

Śródmiąższowe choroby płuc i zwłóknienie płuc – problem starzejących się społeczeństw

MARCIN GOLEC, MAGDALENA WŁADYSIUK-BLICHARZ, RADOSŁAW ŚPIEWAK

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Wydział Ochrony Zdrowia, Instytut Zdrowia Publicznego, Zakład Promocji Zdrowia, kierownik Zakładu: dr hab. med. R. Śpiewak

Śródmiąższowe choroby płuc i zwłóknienie płuc – problem starzejących się społeczeństw

Golec M., Władysiuk-Blicharz M., Śpiewak R.

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Wydział Ochrony Zdrowia, Instytut Zdrowia Publicznego, Zakład Promocji Zdrowia, e-mail: msgolec@yahoo.com

Przewlekłe choroby płuc stanowią rosnący problem, szczególnie w bogatych krajach rozwiniętych, dotkniętych zjawiskiem starzenia się społeczeństwa. Pomimo tego śródmiąższowe choroby płuc, a zwłaszcza zwłóknienia płuc, nie zyskują należytej uwagi ani ze strony naukowców ani klinicystów. Dotkliwy jest brak wyczerpujących danych epidemiologicznych (zwłaszcza dotyczących roli czynników środowiskowych i zawodowych). Współczesna medycyna nie dysponuje również skutecznymi sposobami leczenia tej grupy chorób – a dostępne obecnie opcje diagnostyczne i terapeutyczne charakteryzują się wysokimi kosztami (np. transplantacja płuc) i niską efektywnością. Średni wiek chorych na śródmiąższowe choroby płuc oceniany jest na $61 \pm 0,7$ lat – co sprawia, że ta grupa chorób staje się szczególnie ważnym problemem starzejących się społeczeństw Zachodu: USA, Europy i Japonii. Średni czas przeżycia od momentu postawienia diagnozy to tylko 3 lata. Biorąc pod uwagę powyższe dane niezbędne jest wypracowanie nowego podejścia do tego problemu zdrowotnego. Jednym z pierwszych kroków powinno być przeprowadzenie badań epidemiologicznych, na znacznie szerszą niż dotychczas, skalę. Wyniki badań powinny być bezzwłocznie wdrażane w ramy aktualnej polityki zdrowotnej. Jedynie opracowanie nowych metod diagnostycznych (zwłaszcza mogących służyć do screeningu) i nowatorskich sposobów leczenia może poprawić rokowanie i jakość życia chorych na śródmiąższowe choroby płuc, w tym zwłóknienie płuc.

Słowa kluczowe: śródmiąższowe choroby płuc, zwłóknienie płuc, czynniki środowiskowe, epidemiologia, czynniki ryzyka, jakość życia, starzenie się społeczeństw

Pol. Merk. Lek., 2007, XXIII, 136, 288

Interstitial lung diseases – problem of ageing societies

Golec M., Władysiuk-Blicharz M., Śpiewak R.

Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland, Department of Health Promotion, Institute of Public Health, Healthcare Faculty, e-mail: msgolec@yahoo.com

Chronic lung diseases are on increase mainly in developed countries that are characteristic by ageing societies. Despite this, interstitial lung diseases, together with lung fibrosis, seemed to be forgotten by researchers and clinicians till last years. Sufficient epidemiological data are lacking (especially little is known on the environmental and occupational causative factors). No effective treatment is available so far – diagnostic and therapeutic options available nowadays are characterized by high costs (e.g. lung transplantation) and low effectiveness. The average age of patients first diagnosed with lung fibrosis is $61 \pm 0,7$ years, which poses a rising public health problem of ageing societies, especially those in Europe, USA and Japan. The average duration of life after the diagnosis is only 3 years. Facing these facts, a new approach to this group of diseases is urgently needed. A first step should include thorough epidemiological studies aimed at identification of causes and risk factors of these diseases. Results of such research should be subsequently transferred into health policy. Especially needed are sensitive screening programs and development of effective treatment that would substantially improve life expectancy and quality of life of the affected people.

Key words: interstitial lung diseases (ILD), lung fibrosis, IPF, environmental factors, epidemiology, risk factors, quality of life, ageing society

Pol. Merk. Lek., 2007, XXIII, 136, 288

Przewlekłe choroby płuc stanowią narastający problem kliniczny. Problem ten dotyczy przede wszystkim krajów zaможnych, dotkniętych zjawiskiem starzenia się społeczeństwa [17]. Spośród przewlekłych chorób płuc główną uwagę naukowców i lekarzy skupiły na sobie astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP). Są one przedmiotem tysięcy prac analizujących ich podłoże molekularne, cechy kliniczne i epidemiologiczne. Natomiast śródmiąższowe choroby płuc, a zwłaszcza zwłóknienia płuc, dopiero w ostatnich latach przyciągnęły uwagę nauk biomedycznych [5], jak i polityków czy koncernów farmaceutycznych. Jest to powodem niedoboru i niewłaściwej alokacji środków na efektywną walkę z tymi, nierzadko śmiertelnymi, chorobami. Szczególnie groźną w skutkach postacią śródmiąższowych chorób płuc jest zwłóknienie płuc, rozpoznane zwłaszcza w Japonii, Europie i Stanach Zjednoczonych.

Śródmiąższowe choroby płuc charakteryzują się przewlekłym zapaleniem pęcherzyków i oskrzelików, z dołączającym się zwykle włóknieniem przestrzeni śród-pęcherzykowych [15].

Prowadzi to do nieodwracalnego zniszczenia tkanki płucnej, i upośledzenia funkcji przez patologiczny, nadmierny rozrost fibroblastów oraz syntezę kolagenu. Ostatecznie procesy te prowadzą do zgonu. Przeciętna długość życia chorego ze zwłóknieniem płuc wynosi średnio 3 lata od chwili postawienia diagnozy [8].

Badania nad śródmiąższowymi chorobami płuc utrudniają ich zróżnicowana etiologia, mnogość i różnorodność jednostek chorobowych zaliczanych do tej grupy. Śródmiąższowe choroby płuc stanowią heterogenną grupę ponad 100 jednostek chorobowych objawiających się uczuciem przewlekłego zmęczenia, postępującą dusznością wysiłkową, obustronnymi zmianami rozsianymi w obrazie radiologicznym pól płucnych i zaburzeniami wentylacji o typie restrykcji [15]. W wielu przypadkach za wystąpienie tych chorób odpowiedzialne są czynniki środowiskowe, zawodowe, a nawet jatrogenne. Choroby te są w dużej mierze klasyfikowane jako idiopatyczne (np. UIP – ang. usual interstitial pneumonia czy NSIP – ang. nonspecific interstitial pneumonia). Badania naukowe nad tym problemem utrudniają dodatkowo brak jasnych definicji po-

szczególnych jednostek chorobowych oraz duże zróżnicowanie w nazewnictwie pomiędzy Japonią, Stanami Zjednoczonymi i Europą. W 2002 r. American Thoracic Society i European Respiratory Society podjęły wysiłek na rzecz wspólnego wprowadzenia jednoznacznego nazewnictwa, oparteo na zunifikowanych kryteriach [1].

Procesy zwłóknienia są zjawiskiem bardzo częstym w chorobach śródmiąższowych płuc. W większości jednostek chorobowych z tej grupy zwłóknienie stanowi wręcz istotę procesu chorobowego. Choroby fibroproliferacyjne oprócz płuc mogą dotyczyć wielu narządów ludzkiego organizmu – od wątroby, poprzez nerki i skórę, aż po naczynia krwionośne (miażdżycę). Światowa Organizacja Zdrowia stawia choroby przebiegające ze zwłóknieniem na czele statystyk śmiertelności i zachorowalności w Europie, Stanach Zjednoczonych i Japonii.

DANE EPIDEMIOLOGICZNE

Choroby z grupy zwłóknień płuc nie doczekały się jeszcze dogłębnych opracowań epidemiologicznych, a jedynie kilku wybiórczych badań o zasięgu lokalnym. Ich wyniki trudno porównywać, ponieważ przeprowadzane były przy wykorzystaniu zróżnicowanych kryteriów. Najczęściej podstawą tych badań były rejestry kliniczne szpitali i innych placówek ochrony zdrowia.

Według jednego z najbardziej wyczerpujących opracowań epidemiologicznych na temat śródmiąższowych chorób płuc – ILD (ang. interstitial lung diseases) przeprowadzonego w latach 1988 - 1990 w hrabstwie Bernalillo (Nowy Meksyk, USA), zwłóknienia płuc stanowią około połowy przypadków wszystkich śródmiąższowych chorób płuc (46,2% wśród mężczyzn, 44,2% wśród kobiet) [4]. *Coultas* i wsp. podają zachorowalność na ILD na poziomie 30 osób na 100 000 mieszkańców na rok. Znacznie częściej na śródmiąższowe choroby płuc zapadają mężczyźni [4].

Tabela 1. Zachorowalność i chorobowość na śródmiąższowe choroby płuc
Table 1. Interstitial lung diseases: incidence and prevalence rates

Miejsce badań	Zachorowalność (na 100 000 osób /rok)	Chorobowość (na 100 000 osób)	Źródło
Hokkaido, Japonia	1,23	4,1	[19]
Hiszpania	–	3,62	[16]
Hiszpania	7,6	–	[24]
Stany Zjednoczone	30	80	[5]
Czechy	0,34-2,69	4,1-27,6	[15]

Tabela 2. Najczęściej wymieniane czynniki zawodowe, środowiskowe i jatrogenne odgrywające rolę w etiopatogenezie śródmiąższowych chorób płuc - zwłóknieniach płuc

Table 2. The most frequently noted occupational, environmental and jathrogenic factors taking part in ethiopathogenesis of interstitial lung diseases - pulmonary fibrosis

Czynnik zawodowy, środowiskowy lub jatrogeny	Zmiany chorobowe	Uwagi
Zanieczyszczenie powietrza w aglomeracjach miejskich	Śródmiąższowe choroby płuc	–
Palenie papierosów	Śródmiąższowe choroby płuc	–
Pył organiczny (roślinny: zbożowy, drzewny; także pochodzenia zwierzęcego)	Zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych (EAA)	Narażenie w rolnictwie, zakładach przetwórstwa spożywczego, tartakach
Azbest	Azbestoza, zwłóknienie płuc, rak płuc	–
Metale (np. aluminium, kobalt)	IPF (ang. idopatic pulmonary fibrosis) (?)	–
Wirus Epsteina-Barra	IPF (?), CFA (ang. cryptogenic fibrosing alveolitis)	Związek sugerowany
Bleomycyna	Zwłóknienie płuc	Cytostatyk (stosowany m.in. w chorobie Hodgkina)
Amiodaron	IPF (?)	Lek stosowany w zaburzeniach rytmu serca
Imipramina	Śródmiąższowe choroby płuc – zwłóknienie płuc	Trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE, ZAWODOWE I JATROGENNE

W etiopatogenezie śródmiąższowych chorób płuc w znaczącej liczbie przypadków biorą udział czynniki środowiskowe, zawodowe bądź jatrogenne. Coraz więcej doniesień naukowych wskazuje na znaczenie narażenia na pyły, zarówno organiczne, jak i nieorganiczne, oraz zanieczyszczenia powietrza w aglomeracjach miejskich jako istotne czynniki etiologiczne w zwłóknieniach płuc [10]. Czynnikiem zwiększającym ryzyko zwłóknienia płuc jest ponadto palenie papierosów [2], a także zawodowe narażenie na metale (np. w przemyśle samochodowym), takie jak aluminium i kobalt [2]. Długotrwała ekspozycja na pył organiczny, zarówno pochodzenia roślinnego, jak i zwierzęcego wywołują może jedną z częściej występujących śródmiąższowych chorób płuc – zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych – EAA (ang. extrinsic allergic alveolitis) [6].

Jatrogenne zwłóknienie płuc wywołują może bleomycyna, cytostatyk stosowany m.in. w leczeniu choroby Hodgkina [3]. W badaniach naukowych substancja ta jest wręcz stosowana w celu wywołania zwłóknienia płuc u zwierząt doświadczalnych. Zwłóknienie płuc może ponadto powodować lek przeciwaritmiczny amiodaron [3] oraz trójpierścieniowe leki antydepresyjne, zwłaszcza imipramina [9]. *Millar* w 1977 r. opisał przypadek zwłóknienia płuc – IPF (ang. idiopathic pulmonary fibrosis) u chorej na mononukleozę, chorobę wywołaną przez wirus Epsteina-Barra [12].

PROBLEM STARZEJĄCYCH SIĘ SPOŁECZEŃSTW

Zwłóknienia płuc są szczególnie ważnym problemem w starzejących się społeczeństwach Zachodu: Stanów Zjednoczonych, Europy i Japonii. Korelacja częstości występowania tych chorób z wiekiem budzi coraz mniej wątpliwości. *Coultas* i wsp. podają, że idiopatyczne zwłóknienia płuc występuje z częstością 2,7/100 000 mieszkańców w grupie wiekowej 35-44 lat, zaś wśród osób powyżej 75 lat wskaźnik ten osiąga 175/100 000 [4]. Według *Johnstona* i wsp. przeciętny wiek chorego w momencie postawienia diagnozy zwłóknienia płuc wynosi 66 lat [10]. *Xaubet* i wsp. jako średni wiek chorych na śródmiąższową chorobę płuc podają 61 ± 0,7 lat [18].

DIAGNOSTYKA I LECZENIE – WYSOKIE KOSZTY, MAŁA SKUTECZNOŚĆ

Proces diagnostyczny i leczniczy chorych na śródmiąższowe choroby płuc łączy w sobie największe wady medycyny: wysokie koszty i małą skuteczność. Stwierdzenie to jest

szczególnie prawdziwe w przypadkach powikłanych zwłóknieniem. Rozpoznanie chorób z tej grupy jest wyraźnie niedoszacowane – w badaniu przeprowadzonym przez Koleka liczba chorych z rozpoznaną śródmiąższową chorobą płuc była znacznie wyższa w okolicach dużych centrów medycznych niż w miejscowościach pozbawionych ośrodków specjalistycznych [11]. Choroby z tej grupy są więc modelowym wyzwaniem dla nowoczesnego zarządzania systemami opieki zdrowotnej.

Rozpoznanie opiera się na wywiadzie lekarskim, badaniach spirometrycznych, zdjęciach rentgenowskich klatki piersiowej, wysokorozdzielczych zdjęciach tomografii komputerowej – HRCT (ang. high resolution computer tomography), a także biopsji płuca wraz z oceną histopatologiczną. Standardowe leczenie zwłóknienia płuc polega na podawaniu glikokortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych (np. azatiopryny). Leki te stosuje się długotrwale, ale ich efektywność jest podawana w wątpliwość [14, 16].

Oprócz wymienionych metod alternatywą formą leczenia jest transplantacja płuc [16]. Do transplantacji kwalifikują się jednak tylko chorzy w stosunkowo młodym wieku, a zwłóknienie płuc dotyka z reguły osób starszych. W połączeniu z wysokim kosztem zabiegu oraz brakiem organów do przeszczepu powoduje to, że transplantacji poddaje się niewielką liczbę chorych. Przy tych wszystkich ograniczeniach, skuteczność zabiegu również pozostawia wiele do życzenia. Spośród wszystkich grup poddawanych transplantacji płuc, chorzy na zwłóknienie płuc żyją najkrócej, a zabieg przynosi u nich stosunkowo najmniejszą poprawę jakości życia [7]. Inne formy leczenia, jak np. leczenie interferonem gamma [19], nadal są z fazy eksperymentalnej. Chorzy na zwłóknienie płuc umierają średnio w ciągu 3 lat od rozpoznania choroby [8].

PODSUMOWANIE

W związku z rozpowszechnieniem oraz poważnymi następstwami, śródmiąższowe choroby płuc i zwłóknienie płuc są istotnym czynnikiem ograniczającym jakość życia dużych grup społecznych, a koszty ich leczenia stanowią niebagatelne obciążenie finansowe dla systemów ubezpieczeniowych. Brak wyczerpujących badań epidemiologicznych znacznie utrudnia skuteczną walkę z tym problemem zdrowotnym. Priorytetem na najbliższe lata powinno być ustalenie osobniczych i środowiskowych czynników odpowiedzialnych za powstawanie tych chorób.

Kolejnym wielkim wyzwaniem dla medycyny będzie przełożenie uzyskanej wiedzy na praktyczne działania w celu wczesnego wykrywania i skutecznego przeciwdziałania fatalnym skutkom chorób śródmiąższowych i zwłóknienia płuc.

PIŚMIENNICTWO

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society., ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2002, 165, 2, 277-304.
2. Baumgartner K.B., Samet J.M., Coultas D.B. i wsp.: *Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study*. *Am. J. Epidemiol.*, 2000, 152, 4, 307-315.
3. Camus P.H., Foucher P., Bonniaud P.H. i wsp.: *Drug-induced infiltrative lung disease*. *Eur. Respir. J.*, 2001, 32, suppl., 93-100.
4. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C. i wsp.: *The epidemiology of interstitial lung diseases*. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1994, 150, 4, 967-972.
5. Golec M., Ziesche R., Lambers C i wsp.: *Combined assessment of PCR-based transcription analysis and lung function in pulmonary fibrosis*. *Chest*, 2006, 130, suppl., 113.
6. Golec M., Skorska C., Mackiewicz B. i wsp.: *Immunologic reactivity to work-related airborne allergens in people occupationally exposed to dust from herbs*. *Ann. Agric. Env. Med.*, 2004, 11, 121-127.
7. Groen H., van der Bij W., Koeter G.H. i wsp.: *Cost-effectiveness of lung transplantation in relation to type of end-stage pulmonary disease*. *Am. J. Transplant.*, 2004, 4, 7, 1155-1162.
8. Hubbard R., Johnston I., Britton J., *Survival in Patients With Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. A Population-Based Cohort Study*. *Chest*, 1998, 113, 396-400.
9. Hubbard R., Venn A., Britton J., *Exposure to antidepressants and the risk of cryptogenic fibrosing alveolitis: a case-control study*. *Eur. Respir. J.*, 2000, 16, 3, 409-413.
10. Johnston I.D., Prescott R.J., Chalmers J.C. i wsp.: *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, 1, 38-44.
11. Kolek V., *Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia*. *Acta Univ. Palacki. Olomuc. Fac. Med.*, 1994, 137, 49-50.
12. Millar J.W., *Infectious mononucleosis and fibrosing alveolitis*. *Br. Med. J.*, 1977, 1, 612.
13. Munakata M., Asakawa M., Hamma Y. i wsp.: *Present status of idiopathic interstitial pneumonia – from epidemiology to etiology*. *Nihon. Kyobu. Shikkan. Gakkai. Zasshi.*, 1994, 32, suppl., 187-192.
14. Nathan S.D., *Therapeutic management of idiopathic pulmonary fibrosis: an evidence-based approach*. *Clin. Chest. Med.*, 2006, 27, suppl., 27-35.
15. Rowińska-Zakrzewska E., Wiatr E., Pirożyński M.: *Choroby śródmiąższowe płuc*. Alfa Medica Press. Bielsko-Biała, 2001.
16. Walter N, Collard HR, King TE Jr., *Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006 Jun;3, 4, 330-338.
17. World Health Organisation. WHO World Report 2002.
18. Xaubert A., Ancochea J., Morell F. i wsp.: *Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain*. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2004, 21, 64-70.
19. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K i wsp.: *A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 17, 1264-1269.

Otrzymano: 15 marca 2007 r.

Adres: Marcin Golec, Zakład Promocji Zdrowia, Instytut Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, 31-531 Kraków, ul. Grzegorzewska 20, tel. kom.: 0501 472 942, e-mail: msgolec@yahoo.com