

А.У.Веллс, Н.Хиранни

## Интерстициальные заболевания легких: клинические рекомендации Британского торакального общества совместно с Торакальным обществом Австралии и Новой Зеландии и Ирландским торакальным обществом. Часть 1

A.U.Wells, N.Hirani

## Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Part 1

Публикуется по: Wells A.U., Hirani N. on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of British Thoracic Society Standards of Care Committee in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63 (suppl. 5): v1–v58.

### Обзор клинических рекомендаций по интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ)

С момента публикации первых клинических рекомендаций Британского торакального общества (BTS) по диффузным заболеваниям легких [1] прошло 10 лет, и многое в этой области изменилось. Ранее участники группы по составлению клинических рекомендаций обсуждали, может ли новый вариант документа представлять собой минимально измененную версию 1999 г. Однако было признано, что в последнее время произошло слишком много изменений в этой области. Так, было принято новое соглашение по терминологии идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП) [2], в т. ч. с выделением неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) в особый тип гистологических изменений, тесно коррелирующий с клиническими проявлениями [3]. Фиброзирующая НСИП имеет более благоприятный прогноз, чем идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) [4, 5], поэтому при подозрении на ИЛФ необходимо тщательно подтверждать диагноз. Это привело к радикальному изменению существовавшего "золотого стандарта" диагностики, который все больше становится мультидисциплинарным и в равной мере зависит как от клинициста, так и от патолога и рентгенолога [6]. НСИП как новая разновидность ИЗЛ связана с определенными проблемами. При более подробном изучении исходов ИИП, особенно ИЛФ и фиброзирующей НСИП, уточнялась прогностическая значимость снижения легочной функции, особенно в продольных функциональных исследованиях [7]. Крайне важно, что при создании единой терминологии стало возможным проводить многоцентровые исследования по лечению таких больных [8–10]. В частности, в отношении ИЛФ в последние 3 года было проведено больше исследо-

ваний по лечению, чем за всю предшествующую историю изучения этого заболевания, хотя до настоящего времени оптимальная терапия еще не разработана [11].

### Методология создания клинических рекомендаций

В целом процесс разработки клинических рекомендаций BTS основан на анализе большого числа документов, опубликованных в последние годы (их можно найти на сайте <http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines.html>). Используемая при этом методика широко известна и потому не описывается здесь подробно. Однако некоторые специфические аспекты требуют пояснений.

1. Это первые клинические рекомендации BTS, написанные совместно с другими международными организациями, в том числе с Торакальным обществом Австралии и Новой Зеландии и Ирландским торакальным обществом. Ожидается, что благодаря расширению базы сотрудничества повысится качество и надежность рекомендаций и документ получит более широкое распространение. Обязательные положения рекомендаций, например обеспечение специальными ресурсами здравоохранения, написаны с учетом условий Великобритании, но могут в той же мере использоваться и в других странах мира.
2. На самой начальной стадии комитет ориентировал экспертов — торакальных врачей, рентгенологов, патологов — на задачи, актуальные для каждой группы, чтобы выявить диапазон мнений для определения идеального содержания новых рекомендаций. Особенно это касалось наиболее спорных

- аспектов ИЗЛ, в т. ч. номенклатуры, организации медицинской помощи и оптимального ведения при отсутствии подтвержденного диагноза.
- В данных рекомендациях полностью представлены диагностика и ведение часто встречающихся (но не редких) ИЗЛ. Такие заболевания, как гистиоцитоз Х (лангергансоподобный гистиоцитоз), лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ), легочный васкулит и альвеолярный протеиноз, описаны в британском проекте по редким заболеваниям легких ([http://www.brit-thoracic.org.uk/rare\\_lung\\_diseases.html](http://www.brit-thoracic.org.uk/rare_lung_diseases.html)).
  - Широкомасштабный поиск в крупных базах данных (*Medline, PubMed, EmBase, CINAHL*) выполняли, ориентируясь в основном на рецензируемые (*peer-reviewed*) статьи, написанные после публикации последних рекомендаций в 1999 г. По возможности поиск производился по ответу на специфический вопрос (например, "Каковы доказательства, что легочная реабилитация эффективна при ИЗЛ?").
  - Уровни доказательств и классы рекомендаций приведены в табл. 1. Классы рекомендаций А–D знакомы читателям. Однако в процессе разработки документа стало очевидным, что существует много сторон ведения больных с ИЗЛ, доказательная база которых весьма скудна. Это подчеркивается в соответствующих разделах и должно служить стимулом для дальнейших исследований. В отношении других тем, таких как ведение больных с обострением ИЗЛ в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) или лечение фиброзирующей НСИП, абсолютно ясно, что контролируемые клинические исследования проводиться не могут. По результатам обсуждения с участием всех тематических групп комитет принял рекомендации по

проблемам, регулярно встречающимся в клинической практике и имеющим большое значение, но для которых доказательства незначительны или отсутствуют. Также в ходе создания рекомендаций обсуждалась польза клинических рекомендаций для повседневной практики [11]. Выбор лечения включает в себе компромисс между потенциальным эффектом и риском, и такое решение должно быть индивидуальным для каждого больного и должно обсуждаться с самим пациентом. Подобная модель воплощена в системе GRADE [12], в которой качество рекомендаций оценивается по их силе (слабые или сильные). Это позволяет разрабатывать сильные рекомендации даже при слабой доказательной базе и наоборот. По мнению комитета, это решение было необходимо для нескольких разделов по ведению больных с ИЗЛ, особенно пациентов с ИЛФ. Вот примеры несоответствий между силой рекомендаций и уровнем доказательств: интерферон- $\gamma$ -1b (INF- $\gamma$ -1b) не рекомендуется для лечения ИЛФ (до получения новых данных), хотя опубликованный метаанализ показал улучшение выживаемости при лечении этим препаратом.

- В рекомендациях существует несколько положений, по которым в настоящее время ведутся активные дискуссии внутри комитета, и единое мнение не достигнуто. В основном, это лечение ИЛФ специфическими препаратами. В таких случаях окончательные рекомендации создаются по результатам анонимного голосования членов Комитета.

В заключении сведены спорные вопросы лечения ИЗЛ. Проблема состоит в том, что сегодня необходимы региональные центры для эффективного лечения ИЗЛ, — это сильная рекомендация, которую единодушно приняли все члены группы.

**Таблица 1**  
**Классификация рекомендаций [11]**

Условное обозначение	Уровни рекомендаций
1++	Высококачественные метаанализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском ошибок
1+	Хорошо спланированные метаанализы, систематические обзоры РКИ либо РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ либо РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований "случай–контроль" или когортных исследований либо высококачественные исследования "случай–контроль" и когортные исследования с очень низким риском систематических ошибок или случайных результатов
2+	Хорошо спланированные исследования "случай–контроль" или когортные исследования с низким риском систематических ошибок и умеренной вероятностью случайных результатов
2–	Исследования "случай–контроль" или когортные исследования с высоким риском систематических ошибок и высокой вероятностью случайных результатов
3	Неаналитические исследования (например, описания случаев, серии случаев)
4	Мнения экспертов
Классы рекомендаций	
A	Как минимум 1 метаанализ, систематический обзор или РКИ уровня 1++, выполненное непосредственно в целевой популяции, либо систематический обзор РКИ или группа доказательств, состоящие в основном из исследований уровня 1+, выполненных непосредственно в целевой популяции и получивших сходные результаты
B	Группа доказательств, включающих исследования уровня 2++, выполненные непосредственно в целевой популяции и имеющие сходные результаты, либо доказательства, экстраполированные из исследований уровней 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающих исследования уровня 2+, выполненные непосредственно в целевой популяции и имеющие сходные результаты, либо доказательства, экстраполированные из исследований уровня 2++
D	Доказательства уровней 3 и 4 либо экстраполированные из исследований уровня 2+

## Терминология ИЗЛ

Термин "интерстициальные заболевания легких" является синонимом диффузных паренхиматозных заболеваний легких, и, поскольку последний использовался в рекомендациях BTS 1999 г., было решено сохранить его и в данном документе во избежание разночтений с другими международными клиническими рекомендациями. Более серьезные проблемы возникли с терминами для подгрупп ИЗЛ. В Великобритании термин "Криптогенный фиброзирующий альвеолит" (КФА) традиционно использовался для описания клинической картины, характерной для ИЛФ, но также часто наблюдаемой у многих больных с другими формами ИИП и в некоторых случаях гиперчувствительного пневмонита (ГП). Использование термина КФА в рекомендациях BTS 1999 г. в качестве собирательного понятия отражало факт, что в то время различия между разными вариантами ИИП представлялись весьма расплывчато как преимущественно воспалительные (десквамативная интерстициальная пневмония — ДИП) или преимущественно фиброзные (обычная интерстициальная пневмония — ОИП) процессы и отсутствовало понимание их клинического значения.

Однако в первые 2 года после публикации первых клинических рекомендаций BTS Американское торакальное общество (ATS) и Европейское респираторное общество (ERS) предложили новую совместную классификацию [2]. Новая терминология ATS / ERS учитывает различия в исходах разных форм ИИП [2–4, 13–18]. Первоначальные различия в исходах фиброзных и воспалительных процессов (к последним в настоящее время относятся криптогенная организирующаяся пневмония (КОП), лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП), клеточная НСИП, респираторный бронхиолит, сочетающийся с интерстициальным заболеванием легких (РБИЗЛ), и ДИП) были описаны ранее. Однако появилась новая важная подгруппа — НСИП с исходом в виде фиброза, которая составляет 20–35 % случаев, первоначально расцененных как ИЛФ или КФА. Долговременная выживаемость больных с фиброзирующей НСИП значительно лучше, чем при типичной ОИП. На ос-

новании этого была пересмотрена сущность ИЛФ: данный диагноз устанавливается при наличии характерной клинической картины в сочетании с типичными гистологическими (при хирургической биопсии) или компьютерно-томографическими (при компьютерной томографии высокого разрешения — КТВР) признаками ОИП. При отсутствии хирургической биопсии необходимо отсутствие лимфоцитов в бронхоальвеолярном смыве (БАС) или отсутствие признаков альтернативного заболевания при трансбронхиальной биопсии легкого (табл. 2) [19]. Эти критерии ATS / ERS являются международными стандартами, на их основании ставится диагноз ИЛФ при отсутствии хирургической биопсии легкого. Однако из практических соображений многим пожилым больным, пациентам с серьезными сопутствующими заболеваниями и больным, наблюдаемым вне специализированных центров, часто не выполняют трансбронхиальную биопсию легких (ТББЛ) и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Таким образом, роль ТББЛ и БАЛ в настоящее время изучается.

Согласительный документ ATS / ERS однозначно утверждает, что КФА и ИЛФ являются синонимами [2]. В связи с этим комитет столкнулся с необходимостью выбора между терминологией ATS / ERS и использованием понятия КФА как собирательного (согласно первым рекомендациям BTS). При первоначальных консультациях, когда были опрошены > 35 врачей-специалистов торакальной медицины, большинство высказались в пользу принятия классификации ATS / ERS, а меньшинство (20–25 %) предпочли первоначальное определение КФА, принятое в Великобритании.

Врачи, высказавшиеся в пользу новой классификации, обращали внимание на то, что терминология, которая раньше была спорной, теперь носит международный характер, и специалисты по диффузным заболеваниям легких стали лучше понимать друг друга. Более того, принятое соглашение по определению ИЛФ, по мнению многих, инициировало крупные международные исследования по лечению этого заболевания. Однако наиболее частым аргументом в пользу новой классификации была прогностическая разница между ИЛФ (в новом определении)

Таблица 2

*Критерии ATS / ERS для диагностики ИЛФ при отсутствии хирургической биопсии легкого<sup>a, b</sup>*

Большие критерии	Малые критерии
Исключение других причин ИЗЛ, таких как токсическое действие некоторых лекарств, воздействие окружающей среды и заболевания соединительной ткани	Возраст > 50 лет
Нарушение легочной функции, включая признаки рестрикции (снижение ЖЕЛ, часто – увеличение ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ), ухудшение газообмена (повышение P(A-a)O <sub>2</sub> , снижение PaO <sub>2</sub> в покое или при нагрузке, снижение T <sub>lco</sub> )	2-сторонняя крепитация в нижних отделах (имеющая характер скрипа или хруста)
Билатеральные ретикулярные изменения в базальных отделах при минимальных изменениях по типу "матового стекла" при КТВР	Постепенное начало одышки при физической нагрузке, не имеющей других причин
Отсутствие признаков альтернативного заболевания при трансбронхиальной биопсии или БАС <sup>c</sup>	Длительность заболевания > 3 мес.

Примечание: БАЛ – бронхо-альвеолярный лаваж, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю с, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких, КТВР – компьютерная томография высокого разрешения, P(A-a)O<sub>2</sub> – разница между альвеолярным и артериальным давлением кислорода, PaO<sub>2</sub> – напряжение кислорода в артериальной крови, T<sub>lco</sub> – диффузия легких по монооксиду углерода, ЖЕЛ – жизненная емкость легких. <sup>a</sup> – модифицировано из рекомендаций ATS / ERS [2]. <sup>b</sup> – у иммунокомпетентных взрослых больных присутствие всех больших диагностических критериев или как минимум 3 малых повышает вероятность диагноза ИЛФ. <sup>c</sup> – необходимость трансбронхиальной биопсии легкого и БАЛ для диагностики ИЛФ в настоящее время обсуждается.

и другими формами фиброзирующих процессов в легких. Введение новой классификации оправдано, если она вносит в предшествующую терминологию прогностическое значение, и диагноз, по существу, подразумевает определенный прогноз. Различия между ИЛФ и фиброзирующей НСИП у больных с клинической картиной КФА — это разница в 5-летней выживаемости от 10–15 % до > 50 % соответственно.

Врачи, предлагавшие использовать собирательный термин КФА, в большинстве случаев руководствовались практическими соображениями. Для многих опытных специалистов клиническая сущность КФА была и остается основой их диагностического алгоритма — важным моментом, разграничивающим идиопатическую интерстициальную пневмонию и другие диффузные легочные процессы, особенно саркоидоз. Многие задавали вопрос, насколько клинически значима распространенность НСИП среди пожилых больных с клинической картиной КФА, хотя реальная частота фиброзирующей НСИП неизвестна. Более того, для изучения истинного спектра болезни эпидемиологические исследования требуют клинического определения КФА. Требования полностью соблюдать критерии ATS / ERS для диагностики ИЛФ, в т. ч. бронхоскопические, не применимы к пожилым пациентам, лицам с серьезными сопутствующими заболеваниями и многим другим, не обследованным в специализированных центрах. Вероятно, эта точка зрения в некоторой степени справедлива для эпидемиологических исследований в обозримом будущем. Хотя КТВР определенно может использоваться для подтверждения диагноза у больных с разными вариантами ИЗЛ, внедрение этого метода все еще требует усилий, несмотря на широкую доступность КТВР в течение как минимум последних 15 лет.

Несмотря на обоснованность споров в Великобритании, в данных клинических рекомендациях принята классификация ATS / ERS, и, вероятно, наиболее весомым аргументом в пользу такого решения было то, что система ATS / ERS в настоящее время действует практически во всем мире. Однако термин КФА признан в мире как синоним ИЛФ, по классификации ATS / ERS, и дальнейшее использование этого понятия в его первоначальном значении считается некорректным из-за увеличения числа международных соглашений. Таким образом, применение термина КФА для описания 2 разных патофизиологических процессов более не приветствуется. Эта позиция полностью соблюдается в данных рекомендациях, за исключением раздела по эпидемиологии, в котором необходима более широкая терминология, и термин "клинический синдром КФА" употреблен исключительно в эпидемиологическом отношении.

### Диагностические стандарты интерстициальных заболеваний легких

Последние изменения в классификации привели к пересмотру диагностического алгоритма в клинической

практике. В прошедшем столетии было распространено мнение, что "золотым стандартом" диагностики ИЗЛ является гистологическое исследование хирургических биоптатов легкого, а клинические признаки и результаты лучевых методов исследования, по мнению многих, далеко не заменяли гистологический диагноз.

Однако было признано, что постановка диагноза исключительно на основании гистологического исследования значительно затрудняет работу. У многих пациентов тяжесть самого заболевания или сопутствующих состояний препятствовала проведению хирургической биопсии, которая является весьма непривлекательной процедурой как для обследуемого, так и для врача. Более того, результат гистологического исследования, как и других диагностических тестов, существенно различается у разных исполнителей. По данным экспертной группы гистопатологов Великобритании [21], степень совпадения наиболее вероятного диагноза оказывается минимально приемлемой, с клинической точки зрения. Во многих случаях гистологические изменения носили "промежуточный" характер, т. е. были сходными с другими заболеваниями. Это означает, что расхождения во мнениях разных исследователей в той же мере актуальны и для опытных рентгенологов и специалистов по КТВР, особенно в наиболее трудных случаях, требующих проведения хирургической биопсии. Другой проблемой, затрудняющей гистологическую оценку биоптатов легочной ткани, является "погрешность образца" — вероятность того, что биоптат получен из участка легкого, не отражающего всей полноты патологического процесса. Эта проблема особенно важна при дифференцировании ОИП и НСИП и будет обсуждаться далее.

Ни одно исследование не может претендовать на "золотой стандарт", если оно: 1) не может выполняться в большой популяции больных; 2) имеет значительный разброс результатов между исследователями; 3) неинформативно в небольшой, но значительной части случаев. Однако существуют и дополнительные возражения против того, что хирургическая биопсия должна проводиться всем пациентам с ИИП. В основном тексте рекомендаций обсуждается, что примерно в 70 % случаев диагноз ИЛФ может основываться на типичных проявлениях при КТВР и клинической картине; в этом контексте хирургическая биопсия не даст дополнительных сведений [5, 6, 22–24]. Однако у остальной части больных с менее типичной КТ-картиной хирургическая биопсия неинформативна. При накоплении дальнейшего опыта становится ясно, что перечень классических клиничко-компьютерно-томографических вариантов, при которых хирургическая биопсия необязательна, будет расширяться. Например, все чаще признается, что диагноз РБИЗЛ у курильщика не вызывает сомнений, если основан на результатах КТВР, особенно при соответствующих данных исследования БАС [25].

Хирургическая биопсия может вводить в заблуждение, если рассматривается отдельно от клинической



ских данных и результатов лучевой диагностики. Известно, что при ГП у некоторой части больных типичные гистологические проявления отсутствуют, а имеются изменения по типу ОИП и НСИП [3, 26, 27]. ОИП может возникать при заболеваниях соединительной ткани (ЗСТ), но ее исход в отличие от ИЛФ не всегда неблагоприятен [28, 29]. Таким образом, все больше признается мнение, что диагноз диффузных заболеваний легких требует мультидисциплинарного подхода с учетом клинических, гистологических данных и результатов лучевой диагностики. Такая методика впервые была оценена в исследовании > 50 больных с подозрением на ИЛФ, в котором участвовали ведущие клиницисты, специалисты по лучевой диагностике, патологи [6]. Главные выводы относились к сопоставлению клинико-компьютерно-томографического диагноза, выставленного клиницистами и специалистами по данным лучевой диагностики, гистологического диагноза, вынесенного патологами, и окончательного диагноза, полученного после совместного обсуждения всей информации всеми исследователями. У больных без типичных клинических и КТ-проявлений ИЛФ первоначальный клинико-компьютерно-томографический диагноз был изменен у ~ 1/2, а гистологический диагноз — в 25 % случаев. Таким образом, несмотря на то, что гистологический диагноз является решающим, не было выработано единой диагностической схемы. Это исследование согласуется с широко распространенным опытом, когда клинические, КТ и гистологические данные анализируются совокупно, и окончательный диагноз часто устанавливается в результате отклонения одних версий, принятия других и нередкой необходимости согласования очевидных противоречий.

Мультидисциплинарный подход сегодня считается "золотым стандартом" в диагностике диффузных заболеваний легких. Это имеет важное значение для повседневной клинической практики. Первоначально в Великобритании и других системах здравоохранения, представленных в рекомендациях BTS, ведение пациентов с диффузными заболеваниями легких почти всегда осуществлялось на местном уровне с редкими направлениями в центры третичной медицинской помощи в трудных случаях. Внедрение мультидисциплинарного подхода требует расширения деятельности специализированных центров по диффузным заболеваниям легких и создания региональной экспертизы по оценке качества клинической, КТ и гистологической диагностики.

## Проблема НСИП

Немалая доля диагностических проблем в последние несколько лет связана с НСИП, которая характеризуется в последней классификации ATS / ERS как самостоятельное заболевание. В этом и заключается проблема. Подтверждение диагноза НСИП требует хирургической биопсии, однако все больше распространяется мнение, основанное на мультидисциплинарной оценке и в некоторой степени на генетиче-

ских тестах [30, 31], что термин "НСИП" охватывает несколько отдельных клинико-компьютерно-томографических состояний, имеющих одинаковый гистологический паттерн. Тщательный анализ клинических и КТ-данных по НСИП выявил множество клинико-компьютерно-томографических вариантов, сопровождающихся данным гистологическим диагнозом [4, 5, 7, 13–16, 18, 30, 32–34].

Несмотря на большой соблазн сделать вывод, что НСИП — это не самостоятельное заболевание, а "мусорная корзина" для неклассифицируемых гистологических вариантов, сегодня существует достаточно сведений, оправдывающих идею нескольких клинико-компьютерно-томографических синдромов НСИП. Сюда относятся ИЛФ-подобный вариант НСИП и перекрестный вариант НСИП / ИЛФ, вариант НСИП с организуемой пневмонией (НСИП / ОП) и вариант НСИП с ГП (НСИП / ГП). Такая концепция принята экспертной группой ATS / ERS, которая пока не опубликовала окончательный документ, и по этой причине в данных рекомендациях отсутствует окончательная субклассификация идиопатической НСИП, включая определение НСИП. Тем не менее необходимо выработать общую схему ведения больных с НСИП в современных условиях. Подход к НСИП как к состоянию, наиболее схожему с ИЛФ, КОП или ГП, может способствовать разработке ее рационального лечения, но достичь этого можно только на мультидисциплинарной основе. Такой интегрированный подход поможет сформулировать реальные терапевтические цели и разработать лечебную стратегию, которая будет применяться индивидуально в каждом случае. Следовательно, догматический подход, сфокусированный на клинических рекомендациях и устанавливающий единую стратегию терапии НСИП, неизбежно будет негибким и не соответствующим потребностям многих пациентов. Рекомендации по ведению НСИП, основанные на разделении гистологическим паттернов НСИП на НСИП / ИЛФ, НСИП / ОП и НСИП / ГП, будут изложены далее.

## Классификация тяжести заболевания и его прогрессирующее

Рентгенограммы органов грудной клетки при ИЗЛ в лучшем случае дают грубую оценку распространенности изменений и отражают тяжесть заболевания. Однако значительные вариации функциональной нормы в легочных тестах (обычно от 80 до 120 %<sub>долж.</sub> с учетом возраста, пола, расы и роста) сильно затрудняют оценку патологии на легкой стадии. Например, небольшое снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до 75 %<sub>долж.</sub> может соответствовать уменьшению этого показателя на 5–45 % от величин, зарегистрированных до начала заболевания. Более того, результаты легочных функциональных тестов подвержены значительному влиянию сопутствующих процессов. Наиболее изученным примером этого является нередкое сочетание эмфиземы и фиброза, которое, по данным некоторых

исследователей, может встречаться у 40 % больных с ИЛФ и характеризуется обманчиво нормальными значениями легочных объемов при непропорциональном снижении диффузионной способности легких [35, 36]. При заболеваниях соединительной ткани часто сосуществуют самые разнообразные патологические процессы, включая интерстициальные, сосудистые, плевральные и мышечные поражения, но без морфологической оценки выраженности каждого из них клиницисту трудно понять механизмы снижения легочной функции.

Внедрение в клиническую практику КТВР предоставило клиницистам высокочувствительный метод определения тяжести диффузных заболеваний легких, который, однако, имеет свои недостатки. Формальная оценка распространенности патологических изменений в легких, используемая в клинических исследованиях, неудобна для повседневной практики. Клиническое значение слабовыраженных изменений при КТВР часто неопределенное, особенно у пациентов с ЗСТ и небольшим ухудшением легочной функции. В других случаях бывает трудно дифференцировать нормальную картину КТВР и легкие диффузные изменения по типу "матового стекла". Во всех этих ситуациях легочные функциональные тесты дополняют данные КТВР, помогая клиницистам разграничивать банальные заболевания, но с учетом, особенно при оценке диффузии газов, того, что КТВР может недооценивать часто встречаемую и клинически значимую легочную инфильтрацию. Тот же принцип лежит в основе интерпретации результатов повторных исследований легочной функции.

Прогностическая ценность динамики показателей при повторных функциональных исследованиях с коротким интервалом времени широко изучается при ИЛФ и фиброзирующей НСИП [7, 37–40]. Однако повторные функциональные исследования должны оцениваться вместе с исходными клиническими, КТ- и, если возможно, гистологическими данными для более точного отдаленного прогноза заболевания. Следовательно, анализ результатов КТВР и легочных функциональных тестов является важной частью мультидисциплинарной диагностики, и включение в него итогов длительного наблюдения за больным не менее информативно, чем первоначальная оценка.

### Новые достижения в лечении диффузных заболеваний легких

По данным литературы, клинических исследований по лечению ИЗЛ, в частности ИЛФ, проведено мало. Однако исследования последних лет, хотя и не были неопровержимыми, показали возможные успехи в лечении ИЛФ с использованием INF- $\gamma$ -1b [41], пирфенидона [8], бозентана (к моменту написания этого документа данные не опубликованы), варфарина [42] и, что более убедительно, N-ацетилцистеина (НАС) в комбинации с низкими дозами преднизолона и азатиоприна [9]. Эти и другие сведения будут обсуж-

даться ниже. Однако 3 аспекта заслуживают отдельных комментариев.

Во-первых, данные клинические рекомендации были написаны в период быстрых изменений, затруднявших вычленение оптимального лечения. Эту проблему хорошо иллюстрирует пример антиоксидантов, отношение к которым весьма различно — от скептицизма до оптимизма [43, 44], и в данных рекомендациях представлен компромиссный взгляд на эти препараты.

Во-вторых, в настоящее время отсутствует специфическая терапия, которая может быть признана наилучшим видом лечения ИЛФ — самого распространенного хронического фиброзирующего легочного заболевания, имеющего наиболее неблагоприятный прогноз. Однако подтверждение существующих данных и появление новых, которые, возможно, будут получены в предстоящем крупном исследовании в США, могут затруднить проведение плацебо-контролируемых исследований.

Исходы ИЛФ аналогичны таковым при раке легкого, но само заболевание более распространено, чем многие злокачественные новообразования. И если лечение может реально повлиять на исход ИЛФ, это будет доводом в пользу терапии таких больных в специализированных клиниках, как это принято во всем мире при онкологических заболеваниях. Если будет разработано несколько методов эффективного лечения, оптимальное ведение больных может представлять собой комбинированную терапию, позволяющую достичь синергизма ее составляющих, что также потребует оценки специалистов.

Наконец, клиницистам часто приходится выбирать между ИЛФ, при котором патогенетическая роль воспаления весьма проблематична и все чаще предпочтение отдается эпителиально-фиброзной модели [45], и другими фиброзирующими заболеваниями легких, при которых воспаление, как предполагается, предшествует фиброзу и индуцирует его. Терапия высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС), с современных позиций, не показана при ИЛФ, но может играть важную роль при некоторых других заболеваниях, имеющих типичные клинические проявления "синдрома КФА". Таким образом, оптимальное использование традиционных видов лечения требует точного мультидисциплинарного диагноза.

### Организация медицинской помощи при ИЗЛ

Значение мультидисциплинарной оценки экспертов-клиницистов, специалистов по лучевой диагностике и патологов является одной из главных тем этого документа. Мультидисциплинарная оценка позволяет более точно использовать информацию о классификации, диагностике, стадиях заболевания и его прогнозе. Традиционно большинство больных с ИЗЛ лечатся у специалистов по респираторной медицине в респираторных клиниках общего профиля. В этой модели каждый врач наблюдает относительно немного больных с ИЗЛ и очень медленно накапливает клинический опыт. Необходимость приобрете-

ния опыта в области клиники, гистопатологии и лучевой диагностики ИЗЛ требует создания специализированных клиник подобно клиникам для больных муковисцидозом или раком легкого. Модель мультидисциплинарного коллектива требует того, чтобы клиникой для больных с ИЗЛ руководил опытный торакальный врач, специализирующийся на данной патологии, при поддержке местного мультидисциплинарного консилиума, состоящего из опытного специалиста по лучевой диагностике и патолога. В большинстве случаев этот коллектив должен тесно сотрудничать с торакальным хирургом, местной системой паллиативной помощи, ревматологом и учреждениями первичного звена — по аналогии с моделью, созданной для рака легкого и муковисцидоза. Такое взаимодействие обеспечивает равный доступ к высококвалифицированной медицинской помощи и позволяет местным торакальным врачам участвовать в ежедневном ведении больных. Обязательным требованием является эффективная совместная деятельность местных и специализированных центров, включая передачу результатов имидж-исследований.

Предполагается, что некоторые региональные клиники будут трансформироваться в специализированные центры (третичные медицинские учреждения), координирующие региональные клиники и сотрудничающие с другими центрами с целью создания национальной сети ИЗЛ, способной проводить крупные исследования, крайне необходимые в этой области. К направлению больных с ИЗЛ на консультации, диагностические исследования и лечение можно подключить местные программы *Do Once and Share\** — процесс, который активно развивается во многих районах Великобритании для множества заболеваний ([www.connectingforhealth.nhs.uk/engagement/clinical/doas](http://www.connectingforhealth.nhs.uk/engagement/clinical/doas)).

В настоящее время проводятся несколько исследований, оценивающих эффективность мультидисциплинарных региональных клинических моделей медицинской помощи при ИЗЛ [6, 46]. Сегодня существует настоятельная необходимость оценить значение такой модели для пациента, организатора здравоохранения и врачей, участвующих в научных исследованиях и обучении. Точное число региональных клиник по ИЗЛ, по-видимому, будет определяться местными потребностями. Однако растущее число таких клиник, уже созданных в Великобритании, является хорошим доказательством их необходимости.

## Краткое содержание рекомендаций по ИЗЛ

### Анамнез и клиническое обследование при ИЗЛ

- Подробный анамнез необходим для определения факторов риска как в прошлом, так и в настоящем (D).

### Исследование легочной функции при ИЗЛ

- Всем больным с ИЗЛ при 1-м обращении должны быть проведены спирометрия в покое и исследование диффузионной способности легких — это необходимо для оценки тяжести заболевания (C).
- При ИЛФ и фиброзирующей НСИП показатель легочной диффузии по монооксиду углерода ( $T_{LCO}$ ) при 1-м обращении более надежно определяет исход заболевания, чем другие показатели легочной функции в состоянии покоя. Уровень  $T_{LCO} < 40\%$  при фиброзирующей ИИП соответствует поздней стадии заболевания (B).
- У больных с ИЛФ снижение ЖЕЛ  $\geq 10\%$  или  $T_{LCO} \geq 15\%$  от исходного уровня в первые 6–12 мес. означает риск более высокой летальности (B).
- Десатурация в 6-минутном тесте при первом обращении больного с ИЛФ является более сильным прогностическим показателем, чем легочная функция в покое (C). Однако в повседневной практике для уточнения роли нагрузочного тестирования при установлении стадии заболевания и дальнейшего наблюдения за больными как с ИЛФ, так и с другими ИЗЛ требуются дополнительные исследования.
- Результаты максимального нагрузочного тестирования дают немного дополнительной информации к исследованию легочной функции при оценке тяжести ИЗЛ, но их нормальный результат позволяет исключить диффузные заболевания легких (C).

### Рентгенограмма легких и КТВР

- Результаты лучевого обследования больных с ИЗЛ должны регулярно обсуждаться совместно клиницистом респираторной медицины и врачом лучевой диагностики, специализирующимся в торакальной медицине (D).
- У больных, у которых диагноз остается неясным после клинического обследования и рентгенографии органов грудной клетки, следующим исследованием должна быть КТВР (C).
- КТВР эффективна в выявлении ИЗЛ у пациентов с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки (B).
- В определенных клинических ситуациях результаты КТВР позволяют достаточно точно определить необходимость проведения БАЛ или биопсии легкого для гистологического подтверждения диагноза (B).
- Специалист по лучевой диагностике, участвующий в проведении КТВР и интерпретации результатов, должен иметь опыт ее выполнения, обеспечивать качество исследования и выбирать соответствующую лучевую нагрузку. В каждом отделении должен работать хотя бы один специалист по лучевой диагностике, прошедший курс

\* Программы *Do once and share* дифференцированной специализированной медицинской помощи разработаны для улучшения ее качества. В рамках программы созданы врачебные бригады, каждая из которых объединяет врачей разных специальностей, но с опытом работы в определенной области медицины (например, эпилепсия, рак легкого, сахарный диабет и т. д.) — *Примеч. пер.*

обучения рентгенологии и КТ при заболеваниях органов грудной клетки (D).

- Следует создать экспертный совет специалистов по лучевой диагностике с опытом КТВР (D).

### Анализ крови и другие исследования при первом обращении

- Во всех случаях подозрения ИЗЛ первичное обследование должно включать анализ мочи тест-полоской, полный клинический анализ крови, определение сывороточных мочевины, электролитов и креатинина, показателей печеночной функции. Другие исследования определяются выбором врача (D).
- Сывороточный уровень ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) имеет ограниченное значение в диагностике и не дает дополнительной информации при мониторинге состояния больных с легочным саркоидозом (D).

### БАЛ и ТББЛ

- При необходимости БАЛ или ТББЛ должны проводиться до начала терапии (D).
- БАЛ должен выполняться всем больным с подозрением на инфекцию, злокачественные заболевания и в некоторых случаях ИЗЛ. В этих ситуациях БАЛ носит диагностический характер (C).
- Диагностический БАЛ не требуется больным с клинической картиной и результатами КТВР, типичными для ИЛФ (C).
- У пациентов, у которых диагноз остается неясным после клинического обследования и КТВР, цитологическое исследование БАЛ может с высокой вероятностью подтвердить ГП или саркоидоз (C).
- В случаях, когда диагноз неясен и показано выполнение БАЛ, процедура должна проводиться в региональном центре, имеющем опыт проведения этой процедуры и интерпретации результатов (D).
- БАЛ должен выполняться всем больным, которым проведена ТББЛ [D].
- ТББЛ является процедурой выбора при первоначальном обследовании больных с подозрением на ИЗЛ, у которых маленькие фрагменты легочной ткани могут дать диагностическую информацию, особенно если в патологический процесс вовлечены бронхи. Участок для ТББЛ выбирается по результатам КТВР (D).
- При ТББЛ следует взять от 4 до 6 фрагментов легочной ткани (D).
- При подозрении на саркоидоз дополнительно к ТББЛ рекомендуется выполнить бронхобиопсию, т. к. при саркоидозе изменения часто выявляют в стенке бронха. Бронхобиопсия редко вызывает осложнения и повышает диагностическую информативность исследования (C).
- ТББЛ не рекомендуется как первоначальное исследование при подозрении на ИЛФ, она недо-

статочно информативна при редких заболеваниях легких (кроме альвеолярного протеиноза) (C).

### Хирургическая биопсия при ИЗЛ

- В случае необходимости хирургической биопсии она должна выполняться до начала лечения (D).
- Точный морфологический диагноз ИЛФ или другой интерстициальной пневмонии может быть поставлен только по результатам хирургической биопсии легкого (C).
- Точный клинический диагноз ИЛФ может быть установлен при наличии типичной картины КТВР и клинических проявлений (C).
- Если хирургическая биопсия выполняется при подозрении на интерстициальную пневмонию, следует взять не менее 2 образцов легочной ткани как минимум из 2 участков, желательно из разных долей легкого (C).
- Множественная мультилобарная биопсия легочной ткани технически легче выполняется при видеоассистированной торакокопии (ВАТС), чем при открытой биопсии легкого (D). ВАТС нередко сопровождается менее выраженным болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде, по сравнению с открытой биопсией легкого (B).
- Выбор точного участка для биопсии рекомендуется делать по результатам КТВР [D]. У больных с подозрением на ИИП следует выбирать участки с умеренными изменениями, а при подозрении на ОИП – участки сравнительно нормальной легочной ткани, расположенные рядом с участками "сотовой" дегенерации [D].

### Организация медицинской помощи и общая стратегия ведения больных ИЗЛ

- Все пациенты с ИЗЛ должны иметь возможность лечиться при поддержке мультидисциплинарного коллектива врачей в региональном центре с опытом терапии ИЗЛ (C).
- При трудностях в диагностике и / или ведении пациент должен быть направлен в региональную клинику для больных ИЗЛ, но предпочтительна модель дифференцированной специализированной медицинской помощи (D).
- Больным с ИЗЛ, продолжающим курить, врач должен дать советы по отказу от курения с записью в истории болезни (амбулаторной карте). Курильщикам следует предоставлять помощь специалиста и никотинозаместительную терапию либо лечение бупропионом (B).
- Больные с ИЗЛ должны иметь возможность участвовать в местных легочных реабилитационных программах (C).

### Ведение и лечение ИЗЛ

- Оптимальная поддерживающая терапия должна расцениваться как специфическая и важная ле-



чебная стратегия для всех больных с ИЛФ. Это предупредительный подход к симптоматическому лечению, который может включать в себя кислородотерапию, легочную реабилитацию, опиаты, антирефлюксную терапию, отмену стероидов и других иммуносупрессантов, раннее выявление терминального ухудшения и консультации специалиста по паллиативной помощи (D).

- Сегодня не существует лечения, которое достоверно улучшает выживаемость или другим способом модифицирует клиническое течение ИЛФ. В связи с этим рекомендуется, чтобы все пациенты с ИЛФ рассматривались как кандидаты на участие в высококачественных клинических исследованиях по лечению ИЛФ и / или при необходимости — на трансплантацию легких (C).
- Монотерапия высокими дозами стероидов (0,5–1,0 мг/кг) не улучшает выживаемость и не оказывает другого влияния на клиническое течение ИЛФ, но часто вызывает осложнения, поэтому настоятельно не рекомендуется использовать ее в лечении таких больных (C).
- Преднизолон (от 0,5 до 10–20 мг в сутки) с азатиоприном (2 мг/кг, максимум — 150 мг в сутки) и NAC (600 мг 3 раза в день) значительно повышает эффективность лечения по сравнению с терапией только преднизолоном и азатиоприном. Однако данный режим подтвержден рекомендациями слабого уровня (C), и требуются дальнейшие исследования в этом направлении.
- Варианты вышеописанного лечения, такие как низкие дозы преднизолона (20 мг или меньше) либо исключение азатиоприна, возможно, лучше переносятся, но абсолютно не имеют доказательной базы. Всем больным при начале специфического лечения следует давать соответствующие рекомендации.
- Начало лечения одинаково целесообразно как в момент постановки диагноза, так и при появлении объективных признаков прогрессирования и при среднетяжелом и тяжелом течении.

### Направление больных с ИЛФ на трансплантацию легких

Нижеизложенное применимо только к пациентам, отвечающим критериям отбора на трансплантацию, за исключением лиц старше 65 лет и / или с серьезными сопутствующими заболеваниями.

- Пациентов направляют в трансплантационный центр, если заболевание находится в тяжелой стадии ( $T_{LCO} < 40\%_{\text{долж.}}$ ) либо прогрессирует (снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  или прогрессирующее снижение ФЖЕЛ  $\geq 15\%$  в течение 6 мес. наблюдения) (C).

### КОП

- КОП обычно отвечает на терапию ГКС, но оптимальные дозы и продолжительность лечения не установлены. Первоначальная доза составляет 0,75–1 мг/кг, снижают ее через 6–12 мес. (C).

- Рецидивы КОП возникают часто, но они редко приводят к неблагоприятному исходу. У больных с рецидивом КОП следует тщательно взвешивать риск и пользу пролонгированной терапии ГКС (D).

### РБИЗЛ и ДИП

- Больные с РБИЗЛ или ДИП должны получать адекватное лечение табачной зависимости (C).

### ГП

- Диагноз ГП устанавливается при высокой вероятности этого заболевания. В трудных случаях необходим комплексный мультидисциплинарный подход (D).
- Наиболее важным и эффективным методом ведения пациентов с ГП является элиминация антигена, вызвавшего заболевание (если таковой определен) (C).
- ГКС могут использоваться в лечении тяжелых и прогрессирующих форм ГП (C).

### ИЗЛ, связанные с ЗСТ

- В целом терапию ГКС для возможного предотвращения прогрессирования легочного фиброза при ИЗЛ, связанных с ЗСТ, начинают при тяжелой форме заболевания (что подтверждается с помощью КТВР или легочных функциональных тестов), при недавнем прогрессировании или небольшой продолжительности системного заболевания (C). У многих пациентов потенциальный эффект терапии ГКС превышает риск.
- При большинстве ЗСТ, кроме системной склеродермии (ССД), начальная терапия ИЗЛ проводится пероральным преднизолоном в дозе 0,5–1 мг/кг с дальнейшим ее снижением до поддерживающей ( $\leq 10$  мг в сутки), часто в сочетании с иммуносупрессорами (обычно пероральным или внутривенным циклофосфамидом или пероральным азатиоприном) (C).
- ИЗЛ, связанные с полимиозитом / дерматомиозитом (ПМ / ДМ), часто требуют раннего начала терапии пероральным преднизолоном (0,75–1 мг/кг) и циклофосфамидом или другими иммуносупрессорами для предотвращения прогрессирования патологии (C).
- При ИЗЛ, связанных с ССД, рекомендуются малые дозы пероральных стероидов (10 мг в сутки) и / или циклофосфамида (перорально или внутривенно) (C). Высоких доз ГКС ( $> 10$  мг преднизолона в сутки) следует по возможности избегать из-за риска почечных осложнений (C).

### Саркоидоз

- В связи с высокой частотой спонтанных ремиссий при асимптоматической I стадии заболевания лечение не показано (B).

- В связи с высокой частотой ремиссий лечение не показано при асимптоматических стадиях II и III с легким нарушением легочной функции и стабильным течением заболевания (D).
- При прогрессировании заболевания, которое проявляется рентгенологически, по исследованию легочной функции, выраженными клиническими проявлениями или внелегочными поражениями, требующими лечения, терапией выбора являются пероральные ГКС (B).
- Преднизолон (или его эквивалент) назначается в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение 4 нед., затем доза снижается до поддерживающей, которая позволяет контролировать симптомы и прогрессирование заболевания и принимается в течение 6–24 мес. (D).
- Для минимизации стероидного остеопороза назначаются бифосфонаты (D).
- Ингаляционные ГКС в качестве первоначальной либо поддерживающей терапии не оказывают существенного эффекта (B). Они могут назначаться для устранения симптомов (кашля) у некоторых больных (D).
- Другие иммуносупрессоры или противовоспалительные препараты применяются при саркоидозе ограниченно, но могут назначаться пациентам, у которых ГКС не контролируют заболевание или вызывают непереносимые побочные эффекты. В настоящее время средством выбора в таких случаях является метотрексат (C).
- В терминальной стадии саркоидоза следует рассмотреть возможность трансплантации легких (D).

## Легочная гипертензия (ЛГ)

### ЛГ при ИЗЛ

- ЛГ следует подозревать у больных ИЗЛ, у которых имеется одышка или нарушение легочной функции (снижение  $T_{LCO}$  или десатурация при физической нагрузке), несоответствующие выраженности легочного поражения (D).
- Пациентам с ИЗЛ, хронической гипоксией ( $< 8$  кПа) и легочным сердцем необходимо назначать длительную кислородотерапию (D).
- Больные с ИЗЛ и ЛГ, утяжеляющей симптоматику и не соответствующей распространенности и тяжести ИЗЛ (систолическое легочное артериальное давление  $> 50$  мм рт. ст.) должны направляться в региональный специализированный центр для обследования и участия в высококачественных клинических исследованиях (D).

### ЛГ, связанная с ЗСТ

- У больных с ССД следует ежегодно исследовать легочную функцию; при снижении  $T_{LCO}$  или  $T_{LCO} < 50\%$  долж. должна быть выполнена трансторакальная эхокардиография (C).
- Больным с артериальной ЛГ, связанной с ЗСТ, должна назначаться длительная терапия варфарином (D).

## ИЗЛ с острой дыхательной недостаточностью (ОДН)

- Ранняя точная и надежная диагностика зависит от широты дифференциально-диагностического спектра, включающего в себя раннее начало ИЗЛ, прогрессирование ИЗЛ, отек легких, злокачественные заболевания, лекарственно-индуцированные поражения легких, инфекции (D).
- Точный диагноз ИЗЛ у больного с пограничной дыхательной недостаточностью (ДН) часто требует проведения БАЛ для исключения инфекции. В этой ситуации лучше всего выполнять процедуру в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) до того, как больному потребуются вентилирования легких, либо при готовности немедленно ее начать (D).
- Решение о проведении трансбронхиальной или хирургической биопсии легкого должно приниматься индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Несмотря на высокий риск осложнений, обе процедуры нередко оправданы, если полученная в результате информация реально повлияет на ведение пациента (D).
- Лечение в ОИТ для больных с ИЛФ и ДН обычно малоэффективно из-за крайне высокой летальности (C).
- При быстром прогрессировании ИЗЛ с ДН терапией выбора являются внутривенные ГКС. Применяется и внутривенный циклофосфамид, который обычно назначается пациентам, не отвечающим на лечение парентеральными ГКС (D).
- В случаях подтвержденного или предполагаемого васкулита рекомендуется внутривенный циклофосфамид (C).

## Эпидемиология

### ИЛФ и КФА

Данные об эпидемиологии ИЛФ весьма ограничены, большинство исследований были проведены до появления новой классификации ATS / ERS, и их результаты необходимо пересматривать. По этой причине авторы данных рекомендаций оставили в этом разделе термин КФА и использовали его наряду с понятием "клинический синдром КФА", которое ранее применялось врачами и в эпидемиологических исследованиях.

Большинство исследований по КФА опиралось на клинические критерии (наличие крепитации в базальных отделах легких, билатеральные интерстициальные затемнения на рентгенограмме органов грудной клетки, отсутствие документированного контакта с асбестом и другими фиброгенами, отсутствие подтвержденного системного васкулита и других причин интерстициальных изменений в легких) [47]. В связи с этим возможно некоторое расхождение в классификации НСИП и КФА в старых эпидемиологических исследованиях в зависимости от относительной частоты НСИП и ИЛФ в общей

популяции. В одном раннем эпидемиологическом исследовании сообщалось, что медиана выживаемости больных с впервые диагностированным клиническим синдромом КФА составляет 3 года, что совпадает с современными данными об ИЛФ. Это дает определенную уверенность, что проблемы, связанные с разными классификациями, не очень велики. Новые эпидемиологические исследования, вероятно, будут учитывать данные КТВР, что еще больше устранил терминологические различия.

Данные о частоте клинического синдрома КФА поступают из разных источников, в т. ч. из популяционных регистров по заболеваниям, компьютерных баз данных врачей общей практики (особенно в Великобритании) и регистрации смертей. В регистре Нью-Мехико [48] частота КФА была самой большой среди всех ИЗЛ (9 на 100 000 человек в год), аналогичные результаты получены из европейских регистров [49, 50]. Данные базы данных врачей общей практики Великобритании [51] свидетельствуют, что частота КФА за 12 мес. составляет 15–18 случаев на 100 000 человек в год, а медиана выживаемости — примерно 3 года после установления диагноза [52, 53], что соответствует рассчитанной частоте — 5 на 100 000 человек в год. Это, в свою очередь, предполагает, что каждый год в Англии и Уэльсе появляется как минимум 2 000 новых случаев КФА, что совпадает с данными регистрации смертей [47, 54]. Согласно информации регистрации смертей, частота КФА в Великобритании и ряде других стран, включая Канаду, Австралию и Новую Зеландию, возрастает [47, 54].

В целом популяционные данные в Великобритании и США свидетельствуют, что медиана возраста при 1-м обращении пациента с клиническим синдромом КФА составляет 70 лет [47, 48, 55], а в возрасте < 50 лет болезнь встречается нечасто. Болеют чаще мужчины (соотношение мужчин и женщин — 1,5–2 : 1) [47, 50, 51, 54–56]. Клинический синдром КФА встречается во всем мире и в большинстве этнических групп [47, 49, 57, 58], но для проведения статистических сравнений между странами данных недостаточно. Медиана выживаемости составляет 3 года в Великобритании [52, 53] и 4 года в Нью-Мехико [59], при этом больные теряют в среднем 7 лет жизни по сравнению с общей популяцией [53]. У больных с клиническим синдромом КФА значительно повышен риск развития рака легкого [60, 61].

### Саркоидоз

При исключении больных с I стадией саркоидоз является 2-м по распространенности ИЗЛ [48]. В Великобритании, по данным врачей общей практики, его частота составляет 3 случая на 100 000 человек в год [51] (с учетом средней продолжительности заболевания 2 года); такие же цифры получены из регистров Нью-Мехико [48] и Японии [62], но они ниже, чем рассчитанная частота в США [63]. Распространенность саркоидоза выше в странах Скандинавии и Афро-Карибского региона, она особенно

велика среди женщин [51, 63–66]. В целом максимальная распространенность приходится на возраст от 20 до 50 лет, 2-й пик — после 60 лет [64]. В большинстве случаев в процесс вовлекаются легкие, примерно у 50 % больных отсутствует поражение других органов. Самой частой внелегочной локализацией являются кожа, печень и глаза [64]. Прогноз заболевания в целом благоприятный, но некоторые пациенты умирают от прогрессирования патологии [67]. Данные из США свидетельствуют, что среди женщин и афро-карибского населения летальность выше [68].

### ГП

Данные о частоте ГП ограничены, но, согласно регистрам заболеваний, он менее распространен, чем клинический синдром КФА или саркоидоз [48, 49, 69]. Было проведено несколько исследований в когортах высокого риска с воздействием специфических антигенов, например среди шведских фермеров, где частота ГП составила 20 на 100 000 человек в год [70]. В Великобритании самым частым вариантом ГП является "легкое птицевода" [71]. ГП чаще встречается у мужчин и в среднем возрасте, хотя неизвестно, отражает ли этот факт предрасположенность или частоту контакта с соответствующим антигеном. Заболевание иногда носит прогрессирующий характер, развитие легочного фиброза ассоциируется с увеличением летальности [72].

### ИЗЛ и ЗСТ

По данным специализированных центров, больные с ЗСТ составляют примерно 20 % от всех пациентов с ранними стадиями клинического синдрома КФА [61, 73]. Позже данные врачей общей практики показали, что ~10 % пациентов с диагнозом КФА имеют явные ЗСТ, среди которых чаще встречается ревматоидный артрит (80 %), склеродермия (14 %) и ПМ / ДМ (4 %) [53]. В исследовании больных с ревматоидным артритом интерстициальные изменения в легких присутствовали при КТВР у 19 % [74], а через 2 года наблюдения у 34 % ухудшилась легочная функция и 14 % умерли [75]. Выживаемость лучше у больных с фиброзирующим альвеолитом на фоне системной склеродермии (ССД), чем у больных с КФА без ЗСТ, даже после коррекции данных по возрасту, полу, длительности одышки, степени ухудшения легочной функции и распространенности патологических изменений при КТВР [76]. Наоборот, в исследовании пациентов с ревматоидным артритом и фиброзирующим альвеолитом, выполненным в общей популяции, летальность была такой же, как и при КФА без ЗСТ [53].

### Анамнез и врачебный осмотр

Памятка для обследования больного с подозрением на ИЗЛ при первом визите в клинику представлены в приложении 1.

## Анамнез

Врачу необходимо получить ответы на 3 основных вопроса:

1. Каково развитие заболевания во времени (хронология)?
2. Есть ли у пациента какие-либо респираторные факторы риска или этиологические факторы?
3. Какова тяжесть симптомов?

### Развитие заболевания (хронология)

Течение заболевания делится на острое (> 3 нед.), эпизодическое и хроническое. Важно проанализировать все имеющиеся в наличии предыдущие рентгенограммы легких, поскольку ранее патология могла проявляться эпизодически и на субклинической стадии обнаруживаться на рентгенограмме еще до возникновения симптомов. Эпизодические, или "летучие", затемнения на рентгенограмме легких ограничивают дифференциальный диагноз ИЗЛ эозинофильной пневмонией, васкулитом / легочными геморрагиями, ГП или КОП.

### Респираторные факторы риска

#### Курение

Немногие из ИЗЛ, а именно РБИЗЛ, ДИП и гистиоцитоз Лангерганса (ГЛ), возникают почти исключительно у курильщиков. Обычно курильщиками являются больные с синдромом Гудпасчера [77]. Курение — самостоятельный фактор риска развития ИЛФ с отношением шансов 1,6–2,9 [47, 56, 78]. Анамнез курения может направить диагностический поиск в сторону хронического бронхита и эмфиземы, но курильщики редко болеют ГП [79] или саркоидозом [80].

#### Профессия

Подробный профессиональный анамнез необходим для выяснения вероятных производственных воздействий, их продолжительности и использования средств защиты органов дыхания.

#### Домашние занятия / факторы окружающей среды / путешествия

Следует искать любые антигены, которые могут вызвать ГП. Путешествия и поездки связаны с вероятностью инфекций, в т. ч. туберкулеза и эозинофильных заболеваний легких, вызванных паразитарными инвазиями.

#### Семейный анамнез

Необходимо выяснить семейный анамнез респираторных заболеваний. Саркоидоз [81–83] и ИЛФ [84], хотя и редко, но могут иметь наследственный характер.

#### ВИЧ

Выявлять ВИЧ особенно важно при остром начале ИЗЛ, которое может быть проявлением оппортунистических инфекций, хотя последние могут возникать и у больных с подтвержденным ИЗЛ на фоне иммуносупрессивной терапии.

## Ревматологические синдромы

ИЗЛ могут быть связаны с фоновыми ревматологическими заболеваниями. В частности, следует обратить внимание на синдром Рейно, утолщение кожи, дисфагию и кислотный рефлюкс, артралгию, высыпания, поражения глаз, "сухой" синдром (сухость глаз и рта), миалгию и слабость проксимальных мышц. Помимо этого, возможны общие симптомы: лихорадка, потливость, недомогание, снижение веса тела.

### Анамнез предшествующих заболеваний

По предшествующим заболеваниям можно предположить конкретное ИЗЛ, например, гематурию (васкулит), астму и ринит (синдром Чарджа–Стросса) или злокачественные заболевания, по поводу которых назначалась лучевая или химиотерапия. Хотя радиационный пневмонит обычно развивается в течение нескольких недель или месяцев после лучевого лечения, легочный фиброз может прогрессировать и появляться спустя несколько месяцев или лет. Предшествующий пневмоторакс позволяет заподозрить кистозное поражение легких, связанное с ГЛ или ЛАМ.

### Лекарственный анамнез

Важно получить подробную информацию обо всех препаратах, которые пациент принимал в прошлом, в т. ч. интермиттирующими курсами. Лекарственный анамнез включает в себя длительность приема, дозировки, поскольку некоторые лекарства обладают кумулятивными токсическими эффектами. Особое внимание следует обращать на безрецептурные и растительные лекарственные препараты. Многие классы лекарств обладают нежелательным воздействием на легкие [85, 86], о них можно узнать на сайте [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com).

### Оценка тяжести заболевания

Оценка тяжести заболевания включает переносимость физических нагрузок как на ровной местности, так и возрастающих нагрузок (например, подъем по ступенькам или в гору). Важно отметить, что именно ограничивает переносимость физических нагрузок у больного: одышка или другие проявления заболевания, такие как боль в суставах, — последние могут маскировать респираторные симптомы, потому что из-за них пациент не получает достаточную нагрузку, при которой могла бы возникнуть одышка.

Выявление специфических симптомов помогает дифференцировать заболевание.

#### Кашель

Кашель, как правило, связан с поражением дыхательных путей, которое более вероятно возникает при заболеваниях с поражением бронхов, например саркоидозе, ГП и КОП. Сухой кашель также часто встречается при ИЛФ, хотя механизм его до конца не ясен. Продуктивный кашель возникает при избыточной секреции в трахеобронхиальном дереве —



например, при сочетании ИЗЛ с хроническим бронхитом или бронхоэктазами.

#### Хрипы

Хрипы также возникают при поражении дыхательных путей и могут быть проявлением синдрома Чарджа–Стросса или эозинофильной пневмонии, сопровождаемыми астмой, либо развиваются при саркоидозе за счет сужения крупных дыхательных путей при стенозе бронхов.

#### Кровохарканье

Кровохарканье может быть проявлением легочного геморрагического синдрома, такого как гранулематоз Вегенера или синдром Гудпасчера. Однако выраженные альвеолярные геморрагии могут не сопровождаться кровохарканьем. Кровохарканье при ИЛФ заставляет заподозрить вероятность развития осложнений, таких как рак легкого, пневмония или тромбоз легочной артерии.

#### Плевральный выпот

Плевральный выпот позволяет заподозрить ЗСТ, особенно ревматоидный артрит и системную красную волчанку, заболевания, связанные с воздействием асбеста, и лекарственно-индуцированные поражения легких.

#### Врачебный осмотр

Дифференцировать различные ИЗЛ можно с помощью всего лишь нескольких клинических признаков. Утолщение концевых фаланг пальцев по типу "барабанных палочек" позволяет заподозрить ИЛФ (49–66 % больных [87], причем чаще это заболевание встречается у мужчин [88, 89]), асбестоз (в 43 % случаев) [90], хронический ГП [91] или ревматоидный артрит с ИЗЛ. Несмотря на то, что ИЗЛ развивается у 40 % больных с ПМ / ДМ, "барабанные палочки" появляются редко [92].

Нежная крепитация по типу скрипа или хруста в базальных отделах легких типична для ИЛФ (> 90 % случаев) [73, 89]. Она часто выслушивается у больных с легочным фиброзом, осложнившим системные васкулиты и асбестоз [93, 94]. Однако подобные хрипы могут выслушиваться и при саркоидозе [93, 95] и ГП [93], хотя и гораздо реже. Высокотональные ("пищащие") хрипы на вдохе наблюдаются при бронхолите, нередко при подостром ГП [1, 96] и возможны при НСИП [14]. Сухие хрипы, характерные для астмы, могут означать наличие синдрома Чарджа–Стросса или эозинофильной пневмонии и также могут быть признаком бронхолита.

Наличие специфических системных признаков может сузить диагностический поиск. Лимфоаденопатия, гепато- и спленомегалия, увеит и кожные высыпания появляются при саркоидозе, но ЗСТ, злокачественные новообразования и ВИЧ-инфекция также могут иметь подобные симптомы.

Гипоксемия достоверно диагностируется при пульсоксиметрии, которая может проводиться в по-

вседневной клинической практике у больных с ИЗЛ. Также важно выявлять клинические признаки легочной гипертензии (ЛГ) и правожелудочковой недостаточности, которые могут косвенно свидетельствовать о гипоксемии при тяжелом легочном фиброзе, например при ИЛФ [87, 97], либо о сопутствующем поражении легочных сосудов, особенно при ССД или легочном васкулите.

#### Резюме

- Подробный анамнез необходим для определения факторов риска как в прошлом, так и в настоящем (D).

### Исследование легочной функции при ИЗЛ

Наиболее частым нарушением вентиляционной функции легких у больных с легочным фиброзом являются рестриктивные нарушения. Это типичные изменения при ИЗЛ. Наличие обструкции дыхательных путей может отражать сопутствующие хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) или астму. Однако при саркоидозе в процесс могут вовлекаться бронхи, и часто выявляется бронхиальная обструкция [98, 99].

Некоторые состояния, например, ГЛ или ЛАМ, сопровождаются разнообразными смешанными нарушениями легочной функции с бронхиальной обструкцией и снижением  $T_{LCO}$ , но с сохранением легочных объемов [100–103]. Легочные объемы могут быть сохранены у курильщиков с ИЛФ за счет сопутствующей эмфиземы, когда ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ остается в норме [35, 36, 104–106]. При ССД изолированное снижение  $T_{LCO}$ , особенно значительное, может свидетельствовать о поражении легочных сосудов. При подостром ГП могут выявляться рестрикция и снижение  $T_{LCO}$  и  $MOC_{25-75}$ , свидетельствующие о поражении мелких дыхательных путей.

Целью исследования легочной функции при всех ИЗЛ является количественная оценка тяжести заболевания, мониторинг его прогрессирования и в идеале выявление показателей, лучше всего прогнозирующих летальность. К сожалению, изучение этих важных аспектов рутинного ведения больных в основном касается только ИЛФ.

#### Исходная легочная функция как показатель тяжести ИЛФ

Недостаток большинства предшествующих исследований заключался в том, что в них участвовали гетерогенные группы больных, имевших, по разным критериям, ИЛФ или КФА. Последняя новая классификация ATS / ERS позволяет точнее определять прогноз заболевания, особенно при ИЛФ и НСИП.

В ранних исследованиях ИЛФ неблагоприятный исход четко ассоциировался с тяжелым нарушением легочной функции. В исследовании с участием 74 больных с подтвержденным ИЛФ *Schwartz et al.*

выявили рост летальности при снижении ФЖЕЛ и  $T_{LCO}$  (в %<sub>долж.</sub>) [107]. Крайне желательно фиксировать пороговые значения показателей легочной функции, принципиально меняющие исход заболевания. *Gay et al.* в своем исследовании применили ROC-анализ для определения пороговых значений легочной функции, позволяющих разделить умерших и выживших больных в течение определенного периода наблюдения [108]. *Mogulkoc et al.* изучали легочную функцию у 110 пациентов с ИЛФ в возрасте 45–65 лет с точки зрения направления их на трансплантацию легких [109]. Показатели  $T_{LCO} < 39$  %<sub>долж.</sub> вместе с балльной оценкой КТВР имели 80%-ную чувствительность и специфичность для прогнозирования смерти в течение 2 лет.

Понятие "поздних стадий" заболевания в дальнейшем оценивалось *Latsi et al.* в исследовании 104 больных с ИЛФ (61 чел.) и фиброзирующей НСИП (43 чел.) [7]. Уровень  $T_{LCO} < 35$  %<sub>долж.</sub> был связан со средней выживаемостью в течение 24 мес. без различий в исходе ИЛФ и НСИП. Наоборот, долговременная выживаемость существенно различалась между этими заболеваниями у больных с меньшим ухудшением легочной функции при первом обращении. Однако несмотря на то, что снижение ФЖЕЛ связано с повышением уровня летальности, конкретное пороговое значение ФЖЕЛ, определяющее смертность, не получено. Таким образом, тяжесть ИЛФ устанавливается на основании  $T_{LCO}$ . Большая продолжительность жизни вероятнее у пациентов с «ограниченным» заболеванием ( $T_{LCO} > 40$  %<sub>долж.</sub>) и у лиц, у которых прогноз может быть определен по динамике легочной функции за короткий период [110].

В надежде на точное прогнозирование течения заболевания были разработаны комбинированные физиологические показатели. Недавно была модифицирована [112] 1-я клинко-рентгено-физиологическая шкала *Watters et al.* [111], но как исходный, так и усовершенствованный варианты включают в себя результаты максимального нагрузочного тестирования и множество нефизиологических параметров, ограничивающих ее применение в повседневной практике. Комбинированный физиологический индекс [106], в котором учтено влияние сопутствующей эмфиземы на легочную функцию, требует только измерения  $T_{LCO}$ , ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, имеют ли комбинированные показатели преимущества перед традиционной оценкой легочной функции в прогнозировании течения ИЛФ.

### Динамическая оценка легочной функции для мониторингирования течения ИЛФ

Хорошо известны различные варианты прогрессирования заболевания. В рекомендациях BTS 1999 г. по ИЗЛ рассматривались разные точки зрения на мониторингирование легочной функции при ИЗЛ и необходимость проспективных исследований в этой области. С тех пор в литературу по этому вопросу сделан значительный вклад.

Изменения ФЖЕЛ при повторных измерениях позволяют наиболее стабильно прогнозировать летальность. Частично это связано с хорошей воспроизводимостью ФЖЕЛ, в результате чего изменения этого показателя всего на 10 % означают истинную динамику заболевания. Напротив, для  $T_{LCO}$  минимальные изменения составляют 15 %, т. к. это менее воспроизводимый показатель [113]. Таким образом, динамика ФЖЕЛ, по-видимому, является более чувствительной к изменению течения болезни, чем динамика  $T_{LCO}$ .

Прогностическая ценность повторных исследований легочной функции впервые оценивалась *Hanson et al.* в исследовании 58 больных, в котором значимым считали 10%-ное изменение ФЖЕЛ и 20%-ное —  $T_{LCO}$  [114]. Летальность пациентов со снижением ФЖЕЛ (24 % от общего числа) была значительно выше, чем среди остальных, и та же разница в исходах заболевания получена для снижения  $T_{LCO}$  (22 %).

Динамика легочной функции и летальность с учетом новой классификации ИИП оценивались в 5 работах [7, 37–40]. *Collard et al.* изучали динамику легочной функции в течение 6 и 12 мес. у 81 больного с ОИП [37]. Изменения общей емкости легких (ОЕЛ), ФЖЕЛ и  $T_{LCO}$  в течение 6 мес. прогнозировали летальность, при этом повторное измерение ФЖЕЛ имело самую высокую точность. *Flaherty et al.* наблюдали 119 больных (80 — с ОИП, 29 — с НСИП) [38]. Снижение ФЖЕЛ в течение 6 мес., выявленное у 32 % пациентов, было самостоятельным фактором риска летального исхода в мультивариантном анализе и по прогностической силе превосходило изменения  $T_{LCO}$ . Эти наблюдения были подтверждены результатами крупного клинического исследования INF- $\gamma$ -1b, в котором 10%-ное снижение ФЖЕЛ было связано с повышением риска летального исхода в 2,4 раза [40].

Динамика  $T_{LCO}$  является альтернативным показателем прогрессирования заболевания. *Latsi et al.* [7] наблюдали более высокую летальность среди больных со снижением  $T_{LCO}$  в течение 6 и 12 мес., независимо от выражения показателей в абсолютных числах или баллах. Однако в связи с худшей воспроизводимостью  $T_{LCO}$ , по сравнению с ФЖЕЛ, повторные измерения этого показателя трудно стандартизовать, а это необходимо для количественного выражения степени ухудшения. В исследовании *Latsi et al.* [7] повторные измерения  $T_{LCO}$  обладали лишь небольшим прогностическим преимуществом перед повторными измерениями ФЖЕЛ, и анализ включал значительное число больных с поздними стадиями болезни. Исследование *Latsi et al.* [7] и другое исследование динамики легочной функции при ИИП *Jegal et al.* [39] проводились в смешанной популяции больных с ИЛФ и НСИП. В обеих работах было показано, что гистологический диагноз не зависел от изменений легочной функции в течение 12 мес.

Для больных с "ограниченным" заболеванием имеет значение повторная оценка состояния через

1 год, что может быть крайне важным с точки зрения "критического" снижения ФЖЕЛ (5–10 %) или  $T_{LCO}$  (10–15 %), отражающего либо погрешности измерения, либо истинное прогрессирование заболевания [7, 38]. Таким образом, данные о прогностической ценности динамики легочной функции в течение 6 мес. не устраняют необходимости регулярной повторной оценки прогноза.

### Исследование легочной функции при саркоидозе

Изменения легочной функции наблюдаются примерно у 1/3 больных с I стадией саркоидоза и у 11–80 % пациентов с II, III и IV стадиями [115–117]. В 11–57 % случаев сообщается об обструктивных нарушениях, которые реже встречаются среди некурящих [98, 99, 118]. Ухудшение легочной функции весьма умеренно коррелирует с данными рентгенографии легких и КТВР [119–123]. Исходные показатели легочной функции в целом не прогнозируют долговременную заболеваемость [124, 125]. По результатам анализа регистра "*United Network for Organ Sharing*"\*, прогноз летальности у 405 больных, из которых 27 % ожидали трансплантации легких [126], определялся повышением давления в легочной артерии, а не традиционными показателями легочной функции. В нескольких исследованиях сообщалось, что при анализе эффективности терапии ГКС показатель ЖЕЛ более чувствителен, чем другие [127–129], и обычно изменения ЖЕЛ носят однонаправленный характер с изменениями  $T_{LCO}$  [130].

Следует отметить недостатки этих исследований. Обычно число больных небольшое, часто наблюдается гетерогенность легочных функциональных нарушений (включая рестрикцию, преобладание бронхиальной обструкции и непропорциональное снижение диффузионной способности), и критерии функционального улучшения при саркоидозе не валидизованы. Сообщения о средних значениях легочной функции в популяции больных саркоидозом часто неприменимы к индивидуальным случаям. Таким образом, в повседневной практике целесообразно измерять ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и  $T_{LCO}$  с особым вниманием к тем показателям, которые в процессе наблюдения снижаются в большей степени.

### Нагрузочное тестирование при ИЗЛ

#### Максимальное нагрузочное тестирование для выявления ИЗЛ

Длительное время считалось, что максимальное нагрузочное тестирование более чувствительно выявляет ИЗЛ и повышение альвеолярно-артериальной разницы по кислороду, чем исследование легочной функции в состоянии покоя [131–133]. Однако формальная оценка диагностической значимости нагрузочного тестирования при ИЗЛ не проводилась. С внедрением КТВР в клиническую практику чувствительность максимального нагрузочного тести-

рования становится менее актуальной, хотя эти методы исследования не сравнивались. В клинической практике нагрузочное тестирование используется очень часто, и при нормальных результатах надежно исключаются клинически значимые ИЗЛ у больных с респираторными симптомами, нормальной легочной функцией и нормальной рентгенограммой легких [134]. Хотя такая роль нагрузочного тестирования представляется логичной при незначительных изменениях на КТВР, алгоритм постановки диагноза, включающий, наряду с КТВР, и нагрузочное тестирование, пока не валидизирован.

#### Максимальное нагрузочное тестирование для оценки тяжести и прогноза ИЗЛ

Роль нагрузочного тестирования в определении стадии заболевания окончательно не ясна из-за отсутствия "золотого стандарта" в оценке тяжести заболевания. В нескольких небольших исследованиях показатели физической толерантности сравнивали с выраженностью гистологических проявлений в биоптатах легочной ткани, но полученные результаты были противоречивыми и неубедительными — вероятно, из-за малого размера биоптатов, недостаточного для оценки тяжести заболевания в целом.

По данным литературы, наибольшее влияние на клиническую практику оказало исследование *Fulmer et al.* [135]. В этой работе результаты максимального нагрузочного тестирования больных с ИИП (изменение напряжения кислорода в артериальной крови (РаО<sub>2</sub>) и альвеолярно-артериальной разницы по кислороду) лучше коррелировали с гистологической картиной, чем показатели легочной функции в состоянии покоя. Однако эти данные не были подтверждены другими гистологическими исследованиями, хотя и нередко служили оправданием для применения нагрузочных тестов в повседневной практике, и не анализировались повторно в современных исследованиях, анализировавших взаимосвязь КТВР и функциональных изменений. Оценка распространенности патологических изменений в легких по КТВР позволяет оценивать тяжесть в общих чертах на основании макроскопических морфологических признаков — преимущество, отсутствующее при исследовании биоптатов. У больных с ИИП [136] и легочным фиброзом при ССД [137] распространенность изменений на КТВР лучше всего коррелирует с  $T_{LCO}$ , в меньшей степени — с данными максимального нагрузочного тестирования и слабо — с легочным объемом. Более того, в других исследованиях уровень  $T_{LCO}$  с высокой вероятностью прогнозирует результат максимального нагрузочного тестирования [138, 139]. На основании этих данных представляется, что максимальное нагрузочное тестирование добавляет мало или совсем не добавляет информации к измерению диффузионной способности легких в повседневной оценке тяжести ИЗЛ.

Роль максимального нагрузочного тестирования в определении прогноза заболевания не установлена.

\* Национальная база данных США по трансплантации органов. — Примеч. пер.

Максимальное нагрузочное тестирование составляет немаловажную часть физиологического компонента первоначальной и усовершенствованной клинико-рентгено-физиологической шкалы [111, 112, 139], однако данные, сравнивающие прогнозирование летальности при ИИП или легочном фиброзе при ЗСТ по максимальному нагрузочному тестированию и исследованиям в покое, весьма скудны. В одной работе клинико-рентгено-физиологическая шкала, в которой максимальное нагрузочное тестирование играло ведущую роль, имела меньшую прогностическую ценность, чем КТВР [108].

Недавно при ИЛФ стали использовать тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ), который сразу показал мощную прогностическую способность в 4 исследованиях по ИЛФ [140–143] и в смешанной когорте больных с ИЛФ и фиброзирующей НСИП [144]. Десатурация до 88 % в исходном 6-МШТ как во время [140], так и в конце его [144] гораздо точнее прогнозировала летальность, чем исследование легочной функции в покое. В недавно выполненном крупном исследовании у больных ИЛФ десатурация  $\leq 88$  % ассоциировалась с медианой выживаемости 3,21 года по сравнению с медианой выживаемости 6,63 года у пациентов без десатурации [140]. Даже внутри подгрупп больных, у которых сохранялась сатурация  $> 88$  %, более выраженная кумулятивная десатурация ассоциировалась с увеличением летальности. Менее определено прогностическое значение исходного пройденного расстояния при ИЛФ; результаты таких работ противоречивы, видимо, из-за различий в протоколах исследований [140, 141, 145], хотя расстояние в 6-МШТ обладает хорошей воспроизводимостью [144]. Комбинация десатурации и пройденного расстояния может стать новым информативным маркером определения тяжести и прогноза заболевания [143]. Шаттл-тест также изучался при ИЛФ, но его связь с исходом заболевания не оценивалась [146].

#### Динамика нагрузочного тестирования при мониторинге прогрессирования ИЗЛ

Связь динамики нагрузочного тестирования и летальности оценивалась всего в 1 исследовании *Flaherty et al.*, которые показали, что значимость повторных 6-МШТ в течение 6 мес. зависит от степени десатурации при исходном тестировании [140]. У тех больных, у которых в исходном исследовании сохранялась сатурация  $> 88$  %, повторные 6-МШТ были информативны, поскольку более выраженная десатурация в них ассоциировалась с увеличением летальности. Относительное снижение ФЖЕЛ  $> 10$  % также служило мощным индикатором повышенной смертности в этой подгруппе, но интересно, что уменьшение пройденного расстояния или снижение  $T_{LCO} > 15$  % имели меньшее значение для прогноза. У пациентов с десатурацией  $\leq 88$  % в исходном 6-МШТ повторные исследования не добавляли информации, и только снижение  $T_{LCO} > 15$  % при отсутствии изменений ФЖЕЛ имело прогностическую ценность в этой подгруппе. Значение этого единственного крупного ретроспективного исследования

состоит в том, что исходный 6-МШТ не только дает прогностическую информацию, но и позволяет выделить подгруппу больных, у которых повторные исследования легочной функции являются лучшим прогностическим фактором в течение 6 мес.

#### Резюме

- Всем пациентам с ИЗЛ при 1-м обращении должны быть проведены спирометрия в покое и исследование диффузионной способности легких, которые необходимы для оценки тяжести заболевания (С).
- При ИЛФ и фиброзирующей НСИП показатель  $T_{LCO}$  при 1-м обращении более надежно определяет исход заболевания, чем другие показатели легочной функции в состоянии покоя. Уровень  $T_{LCO} < 40$  % при фиброзирующей ИИП означает позднюю стадию патологии (В).
- У больных ИЛФ снижение ЖЕЛ  $\geq 10$  % или  $T_{LCO} \geq 15$  % от исходного уровня в первые 6–12 мес. указывает на риск более высокой летальности (В).
- Десатурация в 6-МШТ при 1-м обращении пациента с ИЛФ является более сильным прогностическим показателем, чем легочная функция в покое (С). Однако в повседневной практике для уточнения роли нагрузочного тестирования при установлении стадии заболевания и дальнейшего наблюдения за пациентами как с ИЛФ, так и с другими ИЗЛ требуются дополнительные исследования.
- Результаты максимального нагрузочного тестирования дают немного дополнительной информации к исследованию легочной функции при оценке тяжести ИЗЛ, но их нормальный результат позволяет исключить диффузные заболевания легких (С).

#### Рентгенограмма органов грудной клетки

Рентгенография органов грудной клетки выполняется практически всем больным с предполагаемым или явным ИЗЛ. В целом, чувствительность рентгенографии легких при ИЗЛ трудно оценить, но в одном раннем исследовании показано, что по крайней мере 10 % больных ИЗЛ, подтвержденным при биопсии, имели нормальную рентгенограмму легких [147]. Однако у большинства пациентов с клинически значимым ИЗЛ выявляются рентгенологические изменения. Следующая проблема заключается в ложноположительной интерпретации рентгенограмм [148]. Изменения, позволяющие заподозрить ИЗЛ, нередко встречаются у тучных людей (из-за наложения мягких тканей и / или гиповентиляции легких) и у некоторых пациентов с респираторными заболеваниями и рентгенологической картиной, похожей на интерстициальные изменения (например, нодулярный вариант диффузного панбронхиолита).

Рентгенологические варианты, их локализация и длительность существования, по данным предше-



ствующих рентгенограмм (если таковые имеются), при соответствующих клинических и лабораторных данных могут обеспечить достаточно точный диагноз. Типичными примерами являются саркоидоз с билатеральной лимфаденопатией и узловой эритемой, легочная эозинофилия и пневмокониоз угольщиков. Однако сами по себе рентгенологические изменения при ИЗЛ обычно неспецифичны, и правильный диагноз на основании рентгенологической картины можно поставить только примерно у 1/2 больных ИЗЛ [149, 150].

Несмотря на недостатки рентгенографии органов грудной клетки и малочисленные доказательства в поддержку ее применения, этот метод широко используется для мониторинга. Учитывая ее повсеместную доступность и улучшенную воспроизводимость цифровых рентгенограмм органов грудной клетки [151], рентгенография легких, по всей видимости, будет по-прежнему применяться наряду с исследованием легочной функции для выявления грубой динамики ИЗЛ. Рентгенография легких позволяет диагностировать осложнения ИЗЛ (например, пневмоторакс, обострение ИЗЛ, инфекции, рак легкого, сердечную недостаточность).

## КТВР легких

### Методика и лучевая нагрузка

КТВР создает изображения поперечных срезов легких с пространственным и контрастным разрешением, позволяющим визуализировать структуры легкого размером  $< 1$  мм. Основными модификациями стандартной методики КТ являются использование тонких срезов ( $< 1,5$  мм толщиной) и реконструкция изображения с алгоритмом высокого пространственного разрешения [152]. Стандартный протокол КТВР представляет собой 1–1,5-миллиметровые срезы с 10- или 20-миллиметровыми интервалами между ними; такой режим приводит к 10%-ному снижению эффективной радиационной дозы (при 10-миллиметровых интервалах) по сравнению с обычным непрерывным КТ-сканированием. Стандартный протокол КТВР с 1,5-миллиметровыми срезами и 20-миллиметровыми интервалами создает эффективную радиационную дозу в 0,35 мЗв, что эквивалентно ~7 рентгенограммам органов грудной клетки в передне-задней проекции. В связи с этим для минимизации лучевой нагрузки на пациента дополнительные КТВР-срезы (например, на глубоком выдохе) не должны применяться в рутинном режиме, а выполняться только при необходимости разрешить вопросы, оставшиеся после стандартного КТВР-обследования.

При появлении мультidetекторных компьютерных томографов стало возможным выполнять непрерывное КТВР-сканирование при 1-кратной задержке дыхания, но потенциально это значительно повышает лучевую нагрузку на пациента, поскольку для такого режима требуются несколько сотен срезов

по сравнению с 25–30 изображениями, получаемыми при стандартной КТВР. С диагностической точки зрения, пока отсутствуют доказательства того, что огромное число КТВР-срезов, получаемое в мультidetекторных сканерах последних поколений, дает существенные преимущества по сравнению со стандартной КТВР. Согласно имеющимся сообщениям, реконструкция коронарных сосудов улучшает картину распределения ИЗЛ по зонам [153, 154], но повышение ее эффективности пока не изучено. Потенциальная польза волюметрической КТВР (которая обеспечивает непрерывное изображение без анатомических границ и, следовательно, без проблем в визуализации любого участка) состоит в возможности точного сравнения исходного и последующих изображений. При использовании стандартного протокола КТВР существуют значительные сложности в интерпретации динамики выявленных изменений у больных с ИЗЛ из-за отсутствия или недостаточного количества точно совпадающих участков при сравнении исходного и последующих изображений. Волюметрическая КТВР разрешила эту проблему. Однако при современных 4–16-канальных мультidetекторных томографах получение таких изображений создает существенную лучевую нагрузку на пациента. Последнее поколение мультidetекторных томографов (64-рядные детекторы и более) позволяет получить непрерывное КТВР-изображение при приемлемой радиационной дозе, более сопоставимой с дозой при стандартном протоколе КТВР. При использовании 1 детектора или ограниченном числе срезов в мультidetекторном томографе следует стремиться к получению КТВР-изображений при минимально возможных радиационных дозах [155].

### Чувствительность КТВР

Трудно оценить значение высокой чувствительности КТВР по сравнению с рентгенографией органов грудной клетки для диагностики ИЗЛ, частично из-за того, что различия между этими методами во многом зависят от самого заболевания. В исследованиях отдельных случаев частота ложно-отрицательных результатов рентгенографии органов грудной клетки, по сравнению с положительными результатами КТВР, существенно различается [156]. Тем не менее в обзоре, суммировавшем результаты нескольких таких исследований, установлено, что чувствительность КТВР при ИЗЛ составляет 94 % по сравнению с 80 % для рентгенографии органов грудной клетки [157].

КТВР играет важную роль в подтверждении или исключении диагноза ИЗЛ независимо от того, выявлены ли у пациента с клиническим подозрением на ИЗЛ изменения на рентгенограмме легких или нет, особенно учитывая низкую частоту ложно-положительных результатов при КТВР [158]. Хотя чувствительность КТВР при диагностике ИЗЛ высока, она не достигает 100 %. КТВР не всегда выявляет ранние стадии заболевания с гистологическим подтверждением — например, в некоторых случаях ГП [159] или

ИЛФ [160]. Напротив, все более частое использование КТВР привело к ситуации, когда ограниченные признаки ИЗЛ можно найти у больных с сомнительными клиническими проявлениями. Иногда такие изменения могут быть вариантом нормы [161]. Имеются сообщения, что примерно у  $1/3$  курильщиков в паренхиме легких присутствуют локальные изменения по типу "матового стекла" и центрилобулярных узелков без явных клинических и функциональных проявлений [162, 163]. "Субклинические формы заболевания" наблюдались и у пациентов с ЗСТ. В некоторых случаях эти изменения могут быть несущественными, с точки зрения симптомов и легочной функции, и исчезать со временем, но их истинное значение пока не установлено из-за недостаточного объема информации.

У большинства пациентов с клинически значимыми диффузными легочными заболеваниями имеются изменения на КТВР, но нормальная КТВР-картина в любых случаях не исключает ИЗЛ.

### Патогистологическая специфичность КТВР и различия между исследованиями

Во многих публикациях показано, что в диагностике ИЗЛ у конкретного больного КТВР является гораздо более точным методом, чем рентгенография органов грудной клетки. Первой работой, продемонстрировавшей, что КТВР более часто позволяет исследователю поставить правильный диагноз ИЗЛ, чем рентгенография, было исследование Ванкуверской группы в 1989 г. [149]. Точный диагноз выставлялся в 2 раза чаще при КТ, чем при рентгенографии (49 % по сравнению с 23 %), и в 93 % случаев правильный диагноз предлагался при КТ, по сравнению с 77 % — при рентгенографии. В последние 15 лет по мере накопления опыта и в меньшей степени — благодаря технологическим усовершенствованиям доля точных диагнозов, выставляемых при КТВР, возросла.

Как сообщили *Grenier et al.*, если суммировать современные клинические, рентгенологические и КТВР-данные, то правильный диагноз можно поставить 61–80 % больных ИЗЛ [164]. Однако, согласно нескольким исследованиям применения КТВР, при интерпретации данных необходимо учитывать несколько факторов, которые снижают их ценность в повседневной клинической работе. Так, исследуемая популяция в целом не отражала популяцию больных в обычной практике, где преобладают диффузные заболевания легких, связанные с курением, сердечная недостаточность, диссеминированные злокачественные заболевания и хронические инфекции. Более того, исследователи, участвовавшие в КТВР-диагностике, имели очень высокую квалификацию. Наконец, трудные или малопонятные ситуации (например, НСИП) в опубликованных наблюдениях были представлены мало.

Диагностическая точность КТВР во многом зависит от заболевания. Например, большое разнообразие КТ-типов НСИП [165] затрудняет их диагностику при КТВР. И наоборот, в нескольких исследованиях

показано, что если КТВР-картина типична для ОИП, диагноз поставлен правильно в > 90 % случаев [5, 6, 22, 23], поэтому при типичных клинических и КТ-признаках ИЛФ прямые показания к хирургической биопсии отсутствуют [24]. Некоторые другие ИЗЛ также имеют более или менее патогномоничные черты при КТВР (табл. 1), и если клинические и лабораторные данные совпадают с КТ-диагнозом, исследования БАЛ или биоптатов добавляют мало информации.

У многих больных после клинического и лучевого обследования диагноз остается неясным. При этом КТВР дает полезные сведения о локализации патологических изменений, что может служить ориентиром при последующем проведении БАЛ, ТББЛ или хирургической биопсии легкого.

Совпадение мнений между специалистами по лучевой диагностике заболеваний грудной клетки по гистопатологической диагностике ИЗЛ с помощью КТВР, как было показано, сравнимо с аналогичным соглашением, достигнутым патоморфологами [166]. Совпадение мнений по случаям из региональных клинических больниц было хорошим ( $\kappa = 0,60$ ), по сравнению со случаями, отобранными в специализированном центре ( $\kappa = 0,34$ ). Более низкий показатель отражает необычность клинических случаев, наблюдавшихся в специализированном центре. Весьма вероятно, что причиной расхождения мнений между специалистами примерно в  $1/2$  случаев была НСИП [166]. (Показатель  $\kappa = 1$  означает полное совпадение, а  $\kappa = 0$  — полное расхождение мнений за исключением их случайного совпадения. В целом  $\kappa > 0,7$  означает высокую степень согласия в клинических исследованиях, а  $\kappa < 0,4$  — согласие, недостаточное для того, чтобы быть клинически значимым).

Помимо такой простой роли в выборе вероятного диагноза, КТВР иногда имеет решающее значение в случаях, когда не удается достичь единого мнения. Например, существует множество разнообразных ситуаций, имеющих гистопатологическую картину неспецифической пневмонии (см. раздел по НСИП), и дополнительная информация, полученная при КТВР (например, очаги консолидации или центрилобулярные узелки) в комбинации с клиническими данными с высокой вероятностью может повлиять на окончательный диагноз (мультидисциплинарный консенсус).

### КТ-оценка обратимости заболевания

При ИИП активно изучается способность КТВР прогнозировать обратное развитие заболевания. В этом контексте синдром "матового стекла" при КТВР позволяет определить ответ на терапию и высокую выживаемость, по сравнению с больными, у которых преобладающим КТ-признаком являются ретикулярные изменения [167]. Несмотря на распространенное использование этого принципа, существует несколько важных предостережений. Дилатация дыхательных путей внутри зон "матового стекла" свидетельствует о формировании нежного фиброза,

и в этих случаях "матовое стекло" не будет обратимым явлением [168]. Напротив, ретикулярные изменения и связанные с ними нарушения архитектоники не всегда означают необратимый фиброз [169], при этом следует помнить, что КТ-признаки основного патологического процесса неспецифичны и поэтому неоднозначны. Способность различных КТ-признаков к обратному развитию при ИЗЛ (кроме ИИП) менее определена, хотя сотовая дегенерация при поздних стадиях фиброзирующего заболевания легких любой природы является достоверным признаком необратимого процесса [170]. В настоящее время отсутствуют доказательства в пользу рутинного использования КТВР для мониторинга состояния больных с ИЗЛ. Однако КТВР информативна у больных с внезапным и необъяснимым ухудшением клинического состояния.

## Заключение

КТВР значительно превосходит рентгенографию легких в выявлении и постановке правильного диагноза ИЗЛ и выборе оптимального участка для взятия биопсии у больных, нуждающихся в морфологическом подтверждении диагноза.

Сочетание клинических, лабораторных и КТ-данных позволяет поставить диагноз у большинства больных с ИЗЛ.

Сочетание клинических симптомов и изменений при КТВР, типичных для ИЛФ, устраняет необходимость гистологической верификации диагноза.

Стандартный протокол КТВР оптимален для большинства пациентов с ИЗЛ. Показания к дополнительным методикам или волюметрической КТВР должны быть тщательно обоснованы, учитывая повышенную лучевую нагрузку.

Интерпретация результатов КТВР является задачей специалиста и требует понимания клинических и патоморфологических аспектов ИЗЛ.

## Резюме

- Результаты лучевого обследования больных с ИЗЛ должны регулярно обсуждаться совместно клиницистом респираторной медицины и врачом лучевой диагностики, специализирующимся в торакальной медицине (D).
- У больных, у которых диагноз остается неясным после клинического обследования и рентгенографии органов грудной клетки, следующим исследованием должна быть КТВР (C).
- КТВР эффективна в выявлении ИЗЛ у пациентов с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки (B).
- В определенных клинических ситуациях по изменениям на КТВР можно достаточно точно определить необходимость проведения БАЛ или биопсии легкого для гистологического подтверждения диагноза (B).
- Специалист по лучевой диагностике, участвующий в проведении КТВР и интерпретации ее ре-

зультатов, должен иметь опыт ее выполнения, обеспечивать качество исследования и выбор соответствующей лучевой нагрузки. В каждом отделении должен работать хотя бы один специалист по лучевой диагностике, прошедший обучение по рентгенологии и КТ при заболеваниях органов грудной клетки (D).

- Следует создать экспертный совет специалистов по лучевой диагностике с опытом КТВР (D).

## Анализ крови и другие исследования при первом обращении больного

Первоначальные анализы при подозрении на ИЗЛ включают исследование мочи тест-полоской, полный клинический анализ крови, определение сыровоточных уровней мочевины, электролитов и креатинина, показателей печеночной функции. Другие исследования, в т. ч. аутоантител, СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), кальция сыворотки, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) сыворотки, креатинкиназы, преципитирующих антител, кальция мочи, исследование сердца и туберкулиновый тест, выполняют для клинической оценки больного и дифференциальной диагностики. Все результаты должны интерпретироваться в контексте клинической ситуации и данных лучевой диагностики.

## Исследование аутоантител при подозрении на интерстициальную пневмонию

Раньше считалось, что ~50 % больных с КФА имеют повышенный уровень аутоантител, но включение в эту популяцию других типов интерстициальной пневмонии помимо ОИП затрудняет интерпретацию данных. У пациента с подозрением на интерстициальную пневмонию следует исследовать ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела (ANA) и экстрагируемые антигены (Ro, La, RNP, Scl-70, Jo-1, Sm). При повышенном титре ANA необходимо изучить волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину. Наличие ревматоидного фактора может быть связано с курением, и во многих, хотя не во всех, исследованиях показано, что курение и / или наличие ревматоидного фактора повышает риск развития ИЗЛ у пациентов с ревматоидным артритом [171–176]. При ССД титр ANA, даже будучи повышенным, не связан с наличием заболевания или его тяжестью. Однако профиль аутоантител тесно коррелирует с клиническим фенотипом ССД и может предшествовать развитию новых синдромов [177]. Антипоизомераза (Scl-70) связана с диффузным кожным вариантом ССД и с ИЗЛ, ассоциированными с ССД, а антицентромерные антитела (ACA) ассоциируются с ограниченной кожной формой ССД и с артериальной ЛГ на фоне ССД. Эти антитела обычно взаимоисключающие. Другие ЗСТ также сопровождаются появлением определенных аутоантител и вовлечением легких в патологический процесс. Антитела к гистидил-тРНК-синтетазе (Jo-1) присутствуют в 20–30 %

случаев воспалительной миопатии и в 50–100 % случаев ПМ / ДМ с диффузным поражением легких [178].

### Первоначальные исследования при подозрении на саркоидоз

Необходимыми исследованиями в данной клинической ситуации являются обычная рентгенограмма органов грудной клетки или КТВР и биопсия, обнаруживающая неказеозную гранулему [179]. Остальные исследования назначаются при изменении диагностической концепции либо при высокой клинической вероятности саркоидоза, когда биопсия не является обязательной. В зависимости от местной ситуации наиболее вероятным альтернативным диагнозом может быть туберкулез, при этом необходимо проводить туберкулиновую пробу [180] и посевы любых биопсийных материалов на микобактерии. В активной фазе саркоидоза часто выявляется лимфопения периферической крови, которая, однако, не имеет диагностической ценности [181]. Сывороточный уровень АПФ является информативным исследованием, но имеет низкую чувствительность (60 %) и специфичность и поэтому не входит в диагностический алгоритм [182]. Он не коррелирует с рентгенологической стадией заболевания, хотя может ассоциироваться с распространенностью узлов и консолидации легочной ткани при КТВР [183, 184]. Однако, по общему мнению, сывороточный уровень АПФ не добавляет прогностической ценности к динамике легочной функции и лучевому обследованию при ведении больных саркоидозом [185]. Результаты этого анализа следует оценивать с учетом различных вариаций полиморфизма гена АПФ и соответствующих вариаций уровня АПФ в периферической крови [186, 187]. АПФ в спинномозговой жидкости также не используется для дифференциальной диагностики нейросаркоидоза с другими заболеваниями [188].

Всем больным саркоидозом необходимо исследовать печеночную функцию и уровень кальция в крови и моче, который часто меняется [189], и регистрировать ЭКГ. Наиболее часто при кардиосаркоидозе встречаются неспецифические смещения сегмента ST и блокады проводящей системы сердца [190]. При значительных внелегочных проявлениях саркоидоза (сердечных, печеночных, глазных или неврологических) следует направить пациента к соответствующим специалистам для дообследования.

### Первоначальные исследования при подозрении на ГП

Следует измерить в сыворотке уровень IgG-антител (преципитинов) к выявленным антигенам (если таковые известны). Наличие преципитинов лишь подтверждает факт воздействия и гуморальный ответ не него: соответствующие антитела обнаруживались у 50 % разводчиков голубей и 2–10 % фермеров, не имеющих клинических проявлений какого-либо заболевания [191–193]. Чувствительность положи-

тельного преципитинового теста при некоторых подтвержденных заболеваниях, таких как "легкое фермера" и "легкое голубевода", достаточно высока, особенно в острой и подострой фазах. Однако в целом чувствительность исследования IgG-антител при ГП ограничена случаями, когда антиген известен и может быть определен. Несмотря на то, что следует использовать все возможности для идентификации этиологического антигена, диагноз ГП может выставляться и в случаях, когда антиген нельзя определить [194]. В диагностике ГП можно применять ингаляционные провокационные тесты с предполагаемыми антигенами [195–197], но это исследование проводится только в специализированных центрах, часто с научно-исследовательской целью.

### Резюме

- Во всех случаях подозрения на ИЗЛ первоначальное обследование должно включать в себя анализ мочи тест-полоской, полный клинический анализ крови, сывороточных мочевины, электролитов и креатинина, показателей печеночной функции. Другие исследования определяются выбором врача (D).
- Сывороточный уровень АПФ имеет ограниченное значение в диагностике и не дает дополнительной информации при мониторинговании состояния больных легочным саркоидозом (D).

### БАЛ и ТББЛ

Для подтверждения диагноза можно провести другие исследования, которые позволят разработать более точный план ведения больного. Это особенно важно в ситуациях, в которых польза от лечения неочевидна либо терапия имеет серьезные побочные эффекты. Основными факторами, влияющими на принятие решения о проведении бронхоскопии или хирургической биопсии, являются степень уверенности в клиническом диагнозе, включая результаты КТВР, клинические проявления и возраст пациента, функциональный статус и его желание продолжать обследование после получения информации о риске и пользе от этой процедуры.

### Вопросы безопасности

Бронхоскопия гибким бронхоскопом, БАЛ и ТББЛ являются безопасными процедурами и могут выполняться амбулаторно. Осложнения, меры предосторожности и противопоказания достаточно подробно описаны в клинических рекомендациях [198]. Летальность и серьезные осложнения после бронхоскопии встречаются менее чем в 0,05 % и менее чем в 0,5 % случаев соответственно [199–201]. Безопасность БАЛ не отличается от таковой для бронхоскопии; более высокая частота осложнений связана с выраженной инвазивностью процедуры ТББЛ. Пневмоторакс после ТББЛ может развиваться в 10 %



случаев, но обычно эта цифра составляет 0,7–2 %, и  $\sim 1/2$  этих больных нуждается в дренировании плевральной полости [201–206]. Примерно у 1–4 % больных с ИЗЛ возникают серьезные кровотечения (> 50 мл) после ТББЛ [202, 203, 206, 207]. В многочисленных исследованиях обсуждается риск кровотечений у пациентов с тромбоцитопенией или другими геморрагическими диатезами. Большинство этих исследований ретроспективные, неконтролируемые и проводятся в небольшой когорте. Так, в серии случаев с участием 25 больных с тромбоцитопенией < 60 000 в  $1 \text{ мм}^3$  фатальное кровотечение возникло у 1 человека [208]. Однако информация о том, какой профиль коагулограммы можно считать "безопасным", отсутствует. Крупное проспективное исследование показало, что низкие дозы аспирина не повышают риск кровотечений после ТББЛ [209]. В целом летальность после ТББЛ составляет  $\sim 0,1$  %, и кровотечения являются основной причиной [204]. Флюороскопический скрининг не повышает безопасности исследований или качества диагностики при ИЗЛ [203, 204, 210].

Оптимальная методика БАЛ описана в нескольких клинических рекомендациях [211–213].

### Роль БАЛ и ТББЛ в диагностике ИЗЛ

Диагностическая ценность БАЛ и ТББЛ не оценивалась повторно после того, как КТВР стала рутинным диагностическим методом при ИЗЛ. В целом бронхоскопия показана пациентам, не имеющим противопоказаний для этой процедуры, и при клинических и КТ-признаках, при которых БАЛ и / или ТББЛ имеют диагностическое значение или существенно повышают вероятность наличия предполагаемой патологии. БАЛ и ТББЛ позволяют определить злокачественные заболевания, легочную эозинофилию, инфекции, некоторые редкие ИЗЛ (альвеолярный протеиноз, ГЛ), подострый ГП, саркоидоз и КОП. Решение о выполнении БАЛ, более инвазивной ТББЛ или обеих процедур также основывается на дифференциально-диагностическом спектре и состоянии пациента, а также зависит от возможностей лечебного учреждения и опыта цитологической оценки жидкости БАЛ.

Традиционно БАЛ выполняется из 1 доли — либо из правой средней, либо из одного из базальных сегментов правой нижней доли. На основании результатов исследований, сравнивавших БАЛ из соответствующих долей каждого легкого [214–215], считается, что БАЛ, выполненный в одном легком, отражает состояние легких в целом, однако существуют некоторые противоречия этому доказательству [216]. Наиболее информативен БАЛ, выполненный из более пораженного сегмента, который определяется при КТВР [217]. Аналогичным образом, оптимальная локализация для ТББЛ тоже определяется по КТВР.

Диагностическая ценность комбинации БАЛ и ТББЛ с каждой из этих процедур в отдельности у больных с ИЗЛ не сравнивалась. Более того, в неко-

торых исследованиях предполагается, что иногда при ИЗЛ БАЛ может иметь прогностическое значение. По этой причине целесообразно оценивать потенциальное значение БАЛ и ТББЛ отдельно.

### Диагностическая ценность БАЛ без ТББЛ при ИЗЛ

Диагностическая ценность БАЛ при ИЗЛ вариабельна (но иногда весьма высока); БАЛ остается бесценным исследовательским инструментом, предоставляющим информацию об иммунокомпетентных эффекторных клетках, аккумулирующихся в альвеолах, и их внеклеточных продуктах. В сочетании с клиническими данными и данными КТВР БАЛ может быть достаточным для подтверждения диагноза оппортунистической инфекции [218], злокачественного заболевания [219], острой эозинофильной пневмонии и альвеолярного протеиноза [220]. В реальной практике эта группа заболеваний составляет очень небольшую долю всех ИЗЛ. БАЛ широко изучался при наиболее распространенных ИЗЛ, где его диагностическая роль более ограничена.

При саркоидозе число лимфоцитов БАЛ обычно (но не всегда) повышено [221]. Однако при высокой вероятности других гранулематозов (в первую очередь ГП), этот признак не является надежным. В таких случаях увеличенное соотношение  $CD4 / CD8$  больше свидетельствует в пользу саркоидоза, чем ГП, а последний часто характеризуется низким соотношением  $CD4 / CD8$  [222–225]. Повышение числа нейтрофилов в БАЛ также типично для саркоидоза и в этом контексте коррелирует с более тяжелой по рентгенологическим признакам стадией заболевания, требующей лечения [226–227].

В диагностике ИЛФ роль БАЛ ограничена. Если клинические признаки и данные КТВР типичны для ИЛФ, проведение БАЛ для подтверждения диагноза не требуется. У больных с неопределенными клиническими и КТ-данными, но высокой вероятностью ИЛФ клеточный состав БАЛ мало информативен для верификации диагноза. Для ИЛФ характерно повышение числа нейтрофилов (> 4 %) и эозинофилов (> 2 %), тогда как увеличение только числа лимфоцитов встречается нечасто, и этот результат может повлиять на выбор правильного диагноза. При ИИП воспалительный характер БАЛ может быть индикатором фонового заболевания, но пока недостаточно доказательств для использования БАЛ с целью дифференцирования ИЛФ от других заболеваний, особенно НСИП. Основная трудность при НСИП — ее клиническая гетерогенность — обсуждается во введении. В целом НСИП характеризуется повышением гранулоцитов в БАЛ, часто с одновременным повышением лимфоцитов [16, 228, 229]. Если при КТВР предполагается организуемая пневмония, повышение гранулоцитов и лимфоцитов в БАЛ может служить ценным дифференциально-диагностическим признаком. Однако, если при КТВР больше данных в пользу фиброза с изменениями, похожими на ОИП, по клеточному составу БАЛ нельзя разграничить фиброзирующую НСИП и ОИП [230].

Как и в случае ИИП, ограничена информация о роли БАЛ у больных с ЗСТ и связанными с ними ИЗЛ. В БАЛ можно выявить повышение числа воспалительных клеток при субклиническом поражении легких [94, 231, 232]. "Субклинический" альвеолит у пациентов с ССД означает неблагоприятное течение заболевания [233, 234]. Вероятно, как и в случае ИЛФ, нейтрофильный характер БАЛ, который тесно связан с распространенностью изменений при КТВР и выраженностью функциональных нарушений, просто отражает тяжесть патологии [235]. Число эозинофилов в БАЛ выше при ИЛФ, чем при НСИП, связанной с ССД (менее прогрессирующее заболевание), даже после коррекции по тяжести состояния [236]. В недавно проведенном исследовании эозинофилия БАЛ у больных с ССД и НСИП, подтвержденной при биопсии, была связана с более высокой летальностью независимо от лечения [28]. Из этого можно сделать вывод, что нейтрофилия отражает тяжесть заболевания, в то время как эозинофилия — его прогрессирующий характер. Однако рутинный БАЛ у таких больных не настолько информативен, как повторные исследования КТВР в динамике, и, по крайней мере, с этой точки зрения сегодня недостаточно данных, чтобы рекомендовать использование цитологического исследования БАЛ в повседневной клинической практике для определения необходимости в лечении при интерстициальной пневмонии.

### Диагностическое значение ТББЛ

ТББЛ — ценный метод установления гистологического диагноза при ИЗЛ. Однако размер получаемых фрагментов легочной ткани очень мал, часто возникают артефакты из-за сдавления фрагмента ткани, прибор может не проникнуть через перибронхиальные ткани; все это снижает вероятность постановки гистологического диагноза [237, 238]. Более того, гистологическая классификация ИЗЛ в большинстве случаев требует оценки паттерна заболевания в легких в целом, а не выявления специфических гистологических изменений. Помочь в диагностике могут только те фрагменты, которые содержат пораженную альвеолярную ткань, но и они могут быть диагностически незначимыми. Трансбронхиальные биоптаты, состоящие из нормальной ткани легких или бронхов либо из фиброзной ткани, диагностически неинформативны. Сегодня отсутствуют прямые доказательства, подтверждающие такую практику, но всем больным, которым проведена ТББЛ, целесообразно выполнять БАЛ.

Исследования среди смешанных групп пациентов с разнообразными ИЗЛ показывают, что по ТББЛ можно поставить диагноз в 29–79 % случаев [201, 206, 210, 238, 239]. Максимальная диагностическая ценность достигается при преимущественно центрилобулярном поражении. Это гранулематозные и метастатические заболевания, при которых диагностическая ценность ТББЛ может достигать 65–89 % [205, 206, 240, 241], и в меньшей степени КОП

и ГП, при которых диагностическая ценность обычно ниже [242]. Множественные ТББЛ повышают диагностическую ценность с 60 до 90 % при II стадии саркоидоза [243]; в целом при ТББЛ у больных с ИЗЛ рекомендуется брать 4–6 фрагментов легочной ткани [205, 244].

Биопсия бронха выявляет неказеозные гранулемы у 41–77 % пациентов с саркоидозом [240, 241, 245]. В проспективном когортном исследовании больных с преимущественно I и II стадиями саркоидоза добавление бронхобиопсии к ТББЛ повышало диагностическую ценность на 21 % [246]. Бронхобиопсия будет более информативна, если образцы ткани взяты из визуально измененного участка слизистой оболочки бронха, но даже макроскопически измененная слизистая позволяет получить диагностическую информацию только в 30–35 % случаев [246, 247]. Клиническое значение бронхиальной биопсии при саркоидозе не определено. У таких пациентов часто наблюдается гиперреактивность дыхательных путей, хотя неизвестно, связана ли она с последующим развитием бронхиальной обструкции [248].

Таким образом, ТББЛ не позволяет поставить диагноз ИЛФ или других ИИП, возможно, за исключением КОП [237, 238, 242].

### Резюме

- БАЛ или ТББЛ в случае необходимости должны выполняться до начала терапии (D).
- БАЛ должен выполняться всем больным с подозрением на инфекцию, злокачественные заболевания и в некоторых случаях ИЗЛ. В этих ситуациях он носит диагностический характер (C).
- Диагностический БАЛ не требуется пациентам с клинической картиной и результатами КТВР, типичными для ИЛФ (C).
- У больных, у которых диагноз остается неясным после клинического обследования и КТВР, цитологическое исследование БАЛ может с высокой вероятностью диагностировать ГП или саркоидоз (C).
- Когда диагноз неясен и показано выполнение БАЛ, процедура должна проводиться в региональном центре, имеющем опыт выполнения и анализа БАЛ (D).
- БАЛ должен выполняться всем больным с ТББЛ (D).
- ТББЛ является процедурой выбора при первоначальном обследовании пациентов с подозрением на ИЗЛ, у которых маленькие фрагменты легочной ткани могут дать диагностическую информацию, особенно если в патологический процесс вовлечены бронхи. Участок для ТББЛ выбирается по результатам КТВР (D).
- При ТББЛ следует взять 4–6 фрагментов легочной ткани (D).
- При подозрении на саркоидоз дополнительно к ТББЛ рекомендуется сделать бронхобиопсию, т. к. при этой патологии изменения часто выявляются в стенке бронха. Бронхобиопсия редко вызы-

вает осложнения и повышает диагностическую информативность исследования (С).

- ТББЛ не рекомендуется как первоначальное исследование при подозрении на ИЛФ, она недостаточно информативна при редких заболеваниях легких (кроме альвеолярного протеиноза) (С).

## Хирургическая биопсия легкого при ИЗЛ

Хирургическая биопсия легкого позволяет получить фрагменты легочной ткани гораздо большего размера, чем при ТББЛ, и обычно без сдавления фрагмента ткани. В проспективных и ретроспективных исследованиях хирургическая биопсия легкого позволяла установить патогистологический диагноз в 37–100 % случаев [238, 249–252]. На решение о ее проведении при ИЗЛ влияют 2 условия: 1) риск, связанный с хирургическим вмешательством; 2) сознание того, что гистологическое исследование при ИЗЛ имеет ограниченную информативность и для подтверждения диагноза часто достаточно объединения клинических данных, результатов КТВР и, возможно, БАЛ / ТББЛ.

## Безопасность хирургической биопсии легкого

Общая частота осложнений при хирургической биопсии достигает 7 % с частотой летального исхода < 1 % [251, 252]. Послеоперационный болевой синдром (ранний и поздний) и персистирующая утка воздуха являются самыми частыми осложнениями. В ретроспективном исследовании 88 больных с диффузным поражением легких показано, что хирургическая биопсия не оказывает негативного влияния на легочную функцию через 2–6 мес. после процедуры, по сравнению с 48 пациентами, которым биопсия не проводилась [253]. Недавно опубликовано исследование, в котором 10 из 60 больных с диагнозом ОИП, подтвержденным при хирургической биопсии, умерли в течение 30 дней после вмешательства [254]. Все биопсии выполнялись у пациентов с клиническими и / или КТВР-данными, нетипичными для ИЛФ. По результатам 2 более поздних исследований из разных центров сообщили, что послеоперационная летальность у больных с ОИП не отличалась от таковой при других ИЗЛ [255, 256]. Чтобы выяснить, существует ли группа больных с ИЛФ, имеющих повышенный риск осложнений при хирургической биопсии, требуются дальнейшие исследования.

Одним из критериев клинической пользы биопсии легкого является последующее изменение терапии. В целом в исследованиях, в которых "изменение терапии" было одним из конечных показателей, хирургическая биопсия привела к смене лечения у 18–65 % пациентов [257, 258]. Эта цифра выше у иммунокомпетентных больных по сравнению с иммуносупрессивными [257]. В идеале хирургическая биопсия должна проводиться до начала иммуномодулирующего лечения, в т. ч. приема

ГКС. Однако биопсия позволяет поставить гистологический диагноз и после начала терапии. Из 100 больных, которым была проведена хирургическая биопсия, диагностический результат у 27 пациентов, уже принимавших иммуносупрессивную терапию, был таким же, как и у не получавших лечения [258].

## Сравнение открытой и видеоассистированной биопсии

Хирургическая биопсия может выполняться при традиционной ограниченной торакотомии (открытая биопсия легкого — ОБЛ) либо при VATC. Последний способ с начала 90-х гг. прошлого века становится все более распространенным и сейчас применяется в 40 центрах Великобритании и Ирландии [259]. Как ОБЛ, так и VATC проводятся при общей анестезии.

ОБЛ и VATC при диффузных заболеваниях легких сравнивались в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях. В обоих (общее число больных — 103 человека) не получено различий в длительности операции, осложнениях или диагностической ценности. *Ayed* и *Raghnathan* сообщают о существенном уменьшении длительности пребывания в стационаре и потребности в анальгетиках после VATC [260]. Средний возраст рандомизированных пациентов в этом исследовании составил 38 лет. Напротив, *Miller* не указывает на разницу в послеоперационном болевом синдроме в течение 3 мес. после процедуры и длительности стационарного пребывания [261]. В 3-м рандомизированном исследовании значение VATC и ОБЛ сравнивали у больных с одиночным узловым образованием неясного генеза в легких и получили существенное снижение длительности госпитализации и выраженности боли в баллах при VATC [262]. Это наблюдение подтверждено в систематическом обзоре всех рандомизированных исследований VATC, большинство из которых, однако, относилось к вмешательствам при пневмотораксе либо лобэктомии, а не резекциям небольшого объема, как у больных с ИЗЛ [259].

Ретроспективный и проспективный анализ стоимости VATC, по сравнению с ОБЛ, дал противоречивые результаты, которые трудно интерпретировать из-за различий в анализе и организации медицинской помощи [261, 263–266].

## Выбор участка для биопсии и число биоптатов

Вопрос о выборе наиболее подходящего участка для биопсии при ИЗЛ активно обсуждается. Технически самыми легкими для доступа и наложения скобок считаются язычковые сегменты и средняя доля. Однако было показано, что эти локализации не следует использовать из-за того, что в получаемых из них фрагментах часто обнаруживают неспецифические сосудистые либо фиброзные изменения, которые не встречаются в других отделах легких [148, 251, 267, 268]. Однако несколько последних исследований показали, что биоптаты из язычковых сегментов

и средней доли так же позволяют поставить гистологический диагноз, как и образцы ткани, полученные из других участков легких [269–272].

Взятие множественных (из нескольких участков и из нескольких долей) биоптатов хирургическим путем увеличивает время, стоимость и риск потенциальных осложнений. В то же время легкие у больных с ИИП характеризуются значительной гистологической гетерогенностью как между долями, так и внутри 1 доли [273]. В 2 недавно выполненных ретроспективных обсервационных исследованиях описываются различные гистологические изменения у пациентов с подозрением на ИЛФ, у которых выполняли множественные биопсии [274, 275]. В 36 случаях (21 %) из 171 выявлены разнонаправленные гистологические изменения: в одном фрагменте — ОИП, в другом фрагменте, взятом у того же больного, — НСИП. Оба исследования показали, что у таких пациентов клиническое течение и прогноз были аналогичны течению и прогнозу у больных с одноклеточными гистологическими изменениями, диагностированными ОИП (76 человек), а не с теми, у которых гистологическое исследование однозначно выявило НСИП (59 больных). Таким образом, специфической целью направления больных на биопсию является подтверждение ОИП при подозрении на нее. В этом отношении КТВР дает ценную информацию, которая может использоваться при выборе участка для биопсии. Желательно избегать зон "сосудистой дегенерации" (в них более вероятно обнаружение неспецифического фиброза), а также зон с неизменной легочной тканью. У больных с подозрением на ИИП лучше всего выполнять биопсию из зон с умеренными изменениями либо с относительно нормальной легочной тканью, соседствующей с "сосудистой" дегенерацией.

### Обработка биоптатов легочной ткани

Биоптаты легочной ткани, полученные при хирургической биопсии, должны составлять не менее 4 см в максимальном диаметре (в расправленном состоянии) и толщиной (расстояние от поверхности плевры) 3–5 см. Биоптаты следует обрабатывать с минимальной травматизацией ткани и немедленно транспортировать в лабораторию, чтобы сохранить возможность аккуратно расправить их формалином, который вводят через плевру с помощью шприца и маленькой иглы [276]. В идеале это должен делать обученный специалист в патологоанатомической лаборатории.

У больных с ИЗЛ замороженные срезы информативны только при подозрении на злокачественное заболевание. Можно замораживать небольшие порции нефиксированных образцов для иммунофлуоресцентных тестов, но не в ущерб ткани, требующейся для гистологического исследования. Небольшие фрагменты свежей ткани можно использовать для микробиологических / вирусологических исследований соответственно критериям иммуногистохимических методик, гибридизации *in situ* и полимеразной цеп-

ной реакции для повышения диагностической информативности [277, 278].

### Диагностическая ценность и недостатки гистологического исследования при ИЗЛ

Мультидисциплинарный подход к диагностике ИЗЛ требует включения всех полученных данных в диагностический процесс. Одна из исследовательских групп изучала эффективность такого диагностического подхода и подтвердила, что, чем больше данных суммировано и чем больше приветствуется взаимодействие разных специалистов, тем лучше согласие между ними [6]. Важно учитывать, что мнения клиницистов и специалистов по лучевой диагностике меняются, когда появляется гистологическая информация. Проведено несколько исследований взаимодействия разных специалистов при диагностике ИЗЛ. В работе, выполненной членами Группы патологов Великобритании по ИЗЛ, оценивалась диагностическая точность с использованием классификации ATS / ERS для ИИП [21]. В целом коэффициент совпадения  $\kappa$  для 1-го диагноза составил 0,38 (для 133 биопсий) и повысился до 0,43 для пациентов с множественными биопсиями (83 человека). Взвешенный коэффициент  $\kappa$ , выражающий количественно степень вероятности индивидуальных диагнозов, варьировался от умеренного до хорошего (в среднем 0,58; разброс — 0,40–0,75). Однако в 18 % биопсий точность диагноза была низкой. Более 50 % расхождений во мнениях экспертов были связаны с диагнозом НСИП, в частности с отличиями НСИП от ОИП. Однако следует иметь в виду, что исследование проводилось патологами только на гистологическом материале без учета клинических данных и данных лучевой диагностики. В целом эти результаты подтверждают ценность хирургической биопсии легкого для постановки окончательного диагноза во многих случаях ИИП, когда случай остается неясным после заключений клинициста и специалиста по лучевой диагностике.

Частой и особенно печальной ситуацией становится диагностическая неопределенность, когда после анализа клинических данных, данных КТВР и БАЛ / ТББЛ нельзя точно дифференцировать ОИП и фиброзирующую НСИП с ИЛФ-подобным течением. Эти 2 состояния можно отличить только с помощью хирургической биопсии. Больные с гистологическим подтверждением фиброзирующей НСИП имеют более хороший прогноз, чем пациенты с подтвержденным ИЛФ, но в обоих случаях снижение легочной функции на 10 % в течение 6–12 мес. является мощным показателем неблагоприятного прогноза. Рекомендуемое лечение для ИЛФ и фиброзирующей НСИП с ИЛФ-подобным течением также очень похоже (табл. 3). Таким образом, хирургическая биопсия может сориентировать больного и клинициста в отношении прогноза уже при постановке диагноза, в отличие от ситуаций, когда прогноз определяется только после повторных исследований легочной функции. Учитывая описанные трудности и риск хирургических вмешательств, окончательное решение



о проведении хирургической биопсии легкого в таких случаях должно основываться на полном и открытом обсуждении с пациентом, информированном соответствующим образом. В этом аспекте подход аналогичен тому, что описан для выбора лечения при ИЛФ.

### Когда хирургическая биопсия не показана?

Хирургическая биопсия легкого не требуется при ИЗЛ, если суммирование клинических данных, данных лучевой диагностики и, при необходимости, результатов БАЛ / ТББЛ привело к окончательному диагнозу. При подозрении на ИЛФ высокая клиническая вероятность, наряду с типичной картиной КТВР, устраняет необходимость выполнения хирургической биопсии легкого.

### Резюме

- В случае необходимости хирургической биопсии она должна выполняться до начала лечения (D).
- Точный морфологический диагноз ИЛФ или другой интерстициальной пневмонии может быть поставлен только по результатам хирургической биопсии легкого (C).
- Точный клинический диагноз ИЛФ может быть установлен при наличии типичной картины КТВР и клинических проявлений (C).
- Если хирургическая биопсия выполняется при подозрении на интерстициальную пневмонию, следует взять не менее 2 образцов легочной ткани как минимум из 2 участков, желательно из разных долей легкого (C).
- Множественная мультилобарная биопсия легочной ткани технически выполняется легче при VATC, чем при ОБЛ (D). VATC нередко сопровождается менее выраженным болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде, по сравнению с открытой биопсией легкого (B).
- Выбор точного участка для биопсии рекомендуется делать по результатам КТВР (D). У больных с подозрением на ИИП следует выбирать участки

Таблица 3  
Варианты лечения ИЛФ и НСИП / ИЛФ

Варианты лечения	"Определенный" ИЛФ	"Вероятный" ИЛФ	Фиброзирующая НСИП с ИЛФ-подобным вариантом
	Необходимо: 1) клинические признаки, типичные для ИЛФ; 2) характерная КТВР-картина или ОИП при биопсии и КТВР, типичная для ИЛФ	Необходимо: 1) клинические признаки, типичные для ИЛФ; 2) КТВР-признаки, типичные, но не достаточные для постановки диагноза ИЛФ; 3) отсутствие биопсии легкого	Необходимо: 1) клинические признаки, типичные для ИЛФ; 2) КТВР-признаки, типичные, но не достаточные для постановки диагноза ИЛФ; 3) гистологическая картина фиброзирующей НСИП
Специфическая лекарственная терапия не проводится: ее назначению препятствуют сопутствующие заболевания, побочные эффекты препаратов, желание пациента, легкое течение болезни без признаков прогрессирования и т. д.	Некоторым больным нельзя подобрать адекватную специфическую терапию (D)	Некоторым больным нельзя подобрать адекватную специфическую терапию (D)	Некоторым больным нельзя подобрать адекватную специфическую терапию (D)
Пробная терапия высокими дозами стероидов (например, 0,5–1 мг/кг в течение 3 мес., затем доза снижается). При поддерживающей дозе длительность лечения зависит от объективного ответа (улучшение или отсутствие прогрессирования), определяемого по легочной функции и / или лучевыми методами исследования	Нет – сильная рекомендация (C)	Нет – сильная рекомендация (D)	Нет – сильная рекомендация (D)
Преднизолон и азатиоприн соответственно рекомендациям ATS / ERS (преднизолон 0,5 мг/кг в сутки со снижением дозы через 3 мес. до 0,125 мг/кг в сутки и азатиоприн 2–3 мг/кг в сутки, максимум – 150 мг в сутки)	Не рекомендуется без NAC до получения новых доказательств		
Преднизолон и азатиоприн соответственно рекомендациям ATS / ERS + NAC 600 мг 3 раза в день <sup>a</sup>	Да – слабая рекомендация (C)	Да – слабая рекомендация (D)	Да – слабая рекомендация (D)
Интерферон-γ-1b	Рекомендации отсутствуют до получения новых доказательств		
Пирфенидон	Рекомендации отсутствуют до получения новых доказательств		
Бозентан	Рекомендации отсутствуют до получения новых доказательств		
Другие варианты лечения	Недостаточно данных для выработки доказательных рекомендаций по другим лечебным режимам, помимо описанных выше. Комбинации или монотерапия лекарственными препаратами, включающими низкие дозы преднизолона (≤ 20 мг в сутки), и / или азатиоприна, и / или NAC, могут лучше переноситься, но не имеют доказательной базы		
Когда начинать лекарственную терапию, если принято решение о необходимости лечения?	Отсутствуют данные, на основании которых можно выработать доказательные рекомендации по началу лечения. Предполагается, что лечение должно начинаться при постановке диагноза или получении объективных доказательств прогрессирования заболевания или при среднетяжелом / тяжелом течении (D)		

Примечание: <sup>a</sup> – в Великобритании сегодня не лицензирован для этих показаний.

с умеренными изменениями, а при подозрении на ОИП — участки сравнительно нормальной легочной ткани, расположенные рядом с участками "сотовой" дегенерации (D).

## Организация медицинской помощи при ИЗЛ

Ведущая роль в мультидисциплинарном диагностическом подходе при ИЗЛ описана в общих разделах данного документа. Создание региональных клиник, специализированных центров и национальных регионов по ИЗЛ подробно обсуждалось во введении.

Очевидно, что в настоящее время не практикуется направление всех больных с ИЗЛ в специализированные лечебные учреждения. Более того, комитет считает, что крайне желательно вовлекать в диагностический и лечебный процесс местных врачей, даже если пациент затем будет направлен в специализированную клинику. Врачи на местах нередко нуждаются в помощи в решении экстренных проблем, т. к. не имеют достаточной информации о пациенте и не умеют определить сложность конкретного случая. Истинную эффективность подобной модели медицинской помощи нужно оценивать в исследованиях, но на промежуточном этапе рекомендуется, чтобы больные с ИЗЛ направлялись в специализированные клиники, если:

- имеются явные трудности в постановке диагноза, в т. ч. в решении вопроса о проведении хирургической биопсии;
- существуют сложности в определении тактики ведения больного (что нередко сопутствует диагностической неопределенности);
- необходимо решать вопрос о трансплантации легких или включении больного в исследование новых методов лечения;
- традиционная терапия не всегда доступна в местных условиях (например, требуется внутривенное введение циклофосамида, но местная структура не может это обеспечить);
- у местных врачей недостаточно опыта в ведении больных с ИЗЛ;
- есть необходимость в решении экспертных вопросов.

После первоначального обследования в специализированной клинике принимается индивидуальное для каждого пациента решение о необходимости дальнейшего наблюдения и частоте посещений клиники. Во многих случаях бывает достаточно 1-кратного обследования с последующим наблюдением в местных медицинских учреждениях и повторными консультациями в клинике по необходимости. Часто принимается решение о периодических осмотрах (например, ежегодно). Реже, в сложных случаях, требуется более частое наблюдение в клинике, особенно когда диагноз неясен и может меняться в зависимости от ответа на терапию. Таким образом, периодичность наблюдений на местном и специализированном уровнях следует тщательно обсуждать, не упуская из вида важность участия местных врачей в этом процессе.

## Общая стратегия ведения больных с ИЗЛ

Многие вопросы ведения одинаковы для широкого спектра ИЗЛ. К ним относятся предоставление больному информации о его заболевании и советы по отказу от курения. Другие аспекты ведения ИЗЛ, такие как облегчение одышки и кашля, лечение осложнений ИЗЛ, например, пневмоторакса, использование оптимальной поддерживающей помощи, также относятся ко многим ИЗЛ, но для большинства врачей эти вопросы чаще возникают в контексте ИЛФ и поэтому подробно обсуждаются в разделе по ведению ИЛФ. Наконец, ЛГ также развивается при многих ИЗЛ, но часто не диагностируется.

## Обсуждение диагноза с больным

Пациенты нуждаются в адекватной, но ясной и точной информации о своем диагнозе, вариантах лечения и прогнозе. Сегодня огромный объем информации об ИЛФ, саркоидозе и других ИЗЛ имеется в интернете и легко доступен больному и его родственникам, но лишь небольшая доля этой информации имеет удовлетворительное качество и может пойти на пользу большинству пациентов. Таким образом, обязанностью врача и специально обученной медсестры является обеспечение больного как устной, так и печатной информацией.

## Отказ от курения

Всем пациентам с ИЗЛ следует рекомендовать прекращение курения. Риск развития рака легкого у них в 10 раз выше независимо от употребления табака [60, 279]. А при курении этот риск еще более возрастает, поэтому у пациентов с ИЛФ, выкуривающих 20 сигарет в день, риск развития рака легкого в 200 раз выше, чем у некурящих и не болеющих ИЛФ. Таким образом, курильщики с ИЛФ должны в первую очередь получать медицинскую помощь по лечению табачной зависимости. Подробно ее методы описаны в рекомендациях BTS по отказу от курения [280], но в целом каждый курящий больной с ИЛФ должен регулярно получать рекомендации по прекращению курения, консультации специалиста в этой области и никотинозаместительную терапию либо бупропион. В литературе имеются сообщения о том, что у курящих пациентов с ИЛФ более благоприятный прогноз, чем у некурящих [107, 112]. Это можно объяснить тем, что сопутствующая ХОБЛ способствует более ранней диагностике ИЛФ [105], и эти публикации не должны рассматриваться как повод для отказа от борьбы с табакокурением.

Существуют данные, свидетельствующие, что курение снижает риск развития саркоидоза или ГП [64, 281–287]. Однако неясно, снижается ли этот риск за счет курения или за счет других социально-экономических и / или экологических факторов, имеющих отношение к курению. В одном исследовании высказывается мысль, что курение может привести к более неблагоприятному исходу ГП [288], поэтому,

учитывая хорошо известное нежелательное влияние курения на здоровье в целом, все больные с ИЗЛ должны получать рекомендации прекратить курение.

## Легочная реабилитация

Рандомизированные контролируемые исследования по легочной реабилитации при ИЗЛ отсутствуют. Опубликовано несколько обсервационных исследований, которые показали улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни через 6–8 нед. легочной реабилитации у больных ИЗЛ [289, 290]. Доказана роль легочной реабилитации при ХОБЛ, и, опираясь на значительный объем доказательств, легочную реабилитацию ассоциируют с уменьшением одышки, улучшением качества жизни, связанного со здоровьем, и более редкими госпитализациями [291]. Ухудшение общего состояния, инвалидизирующая одышка, снижение качества жизни, потеря веса, утомляемость и социальная изоляция часто присутствуют у пациентов с ХОБЛ и ИЗЛ. Для выяснения оптимальных форм легочной реабилитации требуются дальнейшие исследования, но сейчас рекомендуется придерживаться тех же принципов, что и при ХОБЛ.

## Резюме

- Все больные с ИЗЛ должны иметь возможность лечиться в мультидисциплинарном коллективе врачей в региональном центре с опытом лечения ИЗЛ (С).
- При трудностях в диагностике и / или ведении больной должен направляться в региональную клинику для ИЗЛ, но предпочтительна модель дифференцированной специализированной медицинской помощи (D).
- Больным с ИЗЛ, продолжающим курить, врач должен дать советы по отказу от курения с записью в истории болезни (амбулаторной карте). Им следует предоставлять помощь специалиста и никотинозаместительную терапию либо лечение бупропионом (В).
- Пациенты с ИЗЛ должны иметь возможность участвовать в местных легочных реабилитационных программах (С).

## Приложение 1. Памятка по 1-му обследованию больного с подозрением на ИЗЛ

Дополнительно к обычному сбору респираторного анамнеза и врачебному осмотру понадобятся следующие сведения:

- анамнез кислотного рефлюкса, симптомы, подозрительные в отношении ЗСТ, в т. ч. синдрома Рейно;
- подробный профессиональный анамнез;
- контакт с птицами и другими потенциальными антигенами;
- прием лекарств в настоящем и прошлом.

Обследование большинства (или почти всех) больных с подозрением на ИЗЛ должно включать в себя:

- полный клинический анализ крови и мочи; определение уровня электролитов крови, кальция, СОЭ, СРБ, ревматоидного фактора, ANA; легочные функциональные тесты;
- определение сатурации кислорода в покое;
- анализ мочи;
- КТВР;
- спирометрию, измерение легочных объемов и легочной диффузии;
- ЭКГ.

Дополнительные исследования у отдельных пациентов:

- при подозрении на саркоидоз — АПФ сыворотки крови;
- при подозрении на ГП — преципитирующие (IgG) антитела к предполагаемым антигенам;
- при подозрении на васкулит — антитела к цитоплазме нейтрофилов.

## Литература

1. *Cushley M.J., Davison A.G., du Bois R.M. et al.* The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999; 54: S1–S30.
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. *Katzenstein A.L., Fiorelli R.F.* Nonspecific interstitial pneumonia / fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994; 18: 136–147.
4. *Nicholson A.G., Colby T.V., du Bois R.M. 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.
5. *Flaherty K.R., Thwaite E.L., Kazerooni E.A. et al.* Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58: 143–148.
6. *Flaherty K.R., King T.E. Jr., Raghu G. et al.* Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 904–910.
7. *Latsi P.I., du Bois R.M., Nicholson A.G. et al.* Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 531–537.
8. *Azuma A., Nukiwa T., Tsuboi E. et al.* Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1040–1047.
9. *Demedts M., Behr J., Buhl R. et al.* High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2229–2242.
10. *Raghu G., Brown K.K., Bradford W.Z. et al.* A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 125–133.
11. *Harbour R., Miller J.* A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *Br. Med. J.* 2001; 323: 334–336.
12. *Guyatt G., Vist G., Falck-Ytter Y. et al.* An emerging consensus on grading recommendations? *ACP J. Club* 2006; 144: A8–A9.

13. Bjoraker J.A., Ryu J.H., Edwin M.K. et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 199–203.
14. Cottin V., Donsbeck A.V., Revel D. et al. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1286–1293.
15. Daniil Z.D., Gilchrist F.C., Nicholson A.G. 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.
16. Nagai S., Kitaichi M., Itoh H. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia / fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1010–1019.
17. Schwartz D.A., Van Fossen D.S., Davis C.S. et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 444–449.
18. Travis W.D., Matsui K., Moss J. et al. 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.
19. 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: 646–664.
20. Wells A.U., Hansell D.M., Nicholson A.G. What is this thing called CFA? *Thorax* 2007; 62: 3–4.
21. Nicholson A.G., Addis B.J., Bharucha H. et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax* 2004; 59: 500–505.
22. Hunninghake G.W., Zimmerman M.B., Schwartz D.A. et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 193–196.
23. Raghu G., Mageto Y.N., Lockhart D. et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest* 1999; 116: 1168–1174.
24. Wells A.U. Histopathologic diagnosis in diffuse lung disease: an ailing gold standard. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 828–829.
25. Wells A.U., Nicholson A.G., Hansell D.M. Challenges in pulmonary fibrosis 4: Smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax* 2007; 62: 904–910.
26. Vourlekis J.S., Schwarz M.I., Cool C.D. et al. Nonspecific interstitial pneumonitis as the sole histologic expression of hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Med.* 2002; 112: 490–493.
27. Churg A., Muller N.L., Flint J. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30: 201–208.
28. Bouros D., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1581–1586.
29. Yoshinouchi T., Ohtsuki Y., Fujita J. et al. Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement of rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2005; 26: 121–125.
30. Selman M., Pardo A., Barrera L. et al. Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 188–198.
31. Yang I.V., Burch L.H., Steele M.P. et al. Gene expression profiling of familial and sporadic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 45–54.
32. MacDonald S.L., Rubens M.B., Hansell D.M. et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001; 221: 600–605.
33. Kim T.S., Lee K.S., Chung M.P. et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *Am. J. Roentgenol.* 1998; 171: 1645–1650.
34. Park J.S., Lee K.S., Kim J.S. et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology* 1995; 195: 645–648.
35. 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: 365–369.
36. Doherty M.J., Pearson M.G., O'Grady E.A. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax* 1997; 52: 998–1002.
37. Collard H.R., King T.E. Jr., Bartelson B.B. et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 538–542.
38. Flaherty K.R., Mumford J.A., Murray S. et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 543–548.
39. Jegal Y., Kim D.S., Shim T.S. et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 639–644.
40. King T.E. Jr., Safrin S., Starko K.M. et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 127: 171–177.
41. King T.E. Jr. Interferon gamma-1b for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 974–975.
42. Kubo H., Nakayama K., Yanai M. et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475–1482.
43. Hunninghake G.W. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2285–2287.
44. Wells A.U. Antioxidant therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: hope is kindled. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 664–666.
45. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 136–151.
46. Lok S.S. Interstitial lung disease clinics for the management of idiopathic pulmonary fibrosis: a potential advantage to patients. *Greater Manchester Lung Fibrosis Consortium. J. Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 884–890.
47. Hubbard R., Johnston I., Coultas D.B. et al. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax* 1996; 51: 711–716.
48. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C. et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 967–972.
49. Thomeer M.J., Costabe U., Rizzato G. et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur. Respir. J. Suppl* 2001; 32: 114s–118s.



50. von Plessen C., Grinde O., Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir. Med.* 2003; 97: 428–435.
51. Hansell A., Hollowell J., Nichols T. et al. Use of the General Practice Research Database (GPRD) for respiratory epidemiology: a comparison with the 4th Morbidity Survey in General Practice (MSGP4). *Thorax* 1999; 54: 413–419.
52. Hubbard R., Johnston I., Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. *Chest* 1998; 113: 396–400.
53. Hubbard R., Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 676–679.
54. Johnston I., Britton J., Kinnear W. et al. Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *Br. Med. J.* 1990; 301: 1017–1021.
55. Baumgartner K.B., Samet J.M., Coultas D.B. et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Collaborating Centers. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 152: 307–315.
56. Iwai K., Mori T., Yamada N. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 670–675.
57. Palwatichai A., Tiyanon W., Chaoprasong C. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis, clinical features in Thai patients. *J. Med. Assoc. Thai* 2000; 83: 1248–1252.
58. Smith C., Feldman C., Levy H. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis. A study of an indigenous African population. *Respiration* 1990; 57: 364–371.
59. Mapel D.W., Hunt W.C., Utton R. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: survival in population based and hospital based cohorts. *Thorax* 1998; 53: 469–476.
60. Hubbard R., Venn A., Lewis S. et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 5–8.
61. Turner-Warwick M., Lebowitz M., Burrows B. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980; 35: 496–499.
62. Pietinalho A., Hiraga Y., Hosoda Y. et al. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. *Sarcoidosis* 1995; 12: 61–67.
63. Rybicki B.A., Major M., Popovich J. Jr. et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 234–241.
64. Baughman R.P., Teirstein A.S., Judson M.A. et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1885–1889.
65. Byg K.E., Milman N., Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 46–52.
66. Kajdasz D.K., Judson M.A., Mohr L.C. Jr. et al. Geographic variation in sarcoidosis in South Carolina: its relation to socioeconomic status and health care indicators. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 150: 271–278.
67. Reich J.M. Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. *Chest* 2002; 121: 32–39.
68. Gideon N.M., Mannino D.M. Sarcoidosis mortality in the United States 1979–1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am. J. Med.* 1996; 100: 423–427.
69. Xaubet A., Ancochea J., Morell F. et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21: 64–70.
70. Bourke S.J., Dalphin J.C., Boyd G. et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 81–92s.
71. Hendrick D.J., Faux J.A., Marshall R. Budgerigar-fancier's lung: the commonest variety of allergic alveolitis in Britain. *Br. Med. J.* 1978; 2: 81–84.
72. Vourlekis J.S., Schwarz M.I., Cherniack R.M. et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Med.* 2004; 116: 662–668.
73. Tukiainen P., Taskinen E., Holsti P. et al. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983; 38: 349–355.
74. Dawson J.K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 2001; 56: 622–627.
75. Dawson J.K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 517–521.
76. Wells A.U., Cullinan P., Hansell D.M. 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: 1583–1590.
77. Donaghy M., Rees A.J. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983; 2: 1390–1393.
78. Baumgartner K.B., Samet J.M., Stidley C.A. et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 242–248.
79. Kusaka H., Homma Y., Ogasawara H. et al. Five-year follow-up of Micropolyspora faeni antibody in smoking and nonsmoking farmers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 695–699.
80. Valeyre D., Soler P., Clerici C. et al. Smoking and pulmonary sarcoidosis: effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease. *Thorax* 1988; 43: 516–524.
81. Brennan N.J., Crean P., Long J.P. et al. High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population. *Thorax* 1984; 39: 14–18.
82. McGrath D.S., Daniil Z., Foley P. et al. Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 751–754.
83. Schurmann M., Lympay P.A., Reichel P. et al. Familial sarcoidosis is linked to the major histocompatibility complex region. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 861–864.
84. Barzo P. Familial idiopathic fibrosing alveolitis. *Eur. J. Respir. Dis.* 1985; 66: 350–352.
85. Cooper J.A. Jr., White D.A., Matthay R.A. Drug-induced pulmonary disease. Part 2: Noncytotoxic drugs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 488–505.
86. Cooper J.A. Jr., White D.A., Matthay R.A. Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 321–340.
87. Johnston I.D., Prescott R.J., Chalmers J.C. et al. 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.
88. Kanematsu T., Kitaichi M., Nishimura K. et al. Clubbing of the fingers and smoothmuscle proliferation in fibrotic changes in the lung in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1994; 105: 339–342.

89. Turner-Warwick M., Burrows B., Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980; 35: 171–180.
90. Coutts I.I., Gilson J.C., Kerr I.H. et al. Significance of finger clubbing in asbestosis. *Thorax* 1987; 42: 117–119.
91. Sansores R., Salas J., Chapela R. et al. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1849–1851.
92. Grathwohl K.W., Thompson J.W., Riordan K.K. et al. Digital clubbing associated with polymyositis and interstitial lung disease. *Chest* 1995; 108: 1751–1752.
93. Epler G.R., Carrington C.B., Gaensler E.A. Crackles (rales) in the interstitial pulmonary diseases. *Chest* 1978; 73: 333–339.
94. Harrison N.K., Glanville A.R., Strickland B. et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and 99mTc-DTPA clearance. *Respir. Med.* 1989; 83: 403–414.
95. Baughman R.P., Shipley R.T., Loudon R.G. et al. Crackles in interstitial lung disease. Comparison of sarcoidosis and fibrosing alveolitis. *Chest* 1991; 100: 96–101.
96. Earis J.E., Marsh K., Pearson M.G. et al. The inspiratory “squawk” in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibroses. *Thorax* 1982; 37: 923–926.
97. Panos R.J., Mortenson R.L., Niccoli S.A. et al. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am. J. Med.* 1990; 88: 396–404.
98. Sharma O.P., Johnson R. Airway obstruction in sarcoidosis. A study of 123 nonsmoking black American patients with sarcoidosis. *Chest* 1988; 94: 343–346.
99. Harrison B.D., Shaylor J.M., Stokes T.C. et al. Airflow limitation in sarcoidosis—a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir. Med.* 1991; 85: 59–64.
100. Crausman R.S., Jennings C.A., Tuder R.M. et al. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 426–435.
101. Delobbe A., Durieu J., Duhamel A. et al. Determinants of survival in pulmonary Langerhans’ cell granulomatosis (histiocytosis X). Groupe d’Etude en Pathologie Interstitielle de la Societe de Pathologie Thoracique du Nord. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2002–2006.
102. Kitaichi M., Nishimura K., Itoh H. et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 527–533.
103. Taylor J.R., Ryu J., Colby T.V. et al. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1254–1260.
104. Hanley M.E., King T.E. Jr., Schwarz M.I. et al. The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 1102–1106.
105. Schwartz D.A., Merchant R.K., Helmers R.A. et al. The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 504–506.
106. Wells A.U., Desai S.R., Rubens M.B. 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: 962–969.
107. Schwartz D.A., Helmers R.A., Galvin J.R. et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 450–454.
108. Gay S.E., Kazerooni E.A., Toews G.B. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1063–1072.
109. Mogulkoc N., Brutsche M.H., Bishop P.W. et al. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 103–108.
110. Egan J.J., Martinez F.J., Wells A.U. et al. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005; 60: 270–273.
111. Watters L.C., King T.E., Schwarz M.I. et al. 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.
112. King T.E. Jr., Toose J.A., Schwarz M.I. et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1171–1181.
113. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–68.
114. Hanson D., Winterbauer R.H., Kirtland S.H. et al. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995; 108: 305–310.
115. Neville E., Walker A.N., James D.G. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Quart. J. Med.* 1983; 52: 525–533.
116. Sharma O.P. Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1598–1600.
117. Lynch J.P. III, Kazerooni E.A., Gay S.E. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 1997; 18: 755–785.
118. Gibson G.J., Prescott R.J., Muers M.F. et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238–247.
119. Lin Y.H., Haslam P.L., Turner-Warwick M. Chronic pulmonary sarcoidosis: relationship between lung lavage cell counts, chest radiograph, and results of standard lung function tests. *Thorax* 1985; 40: 501–507.
120. Muller N.L., Mawson J.B., Mathieson J.R. et al. Sarcoidosis: correlation of extent of disease at CT with clinical, functional, and radiographic findings. *Radiology* 1989; 171: 613–618.
121. Muers M.F., Middleton W.G., Gibson G.J. et al. A simple radiographic scoring method for monitoring pulmonary sarcoidosis: relations between radiographic scores, dyspnoea grade and respiratory function in the British Thoracic Society Study of Long-Term Corticosteroid Treatment. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1997; 14: 46–56.
122. Hansell D.M., Milne D.G., Wilsher M.L. et al. Pulmonary sarcoidosis: morphologic associations of airflow obstruction at thin-section CT. *Radiology* 1998; 209: 697–704.
123. Drent M., De V.J., Lelters M. et al. Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT. *Eur. Radiol.* 2003; 13: 2462–2471.
124. Alhamad E.H., Lynch J.P. III, Martinez F.J. Pulmonary function tests in interstitial lung disease: what role do they have? *Clin. Chest Med.* 2001; 22: 715–750, ix.
125. Lieberman J., Schleissner L.A., Nosal A. et al. Clinical correlations of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) in sarcoidosis. A longitudinal study of serum ACE, 67gallium scans, chest roentgenograms, and pulmonary function. *Chest* 1983; 84: 522–528.
126. Shorr A.F., Davies D.B., Nathan S.D. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2003; 124: 922–928.

127. Goldstein D.S., Williams M.H. Rate of improvement of pulmonary function in sarcoidosis during treatment with corticosteroids. *Thorax* 1986; 41: 473–474.
128. Johns C.J., Schonfeld S.A., Scott P.P. et al. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy. Outcome and complications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1986; 465: 702–712.
129. Odum C.M., Fitzgerald M.X. Evidence that steroids alter the natural history of previously untreated progressive pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1986; 3: 40–46.
130. Judson M.A., Baughman R.P., Thompson B.W. et al. Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 204–211.
131. Keogh B.A., Crystal R.G. Clinical significance of pulmonary function tests. Pulmonary function testing in interstitial pulmonary disease. What does it tell us? *Chest* 1980; 78: 856–865.
132. Keogh B.A., Lakatos E., Price D. et al. Importance of the lower respiratory tract in oxygen transfer. Exercise testing in patients with interstitial and destructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: S76–S80.
133. Miller A., Brown L.K., Sloane M.F. et al. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest* 1995; 107: 323–329.
134. Marciniuk D.D., Gallagher C.G. Clinical exercise testing in interstitial lung disease. *Clin. Chest Med.* 1994; 15: 287–303.
135. Fulmer J.D., Roberts W.C., von Gal E.R. et al. Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1979; 63: 665–676.
136. Wells A.U., King A.D., Rubens M.B. et al. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1367–1375.
137. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthr. and Rheum.* 1997; 40: 1229–1236.
138. Agusti C., Xaubet A., Agusti A.G. et al. Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 643–50.
139. Risk C., Epler G.R., Gaensler E.A. Exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest* 1984; 85: 69–74.
140. Flaherty K.R., Andrei A.C., Murray S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 803–809.
141. Hallstrand T.S., Boitano L.J., Johnson W.C. et al. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 96–103.
142. Lama V.N., Flaherty K.R., Toews G.B. et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1084–1090.
143. Lettieri C.J., Nathan S.D., Browning R.F. et al. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2006; 100: 1734–1741.
144. Eaton T., Young P., Milne D. et al. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1150–1157.
145. Kawut S.M., O'Shea M.K., Bartels M.N. et al. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir. Med.* 2005; 99: 1431–1439.
146. Moloney E.D., Clayton N., Mukherjee D.K. et al. The shuttle walk exercise test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2003; 97: 682–687.
147. Epler G.R., McLoud T.C., Gaensler E.A. et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 934–939.
148. Gaensler E.A., Carrington C.B. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1980; 30: 411–426.
149. Mathieson J.R., Mayo J.R., Staples C.A. et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989; 171: 111–116.
150. McLoud T.C., Carrington C.B., Gaensler E.A. Diffuse infiltrative lung disease: a new scheme for description. *Radiology* 1983; 149: 353–363.
151. Schaefer-Prokop C., Uffmann M., Eisenhuber E. et al. Digital radiography of the chest: detector techniques and performance parameters. *J. Thorac. Imag.* 2003; 18: 124–137.
152. Mayo J.R., Webb W.R., Gould R. et al. High-resolution CT of the lungs: an optimal approach. *Radiology* 1987; 163: 507–510.
153. Johkoh T., Muller N.L., Nakamura H. Multidetector spiral high-resolution computed tomography of the lungs: distribution of findings on coronal image reconstructions. *J. Thorac. Imag.* 2002; 17: 291–305.
154. Remy-Jardin M., Campistron P., Amara A. et al. Usefulness of coronal reformations in the diagnostic evaluation of infiltrative lung disease. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2003; 27: 266–273.
155. Mayo J.R., Aldrich J., Muller N.L. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2003; 228: 15–21.
156. Muller N.L., Kullnig P., Miller R.R. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients. *Am. J. Roentgenol.* 1989; 152: 1179–1182.
157. Padley S.P., Adler B., Muller N.L. High-resolution computed tomography of the chest: current indications. *J. Thorac. Imag.* 1993; 8: 189–199.
158. Padley S.P., Hansell D.M., Flower C.D. et al. Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin. Radiol.* 1991; 44: 222–226.
159. Lynch D.A., Rose C.S., Way D. et al. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *A.J.R. Am. J. Roentgenol.* 1992; 159: 469–472.
160. Orens J.B., Kazerooni E.A., Martinez F.J. et al. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study. *Chest* 1995; 108: 109–115.
161. Dalal P.U., Hansell D.M. High-resolution computed tomography of the lungs: the borderlands of normality. *Eur. Radiol.* 2006; 16: 771–780.
162. Remy-Jardin M., Remy J., Boulenguez C. et al. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 1993; 186: 107–115.



163. Remy-Jardin M., Edme J.L., Boulenguez C. et al. Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 2002; 222: 261–270.
164. Grenier P., Chevret S., Beigelman C. et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis. *Radiology* 1994; 191: 383–390.
165. Hartman T.E., Swensen S.J., Hansell D.M. et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology* 2000; 217: 701–705.
166. Aziz Z.A., Wells A.U., Hansell D.M. et al. HRCT diagnosis of diffuse parenchymal lung disease: inter-observer variation. *Thorax* 2004; 59: 506–511.
167. Wells A.U., Rubens M.B., du Bois R.M. et al. Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern. *Am. J. Roentgenol.* 1993; 161: 1159–1165.
168. Remy-Jardin M., Giraud F., Remy J. et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993; 189: 693–698.
169. Sheehan R.E., Wells A.U., Milne D.G. et al. Nitrofurantoin-induced lung disease: two cases demonstrating resolution of apparently irreversible CT abnormalities. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000; 24: 259–261.
170. Muller N.L., Miller R.R., Webb W.R. et al. Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1986; 160: 585–588.
171. Dawson J.K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 517–521.
172. Harrison B.J. Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2002; 14: 93–97.
173. Klareskog L., Stolt P., Lundberg K. et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthr. and Rheum.* 2006; 54: 38–46.
174. McDonagh J., Greaves M., Wright A.R. et al. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br. J. Rheumatol.* 1994; 33: 118–122.
175. Saag K.G., Kolluri S., Koehnke R.K. et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthr. and Rheum.* 1996; 39: 1711–1719.
176. Stolt P., Bengtsson C., Nordmark B. et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 835–841.
177. Hesselstrand R., Scheja A., Shen G.Q. et al. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 534–540.
178. Douglas W.W., Tazelaar H.D., Hartman T.E. et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1182–1185.
179. Costabel U., Hunninghake G.W. ATS / ERS / WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 735–737.
180. Gupta D., Chetty M., Kumar N. et al. Anergy to tuberculin in sarcoidosis is not influenced by high prevalence of tuberculin sensitivity in the population. *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 40–45.
181. Morell F., Levy G., Orriols R. et al. Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. *Chest* 2002; 121: 1239–1244.
182. Newman L.S., Rose C.S., Maier L.A. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1224–1234.
183. Leung A.N., Brauner M.W., Caillat-Vigneron N. et al. Sarcoidosis activity: correlation of HRCT findings with those of <sup>67</sup>Ga scanning, bronchoalveolar lavage, and serum angiotensin-converting enzyme assay. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1998; 22: 229–234.
184. Shorr A.F., Torrington K.G., Parker J.M. Serum angiotensin converting enzyme does not correlate with radiographic stage at initial diagnosis of sarcoidosis. *Respir. Med.* 1997; 91: 399–401.
185. Takada K., Ina Y., Noda M. et al. The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. *J. Clin. Epidemiol.* 1993; 46: 359–366.
186. Marshall B.G., Shaw R.J. Association between angiotensin II receptor gene polymorphism and serum angiotensin converting enzyme (SACE) activity in patients with sarcoidosis. *Thorax* 1998; 53: 439–440.
187. Stokes G.S., Monaghan J.C., Schrader A.P. et al. Influence of angiotensin converting enzyme (ACE) genotype on interpretation of diagnostic tests for serum ACE activity. *Aust. N. Z. J. Med.* 1999; 29: 315–318.
188. Tahmouh A.J., Amir M.S., Connor W.W. et al. CSF-ACE activity in probable CNS neurosarcoidosis. *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19: 191–197.
189. Sharma O.P. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6: 442–447.
190. Larsen F., Pehrsson S.K., Hammar N. et al. ECG-abnormalities in Japanese and Swedish patients with sarcoidosis. A comparison. *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2001; 18: 284–288.
191. Burrell R., Rylander R. A critical review of the role of precipitins in hypersensitivity pneumonitis. *Eur. J. Respir. Dis.* 1981; 62: 332–343.
192. Marcer G., Simioni L., Saia B. et al. Study of immunological parameters in farmer's lung. *Clin. Allergy* 1983; 13: 443–449.
193. Husman K., Vohlonen I., Terho E.O. et al. Precipitins against microbes in mouldy hay in the sera of farmers with farmer's lung or chronic bronchitis and of healthy farmers. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1987; 152: 122–127.
194. Fink J.N., Ortega H.G., Reynolds H.Y. et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 792–798.
195. Ohtani Y., Kojima K., Sumi Y. et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 2000; 118: 1382–1389.
196. Ramirez-Venegas A., Sansores R.H., Perez-Padilla R. et al. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon Breeder's disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 862–869.
197. Yoshida K., Ando M., Sakata T. et al. Environmental mycological studies on the causative agent of summer-type hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 81: 475–483.
198. British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56 (suppl. 1): i1–i21.



199. Credle W.F. Jr., Smiddy J.F., Elliott R.C. Complications of fiberoptic bronchoscopy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 109: 67–72.
200. Pue C.A., Pacht E.R. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995; 107: 430–432.
201. Zavala D.C. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: techniques and results of biopsy in 600 patients. *Chest* 1975; 68: 12–19.
202. Herf S.M., Suratt P.M., Arora N.S. Deaths and complications associated with transbronchial lung biopsy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 115: 708–711.
203. Andersen H.A. Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases. Results in 939 patients. *Chest* 1978; 73: 734–736.
204. Simpson F.G., Arnold A.G., Purvis A. et al. Postal survey of bronchoscopic practice by physicians in the United Kingdom. *Thorax* 1986; 41: 311–317.
205. Descombes E., Gardiol D., Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 324–329.
206. Mitchell D.M., Emerson C.J., Collins J.V. et al. Transbronchial lung biopsy with the fibreoptic bronchoscope: analysis of results in 433 patients. *Br. J. Dis. Chest* 1981; 75: 258–262.
207. Zavala D.C. Pulmonary hemorrhage in fiberoptic transbronchial biopsy. *Chest* 1976; 70: 584–588.
208. Papin T.A., Lynch III J.P., Weg J.G. Transbronchial biopsy in the thrombocytopenic patient. *Chest* 1985; 88: 549–552.
209. Herth F.J., Becker H.D., Ernst A. Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy. *Chest* 2002; 122: 1461–1464.
210. Haponik E.F., Summer W.R., Terry P.B. et al. Clinical decision making with transbronchial lung biopsies. The value of nonspecific histologic examination. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125: 524–529.
211. Haslam P.L., Baughman R.P. Report of ERS Task Force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 245–248.
212. Anon. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (VBAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 561–285.
213. Anon. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: S169–S202.
214. Garcia J.G., Wolven R.G., Garcia P.L. et al. Assessment of interlobar variation of bronchoalveolar lavage cellular differentials in interstitial lung diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 444–449.
215. Peterson M.W., Nugent K.M., Jolles H. et al. Uniformity of bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 79–84.
216. Frigieri L., Mormile F., Grille N. et al. Bilateral bronchoalveolar lavage in progressive systemic sclerosis: interlobar variability, lymphocyte subpopulations and functional correlations. *Respiration* 1991; 58: 132–140.
217. Agusti C., Xaubet A., Luburich P. et al. Computed tomography-guided bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 841–845.
218. Baughman R.P. Use of bronchoscopy in the diagnosis of infection in the immunocompromised host. *Thorax* 1994; 49: 3–7.
219. Betsuyaku T., Munakata M., Yamaguchi E. et al. Establishing diagnosis of pulmonary malignant lymphoma by gene rearrangement analysis of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 526–529.
220. Martin R.J., Coalson J.J., Rogers R.M. et al. Pulmonary alveolar proteinosis: the diagnosis by segmental lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121: 819–825.
221. Winterbauer R.H., Lammert J., Selland M. et al. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; 104: 352–361.
222. Kantrow S.P., Meyer K.C., Kidd P. et al. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2716–2721.
223. Costabel U., Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7: 255–261.
224. Drent M., van Nierop M.A., Gerritsen F.A. et al. A computer program using BALF analysis results as a diagnostic tool in interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 736–741.
225. Drent M., Grutters J.C., Mulder P.G. et al. Is the different T helper cell activity in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis also reflected by the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile? *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1997; 14: 31–38.
226. Drent M., Jacobs J.A., De V.J. et al. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1338–1344.
227. Ziegenhagen M.W., Rothe M.E., Schlaak M. et al. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 407–413.
228. Park C.S., Chung S.W., Ki S.Y. et al. Increased levels of interleukin-6 are associated with lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluids of idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1162–1168.
229. Veeraraghavan S., Latsi P.I., Wells A.U. et al. BAL findings in idiopathic non-specific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 239–244.
230. Drent M., du Bois R.M., Poletti V. Recent advances in the diagnosis and management of nonspecific interstitial pneumonia. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9: 411–417.
231. Gabbay E., Tarala R., Will R. et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 528–535.
232. Wallaert B., Hatron P.Y., Grosbois J.M. et al. Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. Relationship between alveolitis and subsequent changes in lung function. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 574–580.
233. Silver R.M., Miller K.S., Kinsella M.B. et al. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am. J. Med.* 1990; 88: 470–476.
234. White B., Moore W.C., Wigley F.M. et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 947–954.
235. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 462–468.
236. Wells A.U., Hansell D.M., Haslam P.L. et al. Bronchoalveolar lavage cellularity: lone cryptogenic fibrosing alveolitis compared with the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1474–1482.

237. Fechner R.E., Greenberg S.D., Wilson R.K. *et al.* Evaluation of transbronchial biopsy of the lung. *Am. J. Clin. Pathol.* 1977; 68: 17–20.
238. Wall C.P., Gaensler E.A., Carrington C.B. *et al.* Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123: 280–285.
239. Poletti V., Patelli M., Ferracini R. *et al.* Transbronchial lung biopsy in infiltrative lung disease. The importance of the pathologic approach. *Sarcoidosis* 1988; 5: 43–50.
240. Mitchell D.M., Mitchell D.N., Collins J.V. *et al.* Transbronchial lung biopsy through fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sarcoidosis. *Br. Med. J.* 1980; 280: 679–681.
241. Puar H.S., Young Jr. R.C., Armstrong E.M. Bronchial and transbronchial lung biopsy without fluoroscopy in sarcoidosis. *Chest* 1985; 87: 303–306.
242. Glaspole I.N., Wells A.U., du Bois R.M. Lung biopsy in diffuse parenchymal lung disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2001; 56: 225–232.
243. Gilman M.J., Wang K.P. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis. An approach to determine the optimal number of biopsies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 721–724.
244. Curley F.J., Johal J.S., Burke M.E. *et al.* Transbronchial lung biopsy: can specimen quality be predicted at the time of biopsy? *Chest* 1998; 113: 1037–1041.
245. Bjermer L., Thunell M., Rosenhall L. *et al.* Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir. Med.* 1991; 85: 229–234.
246. Shorr A.F., Torrington K.G., Hnatiuk O.W. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest* 2001; 120: 109–114.
247. Armstrong J.R., Radke J.R., Kvale P.A. *et al.* Endoscopic findings in sarcoidosis. Characteristics and correlations with radiographic staging and bronchial mucosal biopsy yield. *Ann. Otol. St. Louis.* 1981; 90: 339–343.
248. Shorr A.F., Torrington K.G., Hnatiuk O.W. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest* 2001; 120: 881–886.
249. Neuhaus S.J., Matar K.S. The efficacy of open lung biopsy. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1997; 67: 181–184.
250. Qureshi R.A., Soorae A.A. Efficacy of thoracoscopic lung biopsy in interstitial lung diseases: comparison with open lung biopsy. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2003; 13: 600–603.
251. Ray J.F. III, Lawton B.R., Myers W.O. *et al.* Open pulmonary biopsy. Nineteen-year experience with 416 consecutive operations. *Chest* 1976; 69: 43–47.
252. Shah S.S., Tsang V., Goldstraw P. Open lung biopsy: a safe, reliable and accurate method for diagnosis in diffuse lung disease. *Respiration* 1992; 59: 243–246.
253. Daniil Z., Gilchrist F.C., Marciniak S.J. *et al.* The effect of lung biopsy on lung function in diffuse lung disease. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 67–73.
254. Utz J.P., Ryu J.H., Douglas W.W. *et al.* High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 175–179.
255. Carrillo G., Estrada A., Pedroza J. *et al.* Preoperative risk factors associated with mortality in lung biopsy patients with interstitial lung disease. *J. Invest. Surg.* 2005; 18: 39–45.
256. Lettieri C.J., Veerappan G.R., Helman D.L. *et al.* Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 1600–1605.
257. Kramer M.R., Berkman N., Mintz B. *et al.* The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients with diffuse lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65: 198–202.
258. Qureshi R.A., Ahmed T.A., Grayson A.D. *et al.* Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21: 621–626.
259. Sedrakyan A., van der M.J., Lewsey J. *et al.* Variation in use of video assisted thoracic surgery in the United Kingdom. *Br. Med. J.* 2004; 329: 1011–1012.
260. Ayed A.K., Raghunathan R. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *J. Roy. Coll. Surg. Edinb.* 2000; 45: 159–163.
261. Miller J.D., Urschel J.D., Cox G. *et al.* A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 1647–1650.
262. Santambrogio L., Nosotti M., Bellaviti N. *et al.* Videothoracoscopy versus thoracotomy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59: 868–870.
263. Carnochan F.M., Walker W.S., Cameron E.W. Efficacy of video assisted thoracoscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax* 1994; 49: 361–363.
264. Hazelrigg S.R., Nunchuck S.K., Landreneau R.J. *et al.* Cost analysis for thoracoscopy: thoracoscopic wedge resection. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 56: 633–635.
265. Molin L.J., Steinberg J.B., Lanza L.A. VATS increases costs in patients undergoing lung biopsy for interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 58: 1595–1698.
266. Sugi K., Kaneda Y., Nawata K. *et al.* Cost analysis for thoracoscopy: thoracoscopic wedge resection and lobectomy. *Surg. Today* 1998; 28: 41–45.
267. Kramer M.R., Berkman N., Mintz B. *et al.* The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients with diffuse lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65: 198–202.
268. Newman S.L., Michel R.P., Wang N.S. Lingular lung biopsy: is it representative? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 1084–1086.
269. Chechani V., Landreneau R.J., Shaikh S.S. Open lung biopsy for diffuse infiltrative lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54: 296–300.
270. Miller R.R., Nelems B., Muller N.L. *et al.* Lingular and right middle lobe biopsy in the assessment of diffuse lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1987; 44: 269–273.
271. Temes R.T., Joste N.E., Allen N.L. *et al.* The lingula is an appropriate site for lung biopsy. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 1016–1018.
272. Wetstein L. Sensitivity and specificity of lingular segmental biopsies of the lung. *Chest* 1986; 90: 383–386.
273. Katzenstein A.L., Zisman D.A., Litzky L.A. *et al.* Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 1567–1577.
274. Flaherty K.R., Travis W.D., Colby T.V. *et al.* Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1722–1727.
275. Monaghan H., Wells A.U., Colby T.V. *et al.* Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004; 125: 522–526.

276. Yung R.C., Weinacker A.B., Steiger D.J. et al. Upper and middle lobe bronchoalveolar lavage to diagnose *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1563–1566.
277. Taylor I.K., Coker R.J., Clarke J. et al. Pulmonary complications of HIV disease: 10 year retrospective evaluation of yields from bronchoalveolar lavage, 1983–1993. *Thorax* 1995; 50: 1240–1245.
278. Unger E.R., Budgeon L.R., Myerson D. et al. Viral diagnosis by in situ hybridization. Description of a rapid simplified colorimetric method. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986; 10: 1–8.
279. Turner-Warwick M., Lebowitz M., Burrows B. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980; 35: 496–499.
280. West R., McNeill A., Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority. *Thorax* 2000; 55: 987–999.
281. Arima K., Ando M., Ito K. et al. Effect of cigarette smoking on prevalence of summer-type hypersensitivity pneumonitis caused by *Trichosporon cutaneum*. *Arch. Environ./Hlth* 1992; 47: 274–278.
282. Baldwin C.I., Todd A., Bourke S. et al. Pigeon fanciers' lung: effects of smoking on serum and salivary antibody responses to pigeon antigens. *Clin. Exp. Immunol.* 1998; 113: 166–172.
283. Dalphin J.C., Debieuvre D., Pernet D. et al. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers. *Br. J. Industr. Med.* 1993; 50: 941–944.
284. Depierre A., Dalphin J.C., Pernet D. et al. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. *Thorax* 1988; 43: 429–435.
285. Douglas J.G., Middleton W.G., Gaddie J. et al. Sarcoidosis: a disorder commoner in non-smokers? *Thorax* 1986; 41: 787–791.
286. Harf R.A., Etchevenaux C., Gleize J. et al. Reduced prevalence of smokers in sarcoidosis. Results of a case-control study. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1986; 465: 625–631.
287. McSharry C., Banham S.W., Boyd G. Effect of cigarette smoking on the antibody response to inhaled antigens and the prevalence of extrinsic allergic alveolitis among pigeon breeders. *Clin. Allergy* 1985; 15: 487–494.
288. Ohtsuka Y., Munakata M., Tanimura K. et al. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome. *Intern. Med.* 1995; 34: 966–971.
289. Jastrzebski D., Gumola A., Gawlik R. et al. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 57 (suppl. 4): 139–148.
290. Naji N.A., Connor M.C., Donnelly S.C. et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2006; 26: 237–243.
291. Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W. et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP / AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 4S–42S.
292. De Vries J., Kessels B.L., Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 954–961.
293. Crockett A.J., Cranston J.M., Antic N. Domiciliary oxygen for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001: CD002883.
294. Clark M., Cooper B., Singh S. et al. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2001; 56: 482–486.
295. Polosa R., Simidchiev A., Walters E.H. Nebulised morphine for severe interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002: CD002872.
296. Doherty M.J., Mister R., Pearson M.G. et al. Capsaicin induced cough in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2000; 55: 1028–1032.
297. Hope-Gill B.D., Hildrup S., Davies C. et al. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 995–1002.
298. Hansen-Flaschen J. Advanced lung disease. Palliation and terminal care. *Clin. Chest Med.* 1997; 18: 645–655.
299. Tobin R.W., Pope C.E., Pellegrini C.A. et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1804–1808.
300. Raghu G., Freudenberger T.D., Yang S. et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 136–142.
301. Raghu G., Yang S.T., Spada C. et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129: 794–800.
302. Franquet T., Gimenez A., Torrubia S. et al. Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in IPF. *Eur. Radiol.* 2000; 10: 108–113.
303. Kumar P., Goldstraw P., Yamada K. et al. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 1321–1327.
304. Raghu G., Nyberg F., Morgan G. The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 91 (suppl. 2): S3–S10.
305. Carrington C.B., Gaensler E.A., Coutu R.E. et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 801–809.
306. Scadding J.G. Chronic diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Br. Med. J.* 1960; 1: 443–450.
307. Mapel D.W., Samet J.M., Coultas D.B. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present, and future. *Chest* 1996; 110: 1058–1067.
308. Millar A. Anti-cytokine therapy in fibrosing alveolitis: where are we now? *Respir. Res.* 2000; 1: 3–5.
309. Nagai S., Kitaichi M., Hamada K. et al. Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF. *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 209–214.
310. Douglas W.W., Ryu J.H., Schroeder D.R. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1172–1178.
311. Magro C.M., Allen J., Pope-Harman A. et al. The role of microvascular injury in the evolution of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2003; 119: 556–567.
312. Lynch J.P. III, White E., Flaherty K. Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7: 298–308.
313. Richeldi L., Davies H.R., Ferrara G. et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003: CD002880.
314. Winterbauer R.H., Hammar S.P., Hallman K.O. et al. Diffuse interstitial pneumonitis. Clinicopathologic correlations in 20 patients treated with prednisone / azathioprine. *Am. J. Med.* 1978; 65: 661–672.



315. Raghu G., DePaso W.J., Cain K. 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: 291–296.
316. Cantin A.M., Hubbard R.C., Crystal R.G. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 370–372.
317. Behr J., Maier K., Degenkolb B. et al. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1897–1901.
318. Clark J.G., Dedon T.F., Wayner E.A. et al. Effects of interferon-gamma on expression of cell surface receptors for collagen and deposition of newly synthesized collagen by cultured human lung fibroblasts. *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 1505–1511.
319. Narayanan A.S., Whitley J., Souza A. et al. Effect of gamma-interferon on collagen synthesis by normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Chest* 1992; 101: 1326–1331.
320. Ulloa L., Doody J., Massague J. Inhibition of transforming growth factor-beta / SMAD signalling by the interferon-gamma / STAT pathway. *Nature* 1999; 397: 710–713.
321. Okada T., Sugie I., Aisaka K. Effects of gamma-interferon on collagen and histamine content in bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Lymphokine Cytokine Res.* 1993; 12: 87–91.
322. Ziesche R., Hofbauer E., Wittmann K. et al. 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: 1264–1269.
323. Kalra S., Utz J.P., Ryu J.H. Interferon gamma-1b therapy for advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 1082–1087.
324. Antoniou K.M., Nicholson A.G., Dimadi M. et al. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 496–504.
325. Ziesche R., Hofbauer E., Wittmann K. et al. 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: 1264–1269.
326. Bajwa E.K., Ayas N.T., Schulzer M. et al. Interferon-gamma1b therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a metaanalysis. *Chest* 2005; 128: 203–206.
327. Honore I., Nunes H., Groussard O. et al. Acute respiratory failure after interferongamma therapy of end-stage pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 953–957.
328. Johnson M.A., Kwan S., Snell N.J. et al. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989; 44: 280–288.
329. Zisman D.A., Lynch J.P. III, Toews G.B. et al. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids. *Chest* 2000; 117: 1619–1626.
330. Collard H.R., Ryu J.H., Douglas W.W. et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004; 125: 2169–2174.
331. Baughman R.P., Lower E.E. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1992; 102: 1090–1094.
332. Dayton C.S., Schwartz D.A., Helmers R.A. et al. Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy. Implications for further studies. *Chest* 1993; 103: 69–73.
333. Kolb M., Kirschner J., Riedel W. et al. Cyclophosphamide pulse therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1409–1414.
334. Lynch J.P. III, McCune W.J. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 395–420.
335. Iyer S.N., Gurujeyalakshmi G., Giri S.N. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 291: 367–373.
336. Iyer S.N., Wild J.S., Schiedt M.J. et al. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. *J. Lab. Clin. Med.* 1995; 125: 779–785.
337. Gahl W.A., Brantly M., Troendle J. et al. Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. *Mol. Genet. Metab.* 2002; 76: 234–242.
338. Raghu G., Johnson W.C., Lockhart D. et al. 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: 1061–1069.
339. Nagai S., Hamada K., Shigematsu M. et al. Open-label compassionate use one year treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2002; 41: 1118–1123.
340. Carpagnano G.E., Kharitonov S.A., Wells A.U. et al. Increased vitronectin and endothelin-1 in the breath condensate of patients with fibrosing lung disease. *Respiration* 2003; 70: 154–160.
341. Giaid A., Michel R.P., Stewart D.J. et al. Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1993; 341: 1550–1554.
342. Hoher B., Schwarz A., Fagan K.A. et al. Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000; 23: 19–26.
343. Mutsaers S.E., Marshall R.P., Goldsack N.R. et al. Effect of endothelin receptor antagonists (BQ-485, Ro 47-0203) on collagen deposition during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1998; 11: 221–225.
344. Park S.H., Saleh D., Giaid A. et al. Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 600–608.
345. Shahar I., Fireman E., Topilsky M. et al. Effect of endothelin-1 on alpha-smooth muscle actin expression and on alveolar fibroblasts proliferation in interstitial lung diseases. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 759–775.
346. Miyazaki Y., Araki K., Vesin C. et al. Expression of a tumor necrosis factor-alpha transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis. A mouse model of progressive pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 250–259.
347. Piguet P.F., Vesin C. Treatment by human recombinant soluble TNF receptor of pulmonary fibrosis induced by bleomycin or silica in mice. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 515–518.



348. Thrall R.S., Vogel S.N., Evans R. et al. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the spontaneous development of pulmonary fibrosis in viable motheaten mutant mice. *Am. J. Pathol.* 1997; 151: 1303–1310.
349. Freeburn R.W., Armstrong L., Millar A.B. Cultured alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) show dysregulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-10 (IL-10) inductions. *Eur Cytokine Netw* 2005; 16: 5–16.
350. Zhang Y., Lee T.C., Guillemain B. et al. Enhanced IL-1  $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure. *J. Immunol.* 1993; 150: 4188–4196.
351. Chambers R.C. Role of coagulation cascade proteases in lung repair and fibrosis. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 44: 33s–35s.
352. Hernandez-Rodriguez N.A., Cambrey A.D., Harrison N.K. et al. Role of thrombin in pulmonary fibrosis. *Lancet* 1995; 346: 1071–1073.
353. Imokawa S., Sato A., Hayakawa H. et al. Tissue factor expression and fibrin deposition in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 631–636.
354. Addrizzo-Harris D.J., Harkin T.J., Tchou-Wong K.M. et al. Mechanisms of colchicine effect in the treatment of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2002; 180: 61–72.
355. Entzian P., Schlaak M., Seitzer U. et al. Antiinflammatory and antifibrotic properties of colchicine: implications for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 1997; 175: 41–51.
356. Rennard S.I., Bitterman P.B., Ozaki T. et al. Colchicine suppresses the release of fibroblast growth factors from alveolar macrophages in vitro. The basis of a possible therapeutic approach to the fibrotic disorders. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 181–185.
357. Douglas W.W., Ryu J.H., Swensen S.J. et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. Members of the Lung Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 220–225.
358. Selman M., Carrillo G., Salas J. et al. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. *Chest* 1998; 114: 507–512.
359. Fedullo A.J., Karlinsky J.B., Snider G.L. et al. Lung statics and connective tissues after penicillamine in bleomycin-treated hamsters. *J. Appl. Physiol.* 1980; 49: 1083–1090.
360. Geismar L.S., Hennessey S., Reiser K.M. et al. D-penicillamine prevents collagen accumulation in lungs of rats given bleomycin. *Chest* 1986; 89: 153S–154S.
361. Meier-Sydow J., Rust M., Kronenberger H. et al. [Long-term follow-up of lung function parameters in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with prednisone and azathioprin or d-penicillamine]. *Prax. Klin. Pneumol.* 1979; 33 (suppl. 1): 680–688.
362. Borel J.F. Pharmacology of cyclosporine (sandimmune). IV. Pharmacological properties in vivo. *Pharmacol. Rev.* 1990; 41: 259–371.
363. Eickelberg O., Pansky A., Koehler E. et al. Molecular mechanisms of TGF- $\beta$  antagonism by interferon ( $\gamma$ ) and cyclosporine A in lung fibroblasts. *FASEB J.* 2001; 15: 797–806.
364. Alton E.W., Johnson M., Turner-Warwick M. Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respir. Med.* 1989; 83: 277–279.
365. Venuta F., Rendina E.A., Ciriaco P. et al. Efficacy of cyclosporine to reduce steroids in patients with idiopathic pulmonary fibrosis before lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12: 909–914.
366. Orens J.B., Shearon T.H., Freudenberg R.S. et al. Thoracic organ transplantation in the United States, 1995–2004. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 1188–1197.
367. Meyers B.F., Lynch J.P., Trulock E.P. et al. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 120: 99–107.
368. De Meester J., Smits J.M., Persijn G.G. et al. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 518–524.
369. Charman S.C., Sharples L.D., McNeil K.D. et al. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 226–232.
370. Thabut G., Mal H., Castier Y. et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 469–475.
371. American Society for Transplant Physicians (ASTP) / American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) / International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 335–339.
372. Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S. et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update: a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 745–755.
373. Flaherty K.R., Toews G.B., Travis W.D. et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 275–283.
374. Mueller H.M., Theegarten D., Costabel U. BAL cell differentials in newly defined subgroups of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2007; 18: 507S.
375. Fujita J., Yamadori I., Suemitsu I. et al. Clinical features of non-specific interstitial pneumonia. *Respir. Med.* 1999; 93: 113–118.
376. Riha R.L., Duhig E.E., Clarke B.E. et al. Survival of patients with biopsy-proven usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 1114–1118.
377. Davison A.G., Heard B.E., McAllister W.A. et al. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q. J. Med.* 1983; 52: 382–394.
378. Epler G.R., Colby T.V., McLoud T.C. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 152–158.
379. Alasaly K., Muller N., Ostrow D.N. et al. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 201–211.
380. Cazzato S., Zompatori M., Baruzzi G. et al. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience. *Respir. Med.* 2000; 94: 702–708.
381. Cordier J.F., Loire R., Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989; 96: 999–1004.

382. Costabel U., Teschler H., Schoenfeld B. et al. BOOP in Europe. *Chest* 1992; 102: 14–20S.
383. Guerry-Force M.L., Muller N.L., Wright J.L. et al. A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia, and small airways disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 705–712.
384. Izumi T., Kitaichi M., Nishimura K. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. *Chest* 1992; 102: 715–719.
385. Katzenstein A.L., Myers J.L., Prophet W.D. et al. Bronchiolitis obliterans and usual interstitial pneumonia. A comparative clinicopathologic study. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986; 10: 373–381.
386. King T.E. Jr., Mortenson R.L. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992; 102: 8S–13S.
387. Lohr R.H., Boland B.J., Douglas W.W. et al. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1323–1329.
388. Yamamoto M., Ina Y., Kitaichi M. et al. Clinical features of BOOP in Japan. *Chest* 1992; 102: 21S–25S.
389. Yousem S.A., Lohr R.H., Colby T.V. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia/cryptogenic organizing pneumonia with unfavorable outcome: pathologic predictors. *Mod. Pathol.* 1997; 10: 864–871.
390. Cordier J.F. Organising pneumonia. *Thorax* 2000; 55: 318–328.
391. Haddock J.A., Hansell D.M. The radiology and terminology of cryptogenic organizing pneumonia. *Br. J. Radiol.* 1992; 65: 674–680.
392. Lee K.S., Kullnig P., Hartman T.E. et al. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *Am. J. Roentgenol.* 1994; 162: 543–546.
393. Muller N.L., Staples C.A., Miller R.R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. *Am. J. Roentgenol.* 1990; 154: 983–987.
394. Nishimura K., Kitaichi M., Izumi T. et al. [CT pathologic correlative study of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia]. *Rinsho Hoshasen* 1989; 34: 127–136.
395. Preidler K.W., Szolar D.M., Moelleken S. et al. Distribution pattern of computed tomography findings in patients with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Invest. Radiol.* 1996; 31: 251–255.
396. Colby T.V. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992; 102: 38S–43S.
397. Cordier J.F. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 422–446.
398. Dina R., Sheppard M.N. The histological diagnosis of clinically documented cases of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic features in transbronchial biopsies. *Histopathology* 1993; 23: 541–545.
399. Poletti V., Cazzato S., Minicuci N. et al. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2513–2516.
400. Camus P., Piard F., Ashcroft T. et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 151–183.
401. Gul A., Yilmazbayhan D., Buyukbabani N. et al. Organizing pneumonia associated with pulmonary artery aneurysms in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 1285–1289.
402. Ippolito J.A., Palmer L., Spector S. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.* 1993; 23: 70–78.
403. Stey C., Truninger K., Marti D. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with polymyalgia rheumatica. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 926–929.
404. Tazelaar H.D., Viggiano R.W., Pickersgill J. et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 727–733.
405. Watanabe K., Senju S., Maeda F. et al. Four cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with thyroid disease. *Respiration* 2000; 67: 572–576.
406. Bayle J.Y., Nesme P., Bejui-Thivolet F. et al. Migratory organizing pneumonitis “primed” by radiation therapy. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 322–326.
407. Camus P., Lombard J.N., Perrichon M. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in patients taking acebutolol or amiodarone. *Thorax* 1989; 44: 711–715.
408. Romero S., Martin C., Massuti B. et al. Malignant lymphoma in a patient with relapsing bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992; 102: 1895–1897.
409. White D.A., Wong P.W., Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 723–729.
410. Allen J.N., Wewers M.D. HIV-associated bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1989; 96: 197–198.
411. Cohen A.J., King T.E. Jr., Downey G.P. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1670–1675.
412. Gosink B.B., Friedman P.J., Liebow A.A. Bronchiolitis obliterans. Roentgenologic pathologic correlation. *Am. J. Roentgenol.* 1973; 117: 816–832.
413. Lazor R., Vandevenne A., Pelletier A. et al. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies “Orphelines” Pulmonaires (GERM“O”P). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 571–577.
414. Bellomo R., Finlay M., McLaughlin P. et al. Clinical spectrum of cryptogenic organising pneumonitis. *Thorax* 1991; 46: 554–558.
415. Nizami I.Y., Kissner D.G., Visscher D.W. et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. An acute and life-threatening syndrome. *Chest* 1995; 108: 271–277.
416. Schwarz M.I. Diffuse pulmonary infiltrates and respiratory failure following 2 weeks of dyspnea in a 45-year-old woman. *Chest* 1993; 104: 927–929.
417. Bartter T., Irwin R.S., Nash G. et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 273–279.
418. Alegre-Martin J., Fernandez de Sevilla T., Garcia F. et al. Three cases of idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 902–904.
419. Wells A.U. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 22: 449–460.
420. Fraig M., Shreesha U., Savici D. et al. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 647–653.
421. Moon J., du Bois R.M., Colby T.V. et al. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999; 54: 1009–1014.

422. Myers J.L., Veal C.F. Jr., Shin M.S. et al. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 880–884.
423. Sadikot R.T., Johnson J., Loyd J.E. et al. Respiratory bronchiolitis associated with severe dyspnea, exertional hypoxemia, and clubbing. *Chest* 2000; 117: 282–285.
424. King T.E. Jr. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Clin. Chest Med.* 1993; 14: 693–698.
425. Gotway M.B., Freemer M.M., King T.E. Jr. Challenges in pulmonary fibrosis. 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2007; 62: 546–553.
426. Hidalgo A., Franquet T., Gimenez A. et al. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur. Radiol.* 2006; 16: 2463–2470.
427. Park J.S., Brown K.K., Tuder R.M. et al. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2002; 26: 13–20.
428. Yousem S.A., Colby T.V., Gaensler E.A. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: 1373–1380.
429. Liebow A.A., Steer A., Billingsley J.G. Desquamative interstitial pneumonia. *Am. J. Med.* 1965; 39: 369–404.
430. Carrington C.B., Gaensler E.A., Coutu R.E. et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 801–809.
431. Davies G., Wells A.U., du Bois R.M. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia. *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 717–726, vi.
432. Gaensler E.A., Goff A.M., Prowse C.M. Desquamative interstitial pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1966; 274: 113–128.
433. Kitaichi M. Desquamative interstitial pneumonia: an idiopathic interstitial pneumonia with a possibility of spontaneous regression. *Intern. Med.* 1997; 36: 672–673.
434. Ryu J.H., Myers J.L., Capizzi S.A. et al. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178–184.
435. Akira M., Yamamoto S., Hara H. et al. Serial computed tomographic evaluation in desquamative interstitial pneumonia. *Thorax* 1997; 52: 333–337.
436. Hartman T.E., Primack S.L., Swensen S.J. et al. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993; 187: 787–790.
437. Heyneman L.E., Ward S., Lynch D.A. et al. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173: 1617–1622.
438. Tubbs R.R., Benjamin S.P., Reich N.E. et al. Desquamative interstitial pneumonitis. Cellular phase of fibrosing alveolitis. *Chest* 1977; 72: 159–165.
439. Hartman T.E., Primack S.L., Kang E.Y. et al. Disease progression in usual interstitial pneumonia compared with desquamative interstitial pneumonia. Assessment with serial CT. *Chest* 1996; 110: 378–382.
440. Hunter A.M., Lamb D. Relapse of fibrosing alveolitis (desquamative interstitial pneumonia) after twelve years. *Thorax* 1979; 34: 677–679.
441. Lipworth B., Woodcock A., Addis B. et al. Late relapse of desquamative interstitial pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1253–1255.
442. Scadding J.G., Hinson K.F. Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs). Correlation of histology at biopsy with prognosis. *Thorax* 1967; 22: 291–304.
443. Stack B.H., Choo-Kang Y.F., Heard B.E. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972; 27: 535–542.
444. Patchefsky A.S., Fraimow W., Hoch W.S. Desquamative interstitial pneumonia. Pathological findings and follow-up in 13 patients. *Arch. Intern. Med.* 1973; 132: 222–225.
445. Carrington C., Liebow A.A. Lymphocytic interstitial pneumonitis [abstract]. *Am. J. Pathol.* 1966; 48: 36a.
446. Addis B.J., Hyjek E., Isaacson P.G. Primary pulmonary lymphoma: a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988; 13: 1–17.
447. Kradin R.L., Young R.H., Kradin L.A. et al. Immunoblastic lymphoma arising in chronic lymphoid hyperplasia of the pulmonary interstitium. *Cancer* 1982; 50: 1339–1343.
448. Teruya-Feldstein J., Temeck B.K., Sloas M.M. et al. Pulmonary malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) arising in a pediatric HIV-positive patient. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19: 357–363.
449. Nicholson A.G., Wotherspoon A.C., Diss T.C. et al. Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology* 1995; 26: 405–412.
450. Liebow A.A., Carrington C.B. Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med. Clin. N. Am.* 1973; 57: 809–843.
451. Strimlan C.V., Rosenow E.C. III, Divertie M.B. et al. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354–361.
452. Julsrud P.R., Brown L.R., Li C.Y. et al. Pulmonary processes of mature-appearing lymphocytes: pseudolymphoma, well-differentiated lymphocytic lymphoma, and lymphocytic interstitial pneumonitis. *Radiology* 1978; 127: 289–296.
453. Benisch B., Peison B. The association of lymphocytic interstitial pneumonia and systemic lupus erythematosus. *Mt. Sinai J. Med.* 1979; 46: 398–341.
454. Yood R.A., Steigman D.M., Gill L.R. Lymphocytic interstitial pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 161–163.
455. Levinson A.I., Hopewell P.C., Stites D.P. et al. Coexistent lymphoid interstitial pneumonia, pernicious anemia, and agammaglobulinemia. *Arch. Intern. Med.* 1976; 136: 213–216.
456. DeCoteau W.E., Tourville D., Ambrus J.L. et al. Lymphoid interstitial pneumonia and autoerythrocyte sensitization syndrome. A case with deposition of immunoglobulins on the alveolar basement membrane. *Arch. Intern. Med.* 1974; 134: 519–522.
457. Helman C.A., Keeton G.R., Benatar S.R. Lymphoid interstitial pneumonia with associated chronic active hepatitis and renal tubular acidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 115: 161–164.
458. Koss M.N., Hochholzer L., Langloss J.M. et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology* 1987; 19: 178–185.
459. Grieco M.H., Chinoy-Acharya P. Lymphocytic interstitial pneumonia associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 952–955.
460. Solal-Celigny P., Couderc L.J., Herman D. et al. Lymphoid interstitial pneumonitis in acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 956–960.



461. Chamberlain D.W., Hyland R.H., Ross D.J. Diphenylhydantoin-induced lymphocytic interstitial pneumonia. *Chest* 1986; 90: 458–460.
462. Johkoh T., Muller N.L., Ichikado K. et al. Intrathoracic multicentric Castleman disease: CT findings in 12 patients. *Radiology* 1998; 209: 477–481.
463. Strimlan C.V., Rosenow E.C. III, Weiland L.H. et al. Lymphocytic interstitial pneumonitis. Review of 13 cases. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 616–621.
464. Swigris J.J., Berry G.J., Raffin T.A. et al. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest* 2002; 122: 2150–2164.
465. Vath R.R., Alexander C.B., Fulmer J.D. The lymphocytic infiltrative lung diseases. *Clin. Chest Med.* 1982; 3: 619–634.
466. Kradin R.L., Mark E.J. Benign lymphoid disorders of the lung, with a theory regarding their development. *Hum. Pathol.* 1983; 14: 857–867.
467. Malamou-Mitsi V., Tsai M.M., Gal A.A. et al. Lymphoid interstitial pneumonia not associated with HIV infection: role of Epstein-Barr virus. *Mod. Pathol.* 1992; 5: 487–491.
468. Johkoh T., Muller N.L., Pickford H.A. et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thinsection CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999; 212: 567–572.
469. Ichikawa Y., Kinoshita M., Koga T. et al. Lung cyst formation in lymphocytic interstitial pneumonia: CT features. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1994; 18: 745–748.
470. Nicholson A., Wotherspoon A., Diss T. Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology* 1995; 26: 405–412.
471. Davies C.W., Juniper M.C., Gray W. et al. Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax* 2000; 55: 88–90.
472. Dufour V., Wislez M., Bergot E. et al. Improvement of symptomatic human immunodeficiency virus-related lymphoid interstitial pneumonia in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: e127–e130.
473. Matusiewicz S.P., Wallace W.A., Crompton G.K. Hypersensitivity pneumonitis associated with co-proxamol (paracetamol + dextropropoxyphene) therapy. *Postgrad Med. J.* 1999; 75: 475–476.
474. Savage R.L., Highton J., Boyd I.W. et al. Pneumonitis associated with leflunomide: a profile of New Zealand and Australian reports. *Intern. Med. J.* 2006; 36: 162–169.
475. Agostini C., Trentin L., Facco M. et al. New aspects of hypersensitivity pneumonitis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10: 378–382.
476. Lacasse Y., Selman M., Costabel U. et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 952–958.
477. Sansores R., Salas J., Chapela R. et al. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1849–1851.
478. Remy-Jardin M., Remy J., Wallaert B. et al. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 189: 111–118.
479. Small J.H., Flower C.D., Traill Z.C. et al. Air-trapping in extrinsic allergic alveolitis on computed tomography. *Clin. Radiol.* 1996; 51: 684–688.
480. Adler B.D., Padley S.P., Muller N.L. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology* 1992; 185: 91–95.
481. Patel R.A., Sellami D., Gotway M.B. et al. Hypersensitivity pneumonitis: patterns on high-resolution CT. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000; 24: 965–970.
482. Embil J., Warren P., Yakrus M. et al. Pulmonary illness associated with exposure to Mycobacterium-avium complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection? *Chest* 1997; 111: 813–816.
483. Koschel D., Stark W., Karmann F. et al. Extrinsic allergic alveolitis caused by misting fountains. *Respir. Med.* 2005; 99: 943–947.
484. Haitjema T., van Velzen-Blad H., van den Bosch J.M. Extrinsic allergic alveolitis caused by goose feathers in a duvet. *Thorax* 1992; 47: 990–991.
485. Hanak V., Golbin J.M., Ryu J.H. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 812–816.
486. Bourke S.J., Banham S.W., Carter R. et al. Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeders. *Thorax* 1989; 44: 415–418.
487. Hendrick D.J., Marshall R., Faux J.A. et al. Protective value of dust respirators in extrinsic allergic alveolitis: clinical assessment using inhalation provocation tests. *Thorax* 1981; 36: 917–921.
488. Kokkarinen J.I., Tukiainen H.O., Terho E.O. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 3–5.
489. Flaherty K.R., Toews G.B., Lynch J.P. III. 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.
490. Nicholson A.G., Colby T.V., Wells A.U. Histopathological approach to patterns of interstitial pneumonia in patient with connective tissue disorders. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19: 10–17.
491. Fujita J., Yoshinouchi T., Ohtsuki Y. et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60: 281–283.
492. Kim D.S., Yoo B., Lee J.S. et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19: 121–127.
493. Desai S.R., Veeraraghavan S., Hansell D.M. et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and non-specific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004; 232: 560–567.
494. Latsi P.I., Wells A.U. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003; 15: 748–755.
495. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1076–1082.
496. Wells A.U., Hansell D.M., Corrin B. et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 1992; 47: 738–742.
497. Flaherty K.R., Colby T.V., Travis W.D. et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1410–1415.
498. Kocheril S.V., Appleton B.E., Somers E.C. et al. Comparison of disease progression and mortality of connective tissue disease-related interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonia. *Arthr. and Rheum.* 2005; 53: 549–557.



499. Zrour S.H., Touzi M., Bejia I. et al. Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 41–47.
500. Tanaka N., Kim J.S., Newell J.D. et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004; 232: 81–91.
501. Arakawa H., Yamada H., Kurihara Y. et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation. *Chest* 2003; 123: 1096–1103.
502. Bonnefoy O., Ferretti G., Calaque O. et al. Serial chest CT findings in interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Eur. J. Radiol.* 2004; 49: 235–244.
503. Ito I., Nagai S., Kitaichi M. et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 632–638.
504. Greenwald G.I., Tashkin D.P., Gong H. et al. Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progressive systemic sclerosis. Prospective study. *Am. J. Med.* 1987; 83: 83–92.
505. Steen V.D., Conte C., Owens G.R. et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthr. and Rheum.* 1994; 37: 1283–1289.
506. Scussel-Lonzetti L., Joyal F., Raynauld J.P. et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 154–167.
507. Simeon C.P., Armadans L., Fonollosa V. et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 71–75.
508. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthr. and Rheum.* 1997; 40: 1229–1236.
509. White B. Evaluation and management of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2002; 4: 108–112.
510. Steen V.D., Medsger T.A. Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthr. and Rheum.* 1998; 41: 1613–1619.
511. DeMarco P.J., Weisman M.H., Seibold J.R. et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2983–2989.
512. Behr J., Vogelmeier C., Beinert T. et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 400–406.
513. Akesson A., Scheja A., Lundin A. et al. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthr. and Rheum.* 1994; 37: 729–735.
514. Steen V.D., Lanz J.K. Jr., Conte C. et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthr. and Rheum.* 1994; 37: 1290–1296.
515. Silver R.M., Warrick J.H., Kinsella M.B. et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 838–844.
516. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2655–2666.
517. Giacomelli R., Valentini G., Salsano F. et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 731–736.
518. Griffiths B., Miles S., Moss H. et al. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 2371–2378.
519. Pakas I., Ioannidis J.P., Malagari K. et al. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002; 29: 298–304.
520. Dheda K., Laloo U.G., Cassim B. et al. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin. Rheumatol.* 2004; 23: 306–309.
521. Nanki N., Fujita J., Yamaji Y. et al. Nonspecific interstitial pneumonia / fibrosis completely recovered by adding cyclophosphamide to corticosteroids. *Intern. Med.* 2002; 41: 867–870.
522. Chang H.K., Park W., Ryu D.S. Successful treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine: a case report. *J. Korean Med. Sci.* 2002; 17: 270–273.
523. Puttick M.P., Klinkhoff A.V., Chalmers A. et al. Treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 2163–2165.
524. Vassallo R., Matteson E., Thomas C.F. Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest* 2002; 122: 1093–1096.
525. Hagiwara K., Sato T., Takagi-Kobayashi S. et al. Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 2007; 34: 1151–1154.
526. Lindsay K., Melsom R., Jacob B.K. et al. Acute progression of interstitial lung disease: a complication of etanercept particularly in the presence of rheumatoid lung and methotrexate treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1048–1049.
527. Suwa A., Hirakata M., Satoh S. et al. Rheumatoid arthritis associated with methotrexate-induced pneumonitis: improvement with i.v. cyclophosphamide therapy. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1999; 17: 355–358.
528. Anaya J.M., Diethelm L., Ortiz L.A. et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.* 1995; 24: 242–254.
529. Duncan P.E., Griffin J.P., Garcia A. et al. Fibrosing alveolitis in polymyositis. A review of histologically confirmed cases. *Am. J. Med.* 1974; 57: 621–626.
530. Frazier A.R., Miller R.D. Interstitial pneumonitis in association with polymyositis and dermatomyositis. *Chest* 1974; 65: 403–407.
531. DeVere R., Bradley W.G. Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality. *Brain* 1975; 98: 637–666.
532. Schwarz M.I., Matthay R.A., Sahn S.A. et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: analysis of six cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 89–104.
533. Songcharoen S., Raju S.F., Pennebaker J.B. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1980; 7: 353–360.
534. Salmeron G., Greenberg S.D., Lidsky M.D. Polymyositis and diffuse interstitial lung disease. A review of the pulmonary histopathologic findings. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 1005–1010.

535. Nawata Y., Kurasawa K., Takabayashi K. et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis / polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J. Rheumatol.* 1999; 26: 1527–1533.
536. Cottin V., Thivolet-Bejui F., Reynaud-Gaubert M. et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 245–250.
537. Sauty A., Rochat T., Schoch O.D. et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2907–2912.
538. Hirakata M., Nagai S. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000; 12: 501–508.
539. Oddis C.V. Current approach to the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000; 12: 492–497.
540. Yamadori I., Fujita J., Kajitani H. et al. Lymphocyte subsets in lung tissues of interstitial pneumonia associated with untreated polymyositis / dermatomyositis. *Rheumatol. Int* 2001; 21: 89–93.
541. Marie I., Hachulla E., Cherin P. et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthr. and Rheum* 2002; 47: 614–622.
542. al-Janadi M., Smith C.D., Karsh J. Cyclophosphamide treatment of interstitial pulmonary fibrosis in polymyositis / dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1989; 16: 1592–1596.
543. Maccioni F.J., Colebatch H.J. Management of fibrosing alveolitis with polymyositis dermatomyositis. *Aust. N. Z. J. Med.* 1990; 20: 806–810.
544. Shinohara T., Hidaka T., Matsuki Y. et al. Rapidly progressive interstitial lung disease associated with dermatomyositis responding to intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Intern. Med.* 1997; 36: 519–523.
545. Marie I., Hatron P.Y., Hachulla E. et al. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1998; 25: 1336–1343.
546. Schnabel A., Reuter M., Gross W.L. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthr. and Rheum.* 1998; 41: 1215–1220.
547. Knoell K.A., Hook M., Grice D.P. et al. Dermatomyositis associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 40: 328–330.
548. Yoshida T., Koga H., Saitoh F. et al. Pulse intravenous cyclophosphamide treatment for steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with polymyositis. *Intern. Med.* 1999; 38: 733–738.
549. Tanaka F., Origuchi T., Migita K. et al. Successful combined therapy of cyclophosphamide and cyclosporine for acute exacerbated interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. *Intern. Med.* 2000; 39: 428–430.
550. Sugisaki K., Takeda I., Iwade H. et al. Prevention of progression of interstitial lung lesions by early combination therapy with corticosteroids and cyclosporine / cyclophosphamide in two patients with amyopathic dermatomyositis. *Fukushima J. Med. Sci.* 2002; 48: 103–110.
551. Mok C.C., To C.H., Szeto M.L. Successful treatment of dermatomyositis-related rapidly progressive interstitial pneumonitis with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Scand. J. Rheumatol.* 2003; 32: 181–183.
552. Rowen A.J., Reichel J. Dermatomyositis with lung involvement, successfully treated with azathioprine. *Respiration* 1983; 44: 143–146.
553. Grau J.M., Miro O., Pedrol E. et al. Interstitial lung disease related to dermatomyositis. Comparative study with patients without lung involvement. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 1921–1926.
554. Chang H.K., Lee D.H. Successful combination therapy of cyclosporine and methotrexate for refractory polymyositis with anti-Jo-1 antibody: a case report. *J. Korean Med. Sci.* 2003; 18: 131–134.
555. Gruhn W.B., az-Buxo J.A. Cyclosporine treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis / polymyositis. *J. Rheumatol.* 1987; 14: 1045–1047.
556. Mehregan D.R., Su W.P. Cyclosporine treatment for dermatomyositis / polymyositis. *Cutis* 1993; 51: 59–61.
557. Maeda K., Kimura R., Komuta K. et al. Cyclosporine treatment for polymyositis / dermatomyositis: is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis? *Scand. J. Rheumatol.* 1997; 26: 24–29.
558. Oddis C.V., Sciurba F.C., Elmagd K.A. et al. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999; 353: 1762–1763.
559. Miyake S., Ohtani Y., Sawada M. et al. Usefulness of cyclosporine A on rapidly progressive interstitial pneumonia in dermatomyositis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19: 128–133.
560. Kuroda T., Morikawa H., Satou T. et al. A case of dermatomyositis complicated with pneumomediastinum successfully treated with cyclosporin A. *Clin. Rheumatol.* 2003; 22: 45–48.
561. Mino M., Noma S., Taguchi Y. et al. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis: sequential evaluation with CT. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169: 83–87.
562. Sharma O.P., Maheshwari A. Lung diseases in the tropics. Part 1: Tropical granulomatous disorders of the lung: diagnosis and management. *Tuberc. Lung Dis.* 1993; 74: 295–304.
563. Reich J.M., Johnson R.E. Course and prognosis of sarcoidosis in a nonreferral setting. Analysis of 86 patients observed for 10 years. *Am. J. Med.* 1985; 78: 61–67.
564. Scadding J.G. Calcification in sarcoidosis. *Tubercle* 1961; 42: 121–135.
565. Siltzbach L.E., James D.G., Neville E. et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am. J. Med.* 1974; 57: 847–852.
566. James D.G., Carstairs L.S., Trowell J. et al. Treatment of sarcoidosis. Report of a controlled therapeutic trial. *Lancet* 1967; 2: 526–528.
567. Israel H.L., Fouts D.W., Beggs R.A. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 107: 609–614.
568. Eule H., Roth I., Ehrke I. et al. Corticosteroid therapy of intrathoracic sarcoidosis stages I and II: results of a controlled clinical trial. *Z. Erkr. Atmungsorgane* 1977; 149: 142–147.
569. Hunninghake G.W., Gilbert S., Pueringer R. et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 893–898.
570. Paramothayan S., Jones P.W. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *J.A.M.A.* 2002; 287: 1301–1307.
571. Selroos O., Sellergren T.L. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. A prospective evaluation of alternate day and daily dosage in stage II disease. *Scand. J. Respir. Dis.* 1979; 60: 215–221.
572. Pietinalho A., Tukiainen P., Haahtela T. et al. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diag-

- nosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebocontrolled multicenter study. Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. *Chest* 1999; 116: 424–431.
573. Zaki M.H., Lyons H.A., Leilop L. *et al.* Corticosteroid therapy in sarcoidosis. A five year, controlled follow-up study. *N. Y. St. J. Med.* 1987; 87: 496–499.
  574. Spratling L., Tenholder M.F., Underwood G.H. *et al.* Daily vs alternate day prednisone therapy for stage II sarcoidosis. *Chest* 1985; 88: 687–690.
  575. Reich J.M. Adverse long-term effect of corticosteroid therapy in recent-onset sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 227–234.
  576. Homik J.E., Cranney A., Shea B. *et al.* A metaanalysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid induced osteoporosis. *J. Rheumatol.* 1999; 26: 1148–1157.
  577. Gonnelli S., Rottoli P., Cepollaro C. *et al.* Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int.* 1997; 61: 382–385.
  578. Pietinalho A., Tukiainen P., Haahtela T. *et al.* Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002; 121: 24–31.
  579. Gottlieb J.E., Israel H.L., Steiner R.M. *et al.* Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623–631.
  580. Selroos O.B. Use of budesonide in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1986; 465: 713–721.
  581. Spiteri M.A. Inhaled corticosteroids in pulmonary sarcoidosis. *Postgrad. Med. J.* 1991; 67: 327–329.
  582. Alberts C., van der Mark T.W., Jansen H.M. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. Dutch Study Group on Pulmonary Sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 682–688.
  583. Erkkila S., Froseth B., Hellstrom P.E. *et al.* Inhaled budesonide influences cellular and biochemical abnormalities in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988; 5: 106–110.
  584. Milman N., Graudal N., Grode G. *et al.* No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Intern. Med.* 1994; 236: 285–290.
  585. Milman N. Oral and inhaled corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis: a critical reappraisal. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1998; 15: 150–157.
  586. du Bois R.M., Greenhalgh P.M., Southcott A.M. *et al.* Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1345–1350.
  587. Baughman R.P., Iannuzzi M.C., Lower E.E. *et al.* Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19: 198–204.
  588. Baughman R.P., Lower E.E. The effect of corticosteroid or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1268–1271.
  589. Lower E.E., Baughman R.P. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 846–851.
  590. Vucinic V.M. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8: 470–476.
  591. Baughman R.P., Winget D.B., Lower E.E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000; 17: 60–66.
  592. Stern B.J., Schonfeld S.A., Sewell C. *et al.* The treatment of neurosarcoidosis with cyclosporine. *Arch. Neurol.* 1992; 49: 1065–1072.
  593. York E.L., Kovithavongs T., Man S.F. *et al.* Cyclosporine and chronic sarcoidosis. *Chest* 1990; 98: 1026–1029.
  594. Martinet Y., Pinkston P., Saltini C. *et al.* Evaluation of the in vitro and in vivo effects of cyclosporine on the lung T-lymphocyte alveolitis of active pulmonary sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 1242–1248.
  595. Wyser C.P., van Schalkwyk E.M., Alheit B. *et al.* Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A. A randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1371–1376.
  596. Zic J.A., Horowitz D.H., Arzubiaga C. *et al.* Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. Review of the literature. *Arch. Dermatol.* 1991; 127: 1034–1040.
  597. Adams J.S., Diz M.M., Sharma O.P. Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short-course chloroquine therapy. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 437–438.
  598. Barre P.E., Gascon-Barre M., Meakins J.L. *et al.* Hydroxychloroquine treatment of hypercalcemia in a patient with sarcoidosis undergoing hemodialysis. *Am. J. Med.* 1987; 82: 1259–1262.
  599. O'Leary T.J., Jones G., Yip A. *et al.* The effects of chloroquine on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 727–730.
  600. British Tuberculosis Association. Chloroquine in the treatment of sarcoidosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. *Tubercle* 1967; 48: 257–272.
  601. Baltzan M., Mehta S., Kirkham T.H. *et al.* Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 192–197.
  602. Pacheco Y., Douss T., Pujol B. *et al.* [Respiratory function and alveolar biological changes under the effect of CDP-choline in pulmonary interstitial pathology: pulmonary fibrosis and sarcoidosis]. *Rev. Pneumol. Clin.* 1985; 41: 91–100.
  603. Muller-Quernheim J., Kienast K., Held M. *et al.* Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine / prednisolone regimen. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 1117–1122.
  604. Lewis S.J., Ainslie G.M., Bateman E.D. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 87–92.
  605. Kataria Y.P. Chlorambucil in sarcoidosis. *Chest* 1980; 78: 36–43.
  606. Demeter S.L. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. *Chest* 1988; 94: 202–203.
  607. Baughman R.P., Lower E.E. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21: 43–48.
  608. Zabel P., Entzian P., Dalhoff K. *et al.* Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1665–1669.
  609. Baughman R.P., Judson M.A., Teirstein A.S. *et al.* Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122: 227–232.
  610. Oliver S.J., Kikuchi T., Krueger J.G. *et al.* Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin. Immunol.* 2002; 102: 225–236.



611. Utz J.P., Limper A.H., Kalra S. *et al.* Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 177–185.
612. Sollberger M., Fluri F., Baumann T. *et al.* Successful treatment of steroid-refractory neurosarcoidosis with infliximab. *J. Neurol.* 2004; 251: 760–761.
613. Pettersen J.A., Zochodne D.W., Bell R.B. *et al.* Refractory neurosarcoidosis responding to infliximab. *Neurology* 2002; 59: 1660–1661.
614. Katz J.M., Bruno M.K., Winterkorn J.M. *et al.* The pathogenesis and treatment of optic disc swelling in neurosarcoidosis: a unique therapeutic response to infliximab. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 426–430.
615. Mallbris L., Ljunberg A., Hedblad M.A. *et al.* Progressive cutaneous sarcoidosis responding to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48: 290–293.
616. Ulbricht K.U., Stoll M., Bierwirth J. *et al.* Successful tumor necrosis factor alpha blockade treatment in therapy-resistant sarcoidosis. *Arthr. and Rheum.* 2003; 48: 3542–3543.
617. Yee A.M., Pochapin M.B. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab antitumor necrosis factor-alpha therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 27–31.
618. Baughman R.P., Lower E.E. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2001; 18: 70–74.
619. Roberts S.D., Wilkes D.S., Burgett R.A. *et al.* Refractory sarcoidosis responding to infliximab. *Chest* 2003; 124: 2028–2031.
620. Shorr A.F., Helman D.L., Davies D.B. *et al.* Sarcoidosis, race, and short-term outcomes following lung transplantation. *Chest* 2004; 125: 990–996.
621. Arcasoy S.M., Christie J.D., Pochettino A. *et al.* Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest* 2001; 120: 873–880.
622. Nunley D.R., Hattler B., Keenan R.J. *et al.* Lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 93–100.
623. Hosenpud J.D., Bennett L.E., Keck B.M. *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fourteenth official report—1997. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 691–712.
624. Collins J., Hartman M.J., Warner T.F. *et al.* Frequency and CT findings of recurrent disease after lung transplantation. *Radiology* 2001; 219: 503–509.
625. Wollschlaeger C., Khan F. Aspergillomas complicating sarcoidosis. A prospective study in 100 patients. *Chest* 1984; 86: 585–588.
626. Judson M.A. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 738–744.
627. Anon. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001; 86 (suppl. 1): 11–13.
628. Galie N., Torbicki A., Barst R. *et al.* Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 2243–2278.
629. Nathan S.D., Shlobin O.A., Ahmad S. *et al.* Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 657–663.
630. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. *et al.* New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 199–203.
631. Steen V., Medsger T.A. Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthr. and Rheum.* 2003; 48: 516–522.
632. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A. *et al.* Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2003; 167: 735–740.
633. Borgeson D.D., Seward J.B., Miller F.A. Jr. *et al.* Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9: 832–837.
634. Denton C.P., Cailles J.B., Phillips G.D. *et al.* Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br. J. Rheumatol.* 1997; 36: 239–243.
635. Mukerjee D., Knight G.D. StC., Davar C. *et al.* Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 461–466.
636. Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K. *et al.* Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 1402–1412.
637. Ishii J., Nomura M., Ito M. *et al.* Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin. Chim. Acta* 2000; 301: 19–30.
638. Leuchte H.H., Neurohr C., Baumgartner R. *et al.* Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2004; 170: 360–365.
639. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. *et al.* Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
640. Hamada K., Nagai S., Tanaka S. *et al.* Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650–656.
641. Nadrous H.F., Pellikka P.A., Krowka M.J. *et al.* Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393–2399.
642. Nadrous H.F., Pellikka P.A., Krowka M.J. *et al.* The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 616–617S.
643. Lettieri C.J., Nathan S.D., Barnett S.D. *et al.* Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752.
644. Whelan T.P., Dunitz J.M., Kelly R.F. *et al.* Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1269–1274.
645. Shorr A.F., Helman D.L., Davies D.B. *et al.* Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 783–788.
646. Handa T., Nagai S., Miki S. *et al.* Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129: 1246–1252.
647. Rizzato G., Pezzano A., Sala G. *et al.* Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; 64: 121–128.
648. Sulica R., Teirstein A.S., Kakarla S. *et al.* Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients



- with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 1483–1489.
649. *Nunes H., Humbert M., Capron F. et al.* Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68–74.
  650. *Cox S.R., Walker J.G., Coleman M. et al.* Isolated pulmonary hypertension in scleroderma. *Intern. Med. J.* 2005; 35: 28–33.
  651. *MacGregor A.J., Canavan R., Knight C. et al.* Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 453–459.
  652. *Mukerjee D., St G.D., Coleiro B. et al.* Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 1088–1093.
  653. *Ungerer R.G., Tashkin D.P., Furst D. et al.* Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am. J. Med.* 1983; 75: 65–74.
  654. *Hachulla E., Gressin V., Guillevin L. et al.* Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthr. and Rheum.* 2005; 52: 3792–3800.
  655. *Grigolo B., Mazzetti I., Meliconi R. et al.* Anti-topoisomerase II alpha autoantibodies in systemic sclerosis-association with pulmonary hypertension and HLA-B35. *Clin. Exp. Immunol.* 2000; 121: 539–543.
  656. *Murata I., Takenaka K., Yoshinoya S. et al.* Clinical evaluation of pulmonary hypertension in systemic sclerosis and related disorders. A Doppler echocardiographic study of 135 Japanese patients. *Chest* 1997; 111: 36–43.
  657. *Kawut S.M., Taichman D.B., Archer-Chicko C.L. et al.* Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344–350.
  658. *Koh E.T., Lee P., Gladman D.D. et al.* Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br. J. Rheumatol.* 1996; 35: 989–993.
  659. *Pan T.L., Thumboo J., Boey M.L.* Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 338–342.
  660. *Shen J.Y., Chen S.L., Wu Y.X. et al.* Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 1999; 18: 147–151.
  661. *Wigley F.M., Lima J.A., Mayes M. et al.* The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthr. and Rheum.* 2005; 52: 2125–2132.
  662. *Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al.* Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–587.
  663. *Rich S., Kaufmann E., Levy P.S.* The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 76–81.
  664. *Johnson S.R., Granton J.T., Mehta S.* Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 545–552.
  665. *Badesch D.B., Abman S.H., Ahearn G.S. et al.* Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 35–62S.
  666. *Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al.* A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 296–302.
  667. *Sitbon O., Humbert M., Jais X. et al.* Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
  668. *Liu C., Chen J.* Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3 CD004434.
  669. *Macchia A., Marchioli R., Marfisi R. et al.* A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am. Heart J.* 2007; 153: 1037–1047.
  670. *Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2148–2157.
  671. *Kuhn K.P., Byrne D.W., Arbogast P.G. et al.* Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 580–586.
  672. *Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 322–329.
  673. *Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 896–903.
  674. *Fisher M.R., Mathai S.C., Champion H.C. et al.* Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthr. and Rheum.* 2006; 54: 3043–3050.
  675. *Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al.* Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900.
  676. *Olschewski H., Ghofrani H.A., Walrath D. et al.* Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 600–607.
  677. *Strange C., Bolster M., Mazur J. et al.* Hemodynamic effects of epoprostenol in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 118: 1077–1082.
  678. *Primack S.L., Hartman T.E., Hansell D.M. et al.* End-stage lung disease: CT findings in 61 patients. *Radiology* 1993; 189: 681–686.
  679. *Stover D.E., Zaman M.B., Hajdu S.I. et al.* Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann. Intern. Med.* 1984; 101: 1–7.
  680. *Saito H., Anaissie E.J., Morice R.C. et al.* Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in patients with acute leukemia. *Chest* 1988; 94: 745–749.
  681. *Ewig S., Torres A., Riquelme R. et al.* Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 116–122.
  682. *Dunagan D.P., Baker A.M., Hurd D.D. et al.* Bronchoscopic evaluation of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation. *Chest* 1997; 111: 135–141.
  683. *Hohenadel I.A., Kiworr M., Genitsariotis R. et al.* Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax* 2001; 56: 115–120.
  684. *Mehta R., Niederman M.S.* Adequate empirical therapy minimizes the impact of diagnostic methods in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 3092–3094.

685. Steinberg K.P., Mitchell D.R., Maunder R.J. *et al.* Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 556–561.
686. Montravers P., Gauzit R., Dombret M.C. *et al.* Cardio-pulmonary effects of bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Chest* 1993; 104: 1541–1547.
687. Klein U., Karzai W., Zimmermann P. *et al.* Changes in pulmonary mechanics after fiberoptic bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 1998; 24: 1289–1293.
688. Verra F., Hmouda H., Rauss A. *et al.* Bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients. Clinical and functional consequences. *Chest* 1992; 101: 1215–1220.
689. Cazzadori A., Di P.G., Todeschini G. *et al.* Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1995; 107: 101–106.
690. O'Brien J.D., Ettinger N.A., Shevlin D. *et al.* Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 440–446.
691. Flabouris A., Myburgh J. The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 1999; 115: 811–817.
692. Canver C.C., Mentzer R.M. Jr. The role of open lung biopsy in early and late survival of ventilator-dependent patients with diffuse idiopathic lung disease. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 1994; 35: 151–155.
693. Warner D.O., Warner M.A., Divertie M.B. Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 90–94.
694. Poe R.H., Wahl G.W., Qazi R. *et al.* Predictors of mortality in the immunocompromised patient with pulmonary infiltrates. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 1304–1308.
695. Abbott K.H., Sago J.G., Breen C.M. *et al.* Families looking back: one year after discussion of withdrawal or withholding of life-sustaining support. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 197–201.
696. Ferrand E., Robert R., Ingrand P. *et al.* Withholding and withdrawal of life support in intensive-care units in France: a prospective survey. French LATAREA Group. *Lancet* 2001; 357: 9–14.
697. Hamman L., Rich A.R. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am. Clin. Climatol. Assoc.* 1935; 51: 154–163.
698. Katzenstein A.L. Idiopathic interstitial pneumonia: classification and diagnosis. *Monogr. Pathol.* 1993: 1–31.
699. Ichikado K., Suga M., Muller N.L. *et al.* Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1551–1556.
700. Vourlekis J.S., Brown K.K., Cool C.D. *et al.* Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 369–378.
701. Johkoh T., Muller N.L., Taniguchi H. *et al.* Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 1999; 211: 859–863.
702. Primack S.L., Hartman T.E., Ikezoe J. *et al.* Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology* 1993; 188: 817–820.
703. Olson J., Colby T.V., Elliott C.G. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin. Proc.* 1990; 65: 1538–15348.
704. Kondoh Y., Taniguchi H., Kawabata Y. *et al.* Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808–1812.
705. Bonaccorsi A., Cancellieri A., Chilosi M. *et al.* Acute interstitial pneumonia: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 187–191.
706. Tomiyama N., Muller N.L., Johkoh T. *et al.* Acute respiratory distress syndrome and acute interstitial pneumonia: comparison of thin-section CT findings. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2001; 25: 28–33.
707. Mihara N., Johkoh T., Ichikado K. *et al.* Can acute interstitial pneumonia be differentiated from bronchiolitis obliterans organizing pneumonia by high-resolution CT? *Radiat. Med.* 2000; 18: 299–304.
708. Ichikado K., Johkoh T., Ikezoe J. *et al.* Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168: 333–338.
709. Martinez F.J., Safrin S., Weycker D. *et al.* The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 963–967.
710. Kim D.S., Park J.H., Park B.K. *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 143–150.
711. Akira M., Hamada H., Sakatani M. *et al.* CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168: 79–83.
712. Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. *et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 821–826.
713. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R. *et al.* Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 636–643.
714. Park I.N., Kim D.S., Shim T.S. *et al.* Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 214–220.
715. Crowley S.P., Kelly P., Egan J.J. Acute exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 218–219.
716. Kondoh Y., Taniguchi H., Kitaichi M. *et al.* Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir. Med.* 2006; 100: 1753–1759.
717. Allen M.S., Deschamps C., Jones D.M. *et al.* Video-assisted thoracic surgical procedures: the Mayo experience. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71: 351–359.
718. Parambil J.G., Myers J.L., Ryu J.H. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005; 128: 3310–3315.
719. Rice A.J., Wells A.U., Bouros D. *et al.* Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias. An autopsy study. *Am. J. Clin. Pathol.* 2003; 119: 709–714.
720. Churg A., Muller N.L., Silva C.I. *et al.* Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31: 277–284.
721. Perez de Llano L.A., Soilan J.L., Garcia Pais M.J. *et al.* Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia presenting with adult respiratory distress syndrome. *Respir. Med.* 1998; 92: 884–886.
722. Blivet S., Philit F., Sab J.M. *et al.* Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001; 120: 209–212.
723. Fumeaux T., Rothmeier C., Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1868–1874.

724. Stern J.B., Mal H., Groussard O. *et al.* Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001; 120: 213–219.
725. Saydain G., Islam A., Afessa B. *et al.* Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 839–842.
726. Al-Hameed F.M., Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can. Respir. J.* 2004; 11: 117–122.
727. Shalev T., Haviv Y., Segal E. *et al.* Outcome of patients with scleroderma admitted to intensive care unit. A report of nine cases. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006; 24: 380–386.
728. O'Brien G., Criner G.J. Mechanical ventilation as a bridge to lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 255–265.
729. Suh G.Y., Kang E.H., Chung M.P. *et al.* Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest* 2006; 129: 753–761.
730. Haubitz M., Schellong S., Gobel U. *et al.* Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthr. and Rheum.* 1998; 41: 1835–1844.

Поступила 03.06.09  
УДК 616.24-002.17