

PŘEHLEDNÝ REFERÁT

Idiopatická plicní fibróza

M. Doubková, J. Skříčková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

Souhrn

Idiopatická plicní fibróza (IPF), v Evropě známá i jako kryptogenní fibrotizující alveolitida, je vzácné a vždy progredující onemocnění, které většinou končí fatálně. Jde o jednu z forem idiopatické intersticiální pneumonie. Pro IPF je charakteristické selhání alveolární reepitelizace, perzistence fibroblastů v plicní tkáni, nadměrná tvorba extracelulární matrix a z toho plynoucí porucha plicní architektury, která končí respiračním selháním. Diagnostický histologický obraz u IPF se nazývá běžná intersticiální pneumonie (usual interstitial pneumonia, UIP) a je pro ni charakteristický nehomogenní mikroskopický obraz s ložisky intersticiální fibrózy, zánětu, voštinovité přestavby a normální plíce. V okresech zánětu, fibrózy a voštiny jsou přítomny ostrůvky aktivně proliferujících myofibroblastů a fibroblastů (fibroblastické fokusy), které korelují s aktivitou onemocnění. Farmakoterapie IPF zůstává stále klinickým problémem, v současné době není známa léčba zvyšující celkově přežití. Přežití nemocných s IPF může být nicméně zlepšeno transplantací plic. Identifikace rozhodujících cest fibrogenese mohou odhalit nové léčebné možnosti ke zpomalení nebo zastavení progresu IPF.

Klíčová slova: fibrogenese - idiopatická intersticiální pneumonie - léčba - plicní fibróza

Idiopathic pulmonary fibrosis

Summary

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), known in Europe as cryptogenic fibrosing alveolitis, is a rare, progressive and usually fatal form of idiopathic interstitial pneumonia. IPF is characterized by failure of alveolar re-epithelization, persistence of fibroblasts, deposition of extracellular matrix, and distortion of lung architecture which ultimately results in respiratory failure. Current consensus statements reserve the term IPF to refer to a specific clinical entity associated with the histopathological pattern of usual interstitial pneumonia (UIP). UIP is characterized by temporal heterogeneity, with alternating areas of interstitial fibrosis, fibroblastic foci (areas of proliferating fibroblasts and myofibroblasts), inflammation, honeycomb lung, and normal parenchyma. Fibroblastic foci are associated with progressive disease. Treatment of IPF remains clinical problem. Currently, there is no conservative therapy improving the survival of patients. Lung transplantation, however, improves survival. Identification of pathways crucial to fibrogenesis might offer potentially novel therapeutic targets to slow or halt progression of IPF.

Key words: fibrogenesis - idiopathic interstitial pneumonia - pulmonary fibrosis - treatment

Úvod

Idiopatická plicní fibróza (IPF) patří do skupiny difuzních intersticiálních plicních procesů (IPP) je nejběžnější jednotkou mezi idiopatickými intersticiálními pneumoniemi [10,29] (tab. 1). Termín kryptogenní fibrotizující alveolitida (KFA) je synonymum IPF. IPF je

charakterizována zánětem a fibrózou v plicním parenchymu. Etiologie IPF je dosud neznámá a předpokládá se delší, nebo opakované působení neznámé noxy. Všeobecně akceptovatelná představa vzniku IPF je ta, že je důsledkem iniciálního poškození plic neznámým agens. Do místa poškození migrují zánětlivé a imunokompetentní buňky a následně zde dochází ke zvýšené aktivitě fibroblastů, k parenchymatózní remodelaci a plicní fibróze [21,49].

V poslední době se objevují zprávy, že primární úlohu ve vzniku plicní fibrózy u IPF zastávají alveolární epiteliální buňky, zánět může být přítomen až sekundárně [48,49,59]. Nemoc je limitována pouze na plíce. V minulosti došlo k několika změnám klasifikace IPF. V současné době je IPF spojována pouze s histologickým obrazem běžné intersticiální pneumonie (usual interstitial pneumonia, UIP) [1,2]. UIP/IPF se odlišuje od jiných jednotek patřících do skupiny idiopatických intersticiálních pneumonií horší prognózou a rezistencí na léčbu [13,14].

Definice

Specifická progredující forma intersticiální pneumonie limitovaná na plíce a asociována s histologickým obrazem UIP ověřené chirurgickou biopsií plic [1,2].

Historie

Akutně probíhající formu onemocnění popsali Hamman a Rich ve 30. a 40. letech 20. století [18,19,20]. Tyto práce byly důležitým mezníkem v popisu nemoci a od této doby se medicínská literatura IPF systematicky věnuje. Hamman a Rich pozorovali u několika pacientů rychle progredující plicní fibrózu neznámé etiologie s progredující dušností, difúzními plicními infiltráty na skiagramu hrudníku a subakutním cor pulmonale.

Onemocnění skončilo smrtí u všech popsaných pacientů do 6 měsíců od stanovení diagnózy. Podle moderních poznatků odpovídá syndrom popsaný Hammanem a Richem nejspíše akutní intersticiální pneumonii či akutnímu alveolárnímu poškození [10]. Familiární formu IPF poprvé popsal ve své doktorské práci Sandoz z Bernu, který pozoroval dva případy familiárních „bronchiektázií“ [46].

Epidemiologie

IPF je celosvětově se vyskytující vzácné onemocnění. Dle epidemiologických údajů je zřejmé, že prevalence nemoci má vzrůstající tendenci [22]. Jedním z důvodů tohoto nárůstu je postupné rozšiřování poznatků o této chorobě, což umožňuje její lepší diagnostiku.

Nejpřesnější údaje u nás o prevalenci IPF v populaci jsou z bývalého Československa, které bylo jedinou zemí na světě, kde byla prevalence zjišťována opakovaně a nárůst prevalence byl dokumentován [23]. Podle Levinského et al byla prevalence nemoci v Československu v roce 1963 2,44 na 100 000 obyvatel. V roce 1973 již činila 5,14 na 100 000 obyvatel [34]. V roce 1985 byl zjištěn další nárůst prevalence na 6,94 na 100 000 obyvatel [23]. Práce Kolka [28] z roku 1994 uvádí incidenci a prevalenci IPF na Moravě a ve Slezsku v letech 1981-1990.

Incidence nemoci v těchto letech kolísala od 0,74 do 1,28 případů na 100 000 obyvatel a prevalence kolísala od 6,5 do 12,1 případů na 100 000 obyvatel. Byl pozorován trend ke zvyšování incidence IPF. Ročně podle této práce umírá přibližně 10 % nemocných se zjištěnou IPF. Nebyla zaznamenána korelace mezi incidencí IPF a incidencí sarkoidózy nebo tuberkulózy. Rovněž nebyly pozorovány rozdíly ve výskytu nemoci v oblastech s těžbou uhlí nebo v regionech s rozvinutým zemědělstvím v porovnání s jinými regiony. Významně vyšší výskyt nemoci byl naopak zjištěn v regionech spadajících pod velká pneumologická diagnostická centra: průměrná incidence v oblastech spadajících pod tato centra byla 1,58/100 000 a průměrná prevalence 20,8/100 000. Tento výsledek potvrzuje, že úroveň diagnostických možností dominuje nad faktory zevního prostředí v detekci IPF. Coultas et al v roce 1994 publikovali následující údaje o prevalenci IPF: muži 20,2 na 100 000 obyvatel a ženy 13,2 na 100 000 obyvatel [5]. IPF je onemocnění lidí středního a vyššího věku. Incidence a mortalita

s narůstajícím věkem stoupá. Postižení bývají častěji muži (poměr prevalence mužů a žen je 1,4 : 1) [27]. Doba od objevení prvních příznaků ke stanovení diagnózy trvá 6 měsíců až 2 roky. Onemocnění může probíhat 1 až 10 let. Medián přežití je od 2,5 do 3,5 roku [2,10,29].

Etiologie

Etiologie IPF je neznámá, předpokládá se delší nebo opakované působení neznámé noxy (1 až 5 let) [26,29]. Jako potenciální rizikové faktory asociované s nemocí jsou uváděny kouření, chronická aspirace při gastroezofageálním refluxu, léky (např. antidepresiva) a vlivy zevního prostředí (expozice organickým rozpouštědlům a prachu vznikajícímu při zpracování dřeva a kovů - mosazi, olova nebo oceli) [4,7,10]. Dále se uvažuje o vlivech profese, které spolu s vyšším věkem a kuřáctvím vedou ke zvýšené incidenci IPF. Jsou jimi farmářství, chov dobytka a ptáků, kadeřnictví a kamenictví [4,10,27]. Není sice znám jasný vztah mezi virovou infekcí a patogenezi nemoci, nicméně spekuluje se, že by se na incidenci IPF mohl podílet virus Epstein-Barr, virus chřipky A, virus hepatitidy C, parainfluenzy, HIV-1, herpesvirus 6 a další [4,27,59]. Je možné uvažovat i o genetické predispozici u případů familiární formy onemocnění. Familiární forma IPF je nejspíše autozomálně dominantní s neúplnou penetrací [30,36]. Další možné faktory, které jsou dávány do souvislosti s touto nemocí, jsou vrozené abnormality proteinů surfaktantu a receptoru pro antagonistu receptoru interleukinu-1, polymorfizmy genu pro tumor nekrotizující faktor α a genu pro receptor C1 složky komplementu [4,10,48].

Patogeneze

Normální alveolární bazální membrána je tvořena alveolárními epiteliálními buňkami, které se dělí na pneumocyty I. a II. typu. Alveolární povrch je z 95 % tvořen pneumocyty I. typu. Tyto buňky jsou metabolicky aktivní a na svém povrchu nesou receptory pro různé substance, proteiny extracelulární matrix, růstové faktory a cytokiny. Pneumocyty I. typu jsou buňky terminálně diferencované a nedělí se. Pneumocyty II. typu tvoří surfaktant, umožňují transepiteliální pohyb vody, zastávají funkci antigen prezentujících buněk a mají schopnost proliferace, čímž regenerují alveolární epitelie po plicním poškození. Reparační procesy v alveolech tedy neprobíhají množением pneumocytů I. typu, ale proliferací pneumocytů II. typu. Poškození endoteliálních buněk způsobuje ztrátu jejich kontinuity. Schopnost regenerace těchto buněk je sporná [23,59].

Poznatky týkající se patogeneze IPF jsou zatím neúplné. Tradiční představa patogeneze je, že dosud neznámé agens vyvolává poškození pneumocytů I. typu nebo endotelií a na toto poškození navazuje zánětlivá a imunitní odpověď organismu (vznik alveolitisidy s migrací alveolárních makrofágů, eozinofilů, neutrofilů, lymfocytů, žírných buněk), která postupně při přetrvávání agens vede k poškození alveolokapilární jednotky, k aktivaci fibroblastů spojené se zvýšenou produkcí extracelulární matrix a k postupnému ukládání kolagenu do plicního intersticia [16,23,55,59]. Zdá se, že zatímco normální jedinec je schopen zánětlivou a imunitní odpověď utlumit, u nemocných s IPF tato zpětná vazba selhává [10,23]. Vývoj plicní fibrózy tak, jak je popisován výše, je dnes spojován především s jinými plicními fibrotickými procesy než s IPF, například s lékovým poškozením nebo kolagenózami [48,59]. V současné době je primární úloha zánětu při vzniku IPF zpochybňována. Studium plicní fibrózy na zvířecích modelech nebyla totiž primární role zánětu při vzniku IPF prokázána [27]. Podle nových poznatků primárně dochází k poškození (opakované mikroskopické fokusy, poškození trvající i několik let) a k aktivaci epiteliálních buněk. Následně pak bez přítomnosti zánětlivé stimulace dochází ke vzniku plicní fibrózy (proliferace fibroblastů, vznik fibroblastických fokusů, tvorba kolagenní extracelulární matrix). Sekundárně může být přítomen zánět (alveolární makrofágy, neutrofilů, prozánětlivé mediátory, kyslíkové radikály) [27,48,49] (obr. 1).

Alveolární epiteliální buňky: cíle časného poškození

Podle nynějších poznatků je základním předpokladem vzniku fibrózy u IPF porušení integrity alveolárního epitelia s alterací fenotypu alveolárních epiteliálních buněk dlouhodobě působící neznámou noxou [48]. Epiteliální buňky jsou následně zdrojem velkého počtu profibrotických cytokinů/růstových faktorů (transformující růstový faktor β 1 - TGF- β 1, růstový faktor z krevních destiček - PDGF, tumor nekrotizující faktor α - TNF- α , inzulinu podobný růstový faktor - IGF-I, základní růstový faktor fibroblastů) vedoucích v konečném důsledku k abnormální fibrogenezi [38,45]. Fibrogenní cytokiny umožňují proliferaci, migraci a diferenciaci fibroblastů. V nedávných studiích bylo dokázáno, že fenotyp alveolárních epiteliálních buněk z fibrotické tkáně se odlišuje od fenotypu alveolárních buněk ze zdravých plic (jiná exprese cytokeratinu), což mění jejich funkci [24]. Fenotypicky odlišné alveolární epitelie více nekrotizují, podléhají apoptóze a chybí jim proliferační kapacita [53,58]. V normálním intaktním alveolu jsou alveolární epiteliální buňky v homeostáze s fibroblasty a mezenchymálními buňkami. Poškození alveolárních epitelů nebo snížení jejich kapacity vyvolává tvorbu prostaglandinu E2, který vytváří v alveolárním prostoru „profibrotické prostředí“ [48].

Je známo, že kmenové progenitorové buňky různých tkání se mohou diferencovat do mnoha buněčných linií včetně linií úplně jiných, než je původní tkáň. Kultury buněk kostní dřeně aplikované intravenózně myši po bleomycinem indukovaném plicním poškození jsou schopny diferenciaci v plicní alveolární epitelie. To je tedy jedna z možností reepitelizace po poškození alveolů [11,59]. Tato diferenciaci kmenových buněk v epiteliální alveolární buňky ale zatím nebyla prokázána u lidí [11,32].

Fibroblasty: klíčové efektorové buňky ve fibrogenezi

Fibroblasty jsou početnou skupinou buněk pojivové tkáně odlišujících se navzájem svými vlastnostmi (fenotypy). Jednotlivé fenotypy fibroblastů jsou důležité v odpovědi na různé typy poškození [25,59]. Primární funkcí fibroblastů je sekrece proteinů extracelulární matrix, která slouží pro migraci buněk a je potřebná k reparaci tkáně. Rozvoj fibrózy je tak důsledkem nedokonalé regenerace epiteliálních buněk a „přemrštěné“ abnormální fibrogenese (abnormální proliferace fibroblastů, abnormální tvorba a ukládání kolagenu a extracelulární matrix) po poškození [27,48].

U UIP je přítomnost fibroblastických fokusů (agregáty proliferujících fibroblastů a myofibroblastů) základním příznakem onemocnění [33]. Velké množství fibroblastických fokusů je spojeno s progresí nemoci a jeho špatnou prognózou [13]. Bylo zveřejněno několik studií, které ukázaly, že fibroblasty a myofibroblasty u UIP jsou rezistentnější vůči apoptóze, více odpovídají na stimulaci fibrogenními cytokiny [43,57], nadměrně syntetizují proteiny extracelulární matrix, růstové faktory, cytokiny, integriny a oxidanty, což je provázáno změnami aktivity metaloproteináz odbourávajících extracelulární matrix a změnami aktivity jejich inhibitorů [20,38,45]. Fibroblasty a myofibroblasty proliferují a jsou aktivní i v nepřítomnosti zánětlivých buněk [48].

Neutrofilní granulocyty a jiné imunitní buňky

Role neutrofilů a jiných zánětlivých buněk (eozinofily, mastocyty, lymfocyty) v patogenezi nemoci není dosud plně objasněna. Neutrofilové byly u plicní fibrózy studovány více než jiné zánětlivé buňky, ale data dokazující jejich aktivní roli těchto buněk v některém stadiu UIP/IPF jsou nedostatečná. Je možné, že neutrofilní granulocyty nehrají v patogenezi IPF aktivní roli, ale přicházejí do místa poškození pod vlivem mediátorů uvolněných během tvorby plicní fibrózy [59].

Neutrofily ve svých granulích obsahují velký počet hydrolytických enzymů a jiných toxických molekul, např. neutrofilní elastázu, kolagenázu, lysozym, myeloperoxidázu a metaloproteinázy, a jsou rovněž zdrojem kyslíkových radikálů. Extracelulární uvolnění těchto toxických substancí může vést k plicnímu parenchymatóznímu poškození [59].

Eozinofilní granulocyty byly první buňky, o kterých se uvažovalo, že hrají roli v patogenezi IPF. Jejich úloha ve vzniku plicní fibrózy ale stále zůstává neobjasněna [59]. Mastocyty jeví při elektronmikroskopickém vyšetření tkání plic s IPF známky degranulace. Nacházejí se blízko fibroblastů, což vede k domněnce, že v patogenezi IPF hrají nějakou roli [59].

Lymfocyty, tedy přesněji TH₂ buňky (podskupina pomocných T lymfocytů) secernující interleukiny 4 a 13, se pravděpodobně patogeneze IPF účastní [48,59].

Bronchoalveolární laváž s vyšetřením bronchoalveolární tekutiny představuje metodu, která přispívá k pochopení patogeneze IPF. S její pomocí se diagnostika intersticiálních plicních procesů dostala na úroveň celulární, subcelulární a molekulární. Použitím nových technologií molekulární biologie (laserová mikrodisekce, DNA čipy, spektroskopie proteinů) můžeme dále prohlubovat poznatky o patogenezi UIP/IPF a nalézt tak nové efektivnější terapeutické možnosti [6].

Klinické příznaky

Typickým symptomem IPF je pomalu progredující námahová dušnost a suchý dráždivý kašel. Z celkových nespecifických příznaků je v popředí únava, malátnost, někdy bývá hmotnostní úbytek, bolesti kloubů, svalů a teplota. Při fyzikálním vyšetření je přítomen pozdně inspirační krepitus nad oběma bázemi plic, u pokročilého onemocnění jsou slyšitelné krepitace po celém plicním křídle. Tento poslechový fenomén je možné připodobnit rozepínání suchého zipu.

Rovněž lze pozorovat, že nemocní mají paličkovité prsty tvaru hodinového sklíčka.

V pokročilém stadiu onemocnění je častým nálezem tachypnoe a centrální cyanóza. Postupně dochází ke vzniku plicní hypertenze a pravostranného srdečního selhání s cor pulmonale [4,7]. Příznaky IPF uvádí tab. 2.

Klasifikace

Klasifikace IPF se v průběhu let několikrát měnila. Podle převahy jednotlivých histologických typů zánětlivého poškození plicní tkáně (čili na základě patologicko-anatomických nálezů) rozdělili Liebow a Carrington [35] IPF do několika podskupin. Patologické nálezy závisí na stupni pokročilosti nemoci (tab. 3). Choroba má nerovnoměrnou distribuci a rozsah postižení, takže u jednoho nemocného můžeme při vyšetření několika vzorků nalézt změny zapadající do několika stupňů Liebowovy klasifikace.

V roce 1998 vychází práce Katzensteinové a Myerse [26] s novou klasifikací IPF, která kromě nálezů patologicko-anatomického zohledňovala i klinický obraz, prognózu a odpověď na léčbu. Tato klasifikace platila do roku 2000. Některé podjednotky z předchozí klasifikace byly vyřazeny z pojmu IPF s tím, že se nejedná o idiopatické procesy (LIP, GIP), nebo protože postihují především bronchioly (BIP). Naopak jiné podjednotky byly vytvořeny (tab. 3).

Nejnovější klasifikace vycházející ze závěrů Americké hrudní společnosti a Evropské respirační společnosti [1,2] integruje klinický, radiologický a patologický přístup ke stanovení diagnózy. Tato klasifikace se neopírá jen o histopatologický obraz, ale klade důraz na souvislost mezi klinicko-radiologickými nálezy a histopatologií. Tato klasifikace již nerozlišuje jednotky jako klasifikace předešlé a ztotožňuje IPF pouze s UIP. Ostatní klinicko-patologické jednotky (DIP, RBILD, NSIP, LIP, AIP, BOOP) jsou samostatnými entitami (tab. 4).

Kritéria pro stanovení diagnózy IPF

A. Kritéria pro stanovení diagnózy IPF při UIP potvrzené chirurgickou biopsií [1,2]:

1. Vyloučení jiných známých intersticiálních plicních procesů (IPP).
2. Restriktivní ventilační porucha (zvýšené hodnoty FEV₁/FVC), snížení difuzní kapacity plic.
3. Patologický nález na skiagramu hrudníku a HRCT plic (blíže viz diagnostika).

B. Kritéria pro stanovení diagnózy IPF při UIP nepotvrzené chirurgickou biopsií [1,2]:

Velká kritéria

1. Vyloučení známých příčin intersticiálních plicních procesů.
2. Přítomnost restriktivní ventilační poruchy s redukovanou vitální kapacitou a porucha výměny krevních plynů (zvýšení hodnot alveolo-arteriálního gradientu kyslíku, snížení parciálního tlaku kyslíku v klidu či při zátěži, snížení difuze).
3. Abnormální HRCT obraz s bilaterálně bazálně přítomnými retikulonodulárními opacitami a minimální nebo žádnou přítomností změn typu ground glass.
4. Transbronchiální biopsie nebo vyšetření bronchoalveolární tekutiny nepotvrdily jinou diagnózu (sarkoidóza, malignita, infekce).

Malá kritéria

1. Věk nad 50 let.
2. Postupně narůstající dušnost.
3. Trvání symptomů nemoci více než 3 měsíce.
4. Auskultačně na plicích bilaterálně bazálně krepitus.

Pokud nebyla chirurgická biopsie provedena, zůstává diagnóza IPF nejistá. Splněním všech čtyř velkých kritérií a alespoň tří malých kritérií se ale zvyšuje pravděpodobnost správné diagnózy.

Diagnostika

Anamnesticky od pacienta získáváme údaje o příznacích a o délce trvání symptomů. Zjišťujeme jeho expozici potenciálním rizikovým faktorům (viz výše). I když je familiární forma onemocnění vzácná (popisována jsou asi 3 % všech případů KFA), ptáme se i na podobná onemocnění v rodině [30,36].

Laboratorní vyšetření jsou nespecifická. Mohou být zvýšeny markery zánětlivé aktivity. Dále mohou být elevovány hodnoty neutrofilů v periferní krvi, což může být zapříčiněno konkomitantní infekcí. Přítomna může být i hypergamaglobulinemie. Přibližně u 40 % nemocných jsou zjišťovány vyšší titry antinukleárních protilátek a revmatoidního faktoru, jejich význam je dosud nejasný [10,27].

Na skiagramu hrudníku je patrné zmenšení plicních polí, v iniciálním stadiu pak retikulonodulární zastínění v dolních a středních plicních polích. Difuzní mlhovitá zastínění (opacity mléčného skla, ground glass) odpovídají alveolitidě. V pozdních a pokročilejších stádiích nalézáme obraz voštinovité plíce s bulózními formacemi a distenzí mediastina. RTG obraz není typický, nedovoluje specifickou diagnózu. Patologický nález na skiagramu hrudníku není přítomen asi u 10 - 15 % časně zachycených stádií IPF, a proto při přetrvávajícím podezření je indikováno HRCT vyšetření [4,17].

HRCT plic (počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností) je vyšetřovací metoda s velkým přínosem ke stanovení diagnózy IPF. Je schopna odhalit intersticiální plicní postižení již v časných stádiích nemoci, kdy ještě nejsou přesvědčivé změny na skiagramu hrudníku. Patologickým nálezem na HRCT plic jsou periferní, subpleurální retikulární abnormality

nacházející se převážně bilaterálně v plicních bazích. Subpleurálně bývají přítomny i trakční bronchiektázie a změny typu voštinovité plíce. Rozsáhlé změny typu ground glass nejsou charakteristické pro IPF, v takovémto případě je třeba vyloučit jinou entitu např. DIP. HRCT plic je schopno objasnit rozsah fibrózy a stupeň zánětu (aktivitu procesu), je důležité k posouzení rozsahu plicních změn, k odhadu reverzibility procesu a prognózy nemoci. HRCT je rovněž přínosné pro stanovení vhodného místa k provedení plicní biopsie (např. se nehodí k odběru plicní tkáně ložiska voštinovité plíce) a zároveň napomáhá stanovit léčebnou strategii. Určité intersticiální plicní procesy, jako je právě i pokročilá forma IPF, mají charakteristický nálezn na HRCT, v takových případech není nezbytně nutné provádět histologické ověření plicní biopsií a ke stanovení diagnózy IPF postačuje klinicko-radiologická (HRCT plic) korelace nálezů [1,2,7,10]. Progrese nálezů na HRCT plic dobře koreluje se změnami plicní difuze [41].

Izotopové vyšetřovací metody, mezi něž patří galiový plicní scan a vyšetřování alveolární permeability pomocí clearance techneciem značené kyseliny dietylen-tetraamino-pentaoctové (DTPA), nepatří spolu s magnetickou rezonancí k metodám běžně používaným v diagnostice či monitoraci onemocnění [54]. Od provádění galiového plicního scanu se ustupuje pro velkou radiační zátěž a především pro malou specifitu.

Častým nálezem při funkčním vyšetření plic je restriktivní ventilační porucha, tedy snížení celkové plicní kapacity - TLC, vitální kapacity plic - VC za zachování či zvýšení hodnoty FEV₁/FVC (poměr usilovné vitální kapacity za 1 sekundu a usilovné vitální kapacity). Pletyzmograficky jsou zjištěny snížené statické plicní objemy - celková plicní kapacita, funkční reziduální kapacita (FRC), reziduální objem (RV), respektive nitrohrudní objem plynů na konci klidného výdechu (TGV) [23]. Nález obstrukční ventilační poruchy nevylučuje plicní fibrózu [12,47]. Již v časných stádiích onemocnění dochází ke snížení plicní poddajnosti. Prakticky u všech pacientů bývá snížen transfer faktor (difuzní kapacita plic, DLCO), což je důsledek poruchy výměny plynů na alveolokapilární membráně. Patologický nálezn na skiagramu hrudníku nemusí být přítomen, ale nemocní již vykazují abnormální hodnoty plicní difuze a krevních plynů. Respirace bývá v počátečních stádiích nemoci v normě a k hypoxemii dochází až při námaze (latentní respirační insuficience), proto je důležité vyšetřovat krevní plyny po zátěži [12]. Kontrola plicních objemů, difuze a krevních plynů je optimální k monitoraci onemocnění. Změny v hodnotách vyšetření plicní difuze dobře korelují s rozsahem změn na HRCT plic [27,41]. Endobronchiální nálezn při bronchoskopii bývá normální. Přínosem je vyšetření bronchoalveolární tekutiny (BALT) pomocí bronchoalveolární laváže. V polovině 60. let 20. století bylo zjištěno, že nezávisle na typu difuzního intersticiálního postižení nebo etiologii je nejčastější manifestací intersticiálních plicních procesů alveolitida, tj. akumulace zánětlivých a efektorových buněk v alveolárních strukturách. Tyto buňky lze získat a studovat pomocí diagnostické bronchoalveolární laváže, kterou zavedli v roce 1974 Reynolds a Newball [44]. Vyšetření bronchoalveolární tekutiny (cytologické a imunocytochemické) není jednoznačně diagnostická metoda pro idiopatickou plicní fibrózu. Její význam spočívá v odlišení jiných klinických jednotek v rámci diferenciální diagnostiky. Sledování nálezů v bronchoalveolární tekutině se doporučuje v korelaci s HRCT plic a funkčním vyšetřením k monitorování průběhu onemocnění. Cytologickým nálezem v BALT u IPF je zvýšení celkového počtu buněk, zmnožení neutrofilů, alveolárních makrofágů, eozinofilů, lymfocytů (smíšená alveolitida). Samotné zvýšení počtu lymfocytů není pro IPF běžné a je nutno vyloučit jinou entitu (např. sarkoidózu). Udává se, že zvýšení počtu neutrofilů a eozinofilů znamená závažnější prognózu onemocnění, naopak vyšší lymfocytóza je spojována s menším rozsahem voštinovitých změn, lepší prognózou a lepší odpovědí na steroidy [1,10].

Transbronchiální biopsie není vhodná ke stanovení diagnózy IPF. Její nevýhodou je nižší diagnostická výtěžnost způsobená často malým nereprezentativním vzorkem (nutno odebrat více vzorků tkáně, alespoň 8) a také tím, že plicní postižení je maximální na periférii plic [4,7]. Za pomoci této metody jsme ale schopni vyloučit jiné entity (sarkoidózu, malignitu, infekci) [1].

Zlatým standardem v diagnostice IPF je plicní biopsie [1]. Jedná se o histologické vyšetření části plice získané plicní biopsií při torakotomii nebo videotorakoskopii. Videotorakoskopie je v současné době více preferovaná metoda pro menší morbiditu, menší zátěž pro pacienta, kratší dobu hojení a kratší pobyt v nemocnici [7,23]. Vhodné místo k provedení plicní biopsie se určuje za pomoci HRCT plic tak, aby byla biopsie provedena z reprezentativního místa postižení, kde nejsou pouze terminální voštinovité struktury bez známek aktivity procesu. Při odběru je nutné dbát i na velikost vzorku a je třeba vzít vzorků více [25]. Histologické vyšetření by mělo být provedeno patologem, který má erudici v hodnocení vzorků z respiračního traktu. Plicní chirurgická biopsie není indikována u všech pacientů. Je doporučována tam, kde klinicko-radiologické nálezy s diagnózou IPF přesně nekorelují. Musíme vždy zvažovat profit z takto získané diagnózy a riziko chirurgického výkonu [2,27].

Diferenciální diagnostika

V případě, že byla provedena chirurgická plicní biopsie a byla prokázána UIP, pak při splnění základních podmínek diagnózy (viz výše) je diferenciální diagnostika zaměřena na vyloučení jiných entit spojených s histologickým nálezem běžné intersticiální pneumonie, což jsou kolagenózy, azbestóza, polékové poškození plic, chronická hypersenzitivní pneumonie.

V případě, že chirurgická plicní biopsie dělána nebyla, je nutné vyloučit všechny nozologické jednotky patřící do podskupiny difuzních intersticiálních plicních procesů za využití klinicko-radiologických nálezů [2,50].

Terapie

Léčba IPF je obtížná a pouze empirická. Choroba navzdory terapii postupně progreduje do terminálního respiračního selhání. Důležitou otázkou je indikace léčby, vždy je nutné zvážit profit pro pacienta a možné nežádoucí účinky terapie. Vzhledem ke špatné prognóze je některými odborníky zastáván názor zahájit léčbu u všech pacientů, u kterých není kontraindikace (vážné přidružené choroby - cukrovka, ischemická choroba srdce, vředová choroba, atd). Léčbu je vhodné začít včas, než dojde k plnému rozvoji fibrózy [1,2].

K dispozici je jen málo validních kontrolovaných studií hodnotících efekt terapie IPF. Je velmi problematické u této nemoci s mediánem přežití do 3 roků sestavit placebem kontrolované velké studie. Dalším úskalím v hodnocení výstupu studií pro praxi je vzhledem k nízké prevalenci i malý počet pacientů účastnících se studií [56]. Do dříve prováděných studií byli zařazováni nemocní, kteří měli i jiný histologický obraz než UIP (např. NSIP a další entity, které se dnes již k IPF neřadí, tab. 3), což se odráželo nejen ve výsledném hodnocení průměrného přežívání, ale i ve výsledném efektu léčby kortikoidy [38,49]. Z etických důvodů nebyly a asi ani nikdy nebudou prováděny randomizované placebem kontrolované studie s glukokortikoidy. Současná v praxi používaná léčba vychází z předpokladu, že klíčovou roli v patogenezi nemoci hraje chronický zánět vedoucí ke tkáňovému poškození a vzniku plicní fibrózy (viz patogeneze). Právě tato strategie vycházející z předpokladu, že u pacientů dochází k fibróze na podkladě zánětlivého procesu, může být důvodem neefektivnosti stávající terapie [48,49].

V léčbě IPF se uplatňují systémově podávané kortikosteroidy, imunosupresiva, cytostatika a antifibroproliferativní látky. Od 50. let 20. století jsou glukokortikoidy hlavní složkou terapie IPF. Nejčastěji se podává prednison (per os). Několik prvních studií pacientů s IPF zaznamenalo 10-30% odpověď na léčbu kortikoidy buď v monoterapii nebo v kombinaci

s imunosupresivy (zlepšení plicních funkcí, klinických symptomů, nálezů na skiagramu hrudníku), ale nebyl zjištěn signifikantní vliv na přežívání nemocných [15,52]. Tyto studie nebyly vztaženy na jednotlivé histologické typy (UIP, DIP, NSIP). Jestliže vezmeme v potaz jen nemocné s UIP, která je podle dnešních kritérií jediným histologickým obrazem IPF, je přežití a odpověď na jakoukoliv terapii velmi špatná (0-16%) [39,49]. Jako výhodnější než samotné kortikoidy se v současné době jeví podávání kombinace kortikoidů s dalšími imunosupresivy (cytostatiky). Dávka kortikoidů je v průběhu terapie postupně snižována a imunosupresivum navyšováno [1,2,8,49]. Doporučuje se zahajovat terapii prednisonem v dávce 0,5 mg/kg a den. Po 4 týdnech se lék snižuje na dávku poloviční a po 8 týdnech na čtvrtinovou. Z imunosupresiv se nejvíce používá pacienty dobře tolerovaný azatioprin [8,9,45], který se ke kortikoidům přidává v denní dávce 2-3 mg/kg. Je vhodné zahájit podávání azatioprinu dávkou 25 mg a zvyšovat maximálně do denní dávky 150-200 mg. Dalším lékem, přidávaným ke kortikoidům, je cytostatikum cyklofosfamid, jehož užívání je ale spojeno s častými nežádoucími účinky (suprese kostní dřeně, hepatotoxicita, kancerogenita) [8,9,45].

Alternativní léčbou jsou další imunosupresiva a cytostatika (metotrexát, chlorambucil, cyklosporin A), léky s antifibroproliferativním účinkem (D-penicilamin, kolchicin, pirfenidon, prostaglandin E2, interferon γ -1b), látky s antioxidačním účinkem (N-acetylcystein, niacin, glutation, taurin) [9,42]. Pirfenidon, kolchicin, penicilamin a látky interferující se syntézou kolagenu byly testovány v mnoha klinických studiích, bohužel šlo ale o studie na malých počtech pacientů. Ačkoliv u několika nemocných došlo ke zlepšení nebo stabilizaci plicních funkcí, žádná antifibrotická látka neměla efekt na snížení mortality [27]. Velké naděje se vkládaly do interferonu γ -1b, ve velké randomizované studii nebyl prokázán jeho signifikantní vliv na progresi nemoci, plicní funkce a kvalitu života u pacientů IPF [42,51]. Navíc je jeho užití spojeno s celou řadou nežádoucích účinků [3]. Všechny zde uváděné alternativní imunosupresivní a antifibroproliferativní léky ale nevykazují lepší výsledky než stávající doporučená terapie [8,9,56]. Při zkoumání choroby na molekulární úrovni se před námi objevují možné další budoucí léčebné strategie zaměřující se na specifické cytokiny (transformující růstový faktor β - TGF- β , tumor nekrotizující faktor α - TNF- α), inhibitory proteinkináz a další [49]. V neposlední řadě je zájem směřován i na genovou terapii [49,59]. Léčebné modalit u IPF představuje tab. 5.

Pokud je choroba pokročilá a vyvine se respirační insuficience, je indikována dlouhodobá domácí oxygenoterapie. Jedinou nadějí na prodloužení přežití nemocných s IPF je v současnosti transplantace plic. Transplantace se provádí většinou jednostranně a tři roky po transplantaci žije asi 60 % nemocných [10]. Studie zabývající se jednostrannou plicní transplantací neprokázala recidivu nemoci v transplantované plíci [37]. Problémem provedení transplantace plic je většinou pokročilý věk nemocných s IPF, krátký medián přežití a celkový špatný stav pacienta [37,56].

Efekt léčby je nutné hodnotit nejdříve za 3 měsíce po jejím nasazení, definitivní rozhodnutí o jejím ukončení v případě neefektivnosti se dělá až po 6 měsících. V terapii pokračujeme jen tehdy, když přináší užitek, tj. ústup symptomů, zlepšení nálezů na skiagramu hrudníku a HRCT, vede ke zvýšení TLC nebo VC o 10 % a více (nebo o 200 ml), DLCO o 15 % a více, pO_2 o 4 % nebo o 4 mm Hg [1,2,56].

Prognóza

IPF je navzdory konzervativní léčbě progredující onemocnění. Ve světové literatuře není záznam o možné reverzibilitě plicní fibrózy [10]. Doba od příznaků do diagnózy trvá 6 měsíců až 2 roky [10,29]. Polovina nemocných umírá do 5 let od stanovení diagnózy [10]. Podle Selmana et al žije 10 let a více 10-20 % pacientů [48,49]. Kolek et al [31] udávají lepší

celkové přežití, ale tato práce se neopírá o novou klasifikaci IPF. Tab. 6 ukazuje rizikové faktory ovlivňující negativně prognózu nemoci. Dřívější zprávy, že faktor mužského pohlaví zhoršuje prognózu IPF, nebyly v současnosti potvrzeny [9,25]. Ve studii Panose et al byly u 543 nemocných s IPF po dobu 7 let sledovány nejčastější příčiny úmrtí. Během tohoto období 60 % pacientů zemřelo, z toho 39 % na respirační selhání, 27 % na kardiovaskulární selhání, 10 % na bronchogenní karcinom, 3 % na plicní embolii, 3 % na plicní infekci a 18 % z jiné příčiny [40].

Závěr

Idiopatická plicní fibróza je progresivní onemocnění neznámé etiologie patřící do skupiny difuzních intersticiálních plicních procesů. Je definována histologickým obrazem běžné intersticiální pneumonie, čímž je oddělena od jiných idiopatických intersticiálních pneumonií. Kauzální terapie nemoci dosud neexistuje. Současná používaná léčba sestávající s glukokortikoidů, imunosupresiv nebo cytostatik je v převážné většině případů neefektivní a nezvyšuje signifikantně přežití nemocných s IPF. Prognóza onemocnění je nepříznivá, IPF má tendenci progredovat i přes prováděnou terapii. Postupně probíhající poznávání etiopatogeneze bude klíčové pro objev nových terapeutických možností.

Literatura

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-664.
2. 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.
3. Antoniou KM, Ferdoutsis E, Bouros D et al. Interferons and their application in the lung. Chest 2003; 123: 209-216.
4. Bourke SC, Clague H. Review of cryptogenic fibrosing alveolitis, including current treatment guidelines. Postgrad Med J 2000; 76: 618-624.
5. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 967-972.
6. Crystal RG, Bitterman PB, Mossman B et al. Future research directions in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 236-246.
7. Cushley M, Davidson A, Du Bois R et al. Diagnosis and assessment of diffuse parenchymal lung disease. Thorax 1999; 54(Suppl): 1-30.
8. Davies HR, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future treatment options. Am J Respir Med 2002; 1: 211-224.
9. Davies HR, Richeldi L, Walters EH et al. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2003; 3: CD003134.
10. Demedts M, du Bois RM, Nemery B et al. Interstitial lung diseases: a clinical update. Eur Respir J 2001; 18: 1S-133S.
11. Dunsmore SE, Shapiro SD The bone marrow leaves its scar: new concepts in pulmonary fibrosis. J Clin Invest 2004; 113: 180-182.
12. Fišerová J, Chlumský J, Satinská J et al. Funkční vyšetření plic. GEUM, Praha, 2003.
13. Flaherty KR, Colby TV, Travis WD et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1410-1415.

14. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazeerooni EA et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58: 143-148.
15. Flaherty KR, Toews GB, Lynch III JP et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001; 110: 278-282.
16. Gazdík F, Zubo I, Gazdíková K. Imunologické mechanizmy při vybraných intersticiálních plicních procesoch. *Stud Pneumol Phthiseol* 2003; 63: 199-207.
17. Green FHY. Overview of pulmonary fibrosis. *Chest* 2002; 122: 334S-339S.
18. Hamman L, Rich AR. A clinical-pathological conference. A case of heart failure. *International Clinics.*, 43rd series, 1933, 1: 197-232.
19. Hamman L, Rich AR. Fulminant diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935; 51: 154-163.
20. Hamman L, Rich AR. Acute difuse interstitial fibrosis of the lung. *Bull. Johns Hopkins Hosp* 1944; 74: 177-212.
21. Hanáček J. Patofyziológia intersticiálních plicních chorob. *Stud Pneumol Phthiseol* 1999; 59: 246-254.
22. Homolka J, Altmann V, Votava V. Increasing prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in the Czech Republic. *Chest* 1999; 116(Suppl. 2): 155.
23. Homolka J, Votava V. Intersticiální plicní procesy. Praha: Maxdorf 1999.
24. Ionaga K, Miyajima M, Suga M et al. Alteration in cytokeratin expression by the alveolar lining epithelial cells lung tissues from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Pathol* 1997; 182: 217-224.
25. Kaminski N, Belperio JA, Bitterman PB et al. Idiopathic pulmonary fibrosis, suplement. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29: 1S-105S.
26. Katzenstein AA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
27. Khahil N, O'Connor R Idiopathic pulmonary fibrosis: current understanding of the pathogenesis and the status of treatment. *Can Med Assoc J* 2004; 171: 153-160.
28. Kolek V. Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia in the 1981 - 1990. *L'internista* 1995; 3: 105-108.
29. Kolek V. Diagnostika a léčba idiopatických intersticiálních pneumonií. *Respirace* 2001; 7: 98-104.
30. Kolek V, Lenhart K, Bártová A. Imunogenetické aspekty kryptogenní fibrotizující alveolitidy. *Stud Pneumol Phthiseol* 1997; 57: 104-105.
31. Kolek V, Žurková M, Petřek M et al. Klinické zkušenosti s idiopatickou plicní fibrózou ve vztahu k nové klasifikaci. *Stud Pneumol Phthiseol* 2000; 60: 168-170.
32. Kotton DN, Ma BY, Cardoso WV et al. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium. *Development* 2001; 128: 5181-5188.
33. Kuhn C, McDonald JA The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Ultrastrukturnal and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. *Am J Pathol* 1991; 138: 1257-1265.
34. Levinský L, Houštěk J, Hloušková Z et al. Prevalence idiopatické difusní intersticiální plicní fibrosy v ČSSR (Československu). *Česk Pediatr* 1974; 29: 353-357.

35. Liebow A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Resp Res* 1975; 8: 1-33.
36. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO et al. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in United Kingdom. *Thorax* 2000; 55: 143-146.
37. Meyers BF, Lynch JP, Turlock EP et al. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-yr institutional experience. *J Thorax Cardiovasc Surg* 2000; 120: 99-107.
38. Millar A. Anti-cytokine therapy in fibrosing alveolitis: where are we now? *Respir Res* 2000; 1: 3-5.
39. Nicholson AG, Colgy TV, du Bois RM et al. 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: 2213-2217.
40. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA et al. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: cause and assessment. *Am J Med* 1990; 88: 396-404.
41. Polák J, Homolka J, Vašáková M et al. High-resolution počítačová tomografie v diagnostice kryptogenní fibrotizující alveolitidy. Korelace s plicním funkčním vyšetřením a bronchoalveolární laváží. *Čas Lék Česk* 1996; 135: 417-422.
42. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125-133.
43. Ramos C, Montano M, Garcia-Alvarez J et al. Fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis and normal lungs differ in growth rate, apoptosis, and tissue inhibitor of metalloproteinases expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 591-598.
44. Reynolds HY, Newball HH Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. *J Lab Clin Med* 1974; 84: 559-573.
45. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD002880.
46. Sandoz E. Über zwei Fälle von „fötaler Bronchektasie“. Thesis (doctoral). Bern: Universität Bern 1906.
47. Satinská J. Význam funkčního vyšetřování u chronické obstrukční plicní nemoci. *Vnitř Lék* 2004; 50: 670-674.
48. Selman M, King TE, Pardo A et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing a evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136-151.
49. Selman M, Thannickal VJ, Pardo A et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches. *Drugs* 2004; 64: 405-430.
50. Skříčková J. Diferenciální diagnostika pneumonií z pohledu klinika. In: Ševčík P, Skříčková J, Šrámek V et al. *Záněty plic v intenzivní medicíně*. Praha: Galén 2004: 49-59.
51. Strieter RM, Starko KM, Enelow RI et al. Effects of interferon- γ 1b on biomarker expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 133-140.
52. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980; 35: 593-599.
53. Uhal BD, Joshi I, True AL et al. Fibroblasts isolated after fibrotic lung injury induce apoptosis of alveolar epithelial cells in vitro. *Am J Physiol* 1995; 269: L819-L828.

54. Vašáková M. Idiopatická plicní fibróza (kryptogenní fibrotizující alveolitida). In: Zatloukal P, Fiala P, Votruba J et al. Vnitřní lékařství. Díl IIIa. Pneumologie. Praha: Galén 2001: 145-149.
55. Votava V, Svobodová L, Homolka J. Intersticiální plicní procesy (přehledný článek). Čas Lék Čes 2002; 141: 445-448.
56. Vyšehradský R. Farmakoterapia kryptogennej fibrotizující alveolitidy. Stud Pneumol Phthiseol 2001; 61: 195-198.
57. Walker GA, Guerrero IA, Leinwand LA et al. Myofibroblasts: molecular crosscressers. Curr Top Dev Biol 2001; 51: 91-107.
58. Wang R, Ramos C, Joshi I et al. Human lung myofibroblast-derived inducers of alveolar epithelial apoptosis identified as angiotensin peptides. Am J Physiol 1999; 277: L1158-L1164.
59. White ES, Lazar MH, Thannickal VJ. Pathogenetic mechanism in usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis. J Pathol 2003; 201: 343-354.

MUDr. Martina Doubková

www.fnbrno.cz

e-mail: doubkovamartina@seznam.cz

Doručeno do redakce: 25. 3. 2005

Přijato po recenzi: 22. 6. 2005