

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 2*

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 2

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.

Ведение отдельных форм интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ)

Этот раздел посвящен ведению и специфической терапии пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), неспецифической интерстициальной пневмонией (НСИП) и другими формами идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП), с ИЗЛ, связанными с ревматоидным артритом, системной склеродермией (ССД), полимиозитом / дерматомиозитом (ПМ / ДМ), гиперчувствительным пневмонитом (ГП) и саркоидозом. Легочная гипертензия (ЛГ) как осложнение ИЗЛ будет подробно обсуждаться ниже.

ИЛФ

Согласно современным эпидемиологическим данным, средняя продолжительность жизни при впервые диагностированном заболевании составляет от 2,9 до 5 лет [13]. И хотя существует надежда, что все больше больных ИЛФ будут участвовать в клинических исследованиях новых эффективных лекарственных препаратов или подвергаться трансплантации легких, в настоящее время у большинства из них болезнь прогрессирует в течение нескольких месяцев или лет до терминального состояния. В момент постановки диагноза пациенты часто чувствуют облегчение от того, что их болезнь — это не рак легкого, и врачи не всегда могут объяснить, что долгосрочный прогноз ИЛФ мало отличается от случаев многих злокачественных новообразований. Нежелание

воспринимать такой прогноз наряду с крайне неразвитой паллиативной помощью больным с неонкологическими заболеваниями приводит к тому, что многие пациенты с поздними стадиями ИЛФ не получают оптимального лечения. Поэтому целесообразно внедрить общий подход к ведению больных с ИЛФ, близкий к тому, что применяется при раке легкого. Такой подход предполагает предоставление пациенту информации о заболевании и оптимальную поддерживающую помощь, в т. ч. паллиативную, для облегчения симптомов и осложнений заболевания.

Оптимальная поддерживающая помощь и лечение симптомов и осложнений ИЛФ

Течение ИЛФ характеризуется периодами относительной стабильности, которые могут перемежаться эпизодами постепенного ухудшения одышки, кашля и легочной функции. Обострение, или "ускоренная фаза" ИЛФ, рассматривается в отдельной главе данных рекомендаций.

Четкого определения оптимальной поддерживающей помощи не существует, но этот термин используется во многих национальных и международных клинических рекомендациях — неизменно по отношению к раку. Она носит предупредительный характер и включает в себя все аспекты паллиативной помощи, определенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как "подход, который улучшает качество жизни пациентов и их родственников при возникновении проблем, связанных с жизнеугрожающими заболеваниями, включающий предупреждение и облегчение страданий с помощью

* См. Веллс А.У., Хиранни Н. Интерстициальные заболевания легких: клинические рекомендации Британского торакального общества совместно с Торакальным обществом Австралии и Новой Зеландии и Ирландским торакальным обществом. Часть 1. Пульмонология 2009; 4: 11–57.

раннего выявления, тщательной оценки и лечения боли и других проблем: физических, психологических и моральных". Следует подчеркнуть, что оптимальная поддерживающая помощь предоставляется всем пациентам с ИЛФ, будь они молодыми людьми (ожидающими трансплантации легких, участвующими в клинических исследованиях, получающими препараты, которые модифицируют течение патологии) или пожилыми людьми с поздними стадиями заболевания. В понятие оптимальной поддерживающей помощи входят снижение доз или отмена лечения, наносящего серьезный вред без ощутимой выгоды для больного. Это особенно относится к пациентам с поздними стадиями заболевания, для которых имеются крайне скудные сведения в пользу длительной поддерживающей терапии ГКС или другими иммуносупрессорами с потенциально токсическими побочными эффектами.

Оптимальная поддерживающая помощь при ИЛФ, таким образом, представляет собой специфическую и важную лечебную стратегию, которая осуществляется специалистами по паллиативной помощи. Ее важными компонентами являются отказ от курения и легочная реабилитация, которые обсуждаются в разделе "Общая стратегия ведения больных с ИЗЛ".

Кислородотерапия и лечение одышки

Субъективное ощущение одышки имеет большое значение, с точки зрения качества жизни, и может быть причиной депрессии [292]. Данные о том, что кислородотерапия влияет на качество жизни или долговременную выживаемость больных с ИЛФ или другими ИЗЛ, отсутствуют [293]. Лечение сердечно-легочных заболеваний кислородом описано рабочей группой Британского торакального общества (BTS) и доступно по ссылке <http://www.brit-thoracic.org.uk/page294.html>. При отсутствии соответствующих контролируемых исследований по длительной или кратковременной кислородотерапии при ИЗЛ рекомендации для этих больных строятся на основании публикации рабочей группы BTS. У больных с постоянной гипоксемией в покое (напряжение кислорода в артериальной крови $\leq 7,3$ кПа (55 мм рт. ст.) либо < 8 кПа) с клинически подтвержденной ЛГ и одышкой следует обсуждать возможность назначения паллиативной кислородотерапии в домашних условиях с помощью кислородного концентратора. У таких пациентов, если они могут выходить из дома, можно использовать переносные источники кислорода.

Больные без хронической гипоксемии, но с одышкой, с десатурацией при нагрузке (< 90 %) и сохраняющие способность к перемещению, также должны получать кислород в переносных резервуарах, если при пробном назначении переносного кислорода у этих больных улучшается переносимость физических нагрузок и / или уменьшается одышка. Кислородотерапия в интермиттирующем режиме (периодами по 10–20 мин) с помощью кислородных цилиндров (кратковременная кислородотерапия) может облег-

чить одышку, связанную с гипоксемией, у пациентов с ИЗЛ, которые не нуждаются в постоянном использовании кислорода. При назначении при ИЗЛ кислорода с паллиативной целью целесообразно индивидуально титровать дозу, ориентируясь на сатурацию кислорода при обычной активности.

У больных ИЛФ часто наблюдается ночная гипоксемия, которая может быть связана со снижением качества жизни днем [294], но сегодня отсутствуют сведения о том, что в этой ситуации кислородотерапия эффективна. Необходимы дополнительные клинические исследования для выяснения влияния кислородотерапии на выживаемость и качество жизни таких пациентов.

Пероральные опиаты могут эффективно уменьшать одышку у больных с ИЛФ, хотя небулизированный морфин не оказывал влияния на одышку или переносимость физических нагрузок у 6 пациентов с поздними стадиями заболевания, однако их характеристика была недостаточно полной [295]. При возможности таким пациентам следует сотрудничать со службами паллиативной помощи, которые могут более эффективно облегчить симптомы.

Кашель

Кашель — частый и беспокоящий симптом при ИЛФ. У курильщиков или бывших курильщиков его причиной может быть сопутствующий хронический бронхит. Патогенез типичного ирритативного сухого кашля при ИЛФ до конца не ясен. В некоторых случаях он связан с гастро-эзофагеальным рефлюксом (ГЭР). В некоторых исследованиях у больных с ИЛФ было показано повышение чувствительности кашлевого рефлекса к ингаляционному капсаицину вследствие избыточной регуляции сенсорных рецепторов [296, 297]. В 1 неконтролируемом исследовании чувствительность к капсаицину уменьшали высокие дозы стероидов [297], но в повседневной практике не рекомендуется применять их при кашле, вызванном ИЛФ, из-за вероятности серьезных побочных эффектов. Традиционные противокашлевые препараты, такие как пероральный кодеин, широко используются, но доказательства их эффективности отсутствуют. Пероральные опиаты могут назначаться при изнуряющем кашле, не поддающемся другому лечению, особенно в терминальных стадиях заболевания [298].

Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь

В пилотном исследовании с амбулаторной эзофагеальной pH-метрией указана очень высокая частота кислотного рефлюкса у больных с ИЛФ, по сравнению с контрольной группой [299]. Это наблюдение подтверждается широкомасштабным проспективным исследованием с участием 65 пациентов с ИЛФ, у которых в течение 24 ч мониторируют pH и проводили эзофагеальную манометрию. Кислотный рефлюкс выявлен у 87 % больных, при этом только 1/2 пациентов испытывали классические проявления ГЭР [300]. ГЭР может играть важную роль в патогенезе и прогрессировании ИЛФ [301] и требует даль-

нейших исследований. Рекомендуются, чтобы все больные с клиническими проявлениями ИЛФ получали лечение ингибиторами протонной помпы.

Пневмоторакс

Спонтанный пневмоторакс или пневмомедиастинум — известные осложнения ИЛФ, которые должны предполагаться у больных с жалобами на внезапное нарастание одышки [302]. В некоторых случаях пневмоторакс может не определяться на рентгенограмме грудной клетки и выявляться только при КТ. Пневмоторакс обычно требует постановки межреберного дренажа; также рекомендуется выполнение плевродеза. Плевродез не противопоказан больным с последующей трансплантацией легких. Пневмоторакс может быть поздним осложнением ИЛФ и вызывать тяжелую одышку. В таких случаях легкое не всегда расправляется даже после установления дренажа из-за нарушения податливости (комплаенса) легочной ткани, при этом рассматривается вопрос о назначении паллиативной помощи.

Рак легкого

ИЛФ предрасполагает к развитию немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого. Диагностика и определение стадии рака проводятся, как и другим больным, хотя тяжелое нарушение легочной функции из-за легочного фиброза сокращает возможности проведения радикального лечения. В одном исследовании показано, что у пациентов с легочным фиброзом, которым была выполнена резекция легкого по поводу немелкоклеточного рака, послеоперационная летальность была выше [303]. Сегодня недостаточно сведений о том, как лечение рака легкого (например, лучевая терапия) влияет на обострение легочного фиброза [304].

Терапия, потенциально модифицирующая течение ИЛФ

Новая классификация ИЛФ / КФА (КФА — криптогенный фиброзирующий альвеолит) с гистологическими подгруппами (обычная интерстициальная пневмония (ОИП) и другие варианты) обсуждалась во введении. Сегодня можно поставить точный диагноз ИЛФ, используя мультидисциплинарный подход, объединяющий клинические и компьютернотомографические (КТ) критерии и при необходимости данные биопсии. В клинической практике, однако, точный диагноз ИЛФ не всегда может быть установлен. Обычно у больных присутствуют клинические и КТ-признаки, похожие на ИЛФ, но не характерные, и хирургическая биопсия не всегда может быть выполнена из-за сопутствующей патологии или нежелания самого пациента. В таких ситуациях возможна формулировка "вероятный" ИЛФ. Определенная доля таких больных может не иметь ИЛФ, а наиболее вероятной альтернативой является идиопатическая фиброзирующая НСИП. Наконец, реже встречаются пациенты с клиническими и КТ-признаками, свойственными ИЛФ, но с гистологической картиной фиброзирующей НСИП при биопсии легкого. В этих случаях диагноз может формулиро-

ваться как "определенная" НСИП, но с ИЛФ-подобным вариантом. Разграничение 3 групп пациентов — с "определенным" ИЛФ, "вероятным" ИЛФ (с дифференциальным диагнозом фиброзирующей НСИП) и определенной фиброзирующей НСИП с ИЛФ-подобным вариантом — очень важно из-за различия исходов [4, 5, 38]. Однако разработка доказательных клинических рекомендаций по терапии этих 3 часто встречающихся клинических ситуаций затруднена из-за полного отсутствия контролируемых клинических исследований, т. к. во многих из предшествующих работ объединялись гетерогенные популяции пациентов с неизвестным соотношением больных с "определенным" ИЛФ, "вероятным" ИЛФ, фиброзирующей НСИП и другими формами ИЗЛ. Напротив, в недавно проведенном крупном многоцентровом клиническом исследовании ИЛФ использовались такие критерии отбора, что подавляющее большинство больных, по критериям Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) [2], имело подтвержденный ИЛФ.

Таким образом, в настоящее время возрастает объем данных клинических исследований с участием больных с "определенным" ИЛФ. Несмотря на крайне скудную информацию о лечении "вероятного" ИЛФ или фиброзирующей НСИП, комитет предлагает некоторые рекомендации по их ведению, в большинстве своем почерпнутые из клинической практики (табл. 1). Их целесообразность и доказательная база будут обсуждаться далее.

До начала лечения пациенты должны быть тщательно обследованы. У всех больных должна оцениваться одышка в баллах, выполняться полное исследование легочной функции, рентгенограмма легких и компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) грудной клетки. При возможности можно провести нагрузочное тестирование, например 6-минутный шаговый тест (6-МШТ).

Глюкокортикостероиды как монотерапия ИЛФ

Применение глюкокортикостероидов (ГКС) в виде монотерапии или в комбинации с иммуносупрессорами является стандартной терапией ИЛФ в течение многих лет. Это обусловлено тем, что во многих предшествующих обсервационных исследованиях (в некоторых из них изучался КФА) сообщалось, что у 42–57 % больных происходило субъективное улучшение после стероидной терапии, хотя только 12–25 % пациентов имели объективный ответ в виде улучшения легочной функции или на рентгенограмме легких [89, 305, 306]. Отсутствуют подтверждения того, что при этом улучшались и другие клинические показатели, например летальность или качество жизни.

Поскольку подобные исследования имели недостаточную мощность для исключения малых эффектов, длительное назначение ГКС часто было вызвано побуждением "сделать хоть что-нибудь" в ситуации, когда трудности лечения преобладают над использованием доказательной терапии [307, 308].

Таблица 1
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 ^a	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, включающие в себя 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: ^a – в Великобритании сегодня не лицензирован для этих показаний. NAC – N-ацетилцистеин, КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

Более поздние исследования не призывают назначать ГКС при ИЛФ. В когортном популяционном исследовании, выполненном в Великобритании с участием 244 больных с "клиническим" диагнозом КФА, сообщается о более высокой летальности среди тех из них, которые лечились стероидами или циклофосфамидом [52]. Данные могут содержать систематическую ошибку, т. к. у этих пациентов течение заболевания могло быть более тяжелым, но 2 других ретроспективных исследования также не продемонстрировали стойкого эффекта ГКС. В исследовании 234 больных в Японии не выявлено различий в летальности между больными, лечившимися ГКС и не получавшими терапии [309]. Исследователи из клиники Mayo провели ретроспективный анализ выживаемости среди 157 нелечившихся больных с ИЛФ, 54 пациентов, получавших поддерживающую монотерапию преднизолоном, 167 больных, принимавших колхицин в виде монотерапии, и 71 больного, лечившегося колхицином и преднизолоном. После коррекции по возрасту, полу и легочной функции су-

щественные различия в выживаемости пациентов, лечившихся преднизолоном и не получавших терапии, отсутствовали [310]. При тщательном обзоре роли ГКС в лечении ИЛФ не обнаружено данных, подходящих для метаанализа, и сделан вывод, что доказательства того, что стероиды продлевают срок жизни или улучшают качество жизни при ИЛФ, отсутствуют [311]. Более того, эксперты не советуют назначать высокие дозы ГКС (преднизолон – 0,5–1 мг/кг) больным с ИЛФ, у которых доказана ОИП или подтверждена при КТВР распространенная сотовая дегенерация легочной ткани [45, 307, 312, 313]. Таким образом, высокие дозы стероидов не рекомендуются при "определенном" ИЛФ. Несмотря на еще более слабые доказательства для "вероятного" ИЛФ, диагностированного по клиническим и КТ-признакам, таким пациентам также не показаны высокие дозы стероидов. Наконец, больные фиброзирующей НСИП (но не с ИЛФ-подобным вариантом, по клиническим и КТ-данным) также вряд ли получат эффект от высоких доз стероидов. Однако в не-

которых ситуациях, по данным неконтролируемой серии случаев, ГКС могут играть определенную роль в лечении фиброзирующей НСИП, поэтому рекомендации избегать назначения высоких доз стероидов в этой группе относительно слабые.

ГКС как вспомогательная терапия и другие препараты при ИЛФ

Хотя доказательства роли ГКС в качестве монотерапии при ИЛФ отсутствуют, множество серьезных исследований, проведенных до появления новой классификации, включали преднизолон в лечебные схемы. Среди них исследования, в которых применялась комбинация преднизолона с азатиоприном, и до настоящего времени имеют наибольшее влияние на клиническую практику. Недостатком является отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, показавших преимущества комбинированной стероидной и иммуносупрессивной терапии перед плацебо.

Критерии отбора в более поздних (после новой классификации) исследованиях приводили к тому, что в них участвовали очень гомогенные популяции пациентов с "определенным" ИЛФ, хотя и с разными стадиями заболевания, и в последние 2 года были начаты первые крупные многоцентровые исследования: одно оценивает эффект добавления интерферона- γ -1b (INF- γ -1b) к ГКС, другое — N-ацетилцистеина (NAC) к преднизолону и азатиоприну.

Азатиоприн

Азатиоприн является пуриновым аналогом, ингибирующим синтез ДНК, с разнообразными иммуносупрессивными эффектами. Монотерапия азатиоприном, по сравнению с плацебо или другими вариантами лечения, при ИЛФ не оценивалась ни в одном исследовании. Имеются отдельные сообщения о нескольких больных, у которых применение азатиоприна, видимо, было эффективным (с ГКС или без них), но такие наблюдения трудно интерпретировать объективно.

Были проведены 2 проспективных исследования, оценивавших эффекты азатиоприна с сопутствующим назначением стероидов при ИЛФ. *Winterbauer et al.* лечили 20 больных пероральным преднизолоном в течение 3 мес. и затем добавили азатиоприн в дозе 3 мг/кг в сутки [314]. У 12 больных (60 %) произошло улучшение. Однако при отсутствии контрольной группы нельзя оценить эффект монотерапии азатиоприном. Во 2-м исследовании сравнивалось добавление азатиоприна (3 мг/кг) к стероидам с монотерапией высокими дозами стероидов (доза которых снижалась 2 раза в неделю с 1,5 мг/кг в сутки до 20 мг в сутки) у 27 больных с подтвержденным ИЛФ (большинство случаев могло быть отнесено к "определенному" ИЛФ) [318]. Лечение в течение 1 года не привело к различиям в легочной функции, которая была основным конечным показателем. В группе азатиоприна и преднизолона (14 больных) после коррекции по возрасту получено статистически достоверное улучшение выживаемости (57 % по срав-

нению с 23 %), но только через 9 лет наблюдения, и кривые выживаемости в первые 4 года не расходились. Побочные эффекты лечения были аналогичными в обеих группах и, скорее всего, были связаны со стероидной терапией. Азатиоприн переносился хорошо, но выявленные нежелательные явления включали в себя реакции идиосинкразии, гепатит, угнетение функции костного мозга и желудочно-кишечные расстройства. На это хорошо спланированное исследование с участием нескольких больных часто ссылаются при назначении комбинации азатиоприна и преднизолона. Однако в нем не оценивалось качество жизни, а изменения легочной функции не различались между группами, и достоверную разницу в выживаемости ($p < 0,05$) через 9 лет следует рассматривать с учетом того, что в отдельно взятых случаях медиана выживаемости составила всего 2,9 года [52].

Согласительный документ ATS / ERS 1999 г. предлагает преднизолон и азатиоприн как вариант терапии ИЛФ, но с более низкими начальными дозами преднизолона (0,5 мг/кг в сутки со снижением через 3 мес. до 0,125 мг/кг в сутки). Больные, получающие азатиоприн, должны регулярно осматриваться врачом для выявления побочных эффектов (тошнота, рвота, диарея, гепатит, нефротоксичность, угнетение функции костного мозга).

NAC

Множество исследований *in vitro* и в моделях на животных позволяют предположить, что в развитие ИЛФ может вносить вклад окислительно-восстановительный дисбаланс. Последующие клинические наблюдения, по которым у больных с ИЛФ жидкость, выстилающая эпителий, обеднена восстановленным глутатионом, легли в основу клинических исследований NAC [316]. Одно короткое (12 нед.) исследование показало у 18 больных с ИЛФ небольшое, но достоверное улучшение легочной функции, и более чем у 50 % пациентов субъективно уменьшилась одышка. Уровни общего и восстановленного глутатиона в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и жидкости, выстилающей эпителий, после лечения повысились, но не произошло изменений в цитологическом составе БАЛ. Интересно, что этот результат наблюдался только у больных, одновременно получавших иммуносупрессивную терапию [317].

Было проведено международное рандомизированное двойное слепое исследование, в котором оценивалось действие NAC у больных с подтвержденным или вероятным диагнозом ИЛФ, выставленным либо по клинико-компьютерно-томографическим критериям (82 больных), либо по клинико-компьютерно-томографическим критериям и результатам биопсии легочной ткани (73 больных) [9]. Все 155 пациентов получали преднизолон (со снижением дозы от 0,5 мг/кг в сутки) и азатиоприн (2 мг/кг в сутки), по согласительному документу ATS / ERS. Из них 80 больных принимали NAC (600 мг 3 раза в день), а 75 — плацебо. Спустя 12 мес. легочная функция

ухудшилась в обеих группах, но была значительно лучше у тех, кто получал НАС (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) была на 180 мл (9 %) выше, а диффузия легких по монооксиду углерода (T_{LCO}) — на 0,75 ммоль/мин/кПа (24 %) выше в группе НАС, чем в группе плацебо). Выживаемость была одинаковой в обеих группах, хотя мощность исследования была недостаточной для оценки различий в летальности. Комплаенс был сопоставим в обеих группах, что свидетельствовало о хорошей переносимости препаратов. Однако пациенты, которым противопоказана стандартная терапия преднизолоном и азатиоприном (либо "не оправдана"), были исключены, а 40 % больных начали участвовать в исследовании в первые 6 мес. с момента постановки диагноза. Эти результаты оптимистичны, но должны интерпретироваться в разных аспектах: либо НАС обладает синергизмом с 2 двумя препаратами, либо НАС противодействует возможному нежелательным эффектам 2 других лекарств, либо НАС оказывает лечебный эффект, а 2 других средства неэффективны. Все это настоятельно требует исследований монотерапии НАС и плацебо.

INF- γ -1b

INF является Т-хелперным цитокином I типа, который в нескольких исследованиях *in vitro* подавлял экспрессию гена коллагена и продукцию / эффекты профибротических ростовых факторов [318–320]. Дальнейшие доказательства его эффективности при ОИП получены из исследований на животных моделях [321]. Был выдвинута гипотеза, что INF может предотвращать прогрессирование легочного фиброза, которая впервые была изучена Ziesche *et al.* [322]. Больные ИЛФ, не отвечавшие на предшествующую терапию иммуносупрессорами, были рандомизированно включены в открытое исследование II фазы. 9 человек получали монотерапию стероидами и 9 — стероиды с INF- γ -1b. К концу 12-го мес. в группе, лечившейся INF- γ -1b, легочная функция стабилизировалась или улучшилась, а в группе, получавшей стероиды, ухудшилась. Однако у этих больных существовало значительное противоречие в диагнозе ИЛФ. Впоследствии Kalra *et al.* лечили INF- γ -1b 21 пациента с поздними стадиями ИЛФ в среднем в течение 8 мес. и получили симптоматическое и функциональное улучшение только у 1 человека [323]. Более того, 11 больных умерли в среднем через 6 мес. лечения.

Впоследствии было выполнено рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором изучалось применение INF- γ -1b у 330 больных ИЛФ [10]. Свыше 80 % пациентов, набранных в него, имели КТ-диагноз "определенного" ИЛФ, и более чем у 60 % диагноз ОИП был подтвержден биопсией. Таким образом, преобладающее большинство пациентов имели точный диагноз ИЛФ. В течение всего исследования не получено значительного влияния лечения на легочную функцию. В группе плацебо было больше летальных исходов (17 %), чем в группе, получавшей

INF- γ -1b (10 %), но эти различия не достигли статистической значимости ($p = 0,08$). Выживаемость была значительно лучше в подгруппе (которую исходно не выделяли) больных, получавших INF- γ -1b и имевших в начале исследования более сохранную легочную функцию ($\Phi ЖЕЛ > 55$ % и $T_{LCO} > 35$ %).

Метаанализ суммарных данных по выживаемости, полученных в 3 исследованиях [10, 324, 325], продемонстрировал, что INF- γ -1b может иметь существенные преимущества во влиянии на выживаемость (суммарный риск нежелательного исхода — 0,418; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,253–0,69; $p = 0,0003$; число больных — 390) [326]. Однако эти данные не окончательные. Гипотеза об улучшении выживаемости при лечении INF- γ -1b больных с легким и умеренно тяжелым ИЛФ была отвергнута в более позднем крупном многоцентровом исследовании INSPIRE, результаты которого докладывались устно, но не публиковались.

Примечательно, что описана быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность (ДН) у пациентов с терминальной стадией легочного фиброза, лечившихся INF- γ -1b [327]. Это означает, что подобная терапия должна проводиться с осторожностью.

Циклофосфамид

Циклофосфамид — алкилирующее производное с мощным иммуносупрессивным действием. В раннем проспективном рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали высокие дозы преднизолона (60 мг в сутки со снижением дозы) у 22 больных с комбинацией циклофосфамида и низких доз преднизолона (20 мг в альтернирующем режиме) у 21 пациента, среди которых значительная часть имела системные васкулиты [328]. Если пациент недостаточно отвечал на рандомизированное лечение, его переводили на альтернативную терапию. Через 3 года наблюдения летальность была выше в группе, получавшей стероиды (10 из 22 человек умерли), по сравнению с группой циклофосфамида (умерли 3 больных из 21), но выживаемость не различалась между группами статистически достоверно. Если смерть и неэффективность 1-й схемы лечения оценивались как единый показатель, комбинированный режим ассоциировался с более благоприятным клиническим течением. Однако в группе циклофосфамида легочная функция улучшилась только у 1 больного, оставалась стабильной у 7 и ухудшилась у 14 больных. Эти результаты трудно интерпретировать, поскольку в группу стероидной терапии было рандомизировано значительно больше пациентов с низкой легочной функцией (общая емкость легких (ОЕЛ) < 60 %). Более позднее проспективное исследование оценивало эффективность монотерапии пероральным циклофосфамидом (2 мг/кг) у 19 больных с ОИП, подтвержденной биопсией, которые не отвечали или плохо переносили высокие дозы стероидов [329]. Обследование больных было различным; у некоторых применяли клинические, КТ- и физиологические шкалы, у других использовали только физиологические критерии. Улучшение через 6 мес.

лечения произошло только у 1 больного, у 7 человек состояния оставалось стабильным, у 11 — зарегистрировано ухудшение. В недавнем ретроспективном исследовании ИЛФ сравнивали выживаемость (во всей популяции, которую предполагалось лечить — *intention-to-treat*) у 82 нелеченных больных и 82 пациентов, получавших комбинацию низких доз стероидов и циклофосфида [320]. Группы были сопоставимы по возрасту и исходной форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Различий в выживаемости между ними не получено, и эта неэффективность лечения сохранялась при отдельном анализе подгруппы больных, у которых диагноз был подтвержден хирургической биопсией.

Пульс-терапия внутривенным циклофосфамидом применялась в лечении больных с ИЛФ, не отвечавших на стероиды, в 3 нерандомизированных исследованиях; влияния на выживаемость не отмечалось [331–333].

Циклофосфамид вызывает серьезные побочные эффекты: угнетение функции костного мозга, геморагический цистит, бесплодие, стоматит и оппортунистические инфекции [334]. Это нередко является причиной прекращения лечения. Таким образом, в настоящее время отсутствуют доказательства какой-либо долговременной пользы циклофосфида с точки зрения выживаемости или качества жизни больных с ИЛФ.

Пирфенидон

Пирфенидон относится к группе пиридонов. Он ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена *in vitro* [335] и уменьшает индуцированный блеомицином легочный фиброз у животных [336]. В исследовании по легочному фиброзу при синдроме *Hermansky–Pudlak* лечение пирфенидоном приводило к более медленному снижению легочной функции, по сравнению с плацебо [337]. Целью другого проспективного открытого исследования II фазы была оценка эффективности пирфенидона у 54 больных с терминальной стадией ИЛФ и прогрессирующим ухудшением состояния непосредственно перед началом исследования [338]. Из них 46 пациентов отказались от традиционной иммуносупрессивной терапии, плохо переносили ее или не получали эффекта, и 8 человек не подвергались никакому лечению при включении в исследование. Несмотря на то, что 11 % больных умерли в течение 6 мес., авторы сообщают, что у некоторых пациентов легочная функция стабилизировалась или улучшилась. Более того, 38 из 46 больных смогли прекратить лечение иммуносупрессорами. Побочные эффекты были частыми, но не тяжелыми, в целом пирфенидон переносился хорошо. Авторы высказали пожелание, чтобы были проведены дальнейшие исследования с менее тяжелыми больными. *Nagai et al.* наблюдали 10 больных с поздними стадиями легочного фиброза (8 человек с ИЛФ и 2 — с ССД), которые лечились пирфенидоном в течение 1 года, и не выявили никакого явного влияния на выживаемость, хотя побочные эффекты были минимальными [339].

Недавно опубликованы результаты плацебо-контролируемого (2 : 1) двойного слепого исследования II фазы по применению пирфенидона у 107 японских пациентов со среднетяжелым ИЛФ [8]. Первоначально запланированное на 1 год, исследование было прекращено через 9 мес. на основании промежуточного анализа, который показал значительное увеличение частоты обострений в группе плацебо по сравнению с группой, получавшей пирфенидон. У больных, лечившихся пирфенидоном, также в гораздо меньшей степени снижалась ЖЕЛ и было получено небольшое, но достоверное улучшение степени десатурации в 6-МШТ через 9 мес. лечения. В настоящее время проводятся новые рандомизированные исследования применения пирфенидона при ИЛФ.

Антагонисты эндотелина-1

Вазоконстриктор эндотелин-1 (ET-1) способствует развитию фиброза и клеточной пролиферации, стимулирует синтез коллагена *in vitro*; *in vivo* уровень ET-1 повышается при сердечно-сосудистых заболеваниях и заболеваниях соединительной ткани (ЗСТ), на основании чего была выдвинута гипотеза, что блокада ET-1 может быть эффективной при ИЛФ [340–345]. Босентан — двойной антагонист рецепторов ET-1, который конкурирует с ET-1 за связь с рецептором. Этот механизм использовался в 12-месячном исследовании II–III фаз BUILD-2 (*Bosentan Use in Interstitial Lung Disease*) у 158 больных с ИЛФ.

Модуляторы фактора некроза опухоли-α

Фактор некроза опухоли-α (TNF-α) — плеiotропный цитокин, который *in vitro* обладает свойствами стимулировать провоспалительные медиаторы и ростовые факторы, вовлеченные в патогенез ИЛФ. Блокада TNF-α показала защитный эффект на моделях животных с блеомицин-индуцированным легочным фиброзом [346–348]. У больных ИЛФ многие исследователи обнаруживали повышение продукции TNF-α различными клетками и тканями [349, 350]. Эти наблюдения вылились в исследование этанерсепта — белка, состоящего из экстрацеллюлярной части высокоаффинного человеческого рецептора TNF-α 75 K, связанной лигандами с участком Fc человеческого иммуноглобулина G1. Этанерсепт подавляет соединение TNF-α и TNF-β с клеточными рецепторами TNF-α, инактивируя таким образом экстрацеллюлярный TNF.

В настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, в котором основным конечным показателем является легочная функция, а другой конечный показатель — расстояние, пройденное в 6-МШТ. В исследовании участвовали 100 больных с подтвержденным диагнозом ИЛФ. Однако отдельные сообщения об остром пневмоните, реактивации туберкулеза и риске оппортунистических инфекций у больных, получавших этанерсепт по поводу ревматоидного артрита, показывают сложность иммуномодулирующих воздействий.

Варфарин

Существуют доказательства, что микрососудистые тромбозы и повреждения играют большую роль в патогенезе ИЛФ [311, 351–353]. Более того, тромбоэмболия легочной артерии является серьезной причиной смертельных исходов ИЛФ, хотя ее истинная частота не определена [97]. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании антикоагулянтов у 56 больных с ИЛФ летальный исход наступал гораздо реже при лечении варфарином и преднизолоном, по сравнению с контрольной группой, получавшей только преднизолон. Однако многие больные, принимавшие варфарин, выбыли из исследования досрочно, и не учитывались при анализе результатов. Частота госпитализаций по поводу обострения ИЛФ была одинаковой в обеих группах, но внутригоспитальная летальность намного меньше у больных, получавших антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ), по сравнению с контрольной группой, в которой применялись высокие дозы стероидов. Возможно, что влияние на выживаемость, показанное в этом исследовании, было связано с НМГ при обострениях ИЛФ, а не с длительной терапией варфарином. Несмотря на серьезные недостатки в дизайне и анализе результатов этого исследования, существенная разница в выживаемости в такой небольшой группе больных потенциально может означать высокую эффективность лечения. Необходимо дальнейшее изучение роли антикоагулянтов в терапии ИЛФ.

Другие варианты лечения

При ИЛФ исследовали эффективность некоторых других лекарственных препаратов, которые представлены в табл. 2.

Трансплантация легких при ИЛФ

Больные с ИЛФ составляют самую большую категорию пациентов с ИЗЛ, направляемых на трансплан-

тацию. В Северной Америке почти 20 % пациентов, ожидающих трансплантации, страдают ИЛФ, и этот показатель за последние 10 лет удвоился [366]. Согласно статистике, выживаемость после трансплантации легких по поводу ИЛФ составляет 74–79 % в течение 1 года и 40–54 % в течение 5 лет без существенных различий между трансплантацией 1 или 2 легких [367]. Ежегодная смертность после трансплантации по поводу ИЛФ выше, чем вследствие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [366]. Оптимальные сроки для проведения трансплантации легких при ИЛФ не определены. Ретроспективное исследование всех взрослых больных (1 208 человек), зарегистрированных для трансплантации легких в листе ожидания международного фонда по трансплантации *Eurotransplant*, подтвердило, что среди больных с ИЛФ летальность самая высокая (54 %) и при более ранней трансплантации результаты лучше [368]. Одноцентровое исследование 653 пациентов, ожидавших трансплантации легких (из них 100 человек по поводу легочного фиброза) подтвердило, что "время перекреста", когда риск смерти после трансплантации становится ниже, чем риск смерти от продолжающегося ожидания трансплантации, у больных легочным фиброзом составляет 104 дня [369]. Мультивариантный анализ данных 1-центрового исследования 46 больных с ИЛФ, которым была необходима трансплантация (у 28 больных операция была успешно проведена, 16 человек умерли во время ожидания), показал, что трансплантация легких снижает риск смерти на 75 % [370].

Надежным показателем, прогнозирующим выживаемость у больных с ИЛФ, является T_{LCO} , который может успешно использоваться для определения времени направления на трансплантацию. *Mogulkoc et al.* показали, что $T_{LCO} < 39\%$ долж. достоверно прогнозировал смерть в течение 2 лет [109]. *Latsi et al.* обследовали группу 104 больных (63 – с ОИП, 41 – с НСИП) и обнаружили, что, независимо от гистологического диагноза [7], летальность ухудшалась у пациентов с $T_{LCO} < 35\%$ долж. В целом $T_{LCO} < 39\%$ долж.

Таблица 2

Применение других лекарственных препаратов в лечении ИЛФ

Препарат	Дизайн исследования	Комбинация лекарств	Заключение	Ссылка
Колхицин. Предполагаемый эффект: подавление продукции коллагена фибробластами и уменьшение деградации [354–356]	1. Неконтролируемое, рандомизированное, проспективное. 2. Неконтролируемое, нерандомизированное, проспективное	Колхицин vs высокие дозы преднизолона. Колхицин + преднизолон vs монотерапия преднизолоном vs колхицин, пеницилламин + преднизолон	Не получено различий в выживаемости между группами. Не влияет на течение ИЛФ, пролеченного стероидами	<i>Douglas et al.</i> [357] <i>Selman et al.</i> [358]
Пеницилламин. Предполагаемый эффект: подавление синтеза коллагена [359, 360]	1. Неконтролируемое, нерандомизированное, проспективное. 2. Неконтролируемое, нерандомизированное	Пеницилламин + преднизолон vs монотерапия преднизолоном vs колхицин, пеницилламин + преднизолон. Пеницилламин + преднизолон vs азатиоприн + преднизолон	Не влияет на течение ИЛФ, леченного стероидами. Не получено различий между группами	<i>Selman et al.</i> [358] <i>Meier-Sydow et al.</i> [361]
Циклофосфамид. Предполагаемый эффект: подавление Т-хелперов и их взаимодействия с TGF- β	1. Проспективное, открытое, контролируемое. 2. Краткосрочное, открытое	Циклоспорин. Преднизолон + циклоспорин	Недостаточно данных для анализа. Может способствовать снижению дозы стероидов перед трансплантацией	<i>Alton et al.</i> [364] <i>Venuta et al.</i> [365]

Примечание: TGF- β – трансформирующий фактор роста- β .

позволяет выявить больных с ИЛФ или фиброзирующей НСИП, которые могут быть направлены на трансплантацию легких.

Отбор кандидатов на трансплантацию легких подробно описан во многих международных клинических рекомендациях [371, 372], и, поскольку большинство трансплантационных центров отбирают больных, сохранных физически и физиологически, в возрасте ≤ 65 лет, относительные противопоказания варьируются между центрами. Рекомендуется, чтобы клиницисты создавали надежные каналы сотрудничества со своими региональными трансплантационными центрами для своевременного направления всех больных, имеющих показания к трансплантации.

Когда и как начинать лечение ИЛФ

Отсутствие метода лечения ИЛФ с доказанной эффективностью четко обозначает необходимость вовлечения больных с ИЛФ в высококачественные клинические исследования и адекватного отбора на трансплантацию легких. Ни один из рассмотренных вариантов лечения не может считаться оптимальным, пока не будут получены новые данные. С этой точки зрения, обсуждение неопределенности эффектов терапии с больным является чрезвычайно важным аспектом, которым врачи, к сожалению, нередко пренебрегают. Как и во многих медицинских ситуациях, в которых выбор стратегии ведения пациента очень сложен, принятие решения о способе лечения должно в значительной мере, если не полностью, зависеть именно от его пожеланий. Для многих больных оптимальная поддерживающая помощь без специфического лечения ИЛФ может стать самой приемлемой стратегией. Для других, вероятно, подходящим вариантом будет специфическая терапия вне клинических исследований. При таком подходе рекомендуется адекватное наблюдение, поскольку остается надежда на благоприятный исход.

Отсутствуют исследования, специально направленные на установление оптимального времени начала лечения ИЛФ. Известно, что больные с "определенным" ИЛФ с типичными проявлениями при КТВР и / или гистологическим паттерном ОИП имеют худший прогноз, чем пациенты с "вероятным" ИЛФ или фиброзирующей НСИП с ИЛФ-подобным вариантом. У лиц с $T_{LCO} < 40\%$ (поздние стадии заболевания) прогноз хуже, чем при более сохранной легочной функции. Интуитивно кажется, что лечение нужно начинать на максимально ранней стадии, чтобы предотвратить прогрессирование патологии. Однако сегодня эта концепция ничем не подтверждена. Более того, вариабельность течения ИЛФ предполагает, что исследование легочной функции в динамике в течение 6–12 мес. может выявить больных с прогрессированием заболевания (снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ или $T_{LCO} \geq 15\%$ от исходных значений). Помимо информированного согласия пациента, факторами, влияющими на решение о начале специфического лечения (не относящегося к оптимальной поддерживающей терапии), являются

сопутствующая патология, пожилой возраст и выраженность клинических проявлений.

Таким образом, остается неясным вопрос о преимуществах терапии в момент постановки диагноза перед лечением только при появлении четких признаков прогрессирования или на поздних стадиях.

Пробное лечение стероидами при неясном диагнозе

Пробное назначение ГКС — прием высоких доз (0,5–1 мг/кг преднизолона) со снижением их через несколько недель или месяцев — часто используется у больных с ИЗЛ. Пробная терапия стероидами не рекомендуется больным с "определенным" или "вероятным" ИЛФ. Исследования, в которых оценивалось бы значение пробной терапии стероидами больных с неустановленным вариантом ИЗЛ, отсутствуют. Пробное лечение стероидами может назначаться при явной клинической и / или КТ-картине заболевания и предположении, что данный вариант ИЗЛ будет чувствительным к стероидам, например при криптогенной организующейся пневмонии (КОП) или ГП. Следует помнить, что часть больных может иметь ИЛФ с нетипичными проявлениями. Учитывая, что стероидная терапия связана с побочными эффектами у значительного числа пациентов, следует тщательно взвесить соотношение риска и пользы от такого лечения у конкретного больного. Рекомендуемая начальная доза преднизолона составляет 0,5–1 мг/кг с повторной оценкой состояния больного через 8–12 нед. При объективном улучшении (например, увеличении ФЖЕЛ на 10 % или T_{LCO} на 15 %) или явной стабилизации состояния пациента, у которого ранее легочная функция прогрессивно ухудшалась, дозы снижают до поддерживающих. Следует своевременно выявлять побочные эффекты стероидов и проводить профилактику остеопороза в соответствии с соответствующими клиническими рекомендациями.

Заключение по ведению больных с ИЛФ

Все больные с ИЛФ должны получать оптимальную поддерживающую терапию. Больные с ИЛФ, имеющие показания к трансплантации легких, должны получить соответствующую консультацию. В настоящее время накоплено достаточно данных, чтобы сделать вывод о неэффективности и токсичности высоких доз стероидов (0,5–1 мг/кг) в качестве монотерапии при ИЛФ. Из доступных сегодня видов терапии ни один не подтвердил своей эффективности при ИЛФ. В связи с этим основной целью ведения пациентов с ИЛФ должно стать включение их в высококачественные клинические исследования. Однако большинство больных ИЛФ в силу своего состояния не подходят ни для трансплантации, ни для клинических исследований. Рациональный подход в этом случае заключается в обсуждении относительной пользы и риска имеющихся вариантов лечения и оптимальной поддерживающей терапии на индивидуальной основе. Основываясь на современных

данных, можно сказать, что при получении эффекта наиболее приемлемым является сочетание преднизолона (в первоначальной дозе 0,5 мг/кг в сутки и снижением через 3 мес. до 10 мг в сутки в качестве поддерживающей) с азатиоприном (2 мг/кг в сутки) и НАС (600 мг 3 раза в день). Любые отклонения от этой схемы — неиспользование или отмена азатиоприна либо начало с низких доз преднизолона (≤ 20 мг) — не имеют доказательной базы, но могут быть приемлемыми для больного и врача. Если обсуждается вопрос о назначении специфического лечения, оно будет одинаково целесообразно как в момент постановки диагноза, так и при появлении объективных признаков прогрессирования и на поздней стадии заболевания.

Резюме

- Оптимальная поддерживающая терапия должна расцениваться как специфическая и важная лечебная 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 со специалистом 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 больных ИЛФ (C).
- Преднизолон (от 0,5 до 10–20 мг в сутки) с азатиоприном (2 мг/кг, максимум 150 мг в сутки) и НАС (600 мг 3 раза в день) значительно повышает эффективность лечения по сравнению с терапией только преднизолоном и азатиоприном. Однако этот режим подтвержден слабыми рекомендациями (C), и требуются дальнейшие исследования в этом направлении.
- Варианты вышеописанного лечения, такие как низкие дозы преднизолона (≤ 20 мг) либо неиспользование 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 лиц с серьезными сопутствующими заболеваниями.

- Больные направляются в трансплантационный центр, если патология находится в тяжелой стадии ($T_{LCO} < 40\%$ долж.) либо прогрессирует (снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ или прогрессирующее снижение ФЖЕЛ $\geq 15\%$ в течение 6 мес. наблюдения; уровень C).

НСИП

Классификация НСИП

Гистологические признаки НСИП включают в себя интерстициальные изменения, однородные по выраженности и длительности существования (явно отличающиеся от разнообразия активности, тяжести и длительности существования фиброза, характерного для ОИП). Первоначально НСИП была разделена *Katzenstein* и *Forelli* на клеточный (тип I), смешанный (тип II) и фиброзный (тип III) варианты [3]. Клеточный вариант НСИП характеризуется хроническими воспалительными интерстициальными инфильтратами со слабо выраженным фиброзом или полным его отсутствием. Фиброзирующая НСИП проявляется утолщением интерстиция за счет одинаково выраженного фиброза равной давности, обычно с сохранением архитектоники альвеол, со слабо выраженным интерстициальным воспалением или полным его отсутствием. При смешанном варианте клеточный и фиброзный элементы имеют равную выраженность.

В настоящее время не доказано, что НСИП является единым заболеванием. Почти у всех больных с клеточным вариантом НСИП прогноз хороший (табл. 3); так, из 54 случаев в 6 исследованиях зарегистрирована только 1 смерть [3, 4, 14, 16, 18, 373]. Сегодня отсутствуют доказательства того, что клеточный вариант НСИП предшествует фиброзирующей НСИП и приводит к ней. Наоборот, при смешанной и фиброзирующей НСИП летальность достаточно высока. Между этими вариантами отсутствуют четкие клинико-рентгенологические различия, исход их также одинаков. В связи с этим в клинической практике сегодня широко используется разделение НСИП на клеточный (тип I) и фиброзирующий (типы II и III) варианты.

Но даже внутри подгруппы фиброзирующей НСИП нет единого стереотипного клинико-рентгенологического варианта. Спектр НСИП в настоящее время рассматривается рабочей группой ATS / ERS, и пока оптимальная классификация не разработана. Однако на основании клинических исследований паттерн НСИП при биопсии может сопровождаться клинической картиной ИЛФ (НСИП / ИЛФ), орга-

Таблица 3
Лечение НСИП

Исследование	Кол-во случаев	n (%)	Исход				
			ремиссия, n (%)	улучшение, n (%)	отсутствие изменений, n (%)	ухудшение, n (%)	смерть, n (%)
Katzenstein и Fiorelli [3] ^a	64 ^d	48 (75)	21 (44)	18 (38)			5 (10)
Park [34] ^b	7	7 (100)	3 (43)	4 (57)			0
Cottin [14] ^a	12	12 (100)	7 (58)	3 (25)		2 (17)	0
Nagai [16] ^b	31	19 (61)	5 (16)	18 (58)	3 (10)	3 (10)	2 (6)
Fujita [375] ^a	24	24 (100)	20 ^f (83)				4 (17)
Daniil [15]	15 ^e	12 (80)	3 (21)	4 (29)	2 (14)	3 (21)	2 (14)
Nicholson [4] ^b	28	21 (75)	6 ^f			2	17 (61)
Flaherty [375] ^c	10	10 (100)	4 (40)	5 (50)			1 (10)
	191	151 (79)	43 (23)	73 (38)			29 (15)

Примечание: ^a – идиопатическая НСИП и НСИП, связанная с ЗСТ; ^b – только идиопатическая НСИП; ^c – проспективное исследование; ^d – исход известен только для 48 больных; ^e – исход известен только для 14 больных; ^f – больные разделены на ответивших и не ответивших на лечение / с ухудшением состояния.

низующейся пневмонии (НСИП / ОП) или ГП (НСИП / ГП). В крупной серии КТВР у больных, отобранных только по результатам биопсии, спектр симптомов включает в себя изменения, характерные для всех 3 типов [165].

Перекрестная форма НСИП / ИЛФ, вероятно, преобладает в большинстве европейских стран и в США [4, 5, 7, 13, 15, 18, 32]. Клинические проявления обычно неотличимы от ИЛФ, при исследованиях легочной функции обнаруживаются рестриктивные нарушения, аускультативно в легких выслушивается билатеральная крепитация в базальных отделах. Распределение патологических изменений при КТВР аналогично таковому при ИЛФ, но зоны "матового стекла" более протяженные, чем при ИЛФ, а "сотовая" дегенерация легких выявляется редко. За исключением редких случаев с преобладанием воспалительных изменений при биопсии, этот вариант НСИП имеет более неблагоприятный прогноз, хотя и он лучше, чем при ИЛФ.

Форма НСИП / ОП преобладает в Южной Корее и Японии [16, 33, 34]. При этом варианте на КТВР выражена консолидация легочной ткани, которая нечасто встречается при НСИП / ИЛФ, нередко она сопровождается различными фиброзными изменениями. Различия между КОП и НСИП основаны на появлении признаков ОП, который составляет больше или меньше 10 % от общих изменений. Результаты исследования БАЛ аналогичны таковым при КОП (лимфоцитоз), но нехарактерны для перекреста НСИП / ИЛФ. Не все больные отвечают на стероидную терапию; несмотря на это, заболевание нечасто прогрессирует, независимо от продолжения лечения. Перекрест НСИП / ОП лучше описан как фиброзная форма ОП и может включать в себя единичных больных с гистологическим диагнозом ОП, у которых развивается клиническая и рентгенологическая картина легочного фиброза.

Перекрест ГП / НСИП преобладает в сообщениях из Франции и Мексики [14, 30]. Клинические признаки, результаты БАЛ и КТВР при этом очень похожи на ГП, как и профиль воспалительных цито-

кинов, но при биопсии отсутствуют типичные признаки ГП. Часто можно выявить воздействие антигенов, способных вызывать ГП, и поэтому больные с вариантом НСИП / ГП могли быть исключены из большинства исследований идиопатической НСИП.

Весьма вероятно, что многие пациенты с гистологическим паттерном НСИП страдают фиброзирующими вариантами КОП и ГП. Эти подгруппы следует дифференцировать от крупной популяции больных с клиническими признаками, типичными для ИЛФ, но с другими изменениями при КТВР. Объединение этих гетерогенных клинических и рентгенологических вариантов в "фиброзирующую НСИП" недопустимо. Однако в ожидании решения комитета ATS / ERS существование "истинной" НСИП остается под вопросом. Рекомендации по лечению приведены ниже и в основном ориентированы на клинические и рентгенологические варианты.

Диагностика идиопатической НСИП

Точный диагноз НСИП можно поставить только по результатам хирургической биопсии, поскольку для этого требуется определенный гистологический паттерн. Диагностировать НСИП не следует только на основании результатов КТВР – без других обследований. У больных с клиническими признаками НСИП гистологическая картина НСИП редко сочетается с "сотовой" дегенерацией легочной ткани при КТВР, и синдром "матового стекла" обычно более массивный, чем при ИЛФ [32]. Однако эти данные иногда могут привести к ложным заключениям. У небольшого числа больных с подтвержденной при биопсии ОИП КТВР выявляет изменения, типичные для НСИП, хотя выживаемость при таком ИЛФ лучше, чем при ИЛФ с типичной КТВР [5].

Если НСИП выявлена при биопсии, требуется мультидисциплинарное обследование. Паттерны НСИП и ОИП могут появляться в разных участках легких одного и того же пациента, обычно в сочетании с неблагоприятным ИЛФ-подобным прогнозом [274, 275], и только КТ и клиническое наблюдение

позволяют обнаружить, что гистологический паттерн, полученный при биопсии, не соответствует течению заболевания ("погрешность биоптата"). Однако даже если диагноз НСИП поставлен по результатам биопсии, взятой из нескольких участков легкого, все равно необходимо суммировать клинические и рентгенологические данные. Мультидисциплинарный диагноз НСИП лучше всего можно охарактеризовать как попытку на основании клинических и рентгенологических изменений исключить другие ИЗЛ (обычно ГП, КОП или ИЛФ) с похожими проявлениями и выбрать рациональное лечение.

Взаимосвязь течения заболевания и клинических проявлений при НСИП

До того, как стало известно о клинической неоднородности НСИП, прогноз фиброзирующей НСИП считался благоприятным у большинства больных. В серии случаев, описанных *Katzenstein* и *Forelli*, у 35 % пациентов со II (смешанным) типом заболевания была достигнута полная ремиссия и еще 35 % дожили до конца исследования [3]. Однако в последующих крупных сериях случаев смешанного или фиброзирующего типов заболевания 10-летняя выживаемость составила только 35 % [18]. Этот результат контрастирует с хорошим прогнозом, наблюдавшимся в меньших группах больных [13, 15], хотя картина КТ в ранних работах описана недостаточно хорошо. В исследовании *Daniil et al.* [15] исход патологии был хуже, когда изменения на КТВР больше подходили на ИЛФ.

Связь клинических проявлений и исхода стала яснее при сравнении сообщений из разных частей земного шара. У больных из Японии и Южной Кореи наиболее яркой чертой на КТВР была консолидация легочной ткани, а в биоптатах часто присутствовал элемент ОП. В ранних исследованиях, содержащих информацию о БАЛ, часто выявлялся выраженный лимфоцитоз [14, 16, 34, 374].

Клиническое и функциональное улучшение описано у всех 7 больных, лечившихся ГКС [34]; в более крупной группе пациентов *Nagai* сообщал о необходимости лечения только у 19 больных из 31 (61 %), из них монотерапию ГКС получали 11 человек и ГКС с иммуносупрессантами — 8 человек [16]. Хотя полная ремиссия была достигнута всего у 16 % больных, еще у 58 % состояние частично улучшилось на фоне лечения либо без него. Ухудшение (2 человека) или смерть (2 больных) составили только 15 %, что позволило сделать вывод о хорошем исходе у большинства пациентов.

От этих описаний разительно отличаются случаи НСИП, при которой имеются клинические проявления ИЛФ с преобладанием базальной крепитации и отсутствием признаков ОП при имидж-диагностике; у таких пациентов исход заболевания значительно хуже. По данным *Nickolson et al.* [4], 5-летняя выживаемость у больных с НСИП с клиническими проявлениями, свойственными ИЛФ, составила всего 45 %, и этот исход незначительно улучшился

при участии другой группы пациентов в исследовании динамики легочных функциональных тестов [7]. Таким образом, в значительной части случаев ИЛФ-подобного варианта НСИП, вероятно, течение заболевания аналогично ИЛФ [5, 7], при этом отсутствуют критерии, позволяющие при 1-м обращении определить у таких пациентов отличия от других вариантов НСИП с более медленным прогрессированием или большей стабильностью состояния. Результаты БАЛ не информативны для определения прогноза у этих больных: в отличие от НСИП с элементами ОП, клеточный состав редко носит лимфоцитарный характер и идентичен таковому при ИЛФ [229]. В то же время выживаемость даже после коррекции результатов по исходной тяжести заболевания остается отчетливо лучше, чем при ИЛФ [7].

Меньший опыт накоплен в отношении больных НСИП с клинической и рентгенологической картиной, похожей на ГП, но исход при этом относительно хороший, и суммарно среди 15 пациентов из 2 серий случаев летальных исходов не зарегистрировано, а стабилизация или улучшение отмечены более чем у 80 % [14, 30].

Лечение НСИП

Поскольку сущность патологического процесса при НСИП окончательно не установлена, а заболевание является клинически неоднородным, невозможно оценить эффективность лечения в целом. Относительно хороший исход НСИП по сравнению с ИЛФ во всех опубликованных сериях случаев в основном наблюдается в когортах пролеченных пациентов. В большинстве исследований основу терапии составляют ГКС в комбинации с иммуносупрессантами или без них. Азатиоприн [5, 7, 14, 15, 375], циклофосфамид [5, 7, 14, 15, 374] и колхицин [14, 376] — наиболее широко используемые препараты; в отдельных случаях назначаются циклоспорин, метотрексат, хлорамбуцил.

Однако в связи с тем, что все или почти все больные получали то или иное лечение, естественное течение НСИП неизвестно. В среднем исход НСИП на фоне лечения лучше, чем при ИЛФ. Больных с НСИП, не получавших лечения, с прогрессированием фиброза, немного. Даже отсутствие четкого ответа на лечение у пациента с преобладанием фиброза не определяет окончательного исхода, поскольку терапия направлена на предотвращение дальнейшего прогрессирования. Таким образом, отсутствующим валидизированные рекомендации по показаниям, длительности и режимам терапии.

При полном отсутствии данных рекомендуется выбирать терапевтический подход на основании клинко-рентгенологического варианта. Следует выявлять наибольшее сходство с ИЛФ, КОП или ГП и назначать соответствующее лечение.

1. Ведение больных с клиническими проявлениями и распределением патологических изменений на КТВР, аналогичными ИЛФ, в основном повторяет терапевтические принципы ИЛФ, но с гораздо

более скудной доказательной базой. У этих пациентов прогноз в целом более благоприятен, чем у больных с подтвержденной при биопсии ОИП, но летальность выше, чем в других подгруппах НСИП. Лечение, как и при ИЛФ, в большинстве случаев основано на стремлении замедлить прогрессирование, а не достичь регресса болезни. Варианты терапии представлены в табл. 3. Следует избегать длительного приема высоких доз ГКС, кроме случаев явной положительной реакции на лечение.

2. При "перекресте" клинических, гистологических и рентгенологических проявлений с КОП большинство больных полностью либо частично отвечают на терапию [16], при этом оправдано назначение высоких доз стероидов, как и при лечении КОП. Однако при попытке отменить стероиды следует иметь в виду вероятность прогрессирования фиброза. В отличие от обычных терапевтических подходов при типичной КОП, при этом варианте НСИП рекомендуется длительное лечение для предотвращения прогрессирования фиброзных изменений.
3. У относительно небольшой группы больных с проявлениями ГП исход, как правило, благоприятный, и подход к лечению в целом аналогичен тому, что принят при "определенном" ГП, с началом и продолжением лечения соответственно течению заболевания.

КОП

КОП — клинико-патологический синдром неизвестной этиологии, который был впервые описан *Davidson* в 1983 г. [377] и впоследствии, в 1985 г., назван *Epler* "облитерирующим бронхиолитом с организующейся пневмонией" (ОБОП) [378]. Термин "КОП" более предпочтителен, потому что лучше отражает клинический и рентгенологический паттерн, который скорее имеет локализацию в ацинусах, а не в дыхательных путях. Более того, термин "ОБОП" часто путают с облитерирующим бронхиолитом, который имеет абсолютно другую природу.

Клинические проявления [377–389]

Средний возраст начала заболевания составляет 55–60 лет (разброс — 20–80 лет) без четких половых различий. Частота КОП неизвестна. Обычно пациенты жалуются на системные проявления: недомогание, лихорадку или озноб, потерю веса и миалгию. Из респираторных симптомов отмечаются одышка и кашель, который может быть сухим или продуктивным со светлой неокрашенной мокротой. Эти симптомы, как правило, развиваются в течение нескольких месяцев, и им могут предшествовать инфекции дыхательных путей. При клиническом обследовании выслушивается локальная или распространенная крепитация. В анализах крови обычно выявляют повышение СОЭ, С-реактивного белка (СРБ) и ней-

трофилов. При изучении легочной функции обнаруживаются легкие или среднетяжелые рестриктивные изменения со снижением T_{LCO} , при этом бронхиальная обструкция отсутствует. Непропорциональная гипоксемия может означать шунтирование внутри консолидированного легкого [390]. В клеточном составе БАЛ часто преобладают лимфоциты.

Лучевая диагностика

На рентгенограмме грудной клетки обычно выявляются 2-сторонние очаги периферической консолидации легочной ткани, которые нередко мигрируют [377, 378, 381]. На КТ чаще всего обнаруживают субплевральные очаги консолидации с воздушными бронхограммами или без них. Синдром "матового стекла" присутствует не всегда. К другим изменениям относятся небольшие (< 10 мм) очажки вдоль бронхо-сосудистых пучков и периферические ретикулярные изменения [391–395].

Патоморфология [396–397]

Типичным гистологическим проявлением КОП является очаговый фиброз, который захватывает альвеолы, альвеолярные ходы и реже — дистальные бронхиолы. Фибробласты окружены слизистым матриксом, содержащим различные инфильтраты из воспалительных клеток, которые формируют характерные полиповидные образования, известные как тельца Массона, или разрастания грануляционной ткани. Также могут определяться легкая интерстициальная инфильтрация и пенистые альвеолярные макрофаги.

Диагностика

При типичных клинических и рентгенологических проявлениях обнаруживают соответствующие гистологические изменения, достаточные для постановки диагноза [398, 399]. Однако в атипичных случаях может потребоваться хирургическая биопсия. КОП никогда не диагностируется только по гистологической картине. ОП иногда может быть вызвана инфекцией и часто сопровождается злокачественными или фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких как репаративная реакция, которая может быть единственным патологическим изменением, если биопсия выполнена только из одного участка ("погрешность биоптата"). Более того, гистологические данные сами по себе не позволяют отличить КОП от вторичной ОП. Таким образом, диагноз КОП — обязательно мультидисциплинарный.

Клинические, рентгенологические и гистологические признаки вторичной ОП обычно сходны с КОП. Вторичная ОП чаще всего развивается при заболеваниях соединительной ткани (ЗСТ) и других аутоиммунных нарушениях, особенно при ревматоидном артрите и ПМ / ДМ [400–405], реже — после лучевой терапии [406] и при лекарственно-индуцированных поражениях легких [407], но также может

появляться и при злокачественных заболеваниях системы кроветворения [408–409] и иммунодефицитных синдромах [410]. Различия между КОП и вторичной ОП важны в связи с тем, что прогноз, связанный с ответом на терапию, и выживаемость при вторичной ОП в среднем гораздо хуже [378, 385, 387, 411].

Течение и лечение: типичная КОП и редкие варианты

Типичная КОП

Типичная КОП имеет в целом хороший прогноз. У больных, не получивших лечения, в 6 описанных сериях [378, 381, 383, 388, 412] спонтанная ремиссия возникала примерно в 50 % случаев, а частичная ремиссия — почти во всех остальных. У большинства пролеченных пациентов долговременный прогноз был также хорошим. Ответ на лечение часто наступает быстро, выраженность симптомов уменьшается уже через несколько дней, но улучшения на рентгенограмме легких и легочной функции происходят медленнее и требуют до 3 мес. терапии [383]. Полная ремиссия более вероятна у больных с альвеолярной инфильтрацией на рентгенограмме легких, чем у пациентов с ретикулярными изменениями [381, 385, 388]. Рецидивы возникают часто, но непрогнозируемо, при снижении доз ГКС. В европейской когорте частота рецидивов составила 58 %, в небольших подгруппах больных наблюдались многочисленные рецидивы в течение ≥ 2 лет [413]. Рецидивы чаще развиваются при лечении низкими дозами стероидов и редко — в тех случаях, когда поддерживающая доза преднизолона превышает 20 мг в сутки.

Острая быстро прогрессирующая (фулминантная) КОП

Острая быстро прогрессирующая КОП без легочного фиброза протекает как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) взрослых, но с типичными для ОП изменениями при биопсии или аутопсии [414–416]. Эта редкая форма иногда приводит к летальному исходу, часто требует механической вентиляции легких. У выживших пациентов ГКС, как правило, быстро оказывают эффект.

Фиброзирующая КОП

Фиброзирующая КОП имеет различные исходы. На КТ часто выявляется элемент интерстициального фиброза, но в большинстве случаев он не прогрессирует. Однако у некоторых больных обнаруживается более распространенный фиброз, который может прогрессировать до фатального исхода, несмотря на лечение. *Cohen et al.* описали 10 пациентов с быстро прогрессирующей легочной инфильтрацией, у которых первоначальные клинические, рентгенологические и гистологические проявления были похожи на ОП [411]. Несмотря на активное лечение, при аутопсии было выявлено, что фатальное прогрессирование заболевания связано с распространенной "сотовой" дегенерацией легких. У выживших больных даже после длительной терапии сохранялась тяжелая ДН. Эта небольшая группа может относиться к не-

многочисленной категории пациентов с КОП, имеющих неблагоприятный прогноз. В 1 серии из 37 больных с КОП 5-летняя выживаемость составила 23 %, и смерть в основном была связана с прогрессированием поражения легких [387]. Некоторые случаи фиброзирующей НСИП могут имитировать КОП.

Очаговая КОП

На долю очаговой КОП приходится 10 % случаев [12]. У этих больных выявляется одиночный очаг в легких, который нередко резецируют, т. к. предполагают его опухолевое происхождение. Рецидивы в таких случаях не описаны.

Лечение КОП

Ведение больных с КОП не изучалось в рандомизированных проспективных исследованиях, поэтому выбор лечения основан только на общеклинических критериях — тяжести состояния и скорости прогрессирования. Как правило, назначают ГКС, при неэффективности к ним добавляют азатиоприн [412], циклофосфамид [411] или циклоспорин [377]. В 12 исследованиях с участием 160 больных полный ответ на лечение был получен в 59,4 %, частичный — в 26,9 % случаев. Лечение было неэффективным в 13,7 %, и смерть наступила в 6 % случаев [377, 378, 381–385, 412, 414, 417, 418]. Неблагоприятный исход у 20 % пациентов отражает тот факт, что периодически встречается атипичное течение заболевания, которое, вероятно, требует изменений терапии, особенно при наличии легочного фиброза.

Рекомендуемый режим терапии ГКС включает в себя первоначальную дозу 1–1,5 мг/кг преднизолона в течение 3 мес. с ее постепенным снижением [378] и 500–1 000 мг метилпреднизолона внутривенно в первые 3 дня, после чего назначают 20 мг в сутки преднизолона с дальнейшим снижением дозы соответственно клиническому течению заболевания [419]. Не существует единых рекомендаций для всех пациентов, поэтому врач должен менять режим терапии соответственно первоначальной тяжести заболевания и скорости наступления положительного эффекта. *Lazor et al.* продемонстрировали хороший ответ на терапию при меньших суммарных дозах стероидов у 14 больных, лечившихся по стандартному протоколу (преднизолон — 0,75 мг/кг в течение 4 нед.; 0,5 мг/кг в течение 4 нед.; 20 мг в сутки в течение 4 нед.; 10 мг в сутки в течение 6 нед.; 5 мг в сутки в течение 6 нед.), по сравнению с 34 пациентами, лечившимися в более произвольном режиме. Клинико-рентгенологическое улучшение было одинаковым в обеих группах, частота рецидивов тоже была одинаковой (8 / 14 и 20 / 34) [413]. Быстрая отмена преднизолона не повлияла на долгосрочный прогноз. Эти данные показывают, что жесткая приверженность ранее опубликованным рекомендациям у больных с хорошим ответом на начальное лечение в некоторых случаях может привести к излишней продолжительности стероидной терапии.

Резюме

- Больные КОП обычно отвечают на терапию ГКС, но оптимальные дозы и продолжительность лечения не установлены. Первоначальная доза составляет 0,75–1 мг/кг, препарат отменяют через 6–12 мес. (С).
- Рецидивы КОП возникают часто, но они редко приводят к неблагоприятному исходу. В таких случаях следует тщательно взвешивать риск и пользу пролонгированной терапии ГКС (D).

Респираторный бронхиолит, сочетающийся с интерстициальным заболеванием легких

Респираторный бронхиолит, сочетающийся с интерстициальным заболеванием легких (РБИЗЛ) — клинко-патоморфологический синдром, который всегда встречается у настоящих или бывших курильщиков. Респираторный бронхиолит, скорее всего, представляет собой патофизиологическую реакцию на курение, обнаруживаясь гистологически у большинства, если не у всех, курильщиков и часто — у бывших курильщиков в течение 3 лет после прекращения курения [420]. Поэтому в целом он отличается легкой выраженностью с отсутствием клинических проявлений и лишь минимальными признаками обструкции мелких дыхательных путей. РБИЗЛ представляет собой более тяжелую реакцию легких у небольшого числа курильщиков, которая выражается рентгенологическими признаками ИЗЛ с клиническими проявлениями и снижением легочной функции разной степени [421–423].

Важно заметить, что гистологические признаки РБИЗЛ неотличимы от респираторного бронхиолита у здоровых курильщиков [420]. В обоих случаях в респираторных бронхиолах накапливаются альвеолярные макрофаги, иногда распространяясь на соседние альвеолы, с хронической воспалительно-клеточной инфильтрацией бронхиол и окружающих их альвеолярных стенок разной степени выраженности и иногда с развитием фиброза перибронхиально и в межалвеолярных перегородках [25, 420]. Легочная паренхима остается нормальной, за исключением частого присутствия связанной с курением эмфиземы [424].

Диагностика РБИЗЛ

Точный диагноз РБИЗЛ при клинической картине ИЗЛ нередко основан на типичных признаках при КТВР у курильщика или бывшего курильщика, недавно прекратившего курить [25, 425, 426]. Однако изменения на КТВР при РБИЗЛ могут быть аналогичны подострому ГП и представлять собой различные комбинации центрилобулярных микроскопических очагов, затемнений по типу "матового стекла", утолщения стенок бронхов и эмфиземы [427]. Если такие изменения выявляются на ограниченном участке легкого у здорового курильщика, это

может быть проявлением респираторного бронхиолита [162].

Инвазивные исследования назначают при необходимости исключить другие заболевания, атипичных проявлениях и массивных или прогрессирующих изменениях в легких. Больные с РБИЗЛ имеют такой же клеточный состав БАЛ, как и здоровые курильщики, с повышенным содержанием макрофагов и значительным снижением процента других клеток. Нейтрофилы и эозинофилы редко встречаются при РБИЗЛ. Таким образом, БАЛ может помочь в дифференциальной диагностике РБИЗЛ с ГП, при котором БАЛ носит лимфоцитарный характер [224], и с другими ИИП, при которых обычно наблюдается большое количество нейтрофилов и эозинофилов [329]. Аналогичным образом хирургическая биопсия также помогает исключить другие заболевания, но гистологически РБИЗЛ неотличим от респираторного бронхиолита здоровых курильщиков [420].

Таким образом, диагноз РБИЗЛ достоверно устанавливается по анамнезу и изменениям при КТВР, а БАЛ и / или биопсия легкого дают дополнительную информацию и помогают исключить другие заболевания. Различия РБИЗЛ и респираторного бронхиолита заключаются в тяжести течения, которое определяется по клиническим проявлениям, легочным функциональным тестам и распространенности изменений на КТВР [25].

Лечение РБИЗЛ

Следует посоветовать больным бросить курить, и уже одна эта мера часто приводит к регрессу заболевания. "Спонтанное" улучшение (вероятно, в основном за счет отказа от курения или снижения дозы табака) наблюдалось у 17 из 22 больных (в 4 исследованиях), которые не получали никакого лечения. У остальных 5 больных состояние сохранялось стабильным [383, 421, 422, 428].

До настоящего времени не описано ни одного летального исхода, и у большинства лечившихся пациентов достигнуты улучшение или стабилизация состояния, хотя их общее количество в опубликованных исследованиях невелико [383, 421–423, 428]. Однако неизвестно, насколько эффективны другие методы лечения, помимо отказа от курения. Поскольку отсутствуют долговременные исследования, нельзя сказать, высока ли эффективность ГКС при этой патологии. Есть сообщения об ухудшении состояния больных в период лечения стероидами и другими иммуносупрессантами [421–423]. Также описаны 2 больных с РБИЗЛ и ДН, которая не уменьшалась при лечении стероидами, но впоследствии стала менее выраженной после прекращения курения [423].

В последнее время все больше подтверждается тот факт, что разные связанные с курением повреждения легких могут существовать одновременно, поэтому нельзя сделать какой-либо вывод по наблюдениям небольшого числа больных с неблагоприятными исходами.

Десквамативная интерстициальная пневмония

Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) — редкое заболевание, которое обычно поражает курильщиков в возрасте 30–40 лет. ДИП в 2 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Термин ДИП первоначально использовался для описания диффузного паренхиматозного поражения легких в результате, как представлялось, десквамации клеток альвеолярного эпителия [429]. Сегодня известно, что это заболевание представляет собой накопление макрофагов, содержащих пигмент, связанный с курением табака. Это наблюдение положило начало теории, что ДИП и РБИЗЛ могут быть близкими состояниями, находящимися на разных концах спектра ИЗЛ, связанных с курением [428].

Клинические проявления [430–434]

Обычно больные жалуются на постепенно начавшуюся прогрессирующую одышку и кашель, которые развиваются в течение недель или месяцев. Деформации ногтевых фаланг пальцев по типу "барабанных палочек" выявляются у 50 % больных. Иногда ДИП может приводить к тяжелой ДН.

Рентгенологические признаки [435–437]

Рентгенограмма органов грудной клетки может быть нормальной, но чаще на ней выявляются распространенные участки "матового стекла", более выраженные в нижних отделах легких. На КТ также обычно видны участки "матового стекла", более выраженные в нижних отделах, хотя они могут быть равномерными во всех отделах, периферическими или иногда очаговыми.

Морфологические изменения [429, 431]

Патоморфология ДИП характеризуется диффузным и однородным накоплением макрофагов в полостях альвеол. Макрофаги содержат золотистый, коричневый или черный пигмент табачного дыма. Возможны умеренное утолщение стенок альвеол за счет фиброза, скудная инфильтрация воспалительными клетками и слабо выраженная эмфизема.

Диагноз

Массивные участки "матового стекла" при КТВР неспецифичны; аналогичным образом БАЛ также не дает достоверной информации для дифференциальной диагностики ДИП с другими состояниями (РБИЗЛ, ГП, саркоидоз). Для постановки точного диагноза требуется хирургическая биопсия легкого.

Лечение

Курильщикам нужно рекомендовать перестать употреблять табак, и дополнительное лечение иногда не требуется. Самая крупная проспективная серия слу-

чаев насчитывает 32 пациента, которые до вхождения в исследование не получали никакого лечения [305]. Через 22 года наблюдения у 22 % состояние спонтанно улучшилось (у 15 % наступила полная ремиссия), у 15 % состояние не изменилось, и у 62,5 % состояние ухудшилось и требовало лечения.

Больные с выраженным функциональным ухудшением или прогрессированием заболевания обычно нуждаются в лечении пероральными ГКС. Начальная доза варьируется от 20 до 60 мг в сутки и обычно дает хороший эффект. В табл. 4 сведены данные 12 исследований, включивших в общей сложности 158 больных, из которых 134 лечились стероидами. Общая частота ответа на лечение составила 71,2 %, и еще 10,6 % больных сохранили стабильное состояние. В редких случаях требовалось добавление иммуносупрессивных препаратов (азатиоприна и циклофосфамида) [430, 438, 439].

При отсутствии фиброза в биоптате легкого лечение в целом дает положительный результат [430, 438], но хороший ответ на терапию стероидами также отмечен у больных с выявленным при биопсии фиброзом [438] и у пациентов с ДН. В связи с этим подозрение на фиброз при КТ или его наличие в биоптате не должны быть препятствием к назначению стероидов, поскольку прогноз при ДИП значительно лучше, чем при ОИП.

Рецидивы ДИП после отмены длительного лечения низкими дозами стероидов описаны у 1 больного через 7 лет [441], еще у 1 пациента — через 10 лет [432] и у 2 человек — через 12 лет [440, 441]. При рецидивах стероидная терапия также была эффективна.

Резюме

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

Лимфоцитарная интерстициальная пневмония

Термин "лимфоцитарная интерстициальная пневмония" (ЛИП) первоначально был применен *Liebow* и *Carrington* для описания диффузной лимфоцитарной интерстициальной инфильтрации, отличавшейся от иных типов интерстициальной пневмонии [445]. Последующий анализ показал, что некоторые случаи, расцененные как ЛИП, вероятно, представляли собой неходжкинскую низкодифференцированную В-клеточную MALT-лимфому (лимфому, развившуюся из лимфоидной ткани в слизистых оболочках). Современные иммуногистологические и молекулярные методы позволяют дифференцировать большинство случаев идиопатической ЛИП от лимфом, хотя небольшой процент ЛИП может подвергнуться злокачественной трансформации [446–448]. Сегодня ЛИП рассматривается большинством авторов как отдельный гистологический вариант диффузной легочной лимфоидной гиперплазии [2, 449]. Частота идиопатической ЛИП невелика, и ее патогенез неизвестен.

Таблица 4
ДИП: резюме исследований

Исследование	Кол-во случаев	Идиопатические случаи	Без лечения ^b	Исход у лечившихся больных				
				ремиссия, n (%)	улучшение, n (%)	отсутствие изменений, n (%)	ухудшение, n (%)	смерть, n (%)
Kiebow [429]	18	18	18		15 (83)	0	2 (11)	1 (6) ^c
Gdensler [432]	12	12	12	0	9 (75)	0	2 (17)	1 (8) ^d
Scadding [442]	8	8	7	0	5 (71)	2 (29)	0	0
Stack [443]	9	9	9	0	6 (67)	3 (33)	0	0
Patchefsky [444]	13	9	11	3 (27)	3 (27)	1 (9)	1 (9)	3 (27)
Tubbs [438]	26	24	22	3 (14)	7 (32)	0	7 (32)	5 (22) ^a
Carrington [305]	40	34	26	13 (50)	3 (12)	3 (12)	0	7 (27)
Hartman [305, 439]	11	11	11	0	6 (55)	3 (27)	2 (18)	0
Akira [435]	8	8	8	0	7 (88)	0	1 (12)	0
Nicholson [4] ^f	13	13	10	0	8 (80) ^e	2 (20)	0	0
Всего	158	146	134	19 (14)	69 (51)	14 (10)	15 (11)	17 (12)

Примечание: ^a – 2 смерти, не связанные с легочным заболеванием. ^b – пациенты без лечения всегда достигали улучшения или ремиссии. ^c – летальный исход после операции.

^d – смерть через 10 лет после начала заболевания. ^e – 3 случая рецидива заболевания, но 100%-ная выживаемость через 10 лет. ^f – в этом исследовании поражение легких классифицировано как ДИП / РБИЗЛ.

Существует связь между ЛИП и иммунодефицитными состояниями, в частности общим переменным иммунодефицитом [450]. ЛИП также может развиваться на фоне ЗСТ с поражением сосудов, чаще при синдроме Сьегрена, но также и при системной красной волчанке и ревматоидном артрите [451–454], при аутоиммунных нарушениях, таких как пернициозная анемия [455], аутоиммунная гемолитическая анемия [456], тиреоидит Хашимото [452], хронический активный гепатит [457] и первичный билиарный цирроз [458]. ЛИП также может появляться у больных с ВИЧ; у детей ЛИП сопровождается течением СПИД [459, 460]. Имеются сообщения о ЛИП как об осложнении терапии фенитоином [461] и в сочетании с болезнью Кастельмана [462].

Клинические проявления

Идиопатическая ЛИП чаще встречается у женщин среднего возраста, но может развиваться и в любом возрасте [458, 463, 464]. Симптомы появляются постепенно, но часто в течение нескольких месяцев прогрессирует одышка в сочетании с сухим кашлем. Слабость, недомогание, потеря веса и субфебрилитет появляются на поздних стадиях болезни с развитием фиброза. У больных нередко выявляют умеренную анемию, повышение СОЭ и диспротеинемию [450, 465–467].

Рентгенологические признаки

Рентгенограмма легких чаще обнаруживает 2-сторонние ретикулярные изменения с септальными линиями или без них, но возможна очаговая консолидация, которая может носить переходящий характер [452]. Эти изменения обычно более выражены в нижних отделах легких, но могут присутствовать во всех отделах или только в верхних. Лимфоадено-

патии обычно не бывает, но если она имеется, следует исключать лимфому. При КТ видны участки "матового стекла" с периваскулярными кистами, хотя "сотовая" дегенерация развивается редко [468, 469].

Патоморфологические признаки [446–448]

Гистологическое исследование легочных биоптатов выявляет диффузное утолщение интерстиция с его инфильтрацией "доброкачественными" лимфоцитами малых размеров, плазматическими клетками и макрофагами. Эта инфильтрация преимущественно локализуется в междольковых перегородках. Часто обнаруживают лимфоидные фолликулы с герминативным центром. Этим изменениям сопутствуют гиперплазия клеток II типа и увеличение числа альвеолярных макрофагов. Дыхательные пути не изменены, без признаков васкулита.

Для подтверждения диагноза ЛИП и дифференцирования ее с легочной лимфомой, диффузной или узловой лимфоидной гиперплазией и другими интерстициальными заболеваниями (ГП и НСИП) требуется хирургическая биопсия.

Лечение

Число описанных в литературе случаев ЛИП невелико, контролируемых исследований по лечению не проводилось. Описаны отдельные случаи спонтанного улучшения. Чаще всего лечение проводится ГКС, хотя дозы и продолжительность терапии различны. В 2 наблюдательных исследованиях 26 больных лечились ГКС, некоторые дополнительно получали циклофосфамид или хлорамбуцил [458, 463]. У 25 % пациентов произошло значительное улучшение или полное разрешение рентгенологических изменений, у 15 % улучшение было умеренным, и у 25 % состояние не изменилось. В то же время

общая летальность составила 38 %, причинами смерти были прогрессирование заболевания в фиброз, инфекционные осложнения иммуносупрессивной терапии и трансформация в злокачественную лимфому. Эти результаты совпадают с данными 5-летней выживаемости в других сообщениях [470].

Описаны единичные случаи эффективности метотрексата, азатиоприна и циклоспорина [468, 470, 471]. При ЛИП на фоне ВИЧ-инфекции эффективна антиретровирусная терапия [471].

ГП

ГП (также известный под названием экзогенного аллергического альвеолита) — сложный клинко-гистологический синдром, вызванный повторным воздействием сенсibilизирующего фактора. Наиболее частой причиной является ингаляция органических частиц, но ГП может развиваться и после ингаляции неорганических / химических веществ и реже — в ответ на прием лекарственных препаратов [473, 474].

Клинические проявления [70, 475–477]

Традиционно ГП разделяли на острый, подострый и хронический варианты. Поскольку эта классификация отражает динамику одного иммунозависимого процесса, поражающего легочную паренхиму и мелкие дыхательные пути, клинко-рентгенологические проявления у большинства больных соответствуют этим механизмам.

Острый ГП развивается через 4–8 ч после массивного воздействия антигена в виде лихорадки, недомогания, кашля, одышки и стеснения в груди. При прекращении воздействия симптомы исчезают через 24–48 ч.

Подострый и хронический варианты обычно развиваются при продолжающемся воздействии низких доз антигена. При этом одышка, кашель и слабость нарастают постепенно, часто происходит потеря веса. Больные с хроническим ГП обычно не могут указать начало заболевания, и у них обнаруживается диффузный легочный фиброз, который следует дифференцировать с другими состояниями, в т. ч. ИЛФ и фиброзирующей НСИП.

Рентгенологические признаки

При остром и подостром ГП на рентгенограмме грудной клетки обычно видны диффузные мелкие очажки, которые часто образуют нежное затемнение по типу "матового стекла". Типичными изменениями при КТВР являются диффузное или очаговое затемнение по типу "матового стекла", как правило, в средних отделах легких, микроскопические плохо очерченные очаги (< 5 мм в диаметре) и "воздушные ловушки", создающие мозаичный паттерн, лучше видимый при выдохе [478, 479].

Хронический ГП может иметь такие же рентгенологические и КТ-признаки, что и острый и под-

острый варианты, но, кроме того, сопровождается формированием грубых фиброзных изменений, уменьшающих объем легочной паренхимы. На рентгенограмме грудной клетки типично присутствие ретикулярных затемнений, преимущественно в верхних отделах. При КТВР выявляются иррегулярные линейные затемнения, диффузные или локализующиеся в средних отделах легких, часто с "сотовой" дегенерацией и формированием тракционных бронхоэктазов [480–481].

Патоморфологические признаки

Целесообразность проведения БАЛ при ИЗЛ обсуждалась выше. Обычно больные с ГП и продолжающимся воздействием антигена имеют лимфоцитарный характер БАЛ (> 30 % лимфоцитов для некурящих и > 20 % для курильщиков) [213]. Объем биоптатов легочной ткани, получаемой при трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ), как правило, недостаточен для постановки гистологического диагноза ГП, особенно в атипичных случаях или диагностически сложных ситуациях. Пациентам с подострым и хроническим ГП иногда требуется хирургическая биопсия.

Классическими морфологическими чертами являются перибронхиальные воспалительные инфильтраты из разных типов клеток, среди которых преобладают лимфоциты. Характерно присутствие плохо сформированных гранул в различном количестве, но их наличие не является обязательным для подтверждения диагноза. В зависимости от хронизации процесса выявляется фиброз. Иногда при клинической картине подострого или хронического ГП гистологически могут выявляться изменения, похожие на фиброзирующую НСИП или ОИП [14, 27] при очень стертых чертах — таких как бронхоцентрическая ориентация воспаления, отдельные гигантские клетки или единичные гранулемы, — позволяющих диагностировать ГП.

Диагностика

Для постановки точного диагноза ГП необходимо суммировать клинические, рентгенологические и гистологические данные. Вероятность ГП высока при наличии производственных и экологических воздействий и если исследование условий работы и проживания выявляет новые подобные случаи заболевания [482–484]. ГП следует подозревать у любого пациента с фиброзирующей НСИП в анамнезе или с ОИП, если распределение патологических изменений в легких не типично для ИЛФ. При этом нужно помнить, что выявление преципитирующих антител и лимфоцитарный характер БАЛ означают воздействие, но не болезнь.

Особенно трудной в клиническом отношении является ситуация, когда клинические, рентгенологические и / или гистологические результаты свидетельствуют о ГП, но даже после тщательного анализа всех вероятных воздействий не удается установить

этиологический фактор. В недавно проведенном исследовании 85 больных с ГП, диагноз которым был поставлен по клиничко-рентгенологическим или гистологическим результатам, в 25 % случаев этиологический фактор не был идентифицирован [485]. Учитывая такую нечастую, но значимую ситуацию, рабочая группа Национального института сердца, легких и крови и Отделения редких заболеваний пришла к заключению, что диагноз ГП может считаться подтвержденным даже при отсутствии доказанного этиологического фактора [194].

Ведение

Самым эффективным лечением ГП является исключение триггерных факторов окружающей среды. При остром и подостром вариантах устранение контактов с аллергеном должно приводить к клиническому разрешению заболевания. Наоборот, продолжающееся воздействие обычно (хотя и не обязательно [486]) вызывает прогрессирование патологии и развитие легочного фиброза. Если воздействие носит профессиональный характер, работодатель и профпатолог должны выработать стратегию для его эффективного устранения без ущерба для пациента. Средства защиты дыхательных путей снижают уровень циркулирующих антител и уменьшают клинические проявления [487], но при этом необходимо продолжать наблюдение за клиническим состоянием больного и его легочной функцией, поскольку маски даже при правильном использовании могут пропускать частицы < 1 мкм.

Эффективность ГКС трудно оценить с учетом необходимости устранения аллергена. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалась эффективность ГКС при остром варианте "легкого фермера", получено более быстрое улучшение легочной функции у больных, получавших стероиды в течение 1 мес., без какого-либо влияния на отдаленный исход [488]. Сохранение клинической симптоматики, несмотря на устранение контакта с аллергеном, является показанием к началу стероидной терапии (0,5 мг/кг в сутки), которая должна продолжаться до исчезновения клинических и рентгенологических проявлений. Даже при хроническом ГП устранение антигена и стероидная терапия могут привести к ограниченному, но клинически значимому улучшению.

Резюме

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

Диагностические неясные ситуации и пробная терапия ГКС

Пробное лечение ГКС, сначала в высоких дозах (0,5–1 мг/кг преднизолона), и снижение дозы через несколько недель или месяцев, часто используется в ведении больных с ИЗЛ. Такая тактика для пациентов с ИЗЛ, у которых специфический диагноз не может быть установлен, не оценивалась в контролируемых исследованиях необходимого качества. Пробное лечение ГКС не рекомендуется больным с "определенным" или вероятным ИЛФ, как было описано выше. Пробную терапию стероидами можно применять у пациентов с высокой вероятностью, установленной на основании клинических и / или рентгенологических данных заболевания, чувствительного к стероидам, такого как КОП или ГП, но следует помнить, что в некоторых случаях с той же долей вероятности может иметь место ИЛФ с атипичными проявлениями.

Учитывая, что терапия ГКС связана с серьезными побочными эффектами [489], следует тщательно взвесить соотношение риска и пользы в каждом конкретном случае. Рекомендуемая доза преднизолона – 0,5–1 мг/кг с повторной оценкой состояния больного через 8–12 нед. Поддерживающая терапия стероидами назначается в гораздо меньших дозах, если достигнуто объективное улучшение (например, увеличение ФЖЕЛ на 10 % или T_{LCO} – на 15 %) либо при явной стабилизации состояния пациента, у которого легочная функция ранее прогрессивно снижалась. Побочные эффекты ГКС должны своевременно диагностироваться; необходимо проводить профилактику остеопороза в соответствии с принятыми рекомендациями.

ИЗЛ, связанные с ЗСТ

Обзор ведения больных

Многие принципы ведения больных с ИЗЛ, описанные ранее, приложимы к ИЗЛ в сочетании с ЗСТ. Наиболее частым ЗСТ, сопровождающимся ИЗЛ, является ревматоидный артрит (РА), но информация по лечению таких больных ограничена. ССД менее распространена, чем РА, но чаще осложняется развитием ИЗЛ, и доказательная база для такого состояния гораздо более обширна. Следует отметить, что не все современные открытия в области патогенеза ИЗЛ можно экстраполировать на ИЗЛ, связанные с ЗСТ.

Гистологические и КТ-признаки ИЗЛ, связанных с ЗСТ, и их прогностическое значение

Гистологическая картина ИИП, согласно классификации ATS / ERS, сходна с ЗСТ [460]. Как при ИИП, при ЗСТ преобладают фиброзные изменения. Однако отдельные гистологические паттерны существенно различаются.

В единственном крупном исследовании по гистологии легких при ССД выявлены значительное преобладание НСИП (62 / 80, 75 %) и очень низкая частота ОИП (6 / 80, 8 %) [28] — результаты, во многом повторяющие данные мелких исследований [491, 492]. Изменения в легких при КТВР у больных с ССД варьируют от преобладания синдрома "матового стекла" до ретикулярных изменений и во многом аналогичны спектру изменений, обнаруживаемых при идиопатической НСИП. Грубая сетчатость и "сотовая" дегенерация встречаются редко, и в этом отношении биопсия и КТВР значительно совпадают с изменениями, характерными для ССД [493]. У больных с ССД и ОИП легочная функция обычно гораздо хуже, чем у пациентов с ССД и НСИП [28, 491, 492]. Этим, вероятно, объясняется некоторое снижение выживаемости [494]. Однако в целом исходы мало различаются между ОИП и НСИП при ССД даже после коррекции результатов по исходной тяжести заболевания [28]. Таким образом, спектр КТ-признаков при ССД — от "матового стекла" до ретикулярных изменений — не коррелирует с различиями в исходах [495]. Частично это может объясняться тем, что эффект "матового стекла", обнаруживаемый при ССД, нередко сочетается с тракционными бронхоэктазами либо с ретикулярными изменениями, что почти всегда означает наличие фиброза [168, 496]. Более того, ОИП при ССД имеет более благоприятный прогноз, чем ИЛФ, — возможно, благодаря меньшей распространенности фибробластических очагов при ОИП у больных с ССД [497] либо более раннему выявлению легочной патологии.

По сравнению с ССД, легочная патология при РА изучена хуже. Последние исследования предполагают, что НСИП и ОИП встречаются у больных с "ревматоидным легким" одинаково часто [29]. Спектр изменений при КТВР также свидетельствует о том, что паттерны НСИП и ОИП возникают с равной частотой [498, 499], но имеющихся данных недостаточно для окончательных выводов о взаимосвязи между КТВР и гистологическими изменениями при РА. Действительно, эта информация противоречит недавно полученным результатам, согласно которым у больных РА паттерн ОИП при КТВР может быть связан с гистологической картиной НСИП [500], — несоответствие, крайне редко встречающееся при идиопатических заболеваниях легких [22, 23]. Сравнение исходов при ОИП и НСИП у больных с РА также не позволяет прийти к однозначным выводам. Как и при ССД, ОИП у больных с РА, вероятно, имеет более благоприятный прогноз, чем идиопатическая форма той же легочной патологии.

При ПМ / ДМ НСИП превалирует над ОИП, ОП и другими вариантами интерстициальной пневмонии [178]. Изменения при КТВР также подтверждают эту закономерность, чаще будучи характерными для НСИП, хотя нередко выявляется и консолидация легочной ткани [501, 502]. При синдроме Сьегрена, несмотря на традиционную точку зрения, что ЛИП является типичным гистологическим вариантом поражения легких [451], в недавнем крупном

анализе почти у всех больных при биопсии диагностирована фиброзирующая НСИП, и результаты КТВР совпадали с гистологическим диагнозом [503].

Таким образом, превалирующим гистологическим диагнозом при ЗСТ, за вероятным исключением РА, является НСИП. Данные КТВР соответствуют гистологическим, но встречаются особые паттерны КТВР, связанные со специфическими ЗСТ. Другие данные, кроме ССД, по влиянию лечения на картину КТВР пока не анализировались в достаточно крупных исследованиях. Также недостаточно доказательств того, что выявление фиброзных изменений при биопсии или КТВР является адекватным ориентиром при выборе лечебной тактики, поэтому в настоящее время выбор лечения при ИЗЛ, связанных с ЗСТ, не должен зависеть от КТ-картины легочной патологии. Исключение составляют нечастые, но важные в связи с потенциальной обратимостью ДИП или ОП, проявляющиеся при КТВР преобладанием "матового стекла" или консолидацией легочной ткани соответственно и наблюдаемые чаще при РА и ПМ / ДМ.

Каких больных с ИЗЛ, связанными с ЗСТ, следует лечить?

Легочная патология при ЗСТ не изучалась в плацебо-контролируемых исследованиях, поэтому современное ведение таких больных основано на случайных и неубедительных ретроспективных данных. Решение о начале лечения в основном должно опираться на соотношение риска развития побочных эффектов (токсических) и пользы (предотвращение прогрессирования заболевания) у конкретного больного. Помимо небольшого числа пациентов с преобладанием воспалительных изменений на КТВР, лечение обычно направлено на замедление или предотвращение прогрессирования, а не на выраженный, но кратковременный эффект. Раннее вовлечение легких в патологический процесс при ПМ / ДМ является важным исключением из правил, что обсуждается ниже.

Проблемы терапии, в т. ч. вопрос о том, каких пациентов нужно лечить, и выбор лекарственных препаратов, лучше всего изучены для ССД — вероятно, потому что ИЗЛ при этом заболевании встречаются наиболее часто. При ССД начало лечения рекомендуется, когда:

- длительность системного заболевания небольшая (< 4 лет), что означает более высокий риск прогрессирования легочной патологии [504, 505];
- заболевание имеет тяжелое течение, что доказано исследованием легочной функции и распространенностью фиброза при КТВР. Мощным прогностическим фактором летальности является T_{LCO} [28, 506, 507], которая лучше других показателей легочной функции коррелирует с распространенностью патологических изменений в легких при КТВР [508];
- недавно больной перенес ухудшение в виде усиления клинической симптоматики и / или сни-

жения легочной функции при повторных исследованиях. Продолжающееся ухудшение у получающих лечение больных точнее прогнозирует летальность, чем другие клинические признаки [28];

- данные КТВР в значительной мере подтверждают преобладание воспалительных изменений (что встречается в небольшом проценте случаев) [495];
- отношение к БАЛ неоднозначно, и высказываются противоположные точки зрения, что нейтрофильный характер БАЛ означает более высокий риск прогрессирования [509] или течение заболевания просто более тяжелое в момент исследования [494].

При отсутствии сильной доказательной базы данные рекомендации в одинаковой степени приложимы и к другим ЗСТ. Таким образом, решение о начале лечения больше определяется тяжестью заболевания и вероятностью прогрессирования (на основании описанных изменений и длительности системного заболевания), чем гистологическими данными и данными КТВР.

Лечение ИЗЛ, связанных с ССД

ГКС давно используются в терапии ИЗЛ на фоне ЗСТ, но убедительные данные по эффективности их высоких доз отсутствуют. Более того, сегодня известно, что при назначении ГКС существенно возрастает риск почечного склеродермического криза. В одном из исследований "случай—контроль" минимальная доза преднизолона, с которой ассоциировался риск почечного склеродермического криза, составляла 20 мг в сутки [510]. В более позднем, но и более крупном исследовании ГКС терапия в целом (в т. ч. такие низкие дозы преднизолона, как 10 мг в сутки) также ассоциировалась с развитием почечного склеродермического криза [511]. Возможно, что более тяжелая системная патология сопровождается как более высоким риском развития почечного склеродермического криза, так и большей вероятностью назначения ГКС, и между этими явлениями существует взаимосвязь [494].

Самой распространенной начальной терапией являются низкие дозы ГКС (например, 10 мг в сутки преднизолона) в сочетании с иммуносупрессивными препаратами, обычно пероральным циклофосфамидом. Широкое использование перорального циклофосфамида, как правило, в дозе 1,0–1,5 мг/кг, в целом основано на результатах открытых обсервационных исследований и ретроспективных сравнениях клинических данных в группах, получавших и не получавших лечение [24, 512–515]. Однако в недавно проведенном многоцентровом исследовании ИЗЛ, связанных с ССД, в котором у большинство пациентов течение заболевания было более легким, чем в предыдущих работах, в группе, принимавшей пероральный циклофосфамид, через 1 год лечения средний ФЖЕЛ был на 2,53 % выше, чем в группе плацебо [516]. ГКС назначались по усмотрению лечащего врача, хотя больные, принимавшие >10 мг в сутки преднизолона, исключались из исследова-

ния, как и пациенты с клинически значимой ЛГ. Различия в легочной функции, хоть и были статистически достоверными, имели умеренное клиническое значение и, учитывая токсичность циклофосфамида при длительном приеме, не оправдывают использование этого препарата в повседневной практике у любых больных с ССД.

Позже в 3 исследованиях оценивалась эффективность пульс-терапии циклофосфамидом [517–519]. Во всех этих работах лечение было открытым и приводило к частичному регрессу ИЗЛ, подтвержденному при повторных исследованиях легочной функции [517–519] либо при повторных КТВР [518–519], и хорошо переносилось. Режимы лечения варьировали между исследованиями, чаще использовали дозировки 500–1 000 мг и интервалы между приемами 2–4 нед., чаще 1 мес. Во всех исследованиях также назначали ГКС в различных дозах, но осталось неясным, чем объяснялась очевидная эффективность лечения — комбинацией этих препаратов или специфическим эффектом циклофосфамида.

Другие иммуносупрессоры также применяются при ИЗЛ на фоне ССД, но данные по их использованию ограничены. В неконтролируемом ретроспективном анализе сообщалось об успешном назначении комбинации азатиоприна с низкими дозами преднизолона [520]. Эффект такого лечения аналогичен описанному в других исследованиях эффекту перорального циклофосфамида, но токсичность азатиоприна ниже, и многие врачи назначают комбинации перорального азатиоприна и низких доз преднизолона в качестве начальной терапии за исключением случаев очень тяжелого или прогрессирующего течения. Однако рандомизированные контролируемые исследования, которые сравнивали бы эффективность иммуносупрессоров, отсутствуют. В ближайшее время будут опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования, сравнивавшего пероральный и внутривенный циклофосфамид.

Исход ИЗЛ, связанных с ССД, значительно лучше, чем при ИЛФ, даже после коррекции результатов по исходной тяжести заболевания, и это различие устойчиво сохраняется при сравнении только получавших лечение пациентов [76]. Однако с учетом преимущественно фиброзирующей природы заболевания полная ремиссия, подтвержденная повторными КТВР, встречается редко. Даже при агрессивной терапии тяжелый ИЛФ остается самым злокачественным прогностическим показателем.

Лечение ИЗЛ при РА

Данные о ведении больных с ИЗЛ на фоне РА крайне скудны. ИЗЛ может быть как проявлением собственно РА, так и последствием его лечения (например, пневмонит, вызванный метотрексатом), и эти 2 состояния практически неотличимы. Риск развития ИЗЛ значительно повышается у больных с анамнезом курения > 25 пачек / лет [175].

Лечение ревматоидного ИЗЛ (при показаниях) традиционно начинают с пероральных ГКС (например,

преднизолона в дозе 0,5 мг/кг в сутки) в течение 1–3 мес. Если за это время достигнуто улучшение, по физиологическим и / или рентгенологическим критериям, дозу снижают до 10 мг в сутки или 20 мг через сутки. При отсутствии эффекта или ухудшении за время пробного лечения стероидами необходимо заменить их на иммуносупрессанты: циклофосфамид [521], азатиоприн [523], Д-пеницилламин [522] или метотрексат, хотя данные о пользе применения этих препаратов также ограничены. Циклоспорин А успешно применяется при неэффективности других препаратов или прогрессировании заболевания, несмотря на кортикостероидную и иммуносупрессивную терапию [522, 523]. При обсуждении эффективности терапии, направленной на блокаду TNF- α [524], следует учитывать несколько случаев неожиданной быстрой фатальной прогрессии легочной патологии у больных с РА и ИЗЛ, которые лечились блокаторами TNF- α [525, 526].

Циклофосфамид также может применяться в лечении метотрексат-индуцированных пневмонитов, не отвечающих на обычное ведение (отмена метотрексата, кислород и / или ГКС) [527]. КОП при РА с высокой вероятностью чувствительна к ГКС [528].

Лечение ИЗЛ при ПМ / ДМ

Недостаточное количество рандомизированных контролируемых исследований не позволяет выделить оптимальное лечение ИЗЛ, связанных с ПМ. Наиболее распространенным лечением в таких случаях являются ГКС [404, 529–536]. Как правило, терапию начинают с перорального преднизолона 0,75–1,00 мг/кг в сутки (или его эквивалента) с постепенным снижением дозы. Фулминантное течение может потребовать высоких доз внутривенного метилпреднизолона (1,0 г в сутки в течение 3 дней) [535, 537–539].

У больных с субоптимальным ответом на терапию или побочными эффектами ГКС альтернативной терапией являются либо иммуносупрессанты, либо цитотоксические препараты [178, 536, 540, 541]. Данные об их эффективности ограничены небольшими исследованиями и описаниями отдельных случаев, но ответ на лечение получен при использовании циклофосфамида (внутривенного или перорального) [541–551], азатиоприна [537, 541, 545, 551–554], метотрексата [533, 554], циклоспорина А [501, 535, 537, 555–560] и такролимуса [561].

При раннем начале лечения прогноз благоприятен [501, 535, 536, 561]. Кратковременное улучшение наблюдали более чем у 90 % больных [501, 561]. У пациентов с повышением креатинкиназы ответ на ГКС втрое лучше, чем у больных с нормальной креатинкиназой [535]. При более продолжительном наблюдении частота положительного ответа на лечение различна, но в одном исследовании, в котором все больные получали ГКС, а 50 % – дополнительно циклофосфамид или азатиоприн, ИЗЛ разрешилось у 75 % (частично у 56 % и полностью у 19 %) и ухудшилось у оставшихся 25 % [541].

Выживаемость в течение 3 и 5 лет варьируется от 74 до 90 % [178, 541] и от 50 до 87 % [178, 536, 541] соответственно. Важно, что исход мышечной патологии не всегда совпадает с исходом легочного процесса [541].

Рекомендации по лечению ИЗЛ, связанных с ЗСТ

- В целом лечение ГКС для возможного предотвращения прогрессирования легочного фиброза при ИЗЛ, связанных с ЗСТ, начинают при тяжелом заболевании (что подтверждается с помощью КТВР или легочных функциональных тестов), при недавнем прогрессировании или небольшой продолжительности системного заболевания (С). У многих больных потенциальный риск терапии ГКС превышает ее эффективность.
- При большинстве ЗСТ, кроме ССД, начальная терапия ИЗЛ проводится пероральным преднизолоном в дозе 0,5–1,0 мг/кг и дальнейшим ее снижением до поддерживающей дозы ≤ 10 мг в сутки, часто в сочетании с иммуносупрессорами (обычно пероральным или внутривенным циклофосфамидом или пероральным азатиоприном) (С).
- ИЗЛ, связанные с ПМ / ДМ, часто требуют раннего начала терапии пероральным преднизолоном (0,75–1,00 мг/кг) и циклофосфамидом или другими иммуносупрессорами для предотвращения прогрессирования заболевания (С).
- При ИЗЛ, связанных с ССД, рекомендуемое лечение состоит в малых дозах пероральных стероидов (10 мг в сутки) и / или циклофосфамида (перорально или внутривенно) (С). Высоких доз ГКС (> 10 мг в сутки преднизолона) следует по возможности избегать из-за риска почечных осложнений (С).

Саркоидоз

До начала лечения саркоидоза следует принять во внимание множество факторов.

- У 55–90 % больных с I рентгенологической стадией заболевания, 40–70 % – со II стадией и 10–20 % – с III стадией развиваются спонтанные ремиссии [115, 182, 562–565].
- Большинство ремиссий возникают в первые 6 мес. заболевания.
- Течение саркоидоза вариабельное, поэтому трудно прогнозировать течение и исход.
- Существуют значительные расовые различия в тяжести болезни и вовлечении органов в процесс.
- Долговременное влияние лечения на течение саркоидоза неизвестно.

Лечение ГКС: обзор

ГКС как основное средство лечения саркоидоза применяются с 60-х гг. прошлого века для устранения клинических проявлений и достижения ремиссии

как в контролируемых [566, 567], так и в неконтролируемых исследованиях [568, 569]. Роль ГКС ясна, когда имеются критическое поражение органов, глаз (при этом отсутствует чувствительность к топической терапии), нервной системы и сердца, гиперкальциемия либо выраженное поражение других органов. Такие ситуации в данных рекомендациях не рассматриваются. Подобные процессы в легких обычно протекают менее тяжело, не прогрессируют и часто разрешаются спонтанно, поэтому оценить значение стероидов труднее. Опубликовано много сообщений о кратковременной эффективности стероидов, заключающейся в уменьшении клинических проявлений и воспаления. Вопросы, требующие ответа, — это средняя продолжительность сохранения терапевтического эффекта (в годах) и влияние терапии на течение заболевания в отдаленном периоде.

В систематическом обзоре *Paramothayan* и *Jones* [570] проанализированы 8 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых оценивались исходы заболевания при терапии пероральными или ингаляционными ГКС. В последующие годы не было опубликовано ни одного рандомизированного контролируемого исследования. В суммированных результатах в 4 из 5 рандомизированных контролируемых исследований с использованием пероральных ГКС [566, 571–573] у 407 больных через 6 и 24 мес. выявлено улучшение на рентгенограммах органов грудной клетки (отношение шансов по методу Пето — 2,54; 95%-ный доверительный интервал — 1,69–3,81; $p < 0,001$). Анализ подгрупп выявил, что улучшение наблюдалось у больных со II–III стадиями, но не с I рентгенологической стадией. Данные легочной функции не удалось суммировать, но в большинстве исследований не получено значительного ее улучшения на фоне лечения [573]. В 2 работах наблюдалось небольшое улучшение ФЖЕЛ и T_{LCO} через 3–7 мес. лечения [571, 572]. Данные по динамике симптомов, например кашля, отсутствовали. В 1 исследовании использовали общую шкалу, которая включала в себя легочную функцию, данные рентгенограммы грудной клетки, клинические симптомы. По этой шкале выявлено улучшение через 3 мес. терапии. О побочных эффектах не сообщалось ни в одной работе, но отмечено, что только небольшое число больных прервали исследование из-за нежелательных явлений. В целом у больных с II–III стадиями патологии рентгенологические изменения могут стать менее выраженными на срок до 2 лет при небольшом влиянии на легочную функцию.

Дозы, применявшиеся в исследованиях, варьировались между 15 и 40 мг преднизолона / преднизона [566, 567, 572, 578] и 4–32 мг метилпреднизолона [571], которые назначались в течение 3–24 мес.

Единое мнение о дозах и режимах лечения отсутствовало. Альтернирующий режим так же эффективен, как и ежедневный прием, но не превосходит его [574]. Значительно выражены побочные эффекты [575]. Для профилактики и лечения стероид-индуцированного остеопороза используются бифосфо-

наты [576]: в неслепом рандомизированном контролируемом исследовании алендронат предотвращал потерю костной ткани у 43 пациентов, лечившихся стероидами [577].

Влияние стероидной терапии на течение саркоидоза

Долговременное влияние лечения стероидами на течение саркоидоза неизвестно. В открытом исследовании BTS 58 больным со стабильным состоянием, не требовавшим лечения, на альтернативной основе через 6 мес. наблюдения назначалась длительная кортикостероидная терапия (30 мг в течение 1 мес. с последующим снижением на 5 мг каждый месяц до поддерживающей дозы 10 мг при достижении рентгенологического улучшения) — либо только при клинических симптомах и ухудшении легочной функции [118]. Через 5 лет получено значительное улучшение ЖЕЛ (на 9 %) у больных, получавших длительную стероидную терапию, со слабо выраженными побочными эффектами, из-за которых только 2 больных из 27 прервали лечение. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 198 пациентам при 1-м обращении назначали пероральный преднизолон на 3 мес., который затем заменяли ингаляционным будесонидом в течение 15 мес. Спустя 5 лет наблюдения у 26 % больных из группы преднизолона и 38 % пациентов из группы плацебо по-прежнему имелись изменения на рентгенограмме, и за период наблюдения в группе плацебо больше больных нуждались в стероидной терапии в связи с рецидивами (2 / 74 и 16 / 75 человек; $p < 0,05$). У пациентов со II–III стадиями (в отличие от I стадии), лечившихся стероидами, получено более выраженное улучшение ФЖЕЛ и T_{LCO} , чем в группе плацебо [578]. Это исследование подтверждает эффективность стероидов при II–III стадиях заболевания. Однако следует отметить, что за 5 лет у 24 из 39 больных в группе плацебо состояние спонтанно изменилось со II–III стадии до нулевой (22 человека) или I стадии (2 человека). Улучшение легочной функции было относительно невелико.

Также анализировали потенциально негативное влияние преднизолона на исход саркоидоза. В обсервационном одноцентровом исследовании 337 больных частота рецидивов составила 74 % у пациентов, достигших ремиссии при стероидной терапии, по сравнению с 8 % пациентов, имевших спонтанную клиническую ремиссию ($p < 0,01$) [579]. Многие больные были афро-американцами — популяцией, в которой, как известно, саркоидоз протекает более агрессивно и с более неблагоприятным прогнозом; некоторые из них первоначально лечились по поводу внелегочной локализации процесса. 50 % рецидивов развились в течение 2–4 мес. после прекращения стероидной терапии и 20 % — через 12 мес. и позже. В обсервационном исследовании больных с интраторакальным саркоидозом сравнивали летальность в контрольной и популяционной группах, которая составила 4,8 % и 0,5 % соответственно,

и количество пациентов с III стадией патологии равнялось 17 % и 11 % соответственно. В контрольной группе объем использованных стероидов был в 7 раз выше [67]. Очевидно, что результаты обоих исследований подвержены влиянию многих факторов, в частности, тяжести заболевания. Таким образом, остаются недоказанными негативное влияние стероидной терапии и ее связь с неблагоприятным прогнозом.

Ингаляционная стероидная терапия при саркоидозе

Ингаляционное лечение как терапия выбора

У специально отобранных больных в неконтролируемых [580, 581] и контролируемых [582–584] исследованиях ингаляционные стероиды оказывали положительное воздействие. 2 рандомизированных контролируемых исследования, в которых оценивали эффект монотерапии ингаляционными стероидами, были включены в систематический обзор [570]. Результаты их не удалось объединить. В одной работе у 47 больных не получено улучшения ЖЕЛ, объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и T_{LCO} через 6 мес. лечения будесонидом, хотя балльная оценка симптомов по комбинированной шкале (одышка, кашель, недомогание и утомляемость) улучшилась ($p < 0,03$) [582]. В другом исследовании у 19 больных, лечившихся в течение 8–10 нед., не выявлено улучшения ни по рентгенограмме легких, ни по показателям T_{LCO}, хотя последние, оцененные с точки зрения улучшения или ухудшения (+15 %), значительно улучшились в группе терапии ($p < 0,04$) [583]. Третье рандомизированное контролируемое исследование не было включено в обзор, поскольку данные из него не были доступны [585], но оно продемонстрировало отсутствие эффекта от высоких доз ингаляционных стероидов. Результаты неубедительны и не показывают улучшения, но позволяют предположить, что ингаляционные стероиды могут облегчить клинические проявления у отдельных больных.

Ингаляционное лечение в качестве поддерживающей терапии после отмены пероральных стероидов

В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях сообщается об использовании ингаляционных стероидов после лечения пероральными стероидами в рамках протокола либо до участия в исследовании [572, 586]. Эти работы вошли в систематический обзор [570]. Их результаты нельзя объединить, т. к. дозы стероидов существенно различались. *Du Bois et al.* наблюдали 77 больных саркоидозом в стабильном состоянии, которые получали ингаляционный флутиказона пропионат или плацебо в течение 6 мес. Из них 44 человека в начале исследования принимали пероральные стероиды. Авторы не выявили различий между группами по клиническим проявлениям, пиковой скорости выдоха, ОФВ₁, ФЖЕЛ, T_{LCO}, ОЕЛ и потребности в бронходилататорах [586]. *Pietinalho et al.* назначали 189 пациентам пероральные стероиды в течение 4 мес., после чего в течение 15 мес. — будесонид либо плацебо ингаля-

ционно. В группе активного лечения у больных со II стадией саркоидоза, в отличие от пациентов с I стадией, получено гораздо более выраженное улучшение на рентгенограмме грудной клетки через 3 и 6 мес. лечения, но эти различия исчезли через 18 мес. У больных I стадией как в группе активного лечения, так и в группе плацебо ни ФЖЕЛ, ни T_{LCO} не изменились за период исследования. У больных со II стадией T_{LCO} значительно увеличился, но только через 18 мес., и наиболее выраженными были изменения у пациентов с худшими исходными показателями легочной функции [572]. Еще в одном исследовании у 21 больного не выявлено существенного улучшения после применения ингаляционных стероидов [587]. В целом данные по использованию данной группы препаратов в качестве поддерживающей терапии при саркоидозе неубедительны.

Таким образом, долговременная эффективность стероидов при легочном саркоидозе не доказана. Учитывая значительную частоту спонтанных ремиссий и серьезные побочные эффекты этих лекарственных средств, лечение не показано:

- при бессимптомной I стадии заболевания;
- бессимптомной II стадии с легкими нарушениями легочной функции и стабильным состоянием больного (оцениваемыми 1 раз в 3–6 мес.);
- бессимптомной III стадии с легкими нарушениями легочной функции и стабильным состоянием пациента (оцениваемыми 1 раз в 3–6 мес.).

Лечение целесообразно назначать:

- при ухудшении легочной функции, оцениваемой каждые 3–6 мес.;
- усилении рентгенологических изменений;
- выраженных респираторных симптомах — кашле, одышке, боли в грудной клетке или кровохарканье.

Альтернатива стероидам

Существенные побочные эффекты длительной терапии стероидами либо их высоких доз хорошо известны, и у некоторых больных нежелательные явления делают лечение этими препаратами непереносимым. Более того, у небольшой части пациентов легочный процесс прогрессирует, несмотря на терапию стероидами, эффект начальной терапии стероидами отсутствует, либо имеются тяжелые внелегочные проявления (кожные поражения или саркоидоз центральной нервной системы). В таких ситуациях можно попробовать альтернативное лечение иммуносупрессорами с особым вниманием к препаратам, целенаправленно действующим на лежащее в основе заболевания воспаление. К таким лекарственным средствам относятся метатрексат, циклоспорин А, гидроксихлорохин, азатиоприн, клорамбуцил, циклофосфамид, лефлуномид, пентоксифиллин, талидомид, инфликсимаб, этанерцепт. Большинство исследований небольшие, с высокой вероятностью систематических ошибок. В систематическом обзоре, обобщившем материал до апреля 2004 г., были найдены только 4 рандомизированных контролируемых исследования, в которых

использовались лекарственные препараты, альтернативные ГКС (метотрексат и циклоспорин А, в 2 исследованиях — хлорохин); все они добавлялись к ГКС.

Для метотрексата — антагониста фолиевой кислоты — в группах из 14 больных [588], 50 больных [589] и 91 пациента [590] показан некоторый эффект добавления его к стероидам. Единственное рандомизированное контролируемое исследование насчитывает 24 больных и сравнивает метотрексат (у 16 больных) с плацебо (8 пациентов) в дополнение в пероральному преднизолону в течение 1 года [591]. Преднизолон в дозе 40 мг назначался во вводном периоде длительностью 4 нед., после чего дозы были различными в зависимости от ответа. Метотрексат назначался в дозе 10 мг в неделю, и больные, принимавшие этот препарат, в последующие 6 мес. получали значительно меньше преднизолона (медиана — 8,3 мг в сутки (0,83–21,7) по сравнению с 16 мг в сутки (11–22); $p < 0,001$). Однако только 15 больных продолжали участие в исследовании спустя 6 мес., и по анализу всей популяции, которую изначально предполагалось лечить (*intention-to-treat*), метотрексат не отличался от плацебо. Легочная функция, данные рентгенографии легких и клинические проявления были сходными в группах метотрексата и плацебо.

Циклоспорин А — Т-клеточный супрессор, согласно 2 ретроспективным исследованиям [592, 593], эффективен при нейросаркоидозе, но в других работах эти результаты не подтвердились [594, 595]. Wyser в течение 18 мес. проводил рандомизированное контролируемое исследование эффективности циклоспорина А как синергиста стероидов у 37 больных с легочным саркоидозом [594, 595]. Не было доказано влияние препарата на легочную функцию и одышку, но в лечебной группе было значительно больше побочных эффектов.

Хлорохин и гидрохлорохин — противомаларийные препараты, которые, как сообщалось, эффективны при кожных и почечных поражениях, нейросаркоидозе и гиперкальциемии [565, 596–599]. В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях оценивали эффект хлорохина в сравнении с плацебо у больных с легочным саркоидозом. В рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании участвовали 52 больных, не получавших стероидов. У каждого из них были либо инфильтраты в легких в течение 6 мес. и одышка, либо прогрессирующие инфильтраты в легких в течение 6 мес., либо инфильтраты в течение 1 года. Из них 24 пациента получали хлорохин (600 мг в сутки в течение 8 нед., 400 мг в течение 8 нед.) и 28 — плацебо [600]. Эффективность такого лечения не доказана, а в группе терапии побочные эффекты были значительно более выраженными, чем в группе плацебо. Baltzan et al. [601] провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование среди пациентов с саркоидозом, которые в течение вводного периода (6 мес.) получали хлорохин со снижением дозы и затем тот же препарат по

250 мг в сутки в течение 6–48 мес. (медиана наблюдения — 19,7 мес.). Хлорохин снижал скорость падения ОФВ₁ и T_{LCO} в течение 20 мес. Но эти результаты были нестабильны.

Азатиоприн — аналог пуринов — улучшал рентгенологическую картину и уменьшал одышку у больных саркоидозом [602]. Исследование азатиоприна в комбинации со стероидами показало его эффективность [603], но в другом ретроспективном обзоре эффект получен только у 2 из 10 пациентов [604]. Рандомизированные контролируемые исследования по азатиоприну при саркоидозе отсутствуют.

В одной публикации сообщается [605], что у 8 из 10 больных отмечалось вероятное улучшение при лечении хлорамбуцилом. В другой серии случаев показано, что 15 пациентов из 31, рефрактерных к стероидам, достигли значительного улучшения при добавлении к лечению хлорамбуцила, а у 13 улучшение было умеренным. При этом наблюдались серьезные побочные эффекты. Рандомизированные контролируемые исследования эффективности хлорамбуцила при саркоидозе отсутствуют.

Циклофосфамид — алкилирующий препарат — использовался при нейросаркоидозе и в некоторых сериях случаев приводил к улучшению и снижению доз стероидов [606].

Лефлуномид — цитотоксический препарат, применяемый в лечении РА. В ретроспективном анализе использования лефлуномида при хроническом саркоидозе у 32 больных, из которых 15 одновременно получали метотрексат [607], у большинства достигнуто улучшение. Однако рандомизированные контролируемые исследования по лечению саркоидоза лефлуномидом не проводились.

Эффективность пентоксифиллина — ксантина — изучалась у 23 пациентов с саркоидозом, которые принимали препарат в течение 6 мес. Было показано улучшение легочной функции и клинических проявлений [608]. Талидомид также облегчал состояние больных с кожным саркоидозом [609, 610].

Было продемонстрировано, что TNF играет определенную роль в воспалительном процессе, поэтому исследовались его различные ингибиторы. Этанерцепт является двойным белком рецептора p75 TNF, который связывает TNF. Исследование II фазы у больных прогрессирующим саркоидозом II и III стадий было прекращено после включения в исследование 17 пациентов в связи с неэффективностью лечения у 11 из них [611]. Инфликсимаб — это гибридные моноклональные антитела, блокирующие TNF. Сообщалось об эффективности этого препарата при отдельных случаях нейросаркоидоза [612–617]. В одной работе у 3 пациентов с резистентным к стероидам заболеванием уменьшились проявления *lupus pernio* и у 1 человека улучшилась легочная функция [618]. В другой статье констатируется, что состояние 5 больных рефрактерным саркоидозом, из которых у 2 человек было поражение легких, улучшилось на фоне лечения инфликсимабом [619]. В настоящее время исследования по блокаторам TNF при саркоидозе продолжаются (<http://www.clinicaltrials.gov/ct>).

В целом сегодня недостаточно высококачественных исследований, чтобы определить роль иммуносупрессивных препаратов в лечении саркоидоза. Некоторые данные свидетельствуют об эффективности метотрексата как синергиста стероидов, но поскольку у этих препаратов выражены побочные эффекты, они должны назначаться с осторожностью, в ситуациях, когда патология прогрессирует и отсутствуют альтернативные варианты лечения.

Трансплантация легких при саркоидозе

Терминальное поражение легких при саркоидозе с исходом в легочный фиброз и IV рентгенологическая стадия развиваются у небольшого числа больных. Общая летальность при саркоидозе составляет 1–5 % за счет поражения легких, сердца или центральной нервной системы. Трансплантация легких при саркоидозе составляет 2,8 % от всех пересадок этого органа в США [620]. Краткосрочные результаты показывают высокую степень отторжения трансплантата (выживаемость после трансплантации по поводу саркоидоза — 83 %, в то время как после трансплантации по другим причинам — 91 %) [620]. Рассчитанная по данным исследований с небольшим числом больных выживаемость составляет 62–72 % в течение 1 года и 46–56 % — в течение 4–5 лет [621–623]. Краткосрочная выживаемость зависит от расы (показатель ниже, если донор или реципиент — афро-американец) [620]. В исходах трансплантации описан облитерирующий бронхиолит с частотой, аналогичной его развитию при трансплантации по поводу других воспалительных заболеваний [622]. Отсутствует единое мнение о том, какая трансплантация (1 или 2 легких) должна проводиться при саркоидозе.

Саркоидоз является самым частым заболеванием, рецидивирующим в трансплантированном легком (в 35–62,5 % случаев) [622–624], однако эти рецидивы обычно бессимптомны и нередко разрешаются спонтанно.

Перед проведением хирургического вмешательства важно оценить степень вовлечения в процесс других органов, особенно сердца. Относительными противопоказаниями к трансплантации являются мицетомы [625, 626] и осложнение заболевания бронхоэктазами. Показателями риска летальности во время ожидания трансплантации являются ЛГ, принадлежность к негроидной расе и потребность в кислороде [126].

Рекомендации по ведению больных с саркоидозом

- В связи с высокой частотой спонтанных ремиссий при бессимптомной I стадии заболевания лечение не показано (В).
- В связи с высокой частотой ремиссий лечение не показано при бессимптомных стадиях II и III с легким нарушением легочной функции и стабильным течением заболевания (D).
- При прогрессировании патологии, которое проявляется рентгенологически, клинически, тре-

бующими лечения выраженными внелегочными поражениями, а также при исследовании легочной функции, терапией выбора являются пероральные ГКС (В).

- 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 применяется 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 (В). Они могут использоваться для устранения симптомов (кашля) у некоторых больных (D).
- Другие иммуносупрессоры или противовоспалительные препараты используются при саркоидозе ограниченно, но могут назначаться пациентам, у которых ГКС не контролируют заболевание или вызывают непереносимые побочные эффекты. В настоящее время средством выбора в таком случае является метотрексат (С).
- В терминальной стадии саркоидоза следует рассмотреть возможность трансплантации легких (D).

ЛГ при ИЗЛ и ЗСТ

Существует множество авторитетных клинических рекомендаций по ведению больных с ЛГ [627, 628]. В Великобритании часто диагноз устанавливается и лечение проводится в сотрудничестве с одним из нескольких специализированных центров (<http://www.pha-uk.com/specialist.asp>). Рекомендации в данном документе концентрируются на ЛГ, связанной с ИЗЛ и ЗСТ и должны применяться с учетом консультаций региональными центрами по ЛГ.

Определение и классификация

ЛГ определяется как среднее давление в легочной артерии (ДЛА) в покое > 25 мм рт. ст. при нормальном давлении в левом предсердии. ЛГ может быть следствием хронических сердечных и легочных заболеваний, вызывающих системную и / или регионарную гипоксию, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) или нарушения легочной микроциркуляции (ЛГ в последнем случае называется легочной артериальной гипертензией — ЛАГ). В недавно принятой международной системе классификации РН, связанная с ЗСТ (включая ССД), рассматривается как подгруппа ЛАГ. ЛГ на фоне ИЗЛ попадает в категорию "других" причин ЛГ, связанных с гипоксией [628]. Данная классификация напоминает, что патофизиология идиопатической ЛАГ отличается от других случаев ЛГ, и это необходимо учитывать при интерпретации результатов клинических исследований, в которых участвуют гетерогенные популяции больных с ЛАГ и ЛГ. Однако такая классификация пред-

полагает сложный генез ЛГ, связанной с другими заболеваниями, такими как ИЛФ или саркоидоз, при которых гипоксия, микротромбоэмболия и васкулопатия могут играть равную роль в повышении ДЛА.

Диагноз ЛГ при ИЗЛ

Клинические проявления и объективные симптомы ЛГ обычно возникают на поздних стадиях ИЗЛ и часто маскируются признаками основного заболевания.

"Золотым стандартом" в оценке ДЛА и, следовательно, диагностике ЛГ является катетеризация правых отделов сердца. Эта инвазивная методика несет небольшой, но постоянный риск для пациента, поэтому необходим простой и надежный неинвазивный метод диагностики ЛГ.

Исследование легочной функции

Снижение T_{LCO} имеет ограниченное значение для диагностики ЛГ у больных с ИЗЛ. При ИЛФ распространенность ЛГ значительно выше у больных с $T_{LCO} < 40\%$ долж. и сатурацией кислорода в покое $< 88\%$ [629]. У больных ССД без признаков сопутствующей легочной патологии $T_{LCO} < 50\%$ долж. или прогрессирующее снижение T_{LCO} в динамике прогнозируют ЛАГ [630, 631]. Роль субмаксимального нагрузочного тестирования для выявления ЛГ при ИЗЛ не изучалась.

Трансторакальная доплер-эхокардиография

Трансторакальная доплер-эхокардиография (доплер-ЭхоКГ) широко распространена для расчета систолического давления в правом желудочке (СДПЖ), которое при отсутствии обструкции выносящего тракта легочного ствола эквивалентно систолическому ДЛА. СДПЖ можно рассчитать только при наличии систолического потока трикуспидальной регургитации. Даже опытные специалисты могут определить трикуспидальную регургитацию только в 70–80 % случаев. В одном исследовании у 347 больных с поздними стадиями легочных заболеваний, в т. ч. ИЗЛ, ДЛА было измерено с помощью доплер-эхокардиографии (доплер-ЭхоКГ) всего у 44 % пациентов [632]. Отсутствие трикуспидальной регургитации, достаточной для измерения, не исключает наличия выраженной ЛГ [633]. Доплер-ЭхоКГ достоверно коррелирует с систолическим ДЛА, измеренным при катетеризации правого желудочка, и имеет высокую чувствительность в диагностике ЛГ ($> 85\%$) [632, 634]. Однако нередко наблюдается существенное расхождение результатов измерения систолического ДЛА при доплер-ЭхоКГ и катетеризации правого желудочка (> 10 мм рт. ст.) [632]. Специфичность и положительное прогностическое значение доплер-ЭхоКГ можно повысить, если принять более высокое пороговое значение ДЛА. У пациентов с ССД, в т. ч. с легочным фиброзом, специфичность и положительное прогностическое значение ЛГ, корректно измеренной посредством доплер-ЭхоКГ, составили 97 % и 98 % соответственно (пороговое систолическое ДЛА ≤ 45 мм рт. ст.) [635]. Одна-

ко в другом крупном исследовании на поздних стадиях ИЗЛ положительное прогностическое значение того же порога равнялось всего 60 % [632].

Таким образом, доплер-ЭхоКГ является неинвазивным, эффективным, экономичным и широко доступным методом скрининга при ЛГ. Идеальное пороговое значение ДЛА, определяемое при доплер-ЭхоКГ, при повышении которого должна проводиться катетеризация правого желудочка, пока не установлено, и если имеются клинические подозрения на ЛГ, всегда следует стремиться к катетеризации правого желудочка.

Мозговой натрий-уретический пептид (*brain natriuretic peptide* – BNP)

BNP в основном секретируется в желудочках сердца при стрессе [636] и повышается у пациентов с хроническими легочными заболеваниями и ЛГ [637, 638]. В проспективном исследовании с участием 176 человек с заболеваниями легких, из которых $1/2$ страдали ИЗЛ, повышение уровня BNP в плазме имело чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностическое значение 0,85; 0,88; 0,73 и 0,92 соответственно, при наличии ЛГ, подтвержденной при катетеризации правого желудочка [639]. Измерение BNP в повседневной практике пока не имеет широкого распространения, и необходимы дальнейшие исследования этого многообещающего теста.

ЛГ при ИЛФ

Эпидемиология

В продольном исследовании 70 больных с ИЛФ, которых не отбирали специально и которым была проведена катетеризация правого желудочка при 1-м обследовании, сообщалось, что ЛГ (среднее ДЛА > 25 мм рт. ст.) присутствовала у 8,1 % пациентов [640]. В ретроспективных исследованиях сообщается о более высокой распространенности ЛГ. В исследовании 136 специально отобранных больных с ИЛФ, которым выполнялась доплер-ЭхоКГ, повышение систолического ДЛА (> 35 мм рт. ст.) наблюдалось у 84 % [641]. В исследовании с участием 118 больных с ИЛФ не старше 65 лет, ожидавших трансплантации легких, у 41 % при катетеризации сердца была обнаружена ЛГ в покое [629]. Возможно, распространенность ЛГ у пациентов с поздними стадиями ИЛФ выше, чем при более легком течении заболевания.

Влияние ЛГ на прогноз ИЛФ

Больные с ИЛФ и расширением тени легочной артерии на прямой рентгенограмме грудной клетки имеют более неблагоприятный прогноз, чем пациенты с нормальными размерами легочной артерии [112]. В нескольких недавних ретроспективных исследованиях получены дополнительные доказательства того, что ЛГ может быть индикатором неблагоприятного прогноза при ИЛФ. В исследовании 88 больных с ИЛФ, у которых систолическое ДЛА при первом обследовании оценивалось по доплер-ЭхоКГ,

летальность пациентов с систолическим ДЛА > 50 мм рт. ст. в течение 1 и 3 лет составила 56 % и 68 % соответственно, по сравнению с 0 % и 36 % у больных с систолическим ДЛА $\geq$ 35 мм рт. ст. [642]. Летальность в течение года среди 48 больных со средним ДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст. составила 28 %, по сравнению с 5,5 % среди 70 пациентов с нормальным ДЛА [629, 643]. ЛГ может быть причиной ранней летальности после трансплантации легких [644].

Таким образом, вероятно, что ЛГ, особенно тяжелая (среднее ДЛА > 40 мм рт. ст. или систолическое ДЛА > 50 мм рт. ст.), ассоциируется с высокой ранней летальностью при ИЛФ. Объясняется это тем, что измерение ДЛА оценивает аспект болезни, который не выявляется при оценке легочной функции, однако требуются дальнейшие исследования для установления истинной распространенности и прогностического значения ЛГ при ИЛФ.

ЛГ при саркоидозе

Эпидемиология

ЛГ редко осложняет течение саркоидоза. Обзор регистра Объединенной сети по распределению донорских органов (INOS) показал, что 75 % из 363 больных с саркоидозом, ожидающих трансплантации легких, имеют ЛГ (среднее ДЛА > 25 мм рт. ст.), а $\frac{1}{3}$ из них — тяжелую ЛГ (среднее ДЛА $\geq$ 40 мм рт. ст.) [645]. В проспективном обсервационном исследовании с участием больных с 0–IV стадиями саркоидоза, не отобранных специально, посредством доплер-ЭхоКГ была выявлена ЛГ в покое (систолическое ДЛА $\geq$ 40 мм рт. ст.) у 5,7 % пациентов [646]; эта цифра совпадает с данными предшествующих исследований катетеризации правых отделов сердца [647]. ЛГ более вероятно развивается на III и IV стадиях саркоидоза, но описаны случаи ЛГ при 0 и I стадиях [646, 648] и даже при поражениях сердца, гранулематозной инфильтрации легочных сосудов, в т. ч. капилляров и вен (что приводит к развитию окклюзионной венопатии) либо при повышенной чувствительности к вазоактивным препаратам и компрессии легочной артерии увеличенными лимфоузлами средостения [649].

Влияние ЛГ на прогноз при саркоидозе

Отсутствуют убедительные данные о влиянии ЛГ на течение саркоидоза, но описания отдельных случаев показывают, что такой саркоидоз может быть резистентен к стероидной терапии, и ЛГ будет повышать риск смерти у больных, ожидающих трансплантации легких [126, 621].

ЛГ при ССД

Эпидемиология

В большинстве исследований указывается, что 10–20 % больных с ССД имеют ЛГ, и это часто встречается при отсутствии значимого ИЗЛ (изолированная ЛАГ) [650–653]. В крупном проспективном исследовании, целью которого был скрининг паци-

ентов с ССД без значительного поражения легких для выявления ЛАГ, только 6 % из 570 больных имели ЛАГ по данным доплер-ЭхоКГ, и только у $\frac{1}{2}$ диагноз был подтвержден при катетеризации правых отделов сердца [654]. В большинстве работ (но не во всех) сообщается, что ЛАГ развивается гораздо чаще при ограниченной кожной форме ССД (ассоциированной с антицентромерными антителами), чем при диффузных формах заболевания [631, 651, 655, 656].

Влияние ЛГ на прогноз при ССД

Легочные осложнения, особенно ЛАГ, являются частой причиной смерти при ССД. Медиана выживаемости нелеченной ЛАГ на фоне ССД составила всего 12 мес. — меньше, чем при идиопатической ЛАГ [657, 658].

ЛГ, связанная с другими ЗСТ

Истинная распространенность ЛГ при большинстве ЗСТ неизвестна. Имеющиеся данные в основном носят ретроспективный характер, и методы, применявшиеся для измерения ДЛА и диагностики ЛГ, существенно различаются. Однако ЛГ является хорошо известным осложнением системной волчанки (у 6–14 % больных) [659, 660]. В крупном исследовании больных ЗСТ 8 % из 83 пациентов имели ЛГ, по данным доплер-ЭхоКГ [661]. О сочетании ЛГ с синдромом Сьегрена, ПМ / ДМ и РА сообщается редко.

Лечение ЛГ при ИЗЛ и ЗСТ

Важно понимать, что как доказательная база, так и целесообразность лечения ЛАГ различаются при ЛАГ на фоне ССД и ЛГ на фоне ИЗЛ. В большинстве клинических исследований по лечению ЛГ участвовали больные преимущественно с идиопатической ЛАГ. Пациенты с ЛГ на фоне ССД были представлены в меньшей степени, а больных с ЛГ, связанной с ИЗЛ, было совсем немного. Более того, в этих исследованиях оценивались краткосрочные результаты, в основном улучшение переносимости физических нагрузок через 3–4 мес. Не доказано, что этот показатель является надежным индикатором летальности при ЛГ. Отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, в которых специально оценивалось бы влияние на летальность лечения ЛГ при ИЗЛ или ЗСТ, в т. ч. ЛАГ на фоне ССД.

Основными вариантами лечения ЛГ являются традиционная терапия кислородом и антикоагулянтами и специфическая терапия антагонистами кальция, простаноидами, антагонистами эндотелина и ингибиторами фосфодиэстеразы-5.

Традиционная терапия

Кислородотерапия

Отсутствуют доказательства того, что кислород эффективен в лечении ИЛФ или других ИЗЛ. Стоит назначать его при хронической гипоксемии (напряжение кислорода в артериальной крови < 8,0 кПа) либо легочном сердце, при этом дозу титруют до до-

стижения сатурации $> 90\%$ при дыхании через кислородный концентратор. В отличие от ХОБЛ, не доказано, что длительная кислородотерапия (> 15 ч в сутки) улучшает выживаемость больных с ИЗЛ и хронической гипоксией. Необходимы контролируемые исследования кислородотерапии при ИЗЛ.

Антикоагулянты

Проспективные когортные исследования показали, что длительная терапия варфарином улучшает выживаемость при идиопатической ЛАГ и ЛГ, вызванной хронической тромбоэмболической болезнью [662–664]. Но данных, которые демонстрировали бы соотношение риска и пользы терапии варфарином при ЛГ на фоне ИЗЛ, нет. Рандомизированное контролируемое исследование лечения варфарином ИЛФ показало улучшение выживаемости в группе антикоагулянтной терапии, однако нет информации, что это связано именно с лечением ЛГ [42].

Таким образом, варфарин должен назначаться при ИЛФ или других ИЗЛ на основании четкого клинического, рентгенологического или гистологического подтверждения тромбоэмболии. Требуется дальнейшее изучение эффективности антикоагулянтной терапии при ИЛФ. Экстраполяция данных обсервационных исследований по идиопатической ЛАГ (при отсутствии прямых доказательств) дает основания полагать, что терапия варфарином может использоваться у больных с ЗСТ и изолированной ЛАГ.

Специфическая терапия

Специфическая терапия ЛГ должна проводиться при тесном сотрудничестве с региональными специализированными центрами по ЛГ. Блокаторы кальциевых каналов, простаноиды, антагонисты эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 разрешены к применению у больных с поздними стадиями (III или IV класс, по классификациям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) или ВОЗ) ЛАГ, в т. ч. ЛАГ, связанной с ССД.

Блокаторы кальциевых каналов улучшают выживаемость у больных с идиопатической ЛАГ с выраженной положительной реакцией в остром тесте на вазореактивность [663, 665–667]. Доказательная база для использования блокаторов кальциевых каналов при ЛАГ на фоне ССД менее мощная, поскольку такие больные реже участвуют в крупных клинических исследованиях. Отсутствуют доказательства того, что блокаторы кальциевых каналов снижают летальность у пациентов с ЛГ, связанной с ИЗЛ.

Доказательства использования простаноидов, антагонистов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 суммированы в последних клинических рекомендациях [628], анализе базы данных *Cochrane* [668] и метаанализе [669]. Все 3 класса препаратов в одинаковой степени улучшают переносимость физических нагрузок у больных с идиопатической ЛАГ III и IV функциональных классов, по NYHA или ВОЗ, но их влияние на выживаемость неизвестно. Среди больных, включенных в крупные клинические исследования по ЛАГ, $\sim 30\%$ имели ЗСТ (в основном

ССД), а у большинства пациентов была идиопатическая ЛАГ [670–678]. Выживаемость в течение 1 года и 3 лет при ЛАГ на фоне ССД была хуже, чем при идиопатической ЛАГ, независимо от лечения [674], что подчеркивает различия в патофизиологических механизмах этих 2 состояний. Проведение плацебо-контролируемого рандомизированного исследования специфической вазодилатационной терапии у больных с III и IV функциональными классами ЛАГ, связанной с ССД, представляется спорным из этических соображений. Пациентам с III и IV функциональными классами ЛАГ, связанной с ЗСТ, должны проводиться обследование и подбор лечения в специализированном региональном центре. Больные с менее тяжелой ЛАГ на фоне ЗСТ должны направляться для участия в контролируемых клинических исследованиях.

Больные с ЛГ на фоне ИЗЛ составляют очень небольшую долю пациентов, участвующих в рандомизированных контролируемых исследованиях по лечению, поэтому отсутствуют данные об использовании специфической терапии в этой группе. В нескольких высококачественных, но небольших работах показано, что лечение простаноидами (ингаляционный илопрост) или ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (силденафил) уменьшают легочное сосудистое сопротивление у большинства больных с ЛАГ, связанной с ИЗЛ [675, 676]. Однако вазодилатация легочных артерий может оказывать негативное воздействие, усугубляя вентиляционно-перфузионный дисбаланс [677] либо усиливая шунтирование [675] и, таким образом, утяжеляя гипоксемию при ИЗЛ. Требуются рандомизированные контролируемые исследования по специфической терапии ЛГ при ИЗЛ. Вероятность такого лечения у больных с ИЗЛ и ЛГ должна рассматриваться с учетом результатов высококачественных клинических исследований и после обследования в специализированном региональном центре по ЛГ, если доказано, что ЛГ вносит вклад в клиническую симптоматику, или не соответствует выраженности ИЗЛ, или имеет очень тяжелую степень (систолическое ДЛА > 50 мм рт. ст.).

Рекомендации по ЛГ при ИЗЛ и ЗСТ

ЛГ при ИЗЛ

- ЛГ следует подозревать у больных с ИЗЛ, у которых имеются одышка или нарушение легочной функции (снижение T_{LCO} или десатурация при физической нагрузке), несоответствующие выраженности поражения легких (D).
- Трансторакальная эхокардиография является адекватным методом скрининга и выявления ЛГ у больных с ИЗЛ (B).
- При ИЗЛ, хронической гипоксии (< 8 кПа) и легочном сердце следует назначать длительную кислородотерапию (D).
- Больные с ИЗЛ и ЛГ, утяжеляющей симптоматику и не соответствующей выраженности ИЗЛ, либо с тяжелой ЛГ (систолическое ДЛА > 50 мм рт. ст.) должны направляться в региональный специализированный центр для обследования

и вовлечения в высококачественные клинические исследования (D).

Артериальная ЛГ, связанная с ЗСТ

- У больных с ССД следует ежегодно исследовать легочную функцию; при прогрессирующем снижении T_{LCO} или $T_{LCO} < 50\%$ долж. следует выполнять трансторакальную Эхо-КГ (C).
- Пациентам с артериальной ЛГ, связанной с ЗСТ, должна назначаться длительная терапия варфарином (D).

ИЗЛ, осложненные острой дыхательной недостаточностью

Развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН) и направление больного в ОИТ является сложной клинической ситуацией у больных с ИЗЛ. ИЗЛ может осложниться ОДН в 2 случаях: 1) быстро прогрессирующее ухудшение состояния у пациента с установленным диагнозом ИЗЛ; 2) ОДН как дебют патологии с быстрым прогрессированием.

Ухудшение состояния больного с установленным диагнозом ИЗЛ и пограничной ДН либо потребностью в вентилизации

Наиболее частым вариантом является ухудшение состояния пациента, уже получающего лечение по поводу ИЗЛ, у которого появляются новые инфильтраты в легочной ткани. Дифференциальный диагноз при этом всегда включает в себя ухудшение основного заболевания либо инфекцию, в т. ч. оппортунистическую, а также: 1) лекарственно-индуцированное поражение легких; 2) сердечную декомпенсацию, особенно при полисистемных аутоиммунных поражениях с легочным васкулитом или другой патологией сердца; 3) ТЭЛА, хотя она редко сопровождается появлением новых легочных инфильтратов.

Первое проявление острого диффузного ИЗЛ с ДН

Наиболее частые проявления такого варианта — ухудшение в течение нескольких недель состояния человека, который до того момента был практически здоровым. Основным клиническим проявлением при этом будет нарастающая ДН на фоне диффузной инфильтрации легких на рентгенограмме органов грудной клетки. ИЗЛ с таким началом может отражать: 1) прогрессирование ИЗЛ, существовавшего ранее в скрытой форме и потому недиагностированного; 2) дебют острого ИЗЛ.

Прогрессирование ранее существовавшего латентного ИЗЛ

Описанная клиническая картина может означать обострение ИЛФ либо присоединение инфекции, "проявившей" латентное фоновое ИЗЛ и вызвавшее обострение последнего со снижением легочного резерва. Высокоинформативным методом диагностики в подобной ситуации является ретроспективный

анализ прежде выполненных рентгенограмм грудной клетки.

Дебют острого ИЗЛ

К ИЗЛ, которые нередко имеют быстро прогрессирующее начало, относятся острая интерстициальная пневмония, фульминантная ОП, подострое диффузное альвеолярное повреждение при латентном ЗСТ, васкулит и реже агрессивное течение ГП. Иногда после выполнения КТВР дифференциальный диагноз неожиданно расширяется. Тем не менее в него всегда должны включаться заболевания другой природы: инфекции, отек легких, синдром альвеолярной геморрагии и лекарственно-индуцированные поражения легких. Клинические проявления и картина КТВР могут сместить диагностическую концепцию в сторону первичного ИЗЛ. При обнаружении при КТВР признаков инфекции или альвеолярной геморрагии следует использовать Эхо-КГ и БАЛ для исключения других заболеваний.

Исследования при ИЗЛ с ОДН

Иногда уже при 1-м обращении пациенты с ИЗЛ и ОДН нуждаются в проведении механической, или искусственной, вентилиции легких (ИВЛ), но чаще до этого момента имеется некоторый интервал времени, в течение которого можно провести необходимые исследования.

Простым методом диагностики сердечной декомпенсации или поражения сердечных клапанов является срочная доплер-Эхо-КГ, хотя выявление глобальной дисфункции желудочков, диастолической недостаточности и стресс-индуцированной митральной регургитации во многом зависит от исследователя и иногда бывает неинформативным. Таким образом, на основании клинических проявлений нередко требуется катетеризация правых отделов сердца даже при "спокойных" результатах Эхо-КГ.

При наличии инфильтратов на рентгенограмме легких маловероятен диагноз ТЭЛА. Если же ухудшение состояния не сопровождается появлением новых инфильтратов в легких у больного с установленным диагнозом ИЗЛ и есть подозрения на ТЭЛА, информативным методом является компьютерно-томографическая ангиопульмонография (КТА). При помощи КТА можно эффективно исключить ТЭЛА и получить изображения легочной ткани с высоким разрешением, на которых могут обнаружиться инфильтраты, не видимые при рентгенографии легких.

У большинства больных с установленным диагнозом ИЗЛ, находящихся в ОИТ, основным дифференциальным диагнозом становится инфекция, в т. ч. оппортунистическая, как осложнение иммуносупрессивной терапии по поводу ИЗЛ. Точный диагноз необходим для правильного выбора лечения. Однако существует множество факторов, из-за которых инфекцию редко удастся исключить неинвазивными способами — как при прогрессировании заболевания у ранее стабильного пациента, так и при 1-м проявлении ИЗЛ.

1. Аутоиммунные заболевания, инфекции и прогрессирование ИЗЛ нередко имеют одинаковые клинические проявления (лихорадка, кашель, усиление одышки, увеличение затемнений на рентгенограмме легких).
2. При аутоиммунных заболеваниях отсутствуют серологические маркеры, которые тесно коррелировали бы с активностью ЗСТ при ИЗЛ.
3. Неспецифические лабораторные показатели инфекции (лейкоцитоз, СОЭ, СРБ) малочувствительны и малоспецифичны для того, чтобы отражать активность системного заболевания.
4. Известно, что рентгенограмма органов грудной клетки не помогает дифференцировать инфекцию и прогрессирование ИЗЛ у больных в критическом состоянии.
5. Иногда КТВР информативна для диагностики прогрессирования фиброзирующих ИЗЛ в поздних стадиях [678], что устраняет необходимость в инвазивных исследованиях. КТВР также позволяет определить оптимальный участок легкого для бронхоскопической или хирургической биопсии. Однако она не всегда помогает диагностировать оппортунистическую инфекцию у больных с ИЗЛ, находящихся на ИВЛ. Синдром "матового стекла" неспецифичен и присутствует одинаково часто как при оппортунистических инфекциях, так и при быстро прогрессирующем ИЗЛ.

По этим причинам инвазивные исследования обычно необходимы для эффективного исключения инфекции и в отдельных случаях для постановки диагноза.

БАЛ и ТББЛ в ОИТ

Необходимость выполнения БАЛ и ТББЛ всегда оценивается индивидуально. При появлении новых легочных инфильтратов у больного, получающего иммуносупрессивную терапию, роль БАЛ в диагностике оппортунистических инфекций крайне велика [679]. Выявление вероятной инфекционной этиологии зависит от наличия нейтропении [680], природы основного заболевания и иммуносупрессивной терапии [681, 682], предшествующей антибактериальной терапии [688] и сроков выполнения БАЛ от момента госпитализации и начала ИВЛ [684]. Чаще преобладают бактериальные возбудители, но также следует исключать микобактериальную, грибковую и вирусную инфекцию. Клиницисты должны обратить внимание на микробиологическую информацию до проведения БАЛ, если предполагается применение новых диагностических процедур.

БАЛ обычно безопасен для иммунокомпрометированных больных, в т. ч. пациентов с нарушением кроветворения [680] и критически тяжелых, находящихся на ИВЛ [685, 686]. Однако у больных с серьезными респираторными нарушениями, но без ИВЛ необходимо учитывать возможное ухудшение механики дыхания и газообмена [687, 688]. У пациентов с высоким риском БАЛ должен выполняться в ОИТ.

Дополнительная информативность ТББЛ у больных, которым выполнен БАЛ, спорная. У пациентов

с тяжелой иммуносупрессией и с легочными инфильтратами (включая больных с ВИЧ-инфекцией, злокачественной патологией крови и посттрансплантационной иммуносупрессивной терапией) ТББЛ, очевидно, более информативна, чем БАЛ, и серьезные осложнения возникают редко [689]. Неясно, имеет ли ТББЛ те же диагностические преимущества перед БАЛ у больных с обострением уже диагностированного ИЗЛ. Однако риск развития пневмоторакса после ТББЛ у пациентов, получающих ИВЛ, не всегда высокий. В исследовании с участием 71 больного частота пневмотораксов составила 10,4 % (по сравнению с ожидаемой частотой 5 %), но без серьезных осложнений [690]. Однако у пациентов, получающих ИВЛ, особенно в режиме с положительным конечно-эспираторным давлением, пневмоторакс может привести к катастрофическим ухудшениям газообмена. Таким образом, ТББЛ у отдельных больных с диффузным легочным заболеванием, находящихся на ИВЛ, позволяет выяснить природу новых инфильтратов — как гистологическую, так и микробиологическую — и избежать хирургической биопсии.

Хирургическая биопсия в ОИТ

Хирургическая биопсия иногда необходима некоторым критически тяжелым больным, получающим ИВЛ, с установленным диагнозом ИЗЛ, несмотря на высокий риск и меньшую пользу. Она показана, когда другие исследования не дают достаточной диагностической информации. Польза от хирургической биопсии у пациентов с ИВЛ составляет 46–100 % [691–694]. Однако не всегда легко количественно оценить вклад дополнительной информации в ведение таких больных. В 1 исследовании информация, полученная при хирургической биопсии легких, привела к продолжению проводимого лечения в 33 % случаев, усилению иммуносупрессивной терапии — в 26 %, началу иммуносупрессивной терапии — в 22 % и изменению антибактериальной терапии — в 19 % [692]. Даже при высокой вероятности отдаленного неблагоприятного исхода хирургическая биопсия легкого может дать полезную информацию. Выявление необратимых легочных процессов может уменьшить избыточный объем поддерживающей терапии [691, 693] или инициировать обсуждение с членами семьи больного вопроса о прекращении лечения [695, 696]. Преимущества хирургической биопсии легкого могут приближаться к риску от ее выполнения. У вентилируемых больных хирургическая биопсия может быть причиной 10 % случаев краткосрочной летальности и 20 % послеоперационных осложнений, которые в отдаленном периоде могут тоже влиять на выживаемость [691–694]. Повышенную летальность после хирургической биопсии среди вентилируемых больных с легочными инфильтратами связывают с их иммунодефицитным состоянием в момент развития ДН или иммуносупрессивной терапией, проводимой в период хирургической биопсии, с тяжелой гипоксией, мультиорганной недостаточностью и пожилым возрастом [691, 693, 694].

Показания к хирургической биопсии расширяются, если диагноз ИЗЛ не установлен. Когда необходимость хирургической биопсии становится очевидной, а диагностическая информация после проведения БАЛ или ТББЛ отсутствует, полунвазивные исследования могут повысить риск и необоснованно отсрочить постановку диагноза и начала эффективного лечения. Иногда требуется немедленная хирургическая биопсия. Промежуток времени, когда возможно выполнение важнейших диагностических исследований до начала ИВЛ, может быть очень коротким, особенно у больных с высоким риском госпитализации в ОИТ для проведения БАЛ или хирургической биопсии. Иногда ИВЛ начинают заранее для получения возможности выполнения необходимых диагностических мероприятий.

Особые варианты ИЗЛ, которые могут проявляться ОДН

После исключения инфекции и других причин ОДН настолько, насколько возможно, следует рассмотреть 3 формы ИЗЛ, на долю которых приходится большинство случаев ОДН: острая интерстициальная пневмония, обострение ИЛФ и fulминантное течение КОП.

Острая интерстициальная пневмония

Острая интерстициальная пневмония впервые описана Hamman и Rich [697] и характеризуется гистологической картиной диффузного альвеолярного повреждения, которое также наблюдается при ОРДС [698]. Заболевание может начинаться в разном возрасте, но чаще у людей 50–60 лет, независимо от половой принадлежности [699–703]. Этиология заболевания неизвестна. Возможно, повреждение легких развивается на фоне латентной инфекции или в некоторых случаях других токсических воздействий, но аналогичные гистологические изменения выявляют у некоторых больных с аутоиммунными заболеваниями [703] и обострением ИЛФ [704]. Это позволяет предположить, что острая интерстициальная пневмония может быть атипичным fulминантным проявлением ИИП, которая чаще протекает как хроническое фиброзирующее заболевание.

Острая интерстициальная пневмония обычно проявляется одышкой, быстро прогрессирующей в течение нескольких дней или недель, которая часто сопровождается вирусной продромой. В БАЛ нередко встречается эозинофилия [705]. При КТВР почти всегда выявляются синдром "матового стекла", деформация и тракционные бронхоэктазы, консолидация легочной ткани, утолщение междольковых перегородок и очаговые затемнения [699, 701, 702, 706–708]. "Сотовая" дегенерация легких развивается редко, ее наличие свидетельствует скорее об обострении ИЛФ (см. ниже), а не об острой интерстициальной пневмонии. Рост летальности наблюдается при большей распространенности "матового стекла" или консолидации, особенно если выражены тракционные бронхоэктазы [699].

Несмотря на то, что диагноз острой интерстициальной пневмонии требует типичных клинических проявлений и изменений при КТВР, в нем нельзя быть полностью уверенным без гистологической картины диффузного альвеолярного повреждения, учитывая клинические и компьютерно-томографические "перекресты" с fulминантной ОП. Выживаемость при острой интерстициальной пневмонии составляет < 20 % (от 10 до 50 %, по опубликованным данным) [699, 701, 702, 706, 707].

Обострение ИЛФ

Известно, что у некоторых больных ИЛФ протекает атипично: острые ухудшения состояния чередуются с периодами относительной стабильности [709, 710]. Эти эпизоды, этиология которых неизвестна, лучше всего описываются термином "обострение". Их определение существенно различается в разных публикациях [704, 711, 712], но большей частью включает в себя следующие признаки: 1) диагноз ИЛФ, установленный ранее или в период данного ухудшения; 2) беспричинное усиление либо появление одышки в течение 30 дней; 3) при КТВР появляются билатеральные участки "матового стекла" и / или консолидации, накладывающиеся на фон ретикулярных изменений или сотовой дегенерации, как при ОИП; 4) отсутствуют признаки легочной инфекции при исследовании БАЛ или эндотрахеального аспирата; 5) отсутствуют другие причины для ухудшения, в т. ч. левожелудочковая недостаточность и ТЭЛА. Критерии нарушений газообмена, часто встречаемые при более ранних описаниях подобных случаев, были исключены из последнего согласительного документа [713]. Обострение является крайне редким событием при идиопатической фиброзирующей НСИП [714].

Риск обострений не зависит от тяжести течения ИЛФ, определяемой по легочной функции [715]. Фактором риска может быть хирургическая биопсия легкого [254, 716, 717]. Обычно обострение сопровождается гипоксией и клинической картиной дыхательной недостаточности. Часто требуется быстро принять решение о начале вентиляции легких. Однако ИВЛ редко бывает эффективной из-за неблагоприятных исходов ИЛФ.

При обострении ИЛФ лабораторные данные не имеют диагностического значения, типичная нейтрофилия БАЛ [710, 712] может наблюдаться и при острой интерстициальной пневмонии. На рентгенограмме легких и при КТВР обычно выявляют диффузные затемнения по типу "матового стекла" [704] с консолидацией или без нее, на фоне типичных для ИЛФ изменений (преимущественно базальные субплевральные ретикулярные изменения либо сотовая дегенерация) [710–712]. Летальность выше при диффузных, чем при локальных, затемнениях по типу "матового стекла", которые обычно сопровождаются тяжелой гипоксией [711]. При хирургической биопсии, как правило, выявляется диффузное альвеолярное повреждение в сочетании с картиной ОИП [704, 710–712, 718–720], хотя иногда можно увидеть признаки ОП без диффузного альвеолярного поврежде-

ния [720]. У большинства больных диагноз устанавливается достаточно легко по наличию небольшой давности ухудшения и распространенных изменений по типу "матового стекла" при КТВР, хотя похожая клинико-рентгенологическая картина может сопровождать сердечную недостаточность, оппортунистические инфекции и лекарственно-индуцированные поражения легких при фоновом ИЛФ.

При большой распространенности синдрома "матового стекла" при КТВР и тяжелой гипоксемии выживаемость редко превышает 10 %, несмотря на лечение. Однако у больных с более легкими формами описаны разные исходы, что, вероятно, отражает различия в диагностических критериях.

Фулминантная КОП

Редко встречается КОП с крайне тяжелым началом, прогрессирующая до летального исхода без явных признаков легочного фиброза. Патофизиология фулминантной КОП впервые описана у 5 больных с дыхательной недостаточностью, развившейся на фоне быстрого прогрессирования одышки в течение предшествующих 2 нед. [415]. Из них 3 человека нуждались в ИВЛ, 2 — умерли, у оставшихся 3 пациентов получен хороший ответ на терапию высокими дозами ГКС. При гистологическом обследовании выявлены только признаки ОП. После этого были опубликованы сообщения об отдельных случаях фулминантной КОП с различными, но чаще благоприятными исходами, в отличие от острой интерстициальной пневмонии. Однако, начинаясь с клинической картины ОРДС [721], фулминантная КОП может протекать неотличимо от острой интерстициальной пневмонии как клинически, так и по данным КТВР, хотя тракционные бронхоэктазы, утолщение междольковых перегородок и ретикулярные внутридольковые изменения при КТВР, как правило, более выражены при острой интерстициальной пневмонии [707].

Направление больных с ИЗЛ в ОИТ

Вероятность благоприятного исхода — основная причина, которой руководствуется врач, направляя больного с ИЗЛ в ОИТ для проведения ИВЛ. ИВЛ нередко носит паллиативный характер и иногда начинается после пробной неинвазивной вентиляции. Однако доказательная база, на которую можно ориентироваться при принятии решения, весьма ограничена, и последующие рекомендации должны интерпретироваться с этой точки зрения индивидуально для каждого пациента. Желательно, хотя и не всегда возможно, как можно раньше определить степень обратимости заболевания, опираясь на данные КТВР и клиническую картину. Важным компонентом ведения пациентов с явно необратимым состоянием является ранний выбор наиболее предпочтительного в конкретной ситуации объема помощи — паллиативного лечения или неинвазивной респираторной поддержки либо ИВЛ — по результатам совместного обсуждения врачами и родственниками больного.

Больные с установленным ранее диагнозом ИЗЛ

Очень важно знать, диагностировались ли у больного ИЗЛ прежде. В разных сообщениях об ИЛФ, самом распространенном ИЗЛ, неизменно приводится высокая внутрибольничная летальность у интубированных пациентов и почти 100%-ная летальность в течение короткого времени, даже если они были выписаны из ОИТ [722–726]. При диагностированном ИЗЛ, но не ИЛФ важно иметь информацию о предшествующем обострению течения заболевания. Если патология прогрессировала до развития легочного фиброза, несмотря на лечение, обычно оправдан паллиативный подход к лечению обострения, как и при ИЛФ, даже если у больного фиброзирующая НСИП или фиброзирующий ГП [723, 727].

В целом на поздних стадиях ИЗЛ оптимальным вариантом лечения является ИВЛ, если состояние потенциально обратимо. Но иногда неясно, возможно ли в будущем отменить ИВЛ даже при полной обратимости процесса. Решение о том, что неинвазивная вентиляция более приемлема, чем ИВЛ, должно приниматься совместно специалистами по респираторной медицине и по интенсивной терапии — в идеале до того момента, когда вентиляционная поддержка потребует немедленно. ИВЛ более целесообразна у больных с ИЗЛ, которых планируется направить на трансплантацию легких. Однако ИВЛ все чаще воспринимается как абсолютное противопоказание к трансплантации легких из-за высокого риска вентиляционных пневмоний и микробной колонизации дыхательных путей и тяжелой дисфункции мышц в связи с постельным режимом, а также такими осложнениями, как сепсис и проблемы питания [371]. Современные данные свидетельствуют о 3-кратном увеличении летальности в течение года после трансплантации легких у больных на ИВЛ [728].

Пациенты с первым проявлением ИЗЛ

В целом, показания для направления в ОИТ в таких ситуациях менее строгие. Крайне важно иметь в виду возможность не диагностированного ранее ИЗЛ, которое можно заподозрить или по анализу предшествующих рентгенограмм или по данным КТВР. Картина распространенных фиброзных изменений, типичная для ИЛФ, обычно означает, что ИВЛ вряд ли приведет к благоприятному исходу.

Ведение больных со специфическими вариантами ИЗЛ в условиях ОИТ

Как указано выше, наиболее частыми вариантами ИЗЛ в описываемой ситуации являются острая интерстициальная пневмония, обострение ИЛФ и фулминантное течение КОП. Лечение сопутствующей инфекции и общее поддерживающее лечение должны осуществляться согласно местной практике и национальным рекомендациям в тесном сотрудничестве с микробиологами. Специфическое лечение ИЗЛ в данном случае заключается в высоких дозах внутривенных ГКС и других иммуносупрессоров.

Однако при отсутствии любых доказательных данных по лечению быстро прогрессирующего ИЗЛ рекомендации преимущественно основаны на конкретном опыте.

- Крайне желательно начинать лечение как можно раньше. Доказательства того, что исход лучше при острой интерстициальной пневмонии с ранним назначением высоких доз ГКС [729], а при наиболее часто обратимых процессах, таких как fulминантная КОП, отсрочка в начале лечения может быть жизнеугрожающей, ограниченные и косвенные. Отсрочка в начале стероидной или иммуносупрессивной терапии может лишить врача того короткого отрезка времени, когда у пациента нет инфекции и можно проводить мощную иммуномодулирующую терапию.
 - Пульс-терапия внутривенным метилпреднизолоном является первоочередным лечением почти при всех быстро прогрессирующих первичных ИЗЛ. Обычно вводится доза 750 мг или 1 г в течение 3 дней подряд. После этого, пока не оценен клинический ответ, продолжают поддерживающую терапию (0,5–1 мг/кг в сутки преднизолона или его эквивалента).
 - Эффективность терапии ГКС обычно оценивают через 5–7 дней после начала лечения и до обсуждения необходимости альтернативной терапии, но в тяжелых случаях иммуносупрессивные препараты должны добавляться раньше. Среди альтернативных иммуносупрессоров явными преимуществами обладает внутривенный циклофосфамид, поскольку он быстро начинает действовать (часто в течение 1-й нед.) и его токсичность в большинстве случаев переносима пациентами. Внутривенный циклофосфамид гораздо менее токсичен, чем пероральный [730]. Обычная доза составляет 600–650 мг/м², как при аутоиммунных заболеваниях, например при ССД [494]. Для профилактики геморрагического цистита рекомендуется меса, если общая доза препарата превышает 1 г. Повторная доза может назначаться не ранее чем через 7–10 дней после подсчета числа лейкоцитов. При менее неотложных обстоятельствах после получения первоначального ответа лечение, как правило, продолжают в течение 2 нед.
 - Одновременное назначение внутривенных ГКС и циклофосфамида повышает риск присоединения инфекции, но бывает оправдано при крайне тяжелом течении заболевания. Такая необходимость чаще возникает при васкулитах, например гранулематозе Вегенера, при которых циклофосфамид более эффективен, чем высокие дозы ГКС [730], и является средством выбора. Если прогрессирующий тяжелый васкулит подозревается, но не подтвержден, рекомендуется раннее пробное назначение циклофосфамида.
- Наконец, существуют 3 клинических ситуации, в которых особенно велика вероятность ложного диагноза и, как следствие, неверного лечения.
- Даже при клинических проявлениях и признаках на КТВР, свидетельствующих об острой интерсти-

циальной пневмонии или fulминантном течении КОП, жизненно важно исключить лекарственно-индуцированное поражение легких, которое может протекать под маской обоих вышеперечисленных заболеваний. В настоящее время в Интернете доступна обширная база данных известных и предполагаемых лекарственно-индуцированных пневмопатий, включая многие лекарства, которые редко, но достоверно вызывают лекарственное поражение (www.pneumotox.com). Продолжение лечения препаратом, который является предполагаемой причиной ухудшения, — критическая ошибка, оно допустимо, только если это назначение клинически необходимо.

- Острое течение ИЗЛ длительностью несколько недель может имитировать диффузные злокачественные заболевания легких. Так, на КТВР может проявляться классический карциноматозный лимфоангиит, но это происходит у значительного количества больных с распространенным прогрессирующим заболеванием и высоковариабельной картиной инфильтрации при КТВР. Злокачественное заболевание может быть пропущено, особенно если лечащий врач получил заключение о ранней стадии первичного ИЗЛ. Злокачественное заболевание всегда следует иметь в виду в случае неоднозначной и трудной интерпретации результатов КТВР.
- Иногда хроническая прогрессирующая инфекция может имитировать быстро прогрессирующее течение ИЗЛ. Это часто бывает при туберкулезе, но грибковые и другие хронические инфекции также могут протекать под маской прогрессирующего ИЗЛ.

Резюме

ДН, связанная с ИЗЛ, может либо сопровождать скорое ухудшение состояния пациента с ранее диагностированным ИЗЛ, либо быть 1-м проявлением быстро прогрессирующей формы этого заболевания. В обоих случаях необходимо исключать инфекции, что обычно требует инвазивных исследований.

Решение о выполнении БАЛ или ТББЛ принимается индивидуально, но БАЛ, в частности, безопасен у больных на ИВЛ. Хирургическая биопсия легких необходима отдельным пациентам, несмотря на потенциальный риск, и оснований для ее выполнения больше в случаях, если диагноз ИЗЛ ранее не устанавливался.

В целом больных с ИЛФ не следует направлять в ОИТ для оказания респираторной поддержки из-за крайне высокой летальности. Контролируемые исследования по лечению острых ИЗЛ, дебютирующих с ОДН, отсутствуют. Опираясь на отдельные случаи и исследования, целесообразно проводить лечение высокими дозами ГКС в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами или без них.

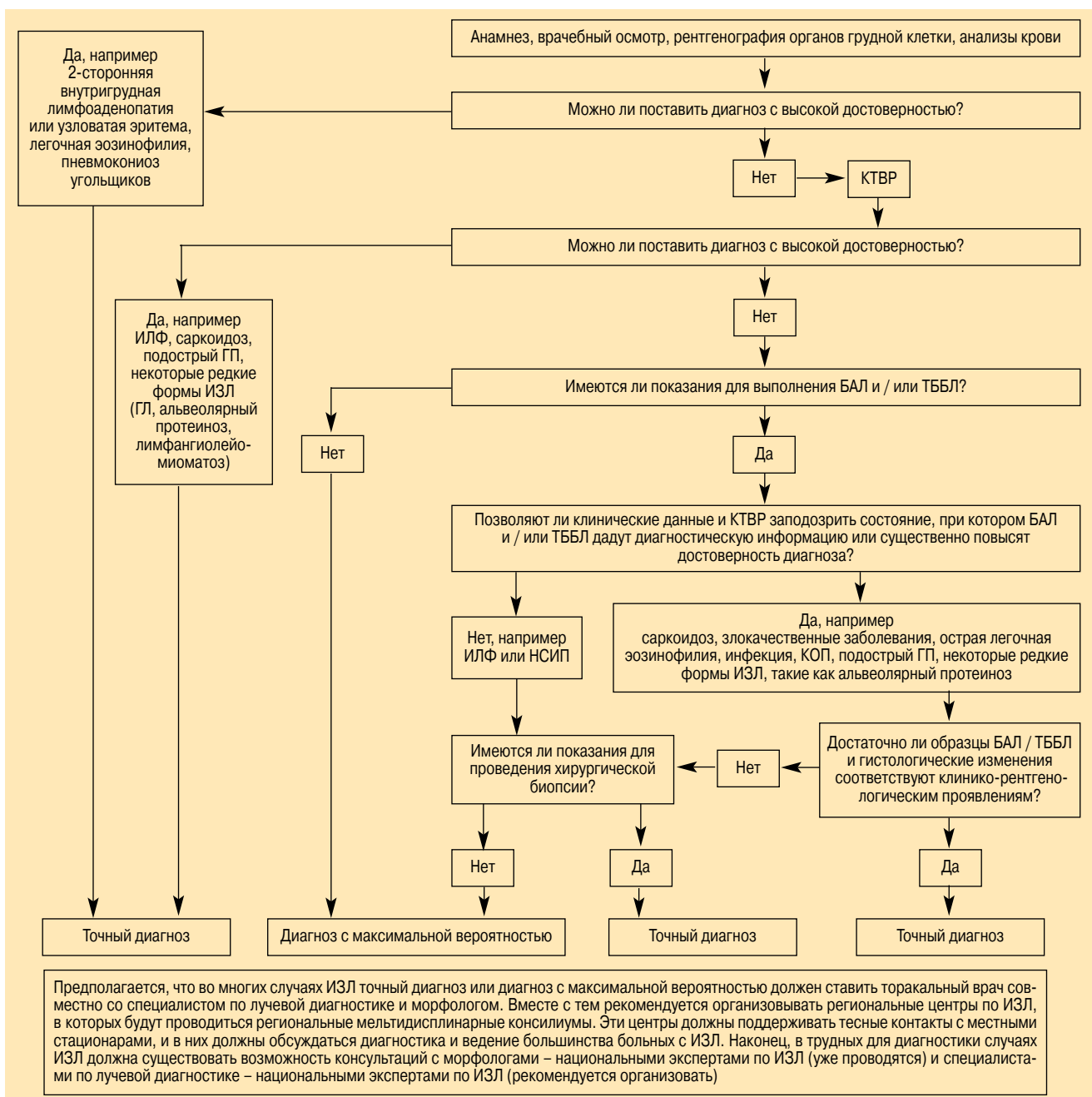
Алгоритм диагностики ИЗЛ и ведения больных с ИЗЛ, дебютирующими с ОДН, представлен в приложениях 1 и 2.

Резюме

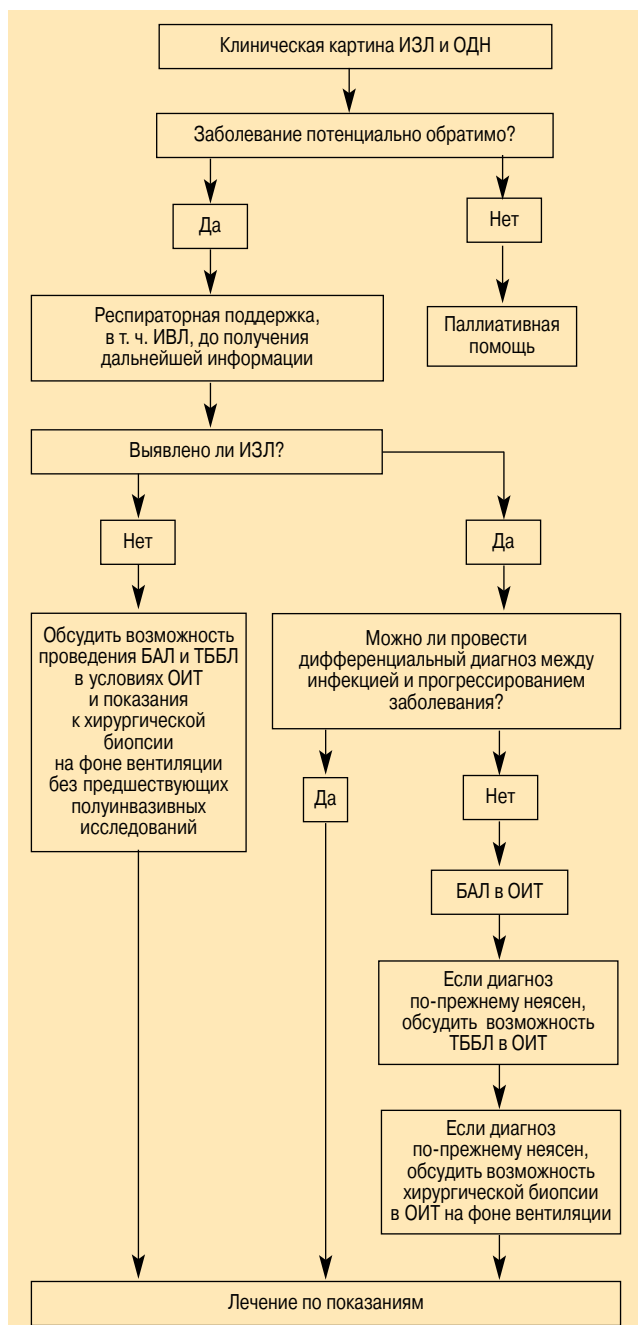
- Ранняя точная и надежная диагностика зависит от широты дифференциально-диагностического спектра, включающего впервые возникшее ИЗЛ, прогрессирование ИЗЛ и состояния, не связанные с ИЗЛ: отек легких, злокачественные заболевания, лекарственно-индуцированные поражения легких, инфекции (D).
- Точный диагноз ИЗЛ у больного с пограничной дыхательной недостаточностью часто требует БАЛ для исключения инфекции. В этой ситуации лучше всего выполнять эту процедуру в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) до того, как больному понадобится вентиляция легких, либо при готовности к немедленному ее проведению (D).

- Решение о трансбронхиальной или хирургической биопсии легкого должно приниматься индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Несмотря на высокий риск осложнений, обе процедуры нередко оправданны, если полученная в результате информация повлияет на ведение пациента (D).
- Лечение больных с ИЛФ и ДН в ОИТ обычно не эффективно из-за крайне высокой летальности (C).
- При быстром прогрессировании ИЗЛ с ДН терапией выбора являются внутривенные ГКС. Больным, не отвечающим на лечение парентеральными ГКС, назначают внутривенный циклофосфамид (D).
- В случаях подтвержденного или предполагаемого васкулита терапией выбора является внутривенный циклофосфамид (C).

Приложение 1. Диагностический алгоритм при ИЗЛ



Приложение 2. Алгоритм ведения больных с ИЗЛ и ОДН



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. *Katzstein 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., Lympany 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., Helters 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., Helters 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., Tooze 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. *Odlum 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. *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. *Sarcoidos. 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 ⁶⁷Ga 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. *Sarcoidos. 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. *Sarcoidos. 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 fiberoptic 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., Grillie 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., Kyale 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., Hilldrup 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., Whitney 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. *Antoniu 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-gamma-1b 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 interferon-gamma therapy of end-stage pul-

- monary 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., Helters 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. Carpanzano 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 moth-eaten 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., Guillemin 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., Freudenberger 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 pneumonia. 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., Yakus 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- α 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., Matthey 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., Iwadata H. *et al.* Prevention of progression of interstitial lung lesions by early combination therapy with corticosteroids and cyclosporine / cyclophos-

- phamide 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., Sällergren 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 diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled 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., Ljungberg 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., Guillemin 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., Walmsley 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., Kworr 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