifibrotické účinky by mohl mít i IFN – beta, který v pokusu zabraňoval vývoji fibrózy u myši po aplikaci bleomycinu (3).

Zatím jediným z nově zkoušených léčebných postupů, který se již vřadil do léčebného schématu v šir-

Obrázek 2. Histopatologický obraz idiopatické plicní fibrózy typu obvyklého. Převzato z Respiratory Medicine, Gibson et al.



ším klinickém užití, je antioxidačně působící N-acetylcystein, který při dlouhodobém podávání v dávce 1800 mg denně v kombinaci se střední dávkou kortikoidů a 150 mg azathioprinu statisticky významně zpomaluje pokles plicních funkcí, i když se zatím nezdá, že by měl vliv na dlouhodobé přežití (6).

Další klinické pokusy vycházejí ze znalosti, že v plicích u IPF je značně zvýšena exprese endotelinu-1 (ET-1), což naznačuje, že může být souvislost mezi produkcí ET-1 a probíhajícími fibrogenními procesy v plicích. Logicky pak tato úvaha vede k pokusu o ovlivnění tohoto procesu podáváním antagonistů endotelinového receptoru. Nyní probíhá klinická studie fáze II/III s neselektivním antagonistou endotelinového receptoru – bosentanem u pacientů s IPF (BUILD-1).

V pokročilých fázích onemocnění s respirační insuficiencí poskytujeme pacientům trvalou léčbu kyslíkem (dlouhodobou domácí oxygenoterapii – DDOT), a to buď prostřednictvím koncentrátoru kyslíku, který dokáže koncentrovat kyslík ze vzduchu do maximálního průtoku 4l/min, anebo cestou dodávky kapalného kyslíku, kdy lze generovat i vysoké průtoky. Navíc kapalným kyslíkem umožňuje pacientům i pohyb mimo domov po časově omezenou dobu s malou kyslíkovou lahví. Při horším se onemocnění a nízkých funkčních parametrech (obvykle DL_{CO} menší než 30%) zvažujeme u nemocných indikaci k transplantaci, obvykle jedné plíce. Kandidáti pro transplantaci plic musí však projít řadou vyšetření a splnit kritéria věku, biologického stavu, zdravotního, psychického a sociálního stavu. Výběr je poměrně přísný a na tuto léčbu dosáhne málo pacientů.

Prognóza

Prognóza je obecně špatná, navzdory léčbě má IPF v porovnání s ostatními typy idiopatických plicních pneumonií téměř vždy progredující zhoubný průběh. Nemocní jsou vzhledem k doživotnímu užívání terapeutik ohroženi vedlejšími účinky, jako

je zvýšené riziko osteoporózy, sekundární diabetes či oportunní infekce. U těchto pacientů je také ve zvýšené míře pozorován bronchogenní karcinom (12). Většina pacientů obvykle umírá do dvou let od zjištění diagnózy.

Důležité je včas pacienty s IPF identifikovat, dobře diagnostikovat a včas poslat k odbornému lékaři, aby adekvátní léčba mohla být podána co

nejdříve a aby se indikovaní pacienti pokud možno dočkali transplantace plic a nezemřeli před zařazením na čekací listinu nebo přímo v průběhu čekání na transplantaci.

MUDr. Martina Vašáková

Pneumologická klinika 1. LF UK, FTNsP
Videňská 800, 140 59 Praha 4
e-mail: martina.vasakova@ftn.cz

Literatura

1. Albert RK, Spiro SK, Sett JR. Clinical Respiratory Medicine, 2/e, Mosby 2004, Philadelphia, Pennsylvania. 2004; 43: 551.
2. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, Poletti V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. Eur Respir J 2003; 22: 821–826.
3. Azuma A, Li YJ, Abe S, Usuki J, Matsuda K, Henmi S, Miyauchi Y, Ueda K, Izawa A, Sone S, Hashimoto S, Kudoh S. Interferon beta inhibits bleomycin-induced lung fibrosis by decreasing TGF beta and thrombospondin. Am J Respir Cell Mol Biol. 2005; 32 (2): 93–98.
4. Baumgartner KB, Coultas DB, Stidley DA, Hunt WC, Colby TV, Waldron JA, and the Collaborating centres. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre case-control study. Collaborating Centres. Am J Epidemiol 2000; 152 (4): 307–315.
5. Coultas DB, Zumwalt RE, Blak WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 967–972.
6. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, Nicholson AG, Verbeken EK, Verschakelen J, Flower CDR, Capron F, Petruzzelli S, De Vuyst P, van den Bosch JMM, Rodriguez-Becerra E, Corvasce G, Lankhorst I, Sardina M, Montanari M. High dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2005; 353: 2229–2242.
7. Drent M, Mulder PGH, Wagenaar SS, Hoogsteden HC, van Velzen-Blad H, van den Bosch JMM. Differences in BAL fluid variables in interstitial lung diseases evaluated by discriminant analysis. Eur Respir J 1993; 6: 803–810.
8. Erbes R, Schaberg T, Lodenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for predicting outcome? Chest 1997; 111/1: 51–57.
9. Fishbein MC. Diagnosis: To biopsy or not to biopsy. Assessing the role of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2005; 128: 520–525S.
10. Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, Colby TV, Travis WD, Gross BH, Kazerooni EA, Toews GB, Long Q, Murray S, Lama VN, Gay S, Martinez J. Idiopathic interstitial pneumonia. What is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 904–910.
11. Gay SE, Kazerooni EA, Tows GB, Lynch JP, Gross BH, Cascade PN, Spizarny DL, Flint A, Schork MA, Whyte RI, Popovich J, Hyzy R, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. Predicting response to therapy and survival. Am J Respir Crit Care Med; 1998; 157: 1063–1072.
12. Hojo S, Fujita J, Yamadori I, Kamei T, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Okada H, Bandoh S, Yamaji Y, Takahara J, Fukui T, Kinoshita M. Heterogenous point mutation of the p53 gene in pulmonary fibrosis. Eur Respir J, 1998; 12: 1404–1408.
13. King, TE, Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 268–279.
14. Leslie KO. Historical perspective. A pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. Chest 2005; 128 (5): 513–519S.
15. Thomas J, Gross MD, Gary W, Hunninghake MD. Idiopathic pulmonary fibrosis, N Engl J Med 2001; 7: 345.
16. Vasakova M, Striz I, Slavcev A, Jandova S, Kolesar L, Sulc J. Th1/Th2 cytokine gene polymorphisms in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Tissue Antigens 2006; 67: 229–232.
17. Vasakova M, Striz I, Dutka J, Slavcev A, Jandova S, Kolesar L, Sulc J. Cytokine gene polymorphisms and high-resolution-computed tomography score in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2006; přijato k tisku 20. října 2006.
18. Vasakova M, Striz I, Slavcev A, Jandova S, Dutka J, Terl M, Kolesar L, Sulc J. Correlation of IL-1 alpha and IL-4 gene polymorphisms and clinical parameters in idiopathic pulmonary fibrosis. Scandinavian Journal of Immunology 2006; přijato k tisku 6. 12. 2006.
19. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 1999; 341–345.