

Новая классификация идиопатических интерстициальных пневмоний: совместный документ Американского торакального и Европейского респираторного обществ

Novel classification of idiopathic interstitial pneumonias: statement of American Thoracic Society / European Respiratory Society

По материалам: *Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013, 188 (6): 733–748.*

Ключевые слова: идиопатические интерстициальные пневмонии, обычная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, респираторный бронхиолит, десквамативная интерстициальная пневмония, криптогенная организующая пневмония, острая интерстициальная пневмония, лимфоидная интерстициальная пневмония, острая фибринозная и организующая пневмония.

Key words: idiopathic interstitial pneumonia, usual interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis, desquamative interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, acute interstitial pneumonia, lymphoid interstitial pneumonia, pleuroparenchymal fibroelastosis, acute fibrinous and organizing pneumonia.

В новой версии положения Американского торакального общества (АТО) и Европейского респираторного общества (ЕРО) 2002 г. об идиопатических интерстициальных пневмониях (ИИП) особого внимания заслуживают следующие положения:

1. ИИП представляют собой особые клинико-гистологические состояния. Очевидно, что клиническое течение этих заболеваний крайне гетерогенно, при этом в ряде исследований продемонстрировано, что в отдельной подгруппе больных ИИП могут прогрессировать до терминального фиброза; следовательно, желательно уже при постановке диагноза иметь критерии такого течения болезни.
2. Накоплена новая информация об интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ), связанных с курением, включая больных с сочетанием эмфиземы и интерстициального фиброза. В клинической практике у курильщиков все чаще диагностируется респираторный бронхиолит (РБ) с ИЗЛ (РБ ИЗЛ) без хирургической биопсии, на основании клинических проявлений и компьютерно-томографических (КТ) данных (затемнение по типу "матового стекла" и центрилобулярные очажки) и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) ("макрофаги курильщиков" и отсутствие лимфоцитоза).
3. Отмечено, что естественное течение идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) может быть разным: у некоторых больных наблюдается стабилизация состояния на длительное время, у других болезнь прогрессирует быстро и неуклонно, у третьих в течение болезни выделяются эпизоды обострений.
4. Обострения ИИП лучше изучены для хронических фиброзирующих вариантов (ИЛФ и неспецифической интерстициальной пневмонии — НсИП).
5. У некоторых больных трудно определяется вариант ИИП из-за смешанного характера поражения легких.
6. Достигнуто понимание необходимости разработки клинического алгоритма диагностики и ведения ИИП. Это особенно актуально при отсутствии данных биопсии и характерных изменений в легких на КТ с высоким разрешением (КТВР).
7. Плевропаренхиматозный фиброэластоз (ППФЭ) выделен как отдельное редкое заболевание, часто идиопатическое. Также описаны другие менее изученные гистологические варианты, такие как бронхиолоцентрическое воспаление и фиброз.
8. Быстро развивающееся направление молекулярной диагностики позволяет надеяться на улучшение диагностики ИИП. Молекулярные маркеры также могут использоваться для прогнозирования течения болезни и реакции на различные виды лечения. Генетические и молекулярные исследования могут полностью изменить диагностику и классификацию ИИП.

Целью создания данного документа является обновление классификации ИИП, разработанной АТО / ЕРО в 2002 г. [1]. Внимание в новой версии акцентировано на изменениях в понимании ранее описанных клинических вариантов и характеристиках новых клинических и гистологических вариантов. Эта обновленная версия представляет собой не самостоятельный документ, а дополнение к первоначальной классификации ИИП 2002 г. В 2002 г.

АТО / ЕРО было выделено 7 вариантов ИИП и разработаны стандартизованные терминология и диагностические критерии [1]. Также гистологический "золотой стандарт" диагностики был заменен термином "динамический интегральный подход", подразумевающим участие специалистов разных профилей (многопрофильное обсуждение). В период с 2004 по 2011 г. классификация ИИП 2002 г. использовалась в 157 (75 %) из 208 всех клинических публикаций на эту тему. В данном обновлении учтены результаты этих исследований.

Материалы и методы

Данный проект осуществлен под руководством Комитета АТО по разработке и внедрению документов совместно с ЕРО (табл. Е1 в дополнительных онлайн-материалах: www.atsjournals.org). Была собрана международная многопрофильная группа из 34 экспертов по ИЗЛ: 19 пульмонологов, 4 специалиста по лучевой диагностике, 5 патологов, 2 эксперта по доказательной медицине и 4 специалиста по молекулярной биологии. Состоялось несколько совещаний экспертов (табл. Е2 в дополнительных онлайн-материалах) с декларацией конфликтов интересов в соответствии с политикой АТО и ЕРО.

Были обсуждены ключевые вопросы классификации ИИП (Приложение 1 в дополнительных онлайн-материалах). Для создания обзора новых публикаций по этим ключевым вопросам был проведен поиск литературы с участием 2 библиотечарей с опытом работы с литературой пульмонологического профиля. Для разработки данного документа были использованы публикации базы *Medline* в период с 2000 по 2011 гг.

Для написания разных разделов данного документа специалисты Комитета были распределены по

подгруппам в соответствии с темой раздела обзора литературы. Все разделы были объединены руководителями Комитета в предварительную версию данного документа, которая обсуждалась всеми членами Комитета и была переработана в окончательную версию, одобренную всеми авторами.

Резюме основных изменений в классификации ИИП

В новой версии классификации ИИП сохранены основные варианты этих заболеваний (табл. 1), а также внесено несколько следующих важных изменений:

Таблица 1
Обновленная классификация ИИП АТО / ЕРО:
мультидисциплинарный подход

Основные ИИП:
• ИЛФ
• идиопатическая НсИП
• РБ ИЗЛ
• ДИП
• КОП
• острая ИП
Редкие ИИП:
• идиопатическая ЛИП
• идиопатический ППФЭ
Неклассифицируемые ИИП*

Примечание: ЛИП – лимфоидная ИП; * – к неклассифицируемым ИИП относятся следующие случаи: 1) с недостаточными клиническими, рентгенологическими или гистологическими данными; 2) со значительным несоответствием между клиническими, рентгенологическими и гистологическими результатами, которые могут возникнуть при: а) ранее начатой терапии, которая привела к значительным гистологическим или рентгенологическим изменениям (например, при десквамативной интерстициальной пневмонии – ДИП биопсия, выполненная после лечения стероидами, выявит только остаточные неспецифические интерстициальные изменения [153]); б) неизвестных ранее вариантах ИИП или необычных проявлениях известных ИИП, недостаточной информации для идентификации конкретного варианта ИИП согласно классификации АТО / ЕРО (например, организуемая пневмония – ОП – с непредвиденным фиброзом) [79]; в) наличии на КТВР и / или биоптате одновременно нескольких вариантов ИИП.

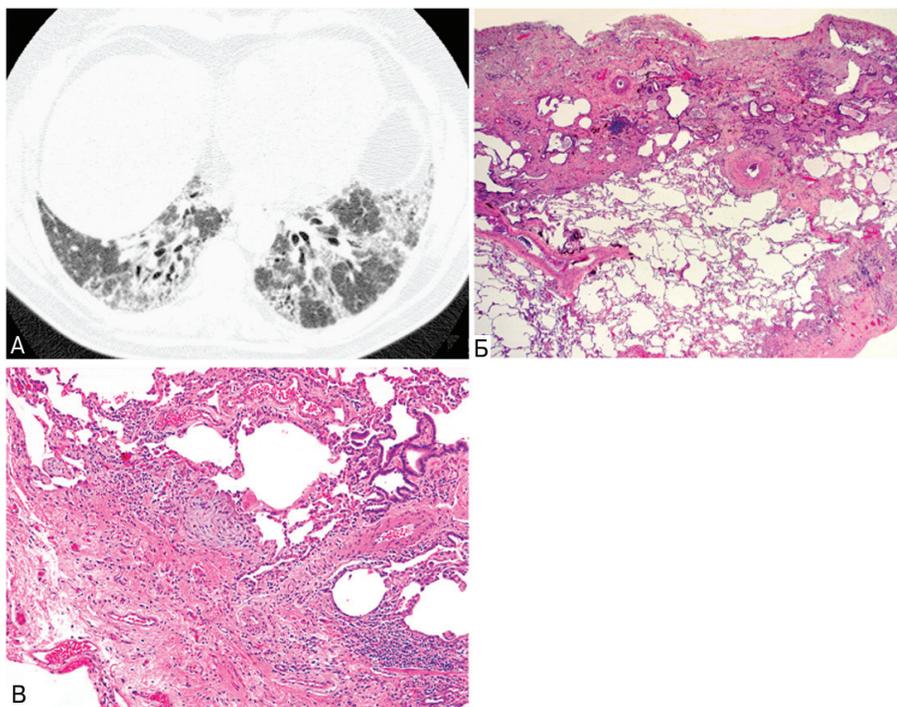


Рис. 1. Атипичная обычная ИП / ИЛФ (КТ-изображение): А – атипичная обычная ИП. На аксиальном срезе КТ на уровне нижних отделов легких в положении лежа на животе у больного с гистологически верифицированной обычной ИП преобладают перибронховаскулярные затемнения по типу "матового стекла" / ретикулярные затемнения с тракционными бронхоэктазами. По классификации АТО / ЕРО / Японского респираторного общества / Latinoамериканской торакальной ассоциации [8] эти изменения нетипичны для обычной ИП. Гистологические данные: Б – массивные участки субплеврального фиброза с "сотовой" перестройкой соседствуют с участками неизменной легочной ткани; В – массивный фиброз с мелкими очажками фиброэластоза

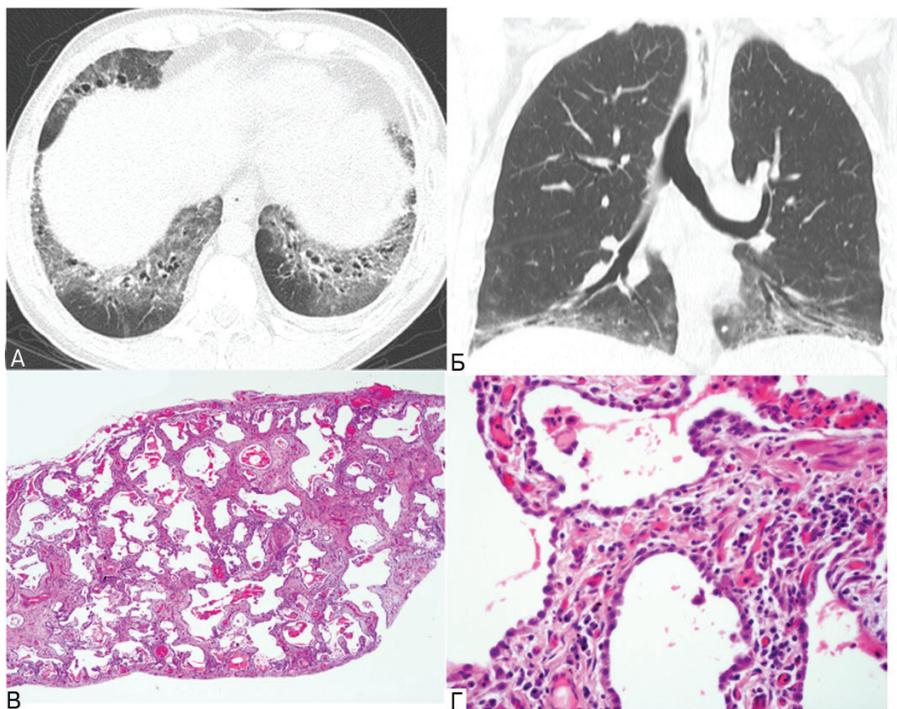


Рис. 2. НСИП (КТ-изображение): А – аксиальная, Б – коронарная реконструкция сливающихся участков затемнения по типу "матового стекла" в нижних долях обоих легких с выраженными тракционными бронхоэктазами и уменьшением объема нижних долей. На аксиальных срезах хорошо видно преобладание перибронховаскулярной локализации с менее выраженным поражением субплевральных областей; В, Г – диффузное утолщение стенок альвеол за счет однородного фиброза (при биопсии легких). Архитектоника альвеол сохранена, "сотовая" перестройка и участки фиброэластоза отсутствуют. Интерстициальное воспаление выражено умеренно

- удален термин "криптогенный фиброзирующий альвеолит", ИЛФ остался единственным клиническим термином для этого состояния;
- идиопатическая НСИП теперь расценивается как отдельное клиническое состояние, а термин "предварительный" удален [2];
- выделены часто и редко встречающиеся ИИП и неклассифицируемые варианты;
- введены редкие гистологические варианты острой фибринозной и организующейся пневмонии (ОФОП) и интерстициальной пневмонии (ИП) с бронхиолоцентрическим распространением;
- часто встречающиеся ИИП сгруппированы в хронические фиброзирующие (ИЛФ и НСИП), рис. 1, 2; ИИП, связанные с курением (РБ ИЗЛ)

и десквамативной интерстициальной пневмонией (ДИП), рис. 3; острые / подострые ИИП (криптогенная организующаяся пневмония – КОП) и острая ИП (рис. 4, табл. 2);

- предложена классификация клинического течения ИИП, приведен обзор молекулярно-генетической основы ИИП.

Обзор новой информации об ИИП после 2002 г.

Многопрофильный подход

Процесс диагностики ИИП с участием многопрофильной группы специалистов динамичен и требует тесного сотрудничества клиницистов, рентгенологов и нередко – патологов [1]. Для многопрофильного

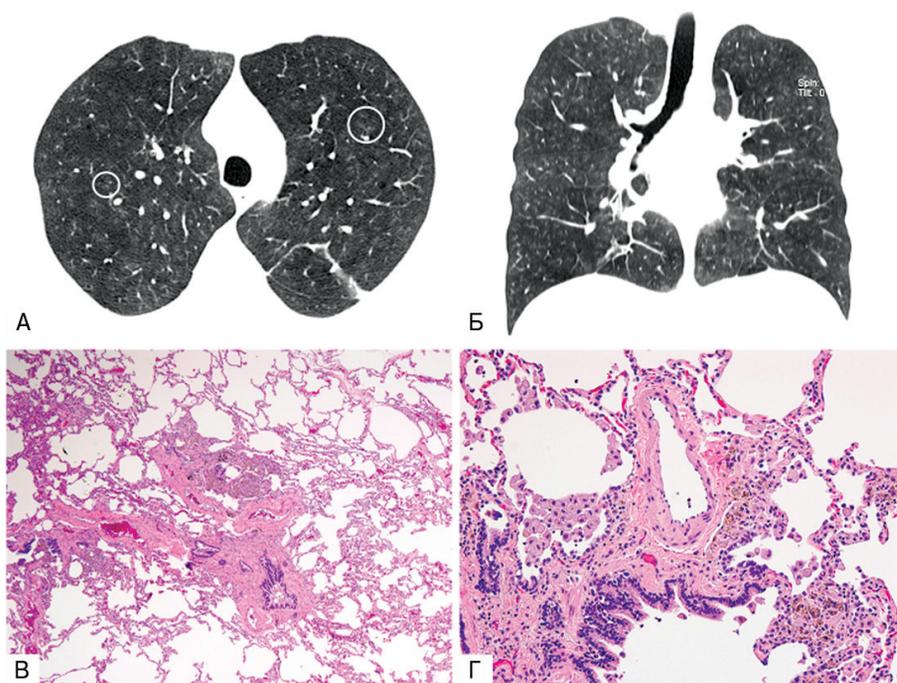


Рис. 3. РБ ИЗЛ (КТ-изображение): А – аксиальный срез; Б – коронарная реконструкция у 47-летнего "тяжелого" курильщика. Видны участки "матового стекла" средней плотности и центрилобулярные очажки (выделены кружками). Стенки бронхов значительно утолщены, эмфизема минимально выражена. В бронхоальвеолярном смыве 91 % макрофагов; В – в биоптате легочной ткани перибронхиолярное скопление пигментированных макрофагов и эмфизема; Г – слабовыраженный бронхиолярный фиброз и пигментированные макрофаги в полостях альвеол

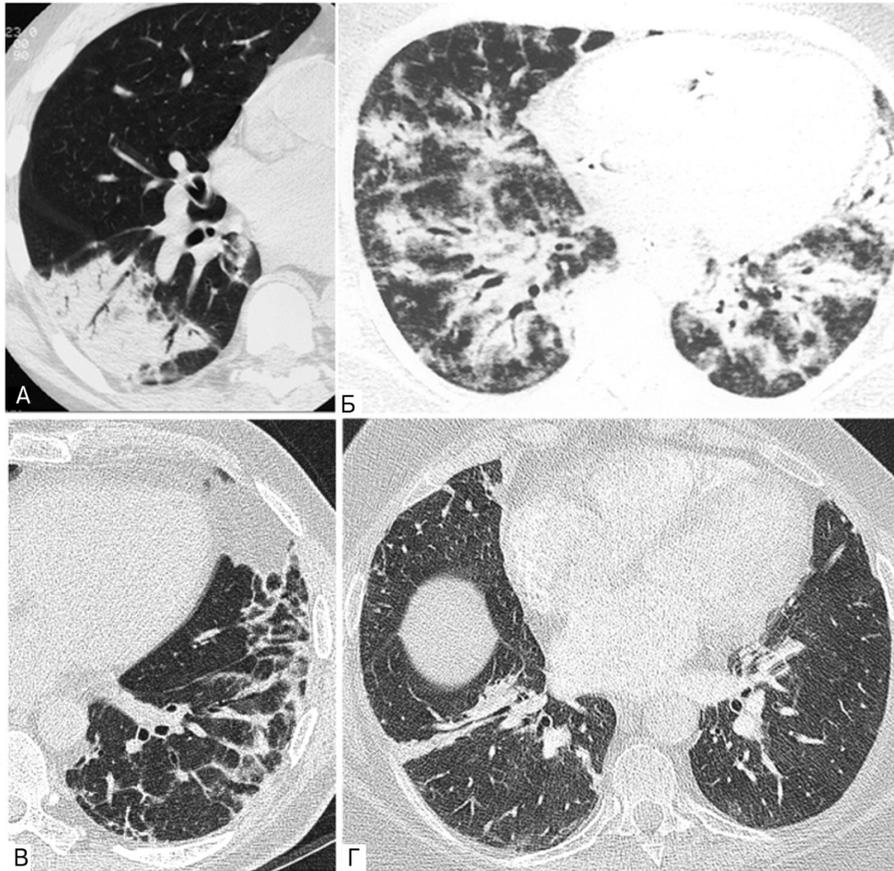


Рис. 4. КОП (КТ-изображение):
 А – периферические участки консолидации легочной ткани с "воздушной бронхограммой";
 Б – бронхоцентрическое распространение; В – перилобулярные изменения, отражающие локальную консолидацию легочной ткани в нижней доле правого легкого с центральным затемнением по типу "матового стекла", соответствующим обратному симптому "венчика" (*halo sign*); Г – консолидация в виде тяжей

Таблица 2
 Характеристика основных ИИП

Группа ИИП	Клинико-рентгенологический и гистологический диагноз	Характерные рентгенологические и / или морфологические изменения
Хронические фиброзирующие ИИП	ИЛФ	Обычная ИИП
	НсИП	НсИП
ИИП, связанные с курением*	РБ ИЗЛ	РБ
	ДИП	ДИП
Острые / подострые ИИП	КОП	ОП
	Острая ИП	ДАП

Примечание: * – ДИП иногда может возникать у некурящих; ДАП – диффузное альвеолярное повреждение.

диагноза необходимы клинические данные (проявления, воздействия, курение, сопутствующие заболевания, легочная функция, лабораторные данные) и рентгенологические характеристики.

Многопрофильный подход при ИИП не уменьшает значения биопсии легочной ткани, напротив, он очерчивает ситуации, в которых биопсия более информативна, чем КТВР, а также случаи, при которых биопсия не нужна. Кроме того, если патолог определил гистологический вариант (например, НсИП или ОП), клиницист должен выявить потенциальные причины (например, гиперчувствительный пневмонит – ГП, коллагенозы, лекарственное воздействие).

Диагноз ИИП требует исключения известных причин ИЗЛ, таких как лекарственное или ингаляционное воздействие, коллагенозы и т. д. Однако, несмотря на доказанную взаимосвязь между курени-

ем и РБ ИЗЛ и ДИП, эти заболевания вошли в классификацию ИИП 2002 г. и сохранены в настоящей версии.

Совпадение мнений между членами многопрофильной группы

Совпадение мнений между специалистами, участвующими в диагностике ИИП, зависит от их опыта и результатов обследования пациента. Несколько лет назад степень соглашения между клиницистами, рентгенологами и патологами была крайне низкой [3–5]. Однако по мере накопления опыта [6] и особенно после включения клинических данных в многопрофильное обсуждение [4, 7] степень согласия между патологами и рентгенологами значительно повысилась. Мнение врачей, работающих в академических учреждениях, чаще совпадает с точкой зрения других членов многопрофильной диагностической группы,

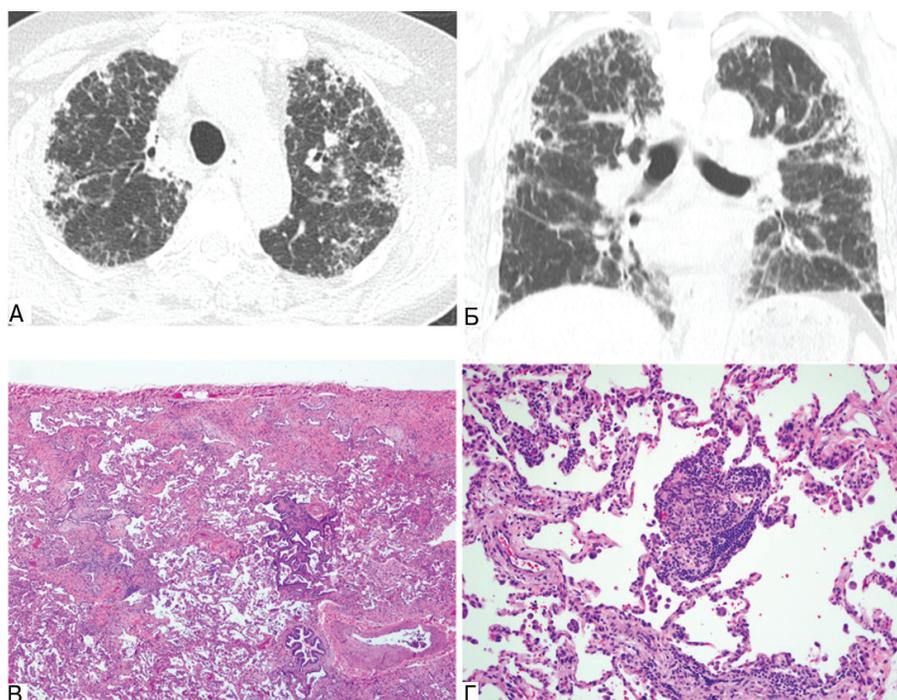


Рис. 5. ГП с фиброзом:
 А – на аксиальной, Б – коронарной КТ-реконструкциях у 76-летнего птицевода с прогрессирующей в течение 6 лет одышкой видны ретикулярные изменения в верхних отделах, преимущественно субплеврально, с несколькими сливающимися участками уплотнения, тракционными бронхоэктазами и фокусами "матового стекла". "Сотовая" перестройка не выявляется; В – гистологически определяется бронхиолоцентрическая клеточная и фиброзирующая ИП; Г – фокусы клеточной интерстициальной инфильтрации и слабоформированные гранулемы

чем с заключением обычных практических врачей. Это подчеркивает необходимость многопрофильного обследования больного в региональных центрах.

Важные дифференциально-диагностические положения

Гиперчувствительный пневмонит

ИИП часто путают с ГП и наоборот – за исключением тех редких случаев, когда внешнее воздействие очевидно. Рабочей группой АТО по НСИП продемонстрировано, что многопрофильное обсуждение особенно важно при дифференцировке ГП и НСИП [2]. В последние 10 лет более четко описаны клинические [9], КТ- [10–12] и патологические [13–15] признаки хронического ГП, что помогает отличить это заболевание от ИИП, в частности от ИЛФ и НСИП [9, 11–16]. К КТВР-признакам, позволяющим заподозрить ГП, относятся центрилобулярные очажки, мозаичные "воздушные ловушки" и преимущественное поражение верхних отделов легких (рис. 5А, Б) [11, 12]. К гистологическим признакам ГП относятся бронхиолоцентрическое распространение изменений и плохо сформированные гранулемы (см. рис. 5В, Г) [13–15]. При выявлении этих признаков важен тщательный поиск потенциального воздействия, включая исследование специфических циркулирующих антител к иммуноглобулину-*G*, хотя у 30 % больных с гистологически подтвержденным ГП не удается выявить этиологическое воздействие [17, 18].

Коллагенозы

Коллагенозы являются нередкой причиной изменений в легких по типу ИИП, особенно НСИП. Отличить ИЗЛ, связанное с коллагенозами, от ИИП, можно по клиническим, серологическим, КТВР- и гистологическим признакам [19–22]. Объем серо-

логической диагностики, необходимой при подозрении на ИЛФ, обсуждался ранее [8]. У значительной части больных с НСИП выявляются признаки, похожие на коллагенозы, но не соответствующие в полной мере критериям этих заболеваний [23–25]. Такие случаи по-прежнему расцениваются как ИИП.

Семейная ИП

В 2–20 % случаев ИИП описаны у близкородственных членов семьи [26–29]. Несмотря на генетическую предрасположенность, эти случаи по-прежнему классифицируются как ИИП. Около 20 % случаев всех семейных ИП связаны с появлением гетерозиготных мутаций в генах *SFTPC* (около 1 %), *SFTPA2* (≈ 1 %), *TERT* (≈ 15 %) и *TERC* (≈ 1 %) [29–32]. При отсутствии теломеразной мутации спорадический ИЛФ нередко сопровождается укорочением теломеры; это позволяет предположить, что генетические аномалии, лежащие в основе семейных случаев заболевания, могут участвовать и в спорадических случаях [33–35]. В большинстве случаев семейной ИП присутствует вертикальная передача генов, что типично для заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования одиночного гена, но большинство генов, ответственных за ИИП, пока не идентифицированы. Последние геномные исследования показали, что с развитием и семейного, и спорадического ИЛФ связан наиболее распространенный вариант промотера гена *MUC5B*. Эти данные были подтверждены и в другой когорте больных [36, 37].

Семейные ИИП почти неотличимы от несемейных случаев, как по данным КТВР, так и по гистологической картине. Следовательно, у всех больных с подозрением на ИИП следует собирать семейный анамнез, т. к. это может облегчить поиск генетической мутации и диагностику заболевания у других членов семьи [38].

Сочетание нескольких ИИП

У большинства больных хроническими ИИП клиническая, рентгенологическая и гистологическая картина соответствуют одному и тому же заболеванию. Однако у некоторых больных можно обнаружить гистологические и / или КТ-признаки нескольких ИИП одновременно. Признаки разных ИИП могут выявляться в одном или нескольких биоптатах, взятых из разных участков легких (например, обычная ИП в 1 доле легкого и НсИП – в другой) [39]; иногда гистологические и рентгенологические данные соответствуют разным ИИП. У курильщиков могут сочетаться КТВР- и гистологические признаки разных заболеваний, в т. ч. лангергансоклеточного гистиоцитоза, РБ, ДИП, легочного фиброза (острая ИП или НсИП) и эмфиземы [40–42]. Примером сочетания нескольких легочных заболеваний одновременно служит комбинация легочного фиброза и эмфиземы (КЛФЭ). Больные с КЛФЭ – это гетерогенная популяция, не всегда имеющая признаки конкретного варианта ИИП. Такие больные имеют повышенный риск развития легочной гипертензии, что ухудшает прогноз заболевания [43–46]. При выявлении сочетанной легочной патологии клиническое значение каждой из них определяется при многопрофильном обсуждении [4, 47, 48].

Прогресс в изучении отдельных ИИП после 2002 г.

Хронические фиброзирующие ИИП

ИЛФ. Недавно опубликованы обновленные доказательные клинические рекомендации по диагностике и лечению ИЛФ [8], в которых представлены новый диагностический алгоритм и схема взаимосвязи гистологических и рентгенологических изменений при подозрении на ИЛФ. Новым в этом алгоритме являются 3 степени вероятности наличия острой ИП при конкретных данных КТВР (острая ИП, вероятная острая ИП и несоответствие острой ИП) и 4 степени вероятности гистологического диагноза (острая ИП, возможная и вероятная острая ИП и отсутствие острой ИП) [8]. Диагноз ИЛФ требует: 1) исключения других известных причин ИЗЛ; 2) выявление острой ИП с помощью КТВР при невозможности выполнения хирургической биопсии легких; 3) особого сочетания данных КТВР и хирургической биопсии легких при возможности выполнения последней (см. рис. 1).

Гистологический вариант острой ИП может сопровождаться нетипичными изменениями на КТВР (см. рис. 1) [8], включая распространенные затемнения по типу "матового стекла", очажки, мозаичные затемнения, и после многопрофильного обсуждения у многих из этих больных диагностируется ИЛФ [49–52]. Изменения на КТВР, типичные для острой ИП, описаны во многих публикациях [1, 8]. Больные ИЛФ и с типичными признаками острой ИП на КТВР имеют более короткие сроки выживаемости, чем больные с неопределенными изменениями на КТВР [49, 51, 53].

Идиопатическая НсИП. Диагностические критерии НсИП суммированы Рабочей группой АТО [2]. По результатам анализа известных случаев и данных литературы, Рабочей группой рекомендовано расценивать НсИП как самостоятельный вариант ИИП без использования термина "предварительный". Важно, что вариант НсИП возникает не только как идиопатическое состояние, но и как разнообразные клинические ситуации, включая коллаgenoзы, ГП и лекарственные воздействия, а также у некоторых больных с семейными случаями легочного фиброза. При установлении диагноза идиопатической НсИП особенно важно многопрофильное обсуждение больного [2].

Наиболее распространенными изменениями при КТВР у больных НсИП являются билатеральные затемнения по типу "матового стекла" (см. рис. 2А, Б) [26, 54–62]. Примерно в 75 % случаев описаны иррегулярные ретикулярные уплотнения с тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами [2, 54–62]. Отличить НсИП от острой ИП можно по отсутствию вовлечения плевры в патологический процесс [2, 12, 52]. Если появляется консолидация, она отражает компонент ОП и позволяет заподозрить коллаgenoз. "Сотовая" перестройка легочной ткани в момент постановки диагноза обычно слабо выражена или отсутствует, но в процессе дальнейшего наблюдения больного ее распространенность и выраженность возрастают [63].

К гистологическим признакам НсИП относятся интерстициальное воспаление различной степени и фиброз с однотипными проявлениями (см. рис. 2В, Г) [2, 64, 65]. Большинство случаев НсИП носят преимущественно фиброзный характер, и только редкие случаи – изолированный клеточный [59, 62, 66]. ОП и фиброз с "сотовой" перестройкой, как правило, не выражены или полностью отсутствуют.

Прогноз НсИП разный. У некоторых больных удается достичь улучшения, у других на фоне терапии состояние остается стабильным; иногда болезнь прогрессирует до терминального фиброза и летального исхода [2, 63, 67].

ИИП, связанные с курением

РБ ИЗЛ и ДИП представляют собой разные гистологические варианты скопления макрофагов разной распространенности и выраженности (что проявляется в различных изменениях на КТВР). Однако клинические и рентгенологические признаки и ответ на терапию различаются при этих заболеваниях существенно и поэтому характеризуются отдельно для каждого из них. В последнее десятилетие термин "ИЗЛ, связанные с курением" используется все чаще в отношении большинства случаев ДИП и почти всех случаев РБ ИЗЛ и лангергансоклеточного гистиоцитоза [68, 69].

РБ ИЗЛ. Гистологическая картина РБ всегда выявляется у курильщиков [70] и может рассматриваться как физиологическая реакция на курение, которая у отдельных лиц выражена настолько, что приводит к развитию ИЗЛ (РБ ИЗЛ). Типичными КТВР-при-

знаками являются затемнения по типу "матового стекла" и центрилобулярные очажки (см. рис. 3А, Б). В клинической практике при такой картине КТВР у курильщика и при выявлении в жидкости БАЛ "макрофагов курильщика" с отсутствием лимфоцитоза (который в этих ситуациях требует исключения ГП, который, впрочем, редко встречается у курильщиков) диагноз РБ ИЗЛ все чаще выставляется без хирургической биопсии легкого [68, 71]. Течение болезни гетерогенное, но лишь у небольшой части больных заболевание прогрессирует после отказа от курения [72].

ДИП диагностируется у некурящих больных [69], вероятно, как продолжение детской ДИП во взрослом возрасте (что нередко обусловлено мутацией гена сурфактантного протеина) [73, 74]. Десятилетняя выживаемость составляет $\approx 70\%$, только у небольшой части больных лечение не дает эффекта.

Повышение воздушности легочной ткани при фиброзе (ПВЛФ). ДИП и РБ ИЗЛ следует дифференцировать от других изменений, связанных с курением, к которым относятся РБ и ПВЛФ, описанные в легочной паренхиме без опухолевого поражения, которая была резецирована у больных раком легкого [75, 76]. Эти отдельные наблюдения у курильщиков не являются самостоятельной формой ИИП, но при ПВЛФ интерстициальный фиброз более выражен, чем при сочетании с КЛФЭ [77]. ПВЛФ – случайная находка при биопсии или КТВР, тогда как при КЛФЭ клинические проявления отражают одновременное существование легочного фиброза и эмфиземы.

Острые или подострые ИИП

ИИП могут иметь острые или подострые клинические проявления или обострения на фоне субклинического или не диагностированного ранее хронического течения.

КОП по-прежнему входит в классификацию ИИП в связи с ее идиопатическим характером и сходными с другими проявлениями ИИП, особенно если КОП прогрессирует до фиброза. При развитии подобных изменений вторичного характера предлагается использовать термин "организующаяся пневмония", иногда с уточнениями, например, "организующаяся пневмония, связанная с ревматоидным артритом".

КОП обычно имеет подострое течение с относительно коротким периодом до постановки диагноза (в среднем 3 мес.), с кашлем и одышкой разной степени выраженности [78–81]. При КТВР выявляются локальные, нередко мигрирующие, субплевральные или перибронхиальные консолидаты, либо вытянутой формы уплотнения легочной ткани (см. рис. 4А, Г) [82–84], часто в сочетании с "матовым стеклом" [79, 83]. Типичными для КОП являются перилобулярные затемнения и симптом обратного венчика (или атолла) – *halo sign* (см. рис. 4В) [85, 86]. У 10–30 % больных возможен одно- или двусторонний плевральный выпот малого объема [83, 84, 86]. ОП – локальный процесс, характеризующийся преимущественно организацией легочной паренхимы с вовлечением в патологический процесс альвеоляр-

ных ходов и альвеол, полипами в просветах бронхиол или без таковых. В некоторых случаях более выражено интерстициальное воспаление (перекрест с клеточной НсИП).

На фоне лечения пероральными кортикостероидами большинство больных полностью выздоравливают, но нередко возникают рецидивы [2, 78, 87]. В отдельных публикациях сообщается о подгруппах больных ОП без полного разрешения процесса, несмотря на длительную терапию. В некоторых из этих случаев развился остаточный или прогрессирующий интерстициальный фиброз с рецидивами ОП или без таковых [79, 88, 89]. Вероятно, в эту категорию попали некоторые больные фиброзной НсИП. У таких пациентов на КТВР выражена консолидация легочной ткани в сочетании с ретикулярными изменениями разной степени. У некоторых больных с таким смешанным вариантом фиброза и ОП был диагностирован полимиозит или антисинтетазный синдром [90].

Острая ИП – отдельный вариант ИИП, который характеризуется быстро прогрессирующей гипоксемией, летальностью $\geq 50\%$ и отсутствием лечения с доказанной эффективностью. Долгосрочный прогноз у выживших, как правило, хороший (аналогично прогнозу у лиц, перенесших острый респираторный дистресс-синдром – ОРДС взрослых), но в некоторых случаях возможны рецидивы или переход в хроническое прогрессирующее течение ИЗЛ [91–93]. Острая ИП – идиопатическое заболевание, требующее дифференцировки с ОРДС, имеющим конкретные причины.

В ранней экссудативной фазе острой ИП при КТВР выявляют двусторонние неоднородные затемнения по типу "матового стекла", нередко с консолидацией легочной ткани [94–96]. Позже развивается стадия организации с деформацией бронхосудистых структур и тракционными бронхоэктазами. Распространенность процесса, по данным КТВР, четко связана с летальностью [93, 97]. При биопсии выявляют острую и / или организующуюся формы ДАП, которое неотличимо от гистологической картины при ОРДС [1]. В фазе организации, когда большинству больных выполняется биопсия, гиалиновые мембраны могут быть слабо выраженными или отсутствовать, и основными признаками становятся диффузный характер изменений, рыхлая организующаяся соединительная ткань, вызывающая утолщение альвеолярной стенки, и значительная гиперплазия альвеолоцитов. Может присутствовать фоновый неявный фиброз и, если выявляются признаки острой ИП, следует проводить дифференциальную диагностику с обострением ИЛФ [98]. Острая ИП может прогрессировать до стадии, похожей на фиброзную НсИП [64], или до тяжелого фиброза с "сотовой" перестройкой легочной ткани [99].

Обострение ИИП. Обострения ИИП развиваются в основном при ИЛФ, но возможны и при других фиброзирующих ИИП [100–106]. Опубликованы диагностические критерии обострения ИЛФ [107]. При обострении ИЛФ на КТВР видны свежие

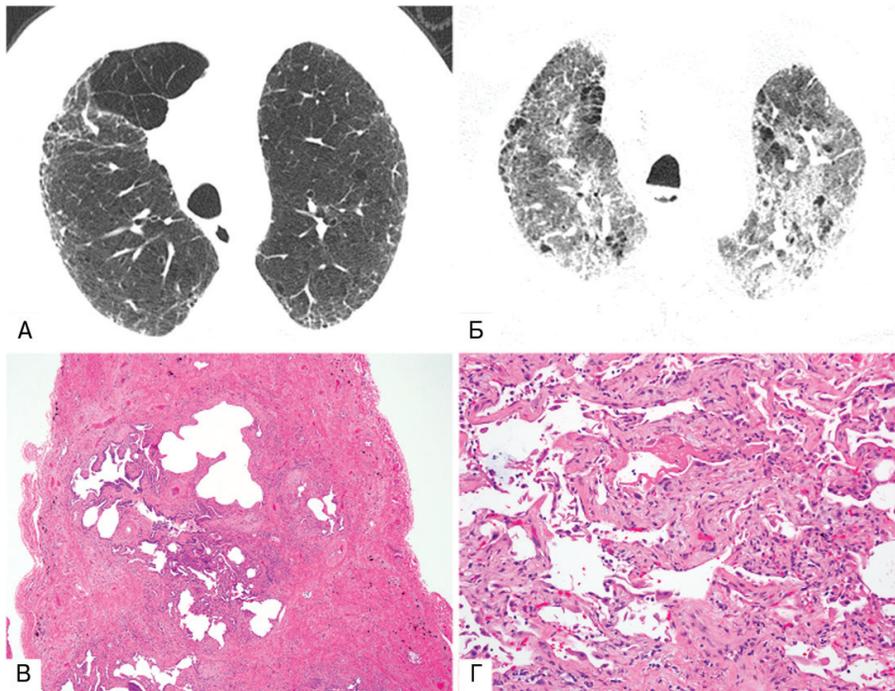


Рис. 6. Обострение ИЛФ (КТ-изображение): А — на аксиальном срезе на уровне верхних отделов легких — слабовыраженные ретикулярные изменения, преимущественно в периферических и базальных отделах без "сотовой" перестройки, слабовыраженная эмфизема; Б — спустя 4 мес. во время обострения на аксиальном срезе выявляются распространенные новые двусторонние затемнения по типу "матового стекла", на фоне которых видны ретикулярные изменения. Гистологическое исследование: В — признаки обычной ИП с "сотовым" фиброзом и фибробластическими очагами; Г — очаги ДАП с равномерным утолщением стенок альвеол и гиалиновыми мембранами

двусторонние затемнения по типу "матового стекла" и / или участки консолидации легочной ткани, накладывающиеся на ретикулярные или "сотовые" изменения (рис. 6А, Б) [108–110]. При биопсии нередко выявляют смешанный вариант острой ИП и ДАП (см. рис. 6В, Г), но также описаны ОП и явные фибробластические очаги как проявления острого процесса [103]. При этом важно исключить инфекцию, левожелудочковую недостаточность и другие известные причины острого повреждения легких [107].

Редкие ИИП

Группа редких ИИП объединяет идиопатическую ЛИП и идиопатический ППФЭ. Кроме того, описаны несколько редких гистологических вариантов ИЗЛ, к которым относятся ОФОП и группа бронхиолоцентрических паттернов, хотя имеющиеся сегодня данные не позволяют говорить о них как о самостоятельных вариантах ИИП.

Идиопатическая ЛИП

Большинство случаев ЛИП сочетаются с другими заболеваниями, хотя изредка возникают истинно идиопатические случаи [111]. В связи с этим идиопатическая ЛИП отнесена к категории редких ИИП. Клинические, рентгенологические и гистологические

критерии ЛИП предложены в 2002 г. и остаются неизменными до настоящего времени, за исключением новой информации о том, что в некоторых случаях на КТВР выявляются мелкие кисты [111, 112]. Классификация ИИП 2002 г. и проект АТО по НСИП показали, что большинство случаев ЛИП впоследствии оказываются клеточной НСИП [1, 2]. Таким образом, после 2002 г. описано всего несколько случаев идиопатической ЛИП [111].

Идиопатический ППФЭ

ППФЭ является редким заболеванием, представляющим собой фиброз с вовлечением плевры и субплевральных отделов легочной паренхимы, преимущественно в верхних долях. При КТВР выявляют субплевральные участки консолидации с тракционными бронхоэктазами, нарушением архитектоники легочной ткани и уменьшением объема верхних долей (рис. 7А, Б) [113]. Фиброз захватывает эластическую ткань, но может присутствовать и интраальвеолярный фиброз (рис. 8А, Б) [113–117]. Заболевание развивается у взрослых в среднем возрасте 57 лет без гендерного преобладания [113]. Примерно у 50 % больных в анамнезе были рецидивирующие инфекции. Часто развивается пневмоторакс. У небольшого числа больных обнаруживают семейный анамнез ИЗЛ и неспецифические аутоантитела. Гистологи-

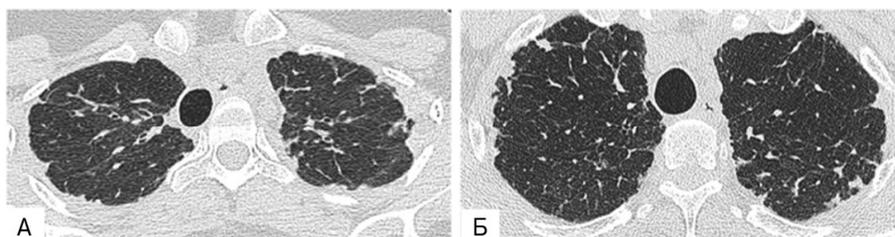


Рис. 7. ППФЭ (КТВР-изображение): А — на уровне верхних отделов легких выявляются иррегулярные затемнения, прилежащие к плевре, и ретикулярные изменения, связанные с деформацией паренхимы. В нижних отделах легких плевра и паренхима не изменены;

Б — на срезе на уровне верхних долей видны редкие плевропаренхиматозные затемнения и некоторая деформация легочной паренхимы в этих участках. В нижних отделах плевра не утолщена, но обнаруживаются нежные ретикулярные изменения в субплевральных зонах

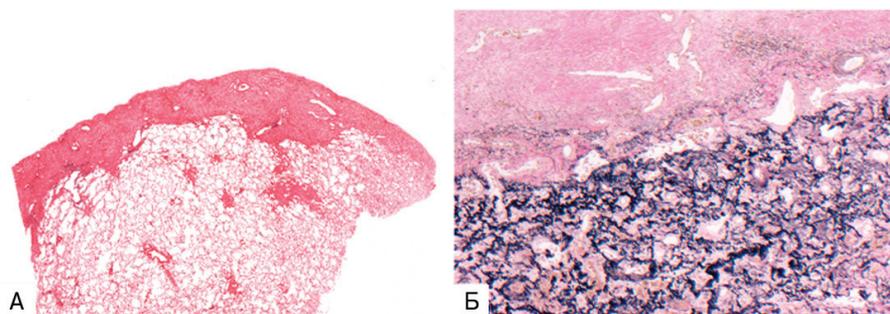


Рис. 8. ППФЭ: А – при малом увеличении видны утолщения плевры и субплевральный фиброз; Б – ниже фиброзно утолщенной плевры видны плотные скопления эластических волокон (окраска по эластике)

чески выявляют невыраженный ППФЭ или изменения, типичные для острой ИП. У 60 % пациентов болезнь прогрессирует, у 40 % – приводит к летальному исходу [113, 118].

Редкие гистологические варианты

Описаны несколько редких гистологических вариантов ИИП, которые не выделены в самостоятельные виды, поскольку не решен вопрос, являются ли они разновидностями существующих ИИП или сопровождаются ли другие патологические состояния, такие как ГП или коллагенозы. При обнаружении подобных изменений в биоптатах термин "редкие гистологические варианты" может использоваться в качестве предварительного диагноза до проведения многопрофильного обсуждения.

ОФОП

ОФОП впервые описана у 17 больных с острой дыхательной недостаточностью и первоначально рассматривалась как новый вид ИИП [119]. Основными изменениями на КТВР были двусторонние затемнения в базальных отделах и участки консолидации (рис. 9А). Гистологически преобладали интраальвеолярное отложение фибрина и связанная с этим ОП (см. рис. 9Б, В). Классические гиалиновые мембра-

ны ДАП отсутствовали. ОФОП может представлять собой гистологический вариант в рамках клинического спектра ДАП и ОП или может быть связана с проведением биопсии. ОФОП может быть идиопатической или сопровождать коллагенозы [120], ГП [121] либо лекарственные повреждения легких [122]. Поскольку аналогичные изменения встречаются при эозинофильной пневмонии, следует дифференцировать ОФОП с этим заболеванием по отсутствию эозинофилии в легочной ткани и крови.

Бронхиолоцентрические паттерны ИИП

В последнее время в нескольких небольших ретроспективных сериях наблюдений описаны бронхиолоцентрические фиброзно-воспалительные изменения [123–126]. В 2 исследованиях предполагалось, что выявленные изменения могут представлять собой ИИП, развившуюся в дыхательных путях [123, 125], хотя рентгенологические данные охарактеризованы недостаточно подробно и в 1 серии наблюдений у большинства больных имелись профессиональные или экологические воздействия [123]. В 1 исследовании описаны случаи перибронхиолярной метаплазии с ИЗЛ, что, вероятно, отражает заболевание мелких дыхательных путей. В этих случаях картина КТВР была либо нормальной, либо на ней были отражены "воздушные ловушки" [124].

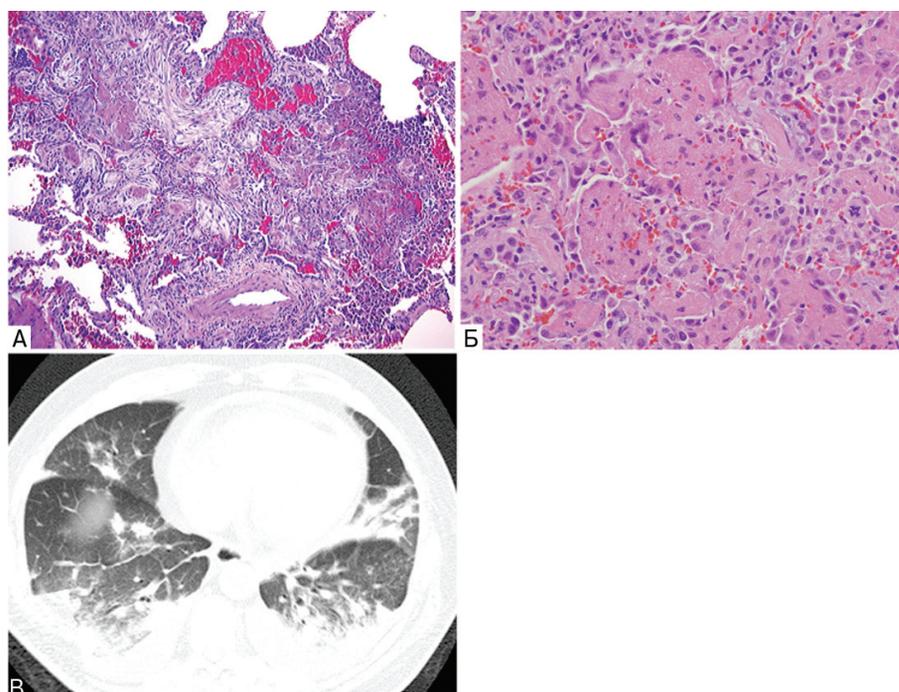


Рис. 9. ОФОП (КТ-изображение): А – на аксиальном срезе на уровне нижних отделов легких показаны многочисленные нечетко очерченные очажки и участки консолидации, расположенные преимущественно перибронховаскулярно и в базальных отделах легких. Присутствует плевральный и перикардиальный выпот. Гистологическое исследование: Б – очажки альвеолярного фибрина и ОП; В – преобладают внутриальвеолярные скопления альвеолярного фибрина

Неклассифицируемые ИИП

В классификации АТО / ЕРО 2002 г. выделена группа неклассифицируемых ИИП, что подразумевает невозможность выставить окончательный диагноз даже после продолжительного многопрофильного обсуждения [1]. Примеры ситуаций, в которых ИИП не может быть классифицирована, приведены в табл. 1 [127]. Случаи, которые не были классифицированы из-за сочетания нескольких гистологических вариантов ИИП, нередко выявляются при коллаgenoзах (например, ИП и фолликулярный бронхиолит у больного ревматоидным артритом) или индуцируются приемом лекарств, реже бывают идиопатическими. Если определение варианта ИЗЛ вызывает затруднения или невозможно, лечение должно быть ориентировано на наиболее вероятный диагноз с учетом ожидаемого течения заболевания по результатам многопрофильного обсуждения.

Клиническая классификация течения болезни

Варианты течения диффузных заболеваний легких и соответствующие принципы лечения представлены в табл. 3. Такой подход наиболее целесообразен при неклассифицируемых случаях и при некоторых ИИП, например при НСИП, которая может протекать по любому из 5 предложенных вариантов. Такая классификация течения болезни соответствует классификации ИИП, но не может оправдывать отсрочку хирургической биопсии легких, что повышает риск хирургических осложнений и может привести к неадекватному лечению. Эта система классификации требует изучения на предмет применения в клинической практике [127].

Биомаркеры

Идентификация биомаркеров полностью сконцентрирована на ИЛФ и проводится в основном в неболь-

ших группах больных без независимой валидации. Тем не менее выявлены некоторые интересные факты, которые могут найти применение в диагностике, ведении или прогнозировании течения и других ИИП (табл. 4). Например, быстрое снижение легочной функции и / или сокращение выживаемости сопровождается высоким уровнем некоторых эпителиальных или макрофагальных белков в сыворотке крови, таких как SP-A, SP-D, KL-6 (протеин *Krebs von den Lunden-6*), CCL18 (лиганд хемокина 18) и MMP-7 (матриксная металлопротеиназа-7) [29, 128–131]. Эти взаимосвязи требуют подтверждения, но весьма вероятно, что эти биомаркеры могут использоваться в клинической практике для выявления больных с высоким риском прогрессирующего течения.

С точки зрения дифференциальной диагностики концентрации SP-A и SP-D в крови при ИЛФ значительно выше, чем при НСИП / КОП и ИЗЛ на фоне коллаgenoзов, соответственно [132, 133]. Аналогичным образом более высокая концентрация сывороточной ДНК, возможно, позволит дифференцировать ИЛФ и другие ИЗЛ [134]. В исследованиях показано, что НСИП характеризуется T1-клеточным паттерном в легочной ткани и БАЛ, тогда как при ИЛФ наблюдается ответ с участием T2-клеток с повышенной экспрессией рецептора хемокина 7 (CCR7) и CCL7 [135–138].

Наконец, профили экспрессии генов дают противоречивые результаты. В одних исследованиях показано, что в большинстве случаев НСИП генетический профиль в легочной ткани не похож на ИЛФ, а в других выявлена только небольшая разница в экспрессии генов между острой ИП и НСИП [139]. В большинстве случаев не представлялось возможным идентифицировать генетический полиморфизм, связанный с повышенным риском развития ИЛФ [140, 141], а взаимосвязь между этими явлениями, показанная в нескольких работах, не подтвердилась на других когортах больных [140–152].

Таблица 3
ИИП: классификация в соответствии с течением болезни*

Клиническое течение	Цели лечения	Мониторирование
Обратимое и со спонтанным разрешением (например, большинство случаев РБ ИЗЛ)	Устранение вероятной причины	Кратковременное (3–6 мес.) наблюдение для подтверждения регрессии заболевания
Обратимое течение с риском прогрессирования (например, клеточная НСИП и некоторые случаи фиброзной НСИП, ДИП, КОП)	Первоначально – достижение улучшения, затем – рациональная длительная терапия	Кратковременное наблюдение для подтверждения эффекта лечения. Долговременное наблюдение для уверенности в сохранении эффекта
Стабильное с остаточными нарушениями (например, некоторые случаи фиброзной НСИП)	Поддержание стабильного состояния	Длительное наблюдение для оценки течения заболевания
Прогрессирующее, необратимое течение с возможностью стабилизации (например, некоторые случаи фиброзной НСИП)	Стабилизация	Длительное наблюдение для оценки течения заболевания
	Замедление прогрессирования	Длительное наблюдение для оценки течения заболевания и возможной трансплантации или эффективного паллиативного лечения

Примечание: * – классификация в данной таблице основана на сочетании нескольких факторов: 1) точный диагноз, основанный на многопрофильном обсуждении, что нередко позволяет прогнозировать течение (например, ИЛФ). Однако для некоторых ИИП (например, для НСИП) возможно несколько вариантов течения; 2) тяжесть заболевания на основании легочной функции и / или КТВР. При тяжелой НСИП течение нередко прогрессирующее и необратимое [154]; 3) оценка потенциальной обратимости и необратимости на основании данных КТВР и биопсии (если имеется); 4) течение болезни на протяжении короткого периода. Время от времени течение болезни должно переоцениваться с учетом происходящих изменений тяжести заболевания.

Таблица 4
Биомаркеры крови и БАЛ, прогнозирующие исход ИИП
(более высокий уровень соответствует низкой выживаемости)

Биомаркер	Больные	ОР (95 %-ный ДИ)	p	Ссылка
SP-A	ИЛФ (n = 52) (выжившие по сравнению с умершими)		0,0125	[155]
SP-D			0,0032	
SP-A	ИЛФ (n = 142)	1,73	0,031	[156]
SP-D		2,04	0,003	
KL-6 (> 1 000 Ед. / мл)	ИЛФ (n = 27)	12,56 (1,195–131,90)	0,035	[157]
KL-6 (≥ 1 000 Ед. / мл)	ИИП (n = 152) и с заболеваниями сосудов при коллагенозах (n = 67)	2,95 (1,71–5,08)	0,0001	[129]
SP-D (≥ 253)	ИЛФ (n = 82)		0,0013	[158]
SP-A	–		НД	
KL-6 (> 1,014)	–		0,0087	
Уровень окислительного стресса]	ИЛФ (n = 21)	ФЖЕЛ: r = –0,79 DL _{CO} : r = –0,75	< 0,01 < 0,01	[159]
MMP-7	ИЛФ (n = 74)	Более быстрое снижение DL _{CO} (r = –0,53) и ФЖЕЛ (r = –0,51)	0,002	[160]
MMP-1			0,002	
SP-A	ИЛФ (n = 82)	3,27 (1,49–7,17)	0,003	[128]
SP-D (> 460 нг / мл)	ИЛФ (n = 72)	3,22 (1,33–7,81)	0,01	[29]
CCL18 > 150 нг / мл	ИЛФ (n = 72)	7,98 (2,49–25,51)	0,0005	[131]
CD4 ⁺ CD28 ^{high} > 18 % общего CD4	ИЛФ (n = 89)	13,0 (1,6–111,1)	0,0004	[161]
MMP-7, ICAM-1, IL-8, VCAM-1, S100-A12	ИЛФ (n = 241) (расчетная когорта – n = 140; валидизационная когорта – n = 101)	В расчетной когорте высокая концентрация прогнозировала низкую выживаемость (в целом, без трансплантации и прогрессирования). В валидизационной когорте высокая концентрация всех 5 маркеров прогнозировала низкую выживаемость без трансплантации; MMP-7, ICAM-1 и IL-8 – выживаемость в целом, ICAM-1 – низкую выживаемость без прогрессирования	Общая выживаемость в расчетной когорте: для MMP-7: 0,0021; для ICAM-1: 0,0015; для IL-8: 0,029; для VCAM-1: 0,00030; для S100-A12: 0,0013	[162]
MMP-8, MMP-9 в БАЛ	ИЛФ (n = 20)	Концентрация более высокая у больных с быстрым прогрессированием заболевания	0,028	[163]
CCL2 в БАЛ			0,015	
Эндостатин	ИЛФ (n = 39)	Концентрация более высокая у умерших	< 0,02	[164]
Эндостатин	ИЛФ (n = 20)	Отрицательная корреляция с легочной функцией: ФЖЕЛ (r = –0,604); DL _{CO} (r = –0,612)	0,006 0,005	[165]

Примечание: ОР – отношение рисков неблагоприятного исхода; ДИ – доверительный интервал; CCL – лиганд хемокинов; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; НД – недостоверно; ICAM – молекула межклеточной адгезии; KL-6 – гликопротеид, секретируемый альвеолоцитами 2-го типа (*Krebs von den Lingen-6*); MMP – матриксная металлопротеиназа; IL-8 – интерлейкин-8; VCAM-1 – сосудистый белок клеточной адгезии; S100-A12 – белок, кодируемый геном S100-A12; SP – сурфактантный белок; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Литература

- American Thoracic Society, European Respiratory Society. 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.
- Travis W.D., Hunninghake G., King T.E. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 1338–1347.
- 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.
- 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.
- 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.
- Thomeer M., Demedts M., Behr J. et al. Idiopathic Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 585–591.
- Flaherty K.R., Andrei A.-C., King T.E. et al. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 1054–1060.
- Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS / ERS / JRS / ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 788–824.
- Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 531–547, vi.
- Lynch D.A., Newell J.D., Logan P.M. et al. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *Am. J. Roentgenol.* 1995; 165: 807–811.
- Silva C.I., Churg A., Muller N.L. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188: 334–344.
- Silva C.I.S., Muller N.L., Lynch D.A. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008; 246: 288–297.

13. Akashi T., Takemura T., Ando N. et al. Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 131: 405–415.
14. Churg A., Muller N.L., Flint J., Wright J.L. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30: 201–208.
15. Churg A., Sin D.D., Everett D. et al. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33: 1765–1770.
16. Fenton M.E., Cockcroft D.W., Wright J.L., Churg A. Hypersensitivity pneumonitis as a cause of airway-centered interstitial fibrosis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99: 465–466.
17. Sahin H., Brown K.K., Curran-Everett D. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology* 2007; 244: 591–598.
18. 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.
19. Felicio C.H., Parra E.R., Capelozzi V.L. Idiopathic and collagen vascular disease nonspecific interstitial pneumonia: clinical significance of remodeling process. *Lung* 2007; 185: 39–46.
20. Park J.H., Kim D.S., Park I.N. et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 705–711.
21. Hwang J.-H., Misumi S., Sahin H. et al. Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen vascular disease. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2009; 33: 410–415.
22. Song J.W., Do K.-H., Kim M.-Y. et al. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009; 136: 23–30.
23. Corte T.J., Copley S.J., Desai S.R. et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 661–668.
24. Suda T., Kono M., Nakamura Y. et al. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Respir. Med.* 2010; 104: 1527–1534.
25. Kinder B.W., Collard H.R., Koth L. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 691–697.
26. Garcia-Sancho C., Buendia-Roldan I., Fernandez-Plata M.R. et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2011; 105: 1902–1907.
27. Hodgson U., Laitinen T., Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57: 338–342.
28. Marshall R.P., Puddicombe A., Cookson W.O., Laurent G.J. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000; 55: 143–146.
29. Barlo N.P., van Moersel C.H.M., Ruven H.J.T. et al. Surfactant protein-D predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2009; 26: 155–161.
30. Nogee L.M., Dunbar A.E. III, Wert S.E. et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 573–579.
31. Kirwan M., Dokal I. Dyskeratosis congenita, stem cells and telomeres. *Biochim. Biophys. Acta* 2009; 1792: 371–379.
32. van Moersel C.H., van Oosterhout M.F., Barlo N.P. et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a Dutch cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 1419–1425.
33. Alder J.K., Chen J.J.L., Lancaster L. et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 13051–13056.
34. Cronkhite J.T., Xing C., Raghu G. et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 729–737.
35. Lawson W.E., Crossno P.F., Polosukhin V.V. et al. Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein processing and herpesvirus infection. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008; 294: L1119–L1126.
36. Seibold M.A., Wise A.L., Speer M.C. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1503–1512.
37. Zhang Y., Noth I., Garcia J.G., Kaminski N. A variant in the promoter of MUC5B and idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1576–1577.
38. Lawson W.E., Loyd J.E., Degryse A.L. Genetics in pulmonary fibrosis – familial cases provide clues to the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Med. Sci.* 2011; 341: 439–443.
39. 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.
40. Ryu J.H., Colby T.V., Hartman T.E., Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 122–132.
41. Aubry M.C., Wright J.L., Myers J.L. The pathology of smoking-related lung diseases. *Clin. Chest Med.* 2000; 21: 11–35, vii.
42. Vassallo R., Jensen E.A., Colby T.V. et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations. *Chest* 2003; 124: 1199–1205.
43. Cottin V., Le Pavec J., Prevot G. et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 105–111.
44. Cottin V., Cordier J.F. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest* 2009; 136: 1–2.
45. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognized entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 586–593.
46. Mejia M., Carrillo G., Rojas-Serrano J. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10–15.
47. Akira M., Inoue Y., Kitaichi M. et al. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology* 2009; 251: 271–279.
48. 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.
49. 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.
 50. Sverzellati N., Wells A.U., Tomassetti S. et al. Biopsyproved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology* 2010; 254: 957–964.
 51. Sumikawa H., Johkoh T., Colby T.V. et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 433–439.
 52. Silva C.I., Muller N.L., Hansell D.M. et al. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology* 2008; 247: 251–259.
 53. Lynch D.A., Godwin J.D., Safrin S. et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 488–493.
 54. Kim E.Y., Lee K.S., Chung M.P. et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: serial high-resolution CT findings with functional correlation. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173: 949–953.
 55. 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. [Published erratum appears in *Radiology* 218: 606.]
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. Johkoh T., Muller N.L., Colby T.V. et al. Nonspecific interstitial pneumonia: correlation between thin-section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients. *Radiology* 2002; 225: 199–204.
 60. Johkoh T., Muller N.L., Cartier Y. et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999; 211: 555–560.
 61. Nishiyama O., Kondoh Y., Taniguchi H. et al. Serial high resolution CT findings in nonspecific interstitial pneumonia / fibrosis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000; 24: 41–46.
 62. 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.
 63. Akira M., Inoue Y., Arai T. et al. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2011; 66: 61–65.
 64. Katzenstein A.L., Fiorelli R.F. Nonspecific interstitial pneumonia / fibrosis: histologic features and clinical significance. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994; 18: 136–147.
 65. Travis W.D., Matsui K., Moss J., Ferrans V.J. 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.
 66. Tsubamoto M., Muller N.L., Johkoh T. et al. Pathologic subgroups of nonspecific interstitial pneumonia: differential diagnosis from other idiopathic interstitial pneumonias on high-resolution computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2005; 29: 793–800.
 67. Park I.N., Jegal Y., Kim D.S. et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 68–76.
 68. Hidalgo A., Franquet T., Gimenez A. et al. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic–pathologic correlation. *Eur. Radiol.* 2006; 16: 2463–2470.
 69. Craig P.J., Wells A.U., Doffman S. et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004; 45: 275–282.
 70. Fraig M., Shreesha U., Savici D., Katzenstein A.L. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 647–653.
 71. Vassallo R., Ryu J.H. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 29: 643–650.
 72. Portnoy J., Veraldi K.L., Schwarz M.I. et al. Respiratory bronchiolitis/interstitial lung disease: long-term outcome. *Chest* 2007; 131: 664–671.
 73. Doan M.L., Guillerman R.P., Dishop M.K. et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax* 2008; 63: 366–373.
 74. Bullard J.E., Wert S.E., Whitsett J.A. et al. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1026–1031.
 75. Kawabata Y., Hoshi E., Murai K. et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology* 2008; 53: 707–714.
 76. Katzenstein A.L., Mukhopadhyay S., Zanardi C., Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum. Pathol.* 2010; 41: 316–325.
 77. Snider G.L., Kleinerman J., Thurlbeck W.M., Bengali Z.H. The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 182–185.
 78. King T.E., Mortenson R. Cryptogenic organizing pneumonitis: the North American experience. *Chest* 1992; 102(1, Suppl): 8S–13S.
 79. Lee J.W., Lee K.S., Lee H.Y. et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195: 916–922.
 80. Sen T., Udwardia Z.F. Cryptogenic organizing pneumonia: clinical profile in a series of 34 admitted patients in a hospital in India. *J. Assoc. Physicians India* 2008; 56: 229–232.
 81. Oymak F.S., Demirbas H.M., Mavili E. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration* 2005; 72: 254–262.
 82. Lee J.S., Lynch D.A., Sharma S. et al. Organizing pneumonia: prognostic implication of high-resolution computed tomography features. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2003; 27: 260–265.
 83. Lee K.S., Kullnig P., Hartman T.E., Muller N.L. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *Am. J. Roentgenol.* 1994; 162: 543–546.
 84. 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.

85. *Ujita M., Renzoni E.A., Veeraghavan S. et al.* Organizing pneumonia: perilobular pattern at thin-section CT. *Radiology* 2004; 232: 757–761.
86. *Kim S.J., Lee K.S., Ryu Y.H. et al.* Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 180: 1251–1254.
87. *Epler G.R., Colby T.V., McLoud T.C. et al.* Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 152–158.
88. *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.
89. *Lazor R., Vandevenne A., Pelletier A. et al.* Cryptogenic organizing pneumonia: characteristics of relapses in a series of 48 patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 571–577.
90. *Fischer A., Swigris J.J., du Bois R.M. et al.* Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir. Med.* 2009; 103: 1719–1724.
91. *Bouros D., Nicholson A.C., Polychronopoulos V., du Bois R.M.* Acute interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 412–418.
92. *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.
93. *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.
94. *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.
95. *Johkoh T., Muller N.L., Taniguchi H. et al.* Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 1999; 211: 859–863.
96. *Desai S.R., Wells A.U., Rubens M.B. et al.* Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up. *Radiology* 1999; 210: 29–35.
97. *Ichikado K., Suga M., Muranaka H. et al.* Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology* 2006; 238: 321–329.
98. *Araya J., Kawabata Y., Jinho P. et al.* Clinically occult subpleural fibrosis and acute interstitial pneumonia a precursor to idiopathic pulmonary fibrosis? *Respirology* 2008; 13: 408–412.
99. *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.
100. *Song J.W., Hong S.B., Lim C.M. et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 356–363.
101. *Agarwal R., Jindal S.K.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur. J. Intern. Med.* 2008; 19: 227–235.
102. *Silva C.I.S., Muller N.L., Fujimoto K. et al.* Acute exacerbation of chronic interstitial pneumonia: high-resolution computed tomography and pathologic findings. *J. Thorac. Imag.* 2007; 22: 221–229.
103. *Churg A., Muller N.L., Silva C.I.S., Wright J.L.* 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.
104. *Suda T., Kaida Y., Nakamura Y.* Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir. Med.* 2009; 103: 846–853.
105. *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.
106. *Miyazaki Y., Tateishi T., Akashi T. et al.* Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008; 134: 1265–1270.
107. *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.
108. *Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M.* Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 372–378.
109. *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.
110. *Fujimoto K., Taniguchi H., Johkoh T. et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur. Radiol.* 2012; 22: 83–92.
111. *Cha S.I., Fessler M.B., Cool C.D. et al.* Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 364–369.
112. *Johkoh T., Muller N.L., Pickford H.A. et al.* Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999; 212: 567–572.
113. *Reddy T.L., Tominaga M., Hansell D.M. et al.* Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 377–385.
114. *Becker C.D., Gil J., Padilla M.L.* Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod. Pathol.* 2008; 21: 784–787.
115. *Frankel S.K., Cool C.D., Lynch D.A., Brown K.K.* Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004; 126: 2007–2013.
116. *von der Thusen J.H., Hansell D.M., Tominaga M. et al.* Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod. Pathol.* 2011; 24: 1633–1639.
117. *Amitani R., Niimi A., Kuze F.* Idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis (IPUF) [in Japanese]. *Kokyu* 1992; 11: 693–699.
118. *Watanabe K., Nagata N., Kitasato Y. et al.* Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Respir. Invest.* 2012; 50: 88–97.
119. *Beasley M.B., Franks T.J., Galvin J.R. et al.* Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002; 126: 1064–1070.
120. *Balduin R., Giacometti C., Saccarola L. et al.* Acute fibrinous and organizing pneumonia in a patient with collagen vascular disease "stigma". *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2007; 24: 78–80.
121. *Hariri L.P., Mino-Kenudson M., Shea B. et al.* Distinct histopathology of acute onset or abrupt exacerbation of hypersensitivity pneumonitis. *Hum. Pathol.* 2012; 43: 660–668.
122. *Yokogawa N., Alcid D.V.* Acute fibrinous and organizing pneumonia as a rare presentation of abacavir hypersensitivity reaction. *AIDS* 2007; 21: 2116–2117.

123. Churg A., Myers J., Suarez T. et al. Airway-centered interstitial fibrosis: a distinct form of aggressive diffuse lung disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 62–68.
124. Fukuoka J., Franks T.J., Colby T.V. et al. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease: clinicopathologic features of 15 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 948–954.
125. Yousem S.A., Dacic S. Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia. *Mod. Pathol.* 2002; 15: 1148–1153.
126. Mark E.J., Ruangchira Urai R. Bronchiolitis interstitial pneumonitis: a pathologic study of 31 lung biopsies with features intermediate between bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and usual interstitial pneumonitis, with clinical correlation. *Ann. Diagn. Pathol.* 2008; 12: 171–180.
127. Ryerson C.J., Urbania T.H., Richeldi L. et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 750–757.
128. Kinder B.W., Brown K.K., McCormack F.X. et al. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 135: 1557–1563.
129. Satoh H., Kurishima K., Ishikawa H., Ohtsuka M. Increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases. *J. Intern. Med.* 2006; 260: 429–434.
130. Prasse A., Probst C., Bargagli E. et al. Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 717–723.
131. Prasse A., Pechkovsky D.V., Toews G.B. et al. CCL18 as an indicator of pulmonary fibrotic activity in idiopathic interstitial pneumonias and systemic sclerosis. *Arthr. and Rheum.* 2007; 56: 1685–1693.
132. Ishii H., Mukae H., Kadota J. et al. High serum concentrations of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2003; 58: 52–57.
133. Ohnishi H., Yokoyama A., Kondo K. et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 378–381.
134. Casoni G.L., Ulivi P., Mercatali L. et al. Increased levels of free circulating DNA in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Biol. Markers* 2010; 25: 229–235.
135. Pignatti P., Brunetti G., Moretto D. et al. Role of the chemokine receptors CXCR3 and CCR4 in human pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 310–317.
136. Ishii H., Mukae H., Kadota J. et al. Increased levels of interleukin-18 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Respiration* 2005; 72: 39–45.
137. Choi E.S., Pierce E.M., Jakubzick C. et al. Focal interstitial CC chemokine receptor 7 (CCR7) expression in idiopathic interstitial pneumonia. *J. Clin. Pathol.* 2006; 59: 28–39.
138. Choi E.S., Jakubzick C., Carpenter K.J. et al. Enhanced monocyte chemoattractant protein-3/CC chemokine ligand-7 in usual interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 508–515.
139. 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.
140. Lawson W.E., Grant S.W., Ambrosini V. et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax* 2004; 59: 977–980.
141. Kim K.K., Flaherty K.R., Long Q. et al. A plasminogen activator inhibitor-1 promoter polymorphism and idiopathic interstitial pneumonia. *Mol. Med.* 2003; 9: 52–56.
142. Markart P., Ruppert C., Wygrecka M. et al. Surfactant protein C mutations in sporadic forms of idiopathic interstitial pneumonias. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 134–137.
143. Zorzetto M., Ferrarotti I., Campo I. et al. NOD2/CARD15 gene polymorphisms in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2005; 22: 180–185.
144. Huttyrova B., Pantelidis P., Drabek J. et al. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 148–151.
145. Renzoni E., Lympny P., Sestini P. et al. Distribution of novel polymorphisms of the interleukin-8 and CXC receptor 1 and 2 genes in systemic sclerosis and cryptogenic fibrosing alveolitis. *Arthr. and Rheum.* 2000; 43: 1633–1640.
146. Zorzetto M., Ferrarotti I., Trisolini R. et al. Complement receptor 1 gene polymorphisms are associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 330–334.
147. Hodgson U., Tukiainen P., Laitinen T. The polymorphism C5507G of complement receptor 1 does not explain idiopathic pulmonary fibrosis among the Finns. *Respir. Med.* 2005; 99: 265–267.
148. Kubistova Z., Mrazek F., Lympny P.A. et al. The CR1 C5507G polymorphism is not involved in susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in two European populations. *Tissue Antigens* 2008; 72: 483–486.
149. Mushiroda T., Wattanapokayakit S., Takahashi A. et al. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Med. Genet.* 2008; 45: 654–656.
150. Selman M., Lin H.-M., Montañó M. et al. Surfactant protein A and B genetic variants predispose to idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum. Genet.* 2003; 113: 542–550.
151. Falfán-Valencia R., Camarena A., Juárez A. et al. Major histocompatibility complex and alveolar epithelial apoptosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum. Genet.* 2005; 118: 235–244.
152. Checa M., Ruiz V., Montañó M. et al. MMP-1 polymorphisms and the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum. Genet.* 2008; 124: 465–472.
153. Matsushima H., Takayanagi N., Sakamoto T. et al. Pathologic findings both before and after steroid therapy in a case of desquamative interstitial pneumonia [article in Japanese]. *Nihon Kogyuki Gakkai Zasshi* 2001; 39: 609–614.
154. 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.
155. Takahashi H., Fujishima T., Koba H. et al. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1109–1114.
156. Greene K.E., King T.E., Kuroki Y. et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 439–446.
157. Yokoyama A., Kondo K., Nakajima M. et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006; 11: 164–168.

158. *Takahashi H., Shiratori M., Kanai A. et al.* Monitoring markers of disease activity for interstitial lung diseases with serum surfactant proteins A and D. *Respirology* 2006; 11: S51–S54.
159. *Daniil Z.D., Papageorgiou E., Koutsokera A. et al.* Serum levels of oxidative stress as a marker of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21: 26–31.
160. *Rosas I.O., Richards T.J., Konishi K. et al.* MMP1 and MMP7 as American Thoracic Society Documents 747 potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med.* 2008; 5: e93.
161. *Gilani S.R., Vuga L.J., Lindell K.O. et al.* CD28 down-regulation on circulating CD4 T-cells is associated with poor prognoses of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2010; 5: e8959.
162. *Richards T.J., Kaminski N., Baribaud F. et al.* Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 67–76.
163. *McKeown S., Richter A.G., O’Kane C. et al.* MMP expression and abnormal lung permeability are important determinants of outcome in IPF. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 77–84.
164. *Shinoda H., Tasaka S., Fujishima S. et al.* Elevated CC chemokine level in bronchoalveolar lavage fluid is predictive of a poor outcome of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2009; 78: 285–292.
165. *Richter A.G., McKeown S., Rathinam S. et al.* Soluble endostatin is a novel inhibitor of epithelial repair in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2009; 64: 156–161.

Поступила 12.11.13
УДК 616.24-002

Список сокращений

АТО – Американское торакальное общество
 БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
 ГП – гиперчувствительный пневмонит
 ДАП – диффузное альвеолярное повреждение
 ДИ – доверительный интервал
 ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония
 ЕРО – Европейское респираторное общество
 ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких
 ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония
 ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
 ИП – интерстициальная пневмония
 КЛФЭ – комбинация легочного фиброза и эмфиземы
 КОП – криптогенная организуемая пневмония
 КТ – компьютерная томография
 КТВР – компьютерная томография с высоким разрешением
 ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония
 ММР – матриксная металлопротеиназа
 НсИП – неспецифическая интерстициальная пневмония
 ОП – организуемая пневмония
 ОР – отношение рисков неблагоприятного исхода
 ОФОП – острая фибринозная и организуемая пневмония
 ПВЛФ – повышение воздушности легочной ткани при фиброзе
 ППФЭ – плевропаренхиматозный фиброэластоз
 РБ – респираторный бронхиолит
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ССЛ – лиганд хемокинов
 DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
 ICAM – молекула межклеточной адгезии
 KL-6 – гликопротеид, секретируемый альвеолоцитами 2-го типа (*Krebs von den Lingen-6*)
 IL-8 – интерлейкин-8
 S100-A12 – белок, кодируемый геном S100-A12
 SP – сурфактантный белок
 VCAM-1 – сосудистый белок клеточной адгезии