

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ФИБРОЗИРУЮЩЕМ АЛЬВЕОЛИТЕ

Рустэм Фидагиевич Хамитов*, Эльвира Асхатовна Тухбиева, Ильмира Асхатовна Тухбиева

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

Показана роль и место иммуносупрессивной терапии в лечебном комплексе больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом по данным отечественных и зарубежных публикаций. Среди различных заболеваний, связанных с поражением интерстиция легких, особое внимание привлекает именно эта нозологическая форма из-за трудностей ее диагностики и лечения. Препаратами выбора являются иммуносупрессивные препараты — кортикостероиды, цитостатики. Сочетание антипролиферативного действия иммуносупрессоров с антиэкссудативным влиянием кортикостероидов может замедлить прогрессирование патологического процесса в легких. Роль и место цитостатической терапии при лечении данной патологии неоднозначны, что определяется объективными трудностями своевременной гистологической верификации диагноза, сложностями амбулаторного контроля и серьезными побочными эффектами данного лечения.

Ключевые слова: идиопатический фиброзирующий альвеолит, иммуносупрессивная терапия.

IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN IDIOPATHIC FIBROSING ALVEOLITIS R.F. Khamitov, E.A. Tukhbieva, I.A. Tukhbieva. *Kazan State Medical University*. Shown was the role and place of immunosuppressive therapy in the treatment complex of patients with idiopathic fibrosing alveolitis according to domestic and foreign literature publications. Among the various diseases associated with interstitial lung lesions, special attention is given to this nosological form because of the difficulty of its diagnosis and treatment. Immunosuppressive drugs are the drugs of choice — corticosteroids, cytostatics. The combination of antiproliferative action of the immunosuppressive agents together with the antiexudative effect of corticosteroids can slow the progression of the pathological process in the lungs. The role and place of cytostatic therapy in the treatment of this pathology is ambiguous, as determined by objective difficulties in the timely histological verification of the diagnosis, the complexities of ambulatory monitoring and serious side effects of treatment. **Key words:** idiopathic fibrosing alveolitis, immunosuppressive therapy.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) — это заболевание легких неясной природы, для которого характерны воспаление и фиброз легочного интерстиция и воздухоносных пространств, дезорганизация структурно-функциональных единиц паренхимы с развитием рестриктивных изменений легких и прогрессирующей дыхательной недостаточности. По сведениям Американского торакального общества, распространенность ИФА составляет 20,2 случая на 100 тысяч населения среди мужчин и 13,2 — среди женщин [14]. Примерно 2/3 пациентов с ИФА — лица старше 60 лет [13]. В большинстве случаев ИФА приводит к снижению качества жизни и инвалидизации больных. Стационарно-диспансерное ведение пациентов в обязательном порядке предусматривает проведение дорогостоящих лечебно-диагностических мероприятий. По этой причине прямые и непрямые медицинские расходы, обусловленные преждевременной смертностью от ИФА, могут привести к значительному экономическому и социальному ущербу [5, 7, 11]. Смертность от ИФА выше в старшей возрастной группе и составляет в среднем 3,0 на 100 тысяч населения, медиана выживаемости колеблется от 2,3 до 5 лет [20]. По данным R. Hubbard и О.Е. Авдеевой (1998), реальная выживаемость больных ИФА, наблюдаемых врачами общей практики в общей популяции, еще ниже [1, 20]. За 1995 — 2003 гг. показатели заболеваемости увеличились в среднем в 4 раза. Согласно статистическим прог-

нозам, к 2020 г. интерстициальные болезни легких по количеству «потерь лет жизни» будут сравнимы с раком легкого [5, 7, 11]. В России точных эпидемиологических данных нет.

Целью настоящего обзора являлось изучение роли и места иммуносупрессивной терапии (кортикостероиды, цитостатики) в лечебном комплексе больных с ИФА по данным отечественных и зарубежных публикаций.

Анализ литературы за 1990 — 2010 гг. проводился по базам данных Medline, Pubmed, National library of medicine с ключевыми словами «идиопатический фиброзирующий альвеолит, интерстициальная пневмония, иммуносупрессивная терапия». Получено 2785 ссылок на источники. Из 1017 проанализированных источников в 909 были представлены клинические наблюдения за больными с различными формами ИФА в процессе лечения. В 108 источниках проводился анализ лечебной тактики. В 62% случаев лечение было представлено комбинациями цитостатиков с кортикостероидами, в 26% — монотерапией цитостатиками, в 12% — монотерапией глюкокортикостероидами. Цитостатики были представлены в 62% случаев циклофосфамидом, в 27% — азатиоприном, в 11% — колхицином, в 5% — прочими препаратами, глюкокортикостероиды — в 99% случаев преднизолоном, в 1% — другими стероидами (метипред).

Современная терапия ИФА построена в основном на препаратах, способных воздействовать на воспалительно-иммунологические звенья развития заболевания — кортикостероидах и цитостатиках. Такой подход обусловлен тем, что про-

* Автор для переписки: rhamitov@mail.ru

грессирующий фиброз, лежащий в основе ИФА, является следствием хронического персистирующего воспаления. Хроническое воспаление предшествует и неизбежно ведет к фиброзу легочной ткани. Агрессивное подавление воспаления может блокировать последующее формирование фиброзных изменений [8]. Широко используются три режима противовоспалительной терапии: монотерапия глюкокортикостероидами (ГКС), комбинация ГКС с азатиоприном и комбинация ГКС с циклофосфаном. International Consensus Statement (2000) рекомендует отдавать предпочтение двум последним режимам. Комбинированная терапия улучшает функцию внешнего дыхания и диффузионную способность легких, повышает насыщение крови кислородом при физических нагрузках [21].

Во многих центрах основой медикаментозной терапии ИФА по-прежнему остаются пероральные ГКС. Терапия ГКС приводит к объективному эффекту лишь у 15 – 20% больных ИФА. К сожалению, очень часто до начала терапии нельзя с уверенностью предсказать реакцию организма на лечение [21]. Факторы благоприятного прогноза у больных с ИФА: молодой возраст (до 50 лет); женский пол; недавнее развитие симптомов (менее одного года); слабо выраженное диспноэ, относительно сохраненные функциональные показатели легких; наличие изменений по типу «матового стекла» по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР); повышение содержания лимфоцитов (20 – 25%) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ); клиническое улучшение или стабильное течение заболевания после 3 – 6-месячной терапии кортикостероидами [10, 21, 30]. Общими показаниями к назначению комбинированной иммуносупрессивной терапии (цитостатики + глюкокортикостероиды) являлись прогрессирование патологического процесса в легких, переход легочного процесса в стадию фиброобразования на фоне выраженного нарушения показателей иммунного статуса. Назначение цитостатиков было обусловлено молниеносным течением заболевания и неэффективностью лечения кортикостероидами. Дозы препаратов зависели от стадии и патогистологических особенностей заболевания, активности процесса [8]. А. Libow и его последователи, А. Katzenstein и I. Myers выделены 5 гистологических форм идиопатических интерстициальных пневмоний: обычная интерстициальная, десквамативная интерстициальная, неспецифическая интерстициальная, облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, гигантоклеточная интерстициальная [29]. Внедрение в клиническую практику биопсии легкого и передовых методов морфологического исследования привели к закреплению классификации интерстициальных болезней легких, основными группообразующими признаками которой стали фибропластические изменения с образованием очагов пролиферирующих фибробластов в легочном интерстиции [4, 24]. В соответ-

ствии с таким подходом к ИФА стали относиться только обычную интерстициальную пневмонию как наиболее признанный морфологический субстрат идиопатического легочного фиброза (согласно разработанному консенсусу респираторных обществ, 2003) [19, 32]. Клинические эквиваленты описанных морфологических вариантов по-прежнему изучены недостаточно [12].

Критериями снижения дозы или полной отмены цитостатиков служили данные общего анализа крови (лейкопения, тромбоцитопения), иммунологический статус больного (уменьшение уровня противолечных антител, циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов А и G), клиническое улучшение и стабилизация состояния, а также развитие значимых побочных эффектов [21]. Цитостатики назначались перорально, а при молниеносном течении заболевания, присоединении внелегочных осложнений (например, при поражении желудочно-кишечного тракта) – внутривенно, в том числе в виде пульс-терапии. Монотерапия проводилась как минимум в течение 6 месяцев [33].

Циклофосфамид назначали в дозе 100 – 120 мг внутрь один раз в сутки, при этом число лейкоцитов поддерживалось на уровне не ниже 3000 в 1 мкл, в более высокой дозе (500 мг/сут внутривенно) – при молниеносном течении заболевания и неэффективности лечения препаратом в обычных дозах [21, 23].

Азатиоприн предписывали на фоне выраженного нарушения показателей иммунитета при трансформации легочного процесса в стадию фиброобразования по следующим схемам:

- 150 мг препарата в сутки в течение 1-2 месяцев, затем по 100 мг 2-3 месяца и далее поддерживающая доза (50 мг/сут) в течение 3-6 месяцев;
- 2,5 – 3 мг/кг в течение 1-2 месяцев, затем 1,5 – 2 мг/кг в течение длительного времени (1,5 – 2 года) в 1-2-3 приема [21, 23].

Кортикостероидная терапия чаще рекомендовалась больным с легким, среднетяжелым течением заболевания в неактивной форме. В течение первых 6 недель доза преднизолона составляла 1,5 – 2 мг/кг/сут (не более 100 мг/сут) внутрь, в течение следующих 6 недель – 1 мг/кг/сут, а затем 0,5 мг/кг/сут еще в течение 3 месяцев. Поддерживающая доза от 1– 2 мг/кг в неделю до 0,25 мг/кг/сут назначалась в течение длительного времени [17, 21]. Если же после преднизолона состояние больного не изменялось или продолжало ухудшаться, переходили на прием поддерживающей дозы и дополнительно назначали внутрь циклофосфамид (2 мг на кг «тощей» массы тела в сутки) или азатиоприн (2 – 3 мг на кг «тощей» массы тела в сутки). Режим комбинированной терапии был рекомендован больным со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в активной форме с переходом процесса в легкие в стадию фиброобразования [21].

Хорошие результаты при тяжелом течении давала также пульс-терапия:

- метилпреднизолон – 1000 мг/сут в течение

первых 3 дней с последующим переходом на поддерживающие дозы (500 мг/сут);

- циклофосфамид — внутривенно один раз в 2 недели начиная с 500 мг с постепенным увеличением дозы до 1 — 1,8 г (за один раз прибавляли по 100-200 мг).

Поддерживающее лечение после пульс-терапии продолжали в течение 12 — 18 месяцев [23].

Эффективность других препаратов до конца не изучена. Установлено, что Д-пеницилламин обладает иммунодепрессивным действием, ингибирует медьсодержащую аминоксидазу, замедляя созревание и синтез коллагена, препятствуя таким образом дальнейшему фиброобразованию. Поддерживающая доза при ИФА составляла 0,15– 0,3 г в сутки в течение 1-2 лет [23]. Препарат, как правило, более эффективен при лечении фиброзирующих альвеолитов на фоне системных заболеваний соединительной ткани. В настоящее время Д-пеницилламин применяют довольно редко, так как препарат обладает серьезными побочными эффектами, в том числе может индуцировать развитие нефротического синдрома. В проспективном контролируемом исследовании М. Selman (1998) терапия больных ИФА комбинацией Д-пеницилламина (600 мг/сут) с преднизолоном по своему клиническому эффекту не отличалась от монотерапии преднизолоном [31].

Особое место среди препаратов, обладающих цитостатическими свойствами, занимает колхицин. С одной стороны, он опосредованно ингибирует коллагена-третьего типа и пролиферацию фибробластов, уменьшает продукцию макрофагами фибронектина, инсулиноподобного фактора роста, а с другой — практически не влияет на продукцию интерлейкина-6 [6]. Клиническая эффективность колхицина как противовоспалительного и антифиброгенного препарата невысока, хотя он широко используется при разных формах иммуновоспалительных заболеваний. Поэтому его рекомендуют применять только в рамках комбинированной терапии [27] в количестве 0,6 — 1,2 мг/сут в сочетании с низкими дозами преднизолон (10 мг/сут). Однако терапия колхицином также не останавливает прогрессирования заболевания. Побочными эффектами при лечении колхицином могут быть диарея, миопатия, но они возникают реже, чем при использовании стероидов [15].

Перспективным препаратом для лечения ИФА как заболевания, сопровождающегося тяжелыми иммунообусловленными нарушениями, является циклоспорин, обладающий селективным действием на Т-лимфоциты и снижающий секрецию ими цитокинов, в частности интерлейкина-2. Следовательно, препарат может быть эффективен при лечении ИФА разных стадий. Опыт по его применению при ИФА невелик.

Эффективность лечения зависит от многих факторов, ни один из которых не может быть определяющим. При преобладании десквамативной интерстициальной пневмонии и выявлении лимфоцитарной инфильтрации межальвеоляр-

ных перегородок наиболее результативны кортикостероиды [28]. При нейтрофильной инфильтрации межальвеолярных перегородок, по данным некоторых авторов, большую эффективность показал циклофосфамид [17], однако на поздних стадиях при интерстициальной пневмонии, пневмосклерозе и эозинофильной инфильтрации лечение малоэффективно. О действенности лечения обычно судят по улучшению клинической и рентгенологической картины, функции внешнего дыхания и ее стабилизации. Оценку эффективности лечения проводят не ранее чем через 3 месяца после его начала.

Описан способ определения эффективности терапии ИФА на основе анализа результатов повторного БАЛ, позволяющего оценить течение, прогноз и выраженность воспаления при терапии заболевания. Характерными находками в жидкости БАЛ при ИФА являются увеличение общего числа клеток, числа нейтрофилов и эозинофилов [16]. Однако данные признаки встречаются и при асбестозе, силикозах, лекарственно-обусловленных легочных фиброзах, что ограничивает диагностическую ценность БАЛ [9]. Недостатки способа — инвазивность, угроза осложнений и невозможность его проведения у тяжелых больных [6]. У пациентов с эозинофильной жидкостью лаважа, как правило, наблюдается негативная реакция на стероидную терапию. Лимфоцитоз лаважной жидкости может быть связан с хорошей реакцией на терапию стероидами. Однако следует отметить, что ранние наблюдения лимфоцитоза в жидкости БАЛ включали больных и с другими формами идиопатических интерстициальных пневмоний, а не только с ИФА.

Наиболее распространенным способом оценки эффективности терапии являются комплексная характеристика иммунологических показателей, общего состояния и динамика рентгенологических и функциональных вентиляционных проб, однако он обладает сравнительно невысокой точностью, связанной с субъективностью и затруднениями количественной оценки площади поражения легких.

В настоящее время в мире широко признана диагностическая ценность компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) в определении прогноза заболеваний, входящих в группу идиопатических интерстициальных пневмоний. Благодаря КТВР появилась возможность выделить изменения, свойственные вовлечению легочного интерстиция, и исключить другие альтернативные диагнозы (неспецифические пневмонии и опухоли) [26]. Некоторые авторы предлагают определять площадь в легких и величину комплекса *тромбин-антитромбин* в крови до и после месячной терапии. При уменьшении площади «матового стекла» более чем на 30% и показателей *тромбин-антитромбин* не менее чем в 1,8 раза констатируют эффективность терапии [3]. Симптом «матового стекла» отражает обратимый компонент легочного повреждения при ИФА — активность альвеолита. Таким образом,

воспалительную реакцию в интерстиции легких, КТВР-эквивалентом которой является «матовое стекло», следует считать точкой приложения кортикостероидной терапии. У больных с такой формой ИФА раннее введение «пульсовых» доз иммуносупрессивных препаратов позволяло добиться практически полного выздоровления с восстановлением показателей функциональных легочных проб.

Другим диагностически важным признаком считают распространенный интерстициальный фиброз и «сотовое легкое» как выражение конечной стадии его развития. При КТВР выявляются очаги грубого фиброза с образованием в легочной ткани овальных и щелевидных структур. КТВР также позволяет получить информацию о нарушениях легочной гемодинамики, включая легочную гипертензию. Таким образом, при ИФА КТВР сопоставим по значимости с биопсией легкого [26]. Некоторые эксперты считают нецелесообразным проведение биопсии, если при КТВР-исследовании обнаруживают картину «сотового легкого» или выраженный фиброз (более 25% площади доли легкого) [18], однако биопсия дает возможность подтвердить или исключить альтернативные диагнозы (саркоидоз, эозинофильную пневмонию, лимфому и другие), хотя и сопряжена с риском побочных явлений. Выбор размеров биоптатов и числа долей легких, подлежащих биопсии, должен выполняться при участии пульмонолога, рентгенолога, патоморфолога и хирурга. Необходимо сопоставлять ущерб, наносимый больному самим исследованием, и возможные последствия неточной диагностики и ошибок в лечении.

Лабораторные тесты при ИФА обычно не имеют абсолютной диагностической значимости. У 90% больных наблюдаются увеличение СОЭ, циркулирующие иммунные комплексы, у 30% — повышение общего уровня иммуноглобулинов. У 20 — 40% больных ИФА без сопутствующих диффузных заболеваний соединительной ткани имеют место повышенные титры ревматоидного фактора и антинуклеарных антител [2, 22]. В связи с этим об эффективности лечения ИФА судят в основном по динамике клинической и рентгенологической картины, улучшению функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких, площади «матового стекла» в легких и величине комплекса *тромбин-антитромбин* в крови до и после месячной терапии [33].

Антипролиферативное действие иммуносупрессоров и антиэкссудативное влияние кортикостероидов позволяли в значительной части случаев замедлить и даже приостановить в легких прогрессирование фибропластических изменений на фоне выраженного нарушения показателей иммунного статуса [21]. При этом улучшались функция внешнего дыхания и диффузионная способность легких: жизненная емкость легких возрастала в среднем на 25%, диффузионная способность — на 40%, повышалось насыщение крови кислородом при физической нагрузке [17]. В свою

очередь, цитостатики подавляли воспаление и останавливали фиброз; после месячной терапии, по данным КТВР, уменьшались площадь «матового стекла» и показатели *тромбин-антитромбин* [6, 17].

Предикторами плохого/недостаточного эффекта иммуносупрессивного лечения являлись сочетание ИФА с различной сопутствующей патологией: в 65% случаев — с иммунодефицитными состояниями, в 45% — с легочной патологией (пневмонией, эмфизема, легочные деструкции, опухоли), в 10% — с внелегочными нозологиями (сердечная недостаточность, перикардит, цирроз печени, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки).

Главным контраргументом назначения цитостатиков при ИФА служит высокий потенциал развития побочных эффектов, особенно при использовании циклофосфамида. Иммуносупрессивное действие этого цитотоксического алкилирующего препарата опосредуется через уменьшение числа лейкоцитов, особенно лимфоцитов. Он может вызывать геморрагический цистит, опухоли мочевого пузыря, стоматит, диарею, повышенную восприимчивость к инфекции [25].

По сравнению с циклофосфамидом азатиоприн имеет менее выраженный иммуносупрессивный эффект, однако обладает противовоспалительным действием: блокирует синтез простагландинов, препятствует проникновению нейтрофилов в очаг воспаления. Азатиоприн относится к пуриновым аналогам, его основным механизмом действия является блокада синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты. Он индуцирует лимфопению, снижает число Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров и подавляет синтез антител [25]. К основным его побочным эффектам относятся желудочно-кишечные нарушения (потеря аппетита, тошнота, рвота), токсический гепатит. Препарат тератогенен, может приводить к дефициту витамина В6 с последующим развитием гипохромной микроцитарной анемии, себорейного дерматита, хейлита, конъюнктивита, глоссита, изменений со стороны нервной системы (раздражительность, бессонница, депрессия) [23].

При назначении цитостатиков мониторинг больных должен включать общий анализ крови еженедельно в течение первого месяца, затем один раз каждые 2–4 недели. При цитостатической терапии требуется еженедельный контроль анализа мочи на гематурию. Невозможность обеспечения такого строгого мониторинга в амбулаторных условиях нередко не позволяет назначать больным ИФА препараты данного класса [17].

На основании анализа литературы за период с 1990 по 2010 г. были сделаны следующие выводы:

1. При значимых изменениях показателей иммунитета (уменьшение уровня противолечных антител, циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов А и G) и экссудативном воспалительном процессе в легких при ИФА бо-

лее целесообразно назначение кортикостероидов.

2. При прогрессировании фибропластических изменений в легких на фоне выраженного нарушения показателей клеточного иммунитета целесообразно ограничиваться низкими дозами кортикостероидов (0,25 мг/кг/сут) и делать выбор в пользу цитостатической терапии азатиоприном и циклофосфамидом.

3. Сочетание преимущественно антипролиферативного действия цитостатиков с антиэкссудативным влиянием кортикостероидов может позволить в значительной части случаев приостановить прогрессирование патологического процесса в легких при ИФА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н. и др. Гликозирванный муцин-антиген ZEG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких // Пульмонология. – 1998. – №2. – С. 22 – 27.
2. Захарова А.С., Сесь Т.П., Новикова Л.Н. и др. Иммунологические критерии активности хронического воспалительного процесса у больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом // Медлайн-экспресс. – 2006. – №2-3 (186). – С. 17 – 20.
3. Коган Е.А. Варианты и стадии течения идиопатического фиброзирующего альвеолита // Тер. арх. – 2000. – №5. – С. 71 – 75.
4. Коган Е.А., Деньгин В.В., Жак Г., Корнев Б.М. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности идиопатического фиброзирующего альвеолита и саркоидоза легких // Арх. патол. – 2000. – Т. 2. – №8. – С. 5 – 11.
5. Мухин Н.А., Коган Е.А., Корнев Б.М. и др. Актуальные проблемы интерстициальных болезней легких // Тер. арх. – 1995. – №5. – С. 68 – 71.
6. Попова Е.Н., Козловская Л.В., Фомин В.В., Корнев Б.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит и хронические идиопатические интерстициальные пневмонии: современные аспекты диагностики и лечения // Consil. Med. – 2005. – №4. – С. 306 – 310.
7. Чучалин А.Г. Идиопатический легочный фиброз // Тер. арх. – 2000. – №3. – С. 5 – 12.
8. Acharya P.S., Zisman D.A. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis // Clin. Pulmon. Med. – 2001. – Vol. 8(6). – P. 327 – 334.
9. Boomars K.A., Wagenaar S.S., Mulder P.G.H. et al. Relationship between cells obtained by bronchoalveolar lavage and survival in idiopathic pulmonary fibrosis // Thorax. – 1995. – Vol. 50. – P. 1087-1092.
10. British Thoracic Society recommendations. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal disease in adults // Thorax. – 1999. – Vol. 54 (Suppl. 1). – P. 1 – 30.
11. Colby T.V. Pathological approach to idiopathic interstitial pneumonias: useful points for clinicians // Breath. – 2004. – Vol. 1. – №1. – P. 43 – 49.
12. Cottin V., Capron F., Grenier P. et al. Idiopathic interstitial pneumonias. International multi-disciplinary consensus classification by the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Clinico-pathological entities and diagnosis // Rev. Mai. Respir. (France). – 2004. – Vol. 21. – №2. PU. – P. 299 – 318.
13. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 967 – 972.

14. Demedts M., Wells A.U., Anto J.M. et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 18 (Suppl. 32). – P. 2 – 16.
15. 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 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 220 – 225.
16. 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 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 153 (2). – P. 736 – 741.
17. Du Bois, Wells. Interstitial lung diseases // Chest. – 2001. – Vol. 90. – P. 113 – 119.
18. Flaherty K.R., Toews G.B., Travis W.D. et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 275 – 283.
19. Geiser T. Idiopathic Pulmonary Fibrosis A Disorder of Alveolar Wound Repair? // Swiss Med. Wkly. – 2003. – Vol. 133. – P. 405 – 411.
20. Hubbard R., Johnston I., Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study // Chest. – 1998. – Vol. 113. – P. 396 – 400.
21. International Consensus Statement prepared by an Assembly on Clinical Problems. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and European Respiratory Society // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 64 – 664.
22. Johnston D.A., Prescott R.J., Chalmers J.C., Rudd R.M. Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management // Thorax. – 1997. – Vol. 52. – P. 38 – 44.
23. Katzenstein A.L., Myers J.L. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 157. – P. 1301–1315.
24. Lynch J.P. et al. Usual Interstitial Pneumonia // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 22. – Vol. 4. – P. 461 – 467.
25. Lynch J.P., McCune W.J. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders // Am. J. Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 155. – P. 395 – 420.
26. Pietra G.G., Capron F., Stewart S. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 19. – P. 25 – 32.
27. Raghu G. Lung disease: a diagnostic approach // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 1172 – 1178.
28. Richeldi L., Davies H.R., Ferrara G., Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis // Cochr. Rev. – 2003. – P. 4.
29. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. – 2004. – P. 359 – 459.
30. 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. – Vol. 149. – P. 444 – 449.
31. 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. – Vol. 114. – P. 507 – 512.
32. Selman M., Pardo A. The epithelial/fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. (United States). – 2003. – Vol. 29. – Suppl. 3. – P. S93.
33. Turner-Warwick M. Interstitial lung diseases // Chest. – 2001. – Vol. 100. – P. 232 – 233.