

ГЛАВА 1. ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ПНЕВМОНИИ

С.Н. Авдеев

CHAPTER 1. IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS

Sergey N. Avdeev

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) представляют собой гетерогенную группу интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) с различными клиническими и морфологическими особенностями [1] (рис. 1). Их можно рассматривать как воспалительные / фибротические заболевания дистальных отделов дыхательных путей и легочного интерстиция. Внелегочного вовлечения в процесс

воспаления / фиброза обычно не происходит. Причины и патогенетические механизмы, ответственные за ИИП, по-прежнему нуждаются в уточнении. Первая стадия патологического процесса при ИИП заключается в повреждении эпителиальных и альвеолярных клеток и/или рекрутировании воспалительных клеток в легочный интерстиций, что приводит к последующей аномальной реакции «заживления

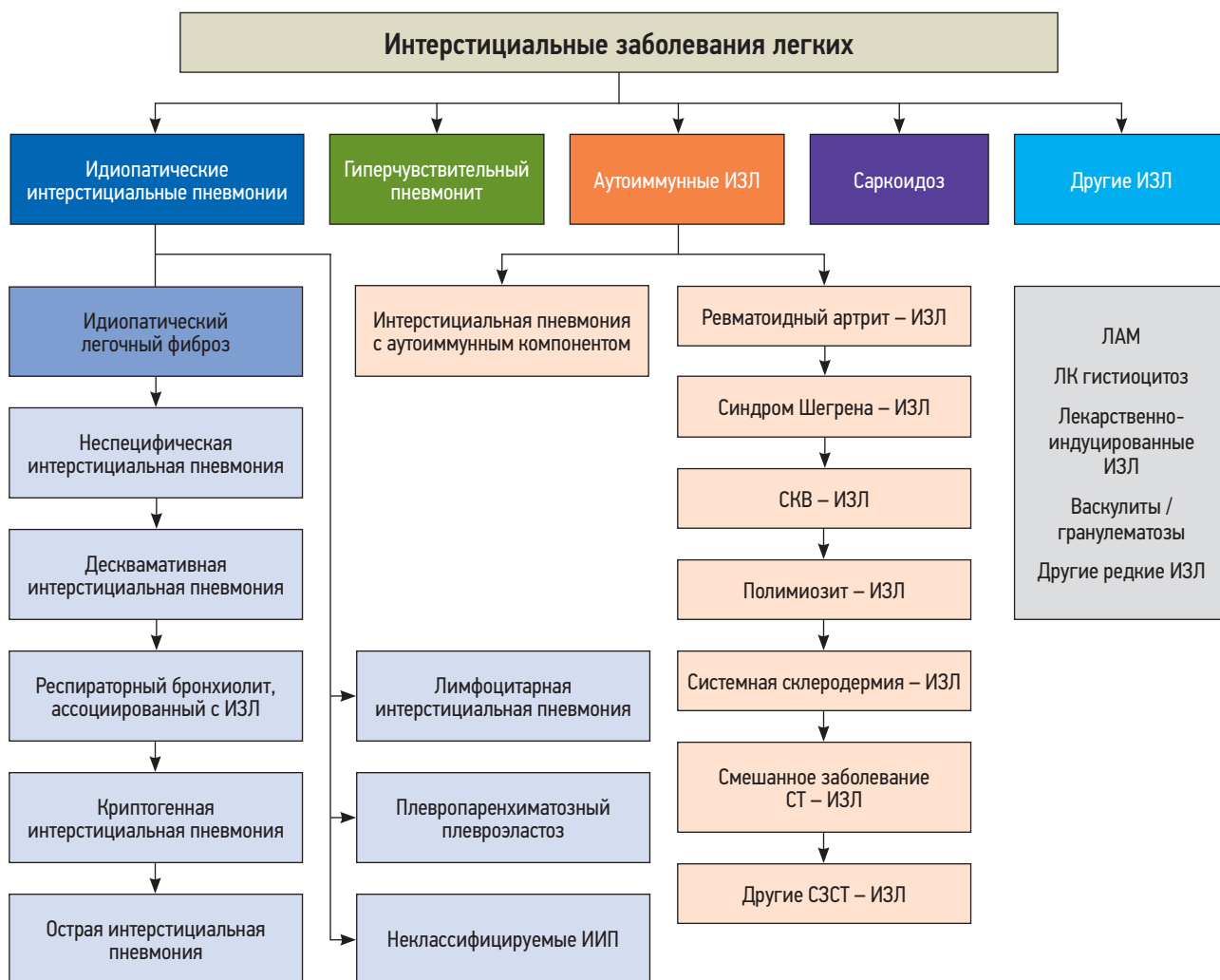


Рис. 1. Классификация интерстициальных заболеваний легких (по Travis W.D. et al., 2013 [1])

Примечание: СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; СКВ – системная красная волчанка; ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз; ЛК – лангергансочелочный.

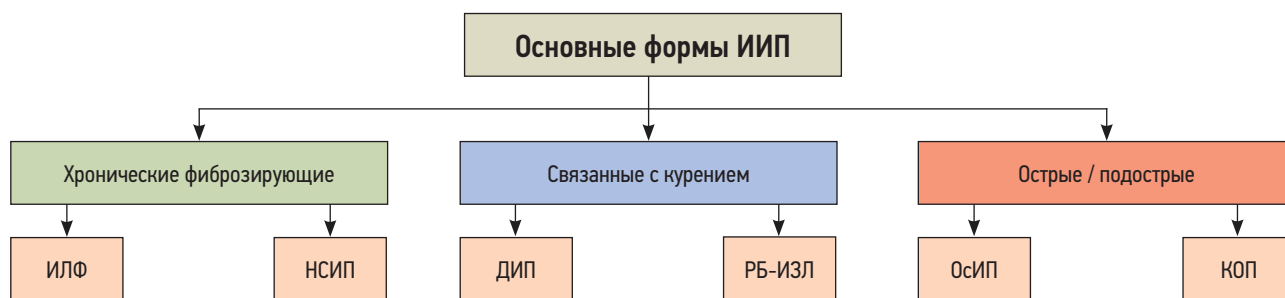


Рис. 2. Группы идиопатических интерстициальных пневмоний (по Travis W.D. et al., 2013 [1])

Примечание: ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония; РБ-ИЗЛ – респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких; ОСИП – острая интерстициальная пневмония; КОП – криптогенная организуемая пневмония.

раневой поверхности», в частности, за счет фибробластов. В настоящее время нарушение регуляции фибробластов и избыточное отложение внеклеточного матрикса считаются ключевыми моментами патогенеза ИИП.

Последняя классификация ИИП Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*), опубликованная в 2013 г., включает различные ИЗЛ, разделенные на основные, редкие и не поддающиеся классификации [1] (таблица). Также в руководстве ATS/ERS (2013), посвященном ИИП, предлагается разделение основных форм ИИП на 3 группы: 1) хронические фибротические (идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония); 2) связанные с курением (идиопатическая десквамативная интерстициальная пневмония, респираторный бронхиолит-интерстициальное заболевание легких); 3) острые / подострые (острая интерстициальная пневмония, криптогенная организуемая пневмония) (рис. 2) [1]. В данной главе обсуждаются наиболее важные клинические аспекты ИИП, в т. ч. терапевтические возможности. (ИЛФ рассматривается в отдельной главе.)

Таблица. Классификация идиопатических интерстициальных пневмоний (по Travis W.D. et al., 2013 [1])

Основные ИИП
Идиопатический легочный фиброз
Идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония
Респираторный бронхиолит – интерстициальное заболевание легких
Идиопатическая десквамативная интерстициальная пневмония
Криптогенная организуемая пневмония
Острая интерстициальная пневмония
Редкие ИИП
Идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония
Идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз
Неклассифицируемая ИИП

Примечание: ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии.

Эпидемиология

Заболеваемость ИИП оценивается в 7–11 на 100 тыс. населения, а распространенность колеблется в пределах 2–29 на 100 тыс. Обычно ИИП поражают взрослых с пиком после достижения 60 лет, заболеваемость выше у мужчин и у курильщиков [2]. Существуют семейные варианты легочных фиброзов, составляющих до 2–20% случаев. При компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и исследовании легочных биоптатов эти формы неотличимы от несемейных, за исключением того, что пациенты, как правило, моложе.

Неспецифическая интерстициальная пневмония

Определение и исторические перспективы

В 1994 г. *A.L. Katzenstein* и *R.F. Fiorelli* предложили термин «неспецифическая интерстициальная пневмония» (НСИП) для описания гистологической картины, которая демонстрирует единообразное во времени появление интерстициального воспаления и фиброза [3]. Это определение было уточнено в 2000 г., когда *A.L. Katzenstein* официально обозначила НСИП как отдельную категорию внутри группы ИИП [4]. В 2008 г. вышло руководство ATS, в котором клиницистам рекомендовали рассматривать идиопатическую неспецифическую интерстициальную пневмонию (иНСИП) как отдельную, а не временную клиническую единицу [5]. В официальной классификации ИИП 2013 г. иНСИП была включена в основные формы ИИП как хроническое фиброзирующее ИЗЛ [1]. Гистопатологический паттерн НСИП также может наблюдаться в связи с другими клиническими состояниями, такими как системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) и гиперчувствительный пневмонит.

Основные ассоциации

Неидиопатическая НСИП связана с рядом основных причин [6]. НСИП представляет собой наиболее распространенную форму ИЗЛ, осложняющую СЗСТ, и часто является морфологической формой поражения легких, наблюдаемого у пациентов полимиозитом и дерматомиозитом [7], синдромом

Шегрена [8], системной склеродермией (ССД) и интерстициальной пневмонией с аутоиммунным компонентом (ИПАК) [9]. НСИП наблюдается при ревматоидном артрите (РА), хотя и гораздо реже, чем обычная интерстициальная пневмония (ОИП) [10]. НСИП также встречается при гиперчувствительном пневмоните [11], лекарственно-индуцированных пневмопатиях [3] и некоторых формах семейных ИЗЛ [12]. В некоторых случаях после диагностики идиопатической НСИП позже может развиваться явное СЗСТ, что указывает на то, что НСИП может быть скрытой формой СЗСТ [13].

Клиническая картина

Идиопатическая НСИП чаще всего поражает некурящих людей среднего возраста (от 40 до 60 лет), преимущественно женщин [14]. Это редкое заболевание; в 1 ретроспективной серии сообщалось о распространенности 1–9 : 100 тыс. населения, в то время как по результатам проведенного в Дании когортного исследования заболеваемость НСИП оценивалась в 3 : 1 млн населения в год [15]. Как и большинство других ИИП, НСИП имеет тенденцию проявляться подострым началом с одышкой и кашлем.

Обследование легких часто, но не всегда выявляет 2-стороннюю крепитацию. «Внелегочные» исследования могут служить ключом к пониманию лежащего в основе СЗСТ. Например, наличие гелиотропной сыпи и/или отека / шелушения пальцев («руки механика») предполагает лежащий в основе поражения легких дерматомиозит. Наличие телеангиэктазий, кальциноза и склеродактилии предполагает диагноз ССД. Наличие суставных выпотов и радиальное отклонение пястно-фаланговых суставов предполагает основной диагноз РА. Первопричины или сопутствующие состояния могут быть изначально неочевидными. Должен быть получен полный анамнез пациента о воздействии профессиональных факторов, факторов окружающей среды и лекарственных препаратов. Кроме того, поскольку НСИП часто ассоциируется с СЗСТ, необходимо собрать исчерпывающий ревматологический анамнез, включая наличие артралгий, миопатических симптомов и сыпи (обычно встречаются при антисинтетазном синдроме), поражение глазных и/или слюнных желез и сухость (связаны с синдромом Шегрена), а также феномен Рейно и трудности с глотанием (характерны для ССД).

Лабораторные тесты

Хотя в большинстве руководств предлагается проводить серологическое тестирование при диагностике НСИП, стандартизированных практических рекомендаций в этой области не существует. В документе 2011 г., выпущенном ATS, ERS, Японским респираторным обществом (*Japanese Respiratory Society – JRS*) и Латиноамериканской торакальной ассоциацией (*Latin American Thoracic Association – ALAT*), рекомендовано определение у всех пациентов

антиядерных антител (ANA), антициклического цитруллинированного пептида и ревматоидного фактора, а также более специфических экстрагируемых антител к ядерному антигену и проведение тестов на антитела к миозиту – в зависимости от клинического сценария. Небольшое ретроспективное исследование продемонстрировало потенциальную полезность расширенной панели аутоантител у 6 из 17 пациентов, реклассифицированных как ИЗЛ, ассоциированных с миозитом, или ИПАК после лабораторного тестирования [16]. Следует рассмотреть возможность повторного серологического тестирования, поскольку возможна сероконверсия [17]. Гиперчувствительный пневмонит также может проявляться в виде НСИП. В практических рекомендациях по гиперчувствительному пневмониту ATS/JRS/ALAT от 2020 г. предлагается тестирование сывороточного иммуноглобулина (Ig) G на наличие возможных антигенов [18]. Тем не менее чувствительность и специфичность таких тестов сильно варьируются и не заменяют исчерпывающего анамнеза воздействий.

Функция легких

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) демонстрирует рестриктивный дефект вентиляции легких, характеризующийся сохранением соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю с к форсированной жизненной емкости легких (ОФV₁/ФЖЕЛ) и сниженными ФЖЕЛ, общей емкостью легких (ОЕЛ) и диффузионной способностью легких по монооксиду углерода (DL_{CO}). Наличие обструктивной физиологии должно вызвать подозрение на альтернативный диагноз, например, такой как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Имидж-диагностика

Внешний вид НСИП на изображениях легких может варьировать в зависимости от того, присутствует ли клеточная, фиброзная или смешанная форма НСИП. Рентгенограмма грудной клетки может быть нормальной у пациентов с ранним заболеванием или показывать неспецифические интерстициальные изменения и затемнения по типу «матового стекла», в основном в нижних долях. КТ грудной клетки демонстрирует преимущественно периферическое распространение заболевания, обычно в нижних долях, но при НСИП также могут вовлекаться верхние доли без явного апикобазального градиента [19]. Заболевание по распространению также может быть пятнистым или перибронховаскулярным [20]. Часто наблюдается субплевральное «сохранение» легочной паренхимы. Наиболее распространенные КТ-признаки – затемнения по типу «матового стекла» и ретикулярные изменения с тракционными бронхоэктазами или без них (рис. 3). Сотовые изменения иногда наблюдаются при фиброзной НСИП, но не являются доминирующим признаком [19]. В то время как наличие классических результатов КТВР может

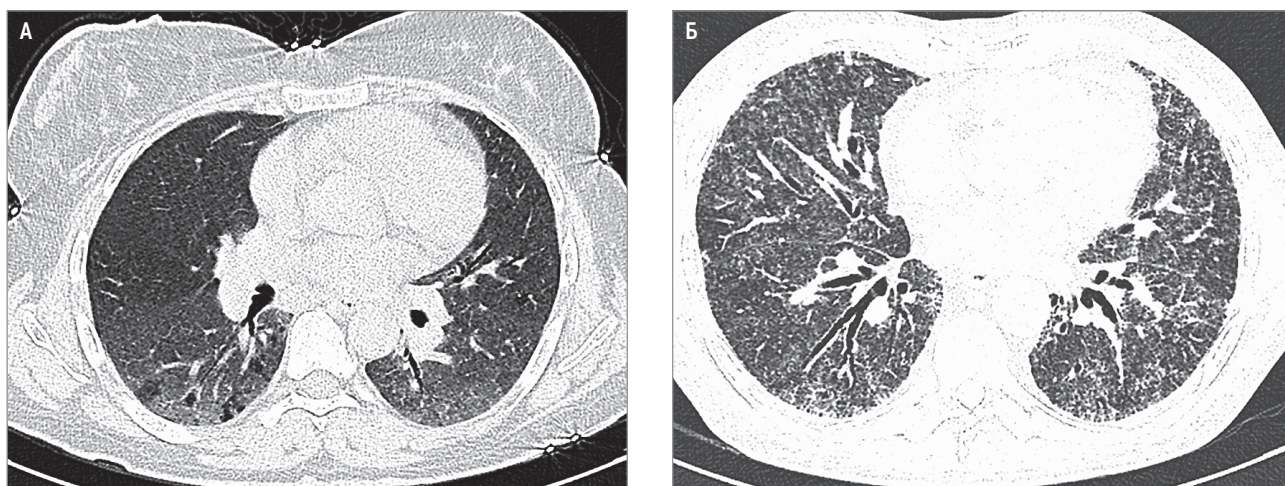


Рис. 3. Неспецифическая интерстициальная пневмония при компьютерной томографии высокого разрешения: А – клеточный вариант, преобладание паттерна «матового стекла»; Б – фиброзный вариант, утолщение междольковых и межальвеолярных перегородок, тракционные бронхоэктазы

привести к окончательному диагнозу ИЛФ в соответствующем клиническом контексте, КТВР менее точна для постановки диагноза НСИП, и часто требуется хирургическая биопсия легкого [21]. НСИП может накладываться на другие паттерны ИЗЛ, такие как паттерн организуемой пневмонии [22].

Морфология

Когда для диагностики НСИП требуется биопсия легких, видеоторакоскопическая хирургия (VATS) является процедурой выбора, поскольку этот подход позволяет получить достаточное количество ткани легких для точной морфологической диагностики. Бронхоскопическая оценка имеет ограниченную ценность. Сообщалось о лимфоцитозе при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), но он присутствует не всегда [23]. Трансбронхиальная биопсия и даже трансбронхиальная криобиопсия легкого, как правило, дающая более крупные образцы ткани, не позволяет надежно установить диагноз НСИП, по сравнению с хирургической биопсией легкого [24].

Первоначальное описание НСИП разделяет его единообразное во времени проявление фиброза и воспаления на 3 группы: 1) те, в которых преобладает активное воспаление («клеточная» НСИП; рис. 4); 2) те, в которых преобладает фиброз («фиброзная» НСИП; рис. 4); 3) те, которые демонстрируют сочетание воспаления и фиброза («смешанная» НСИП) [1]. Морфологическая картина НСИП обычно включает наличие лимфоцитов и плазматических клеток в альвеолярных перегородках, а также в перибронхиолярном интерстиции. Также могут быть обнаружены гистопатологические «перекресты». До 79% случаев могут демонстрировать организуемую пневмонию (ОП), хотя признаки ОП, как правило, не преобладают; обнаружение выраженного паттерна ОП предполагает наличие СЗСТ-ассоциированного ИЗЛ [25]. Дополнительный гистопатологический признак гиперчувствительного пневмонита – наличие свободно сформированных гранулем – должен побудить к исследованию на причинные антигены. Фибробластические очаги, присутствующие обычной интерстициальной пневмонии (ОИП),

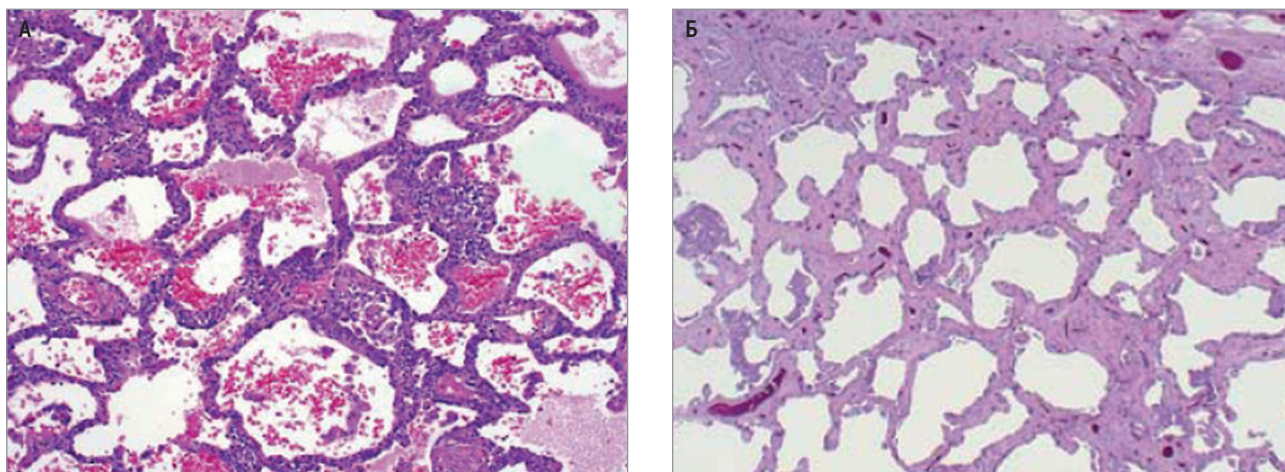


Рис. 4. Гистологическая картина неспецифической интерстициальной пневмонии: А – клеточный вариант, инфильтрация альвеол лимфоцитами и плазматическими клетками; Б – фиброзный вариант, фиброз межальвеолярных перегородок

не характерны для пациентов с НСИП; тем не менее у небольшой части пациентов могут наблюдаться гистопатологические признаки ОИП и НСИП в различных образцах биопсии, что коррелирует с ухудшением прогноза [26].

Клиническое течение и исходы

Ранние сообщения предполагали благоприятный прогноз НСИП по сравнению с ОИП. В отчете ATS описана 5- и 10-летняя выживаемость 80 и 73% соответственно при иНСИП [27], в то время как лучшие результаты выживаемости могут быть связаны с СЗСТ-ассоциированной НСИП [28]. Клеточная НСИП ассоциирована с более благоприятной выживаемостью по сравнению с фиброзными формами [29]. Точно так же рентгенологические изменения, которые, как ожидается, будут сопровождать фиброзный НСИП, такие как «сотовое легкое», были связаны со снижением выживаемости, а также с прогрессирующей одышкой и десатурацией во время 6-минутного шагового теста [27]. Серийное исследование функции легких, особенно контроль снижения ФЖЕЛ и DL_{CO} , в конечном итоге может служить лучшим предиктором выживаемости.

Лечение

Решение о проведении противовоспалительной / иммуносупрессивной терапии следует рассматривать с учетом соотношения риска и пользы. Лечение пациента с НСИП на фоне СЗСТ этими препаратами лучше всего проводить в сотрудничестве с ревматологом. Данные о применении иммуносупрессивной терапии при НСИП преимущественно изучались в популяциях с сопутствующей СЗСТ. Необходимо проведение довольно частых осмотров пациентов (до 4 раз в год), чтобы своевременно распознавать серьезные и потенциально неблагоприятные побочные эффекты. Клиницисты должны рекомендовать пациентам своевременно проводить вакцинацию во время иммуносупрессивной терапии. Хотя риск пневмоцистной пневмонии кажется низким, смертность может быть довольно высокой, причем самый высокий риск наблюдается у пациентов, принимающих высокие дозы стероидов в сочетании с другими иммунодепрессантами. Рекомендуется профилактика с применением триметопримом + сульфаметоксазолом, имеющая высокую эффективность в предотвращении заболевания [30].

Глюкокортикостероиды

Несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований (РКИ) в этой области, эксперты рекомендуют пробную терапию глюкокортикостероидами (ГКС) у пациентов с НСИП. Обычно назначают преднизолон *per os* в дозе 1 мг/кг идеальной массы тела в течение 2–3 мес., затем оценивают объективный ответ с помощью ФВД и КТВР [20]. При быстро прогрессирующем заболевании может потребоваться пульсовое внутривенное введение стероидов

в дозах от 750 до 1000 мг в день в течение 3 дней с последующим снижением дозы. Более хороший ответ наблюдается у пациентов с клеточными формами НСИП [31]. Монотерапии ГКС может быть недостаточно для контроля заболевания, а побочные эффекты стероидной терапии хорошо известны и включают диабет, остеопороз, катаракту, гипертензию, увеличение веса, оппортунистические инфекции и др. [32]. Следовательно, следует предпринять все возможные попытки добавить стероидосберегающее средство, чтобы полностью отказаться от ГКС или, по крайней мере, перейти на минимально возможную дозу. Тестирование минеральной плотности костной ткани следует проводить для расчета оценки риска переломов у пациентов, которые продолжают терапию ГКС. Помимо обеспечения адекватного приема витамина D и кальция, фармакологическая терапия, чаще всего бисфосфонатами, может быть показана пациентам с установленным остеопорозом и должна рассматриваться у пациентов с остеопенией.

Антифибротическая терапия

На моделях животных применение пирфенидона (5-метил-1-фенил-2[1H]-пиридола) ослабляет легочный фиброз. Снижается синтез коллагена (I и III типа) и фактора некроза опухоли (TNF)- α , а также ингибируется синтез коллагена, стимулируемого трансформирующим фактором роста (TGF)- β . Кроме того, пирфенидон ослабляет синтез внеклеточного матрикса и блокирует митогенный эффект профибротических цитокинов. В многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании пирфенидона у пациентов с прогрессирующими фиброзными ИЗЛ (включая НСИП) не была достигнута предварительно определенная первичная конечная точка среднего прогнозируемого изменения ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем (по данным домашней спирометрии). Однако было продемонстрировано замедление течения заболевания по вторичным конечным точкам, включая снижение ФЖЕЛ и DL_{CO} при тестировании легочной функции в клиническом центре [33].

Было показано, что рецепторы тирозинкиназы участвуют в фиброзе легких. Иматиниб, ингибитор тирозинкиназы, в настоящее время не рекомендуется в руководствах из-за выраженных сопутствующих побочных эффектов и неэффективности в контексте выживаемости и прогрессирования ИЛФ, показанного в рандомизированном контролируемом исследовании. Нинтеданиб является мощным внутриклеточным ингибитором тирозинкиназ; его мишенями являются рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGF)- α и - β , рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1–3 и рецепторы фактора роста фибробластов 1–3. В 2 недавних многоцентровых исследованиях была подтверждена эффективность нинтеданиба при не-ИЛФ фибротических ИЗЛ. В исследовании INBUILD [34] во всех подгруппах пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом наблюдалось замедление снижения

ФЖЕЛ [35]. Исследование SENSICIS [36] показало роль нинтеданиба у пациентов ИЗЛ на фоне ССД, продемонстрировав замедление снижения ФЖЕЛ через 52 нед. В свете этих недавних испытаний нинтеданиб был одобрен для применения при фибротических ИЗЛ, не связанных с ИЛФ.

Десквамативная интерстициальная пневмония и респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких

Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) и респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (РБ-ИЗЛ), являются частью спектра расстройств, поражающих курильщиков. Важные клинические и патологоанатомические особенности этих 2 форм ИИП описаны ниже.

Определение и исторические перспективы

Хотя клинически они рассматриваются как 2 разные формы ИИП, РБ-ИЗЛ и ДИП могут быть представлены как крайние точки непрерывного спектра заболеваний, в первую очередь поражающих курильщиков [37, 38]. Диагностическое различие сохраняется из-за данных, указывающих на то, что РБ-ИЗЛ и ДИП имеют различия в течении и прогнозе. Патологическим признаком обоих заболеваний является накопление золотисто-коричневого пигмента в цитоплазме макрофагов [37, 38]. Патология РБ-ИЗЛ, по-видимому, отражает ингаляционное воздействие, поскольку основные изменения сосредоточены вокруг бронхола с перибронхолярным воспалением и фиброзом. Напротив, ДИП поражает дыхательные пути, распространяется на альвеолярное пространство и может даже включать интерстициальный фиброз от легкой до умеренной степени. Поскольку реакции РБ-ИЗЛ и ДИП часто являются случайными находками в легочной ткани курильщиков, формальный клинический диагноз РБ-ИЗЛ или ДИП зависит от наличия симптоматических, рентгенологических и функциональных нарушений. На РБ-ИЗЛ и ДИП в совокупности приходится от 15 до 20% случаев ИИП [37, 38].

Клиническая картина

Пациенты с диагнозом РБ-ИЗЛ и ДИП, как правило, — мужчины 40–60 лет со средним анамнезом курения ~ 30 пачек в год [37]. Больные предъявляют жалобы на прогрессирующую одышку и непродуктивный кашель. Результаты физикального обследования бывают нормальными, но могут выявляться крепитация на вдохе и «барабанные палочки», как и при других формах ИЗЛ. Внелегочные проявления обычно отсутствуют.

Основные ассоциации

Воздействие табачного дыма является причиной большинства случаев РБ-ИЗЛ и ДИП, несмо-

тря на их классификацию как ИИП. Фактически до 90% случаев РБ-ИЗЛ и ДИП связаны с курением [38]. Однако в 1 одном исследовании только 60% пациентов с ДИП, по сравнению с 93% больных РБ-ИЗЛ, имели предшествующий анамнез курения [39]. В связи с этим важно, что сообщалось о ряде дополнительных воздействий, связанных с ДИП, таких как курение марихуаны, дизельные пары, бериллий, медь, порошок для огнетушителя, асбест и некоторые химические вещества, используемые для обработки текстиля [40–42]. ДИП также был описан как осложнение СЗСТ, включая РА и ССД [41], и возникал в связи с такими инфекциями, как гепатит С, цитомегаловирус и аспергиллез [43, 44]. Сообщалось также о РБ-ИЗЛ, подтвержденном хирургической биопсией легкого; причиной заболевания явилось употребление никотина через электронную систему доставки [45]. В нескольких исследованиях детей с ДИП выявлены генетические аномалии функции сурфактанта, такие как мутации в генах *SPB*, *SPC* и *ABCA3* [46, 47]. Применимость этих исследований к ИИП у взрослых остается неопределенной. Трудности в определении вклада других возможных воздействий могут возникать из-за того, что при оценке лиц с курением в анамнезе врачи игнорируют возможный вклад альтернативной этиологии.

ДИП часто рентгенологически неотличима от НСИП [48, 49]. Поскольку многим пациентам с такими состояниями, как СЗСТ, не проводят биопсию легкого, специфическая патология, лежащая в основе ассоциированного ИИП, может оставаться неподтвержденной. ДИП может сосуществовать с иными морфологическими формами ИИП, включая НСИП, или другими связанными с курением заболеваниями легких, такими как эмфизема или лангерганскоклеточный гистиоцитоз [50].

Функция легких

Пациенты с РБ-ИЗЛ часто имеют рестриктивную функцию с сопутствующим снижением DL_{CO} . Однако, учитывая бронхиолоцентрический характер патологии, может наблюдаться и смешанная картина с элементами обструкции. Пациенты с ДИП обычно демонстрируют рестриктивные вентиляционные дефекты наряду со снижением DL_{CO} . Гипоксемия может наблюдаться у более тяжелых пациентов. Иногда нарушения спирометрии и объема легких кажутся менее серьезными по сравнению с клиническим состоянием пациента. Это явление может быть связано со смешанными или обструктивными паттернами, вызванными РБ-ИЗЛ.

Имидж-диагностика

На обычной рентгенограмме грудной клетки признаки РБ-ИЗЛ обычно малозаметны. Результаты КТВР включают диффузные, центрилобулярные узелки низкой плотности с преобладанием в верхних долях и очаговые уплотнения по типу «матового стекла» [51] (рис. 5). Также могут присутствовать

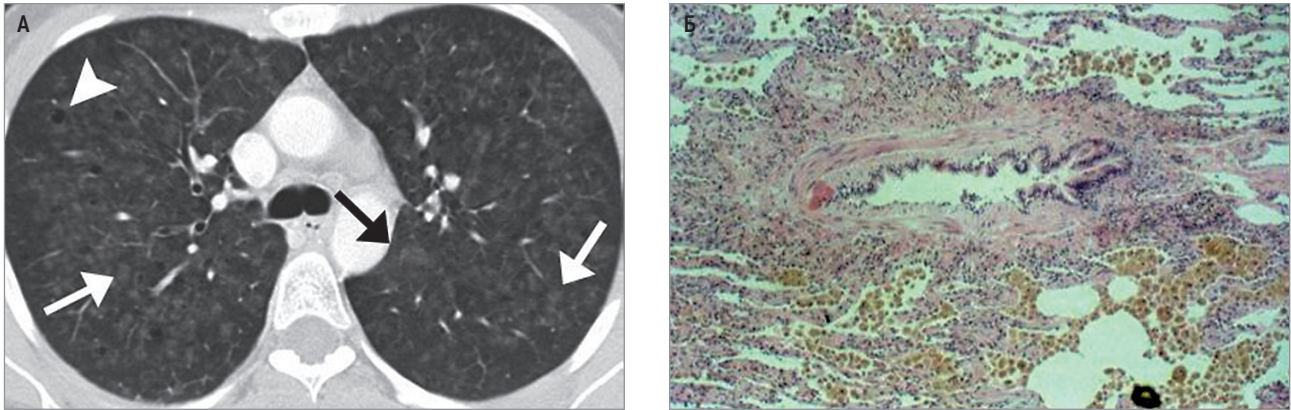


Рис. 5. Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких: А – компьютерная томография высокого разрешения, центролобулярные узелки (белые стрелки), изменения по типу «матового стекла» (черная стрелка), центриацинарная эмфизема (знак курсора); Б – гистологическая картина, перибронхиолярное скопление пигментированных макрофагов в биоптате легочной ткани

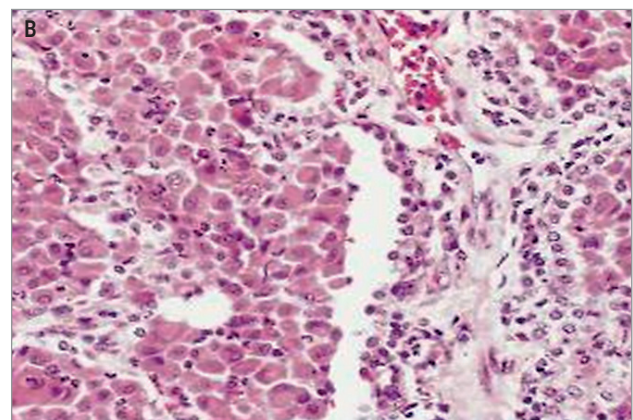
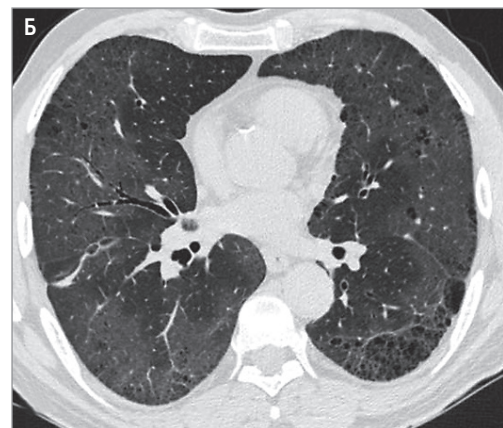
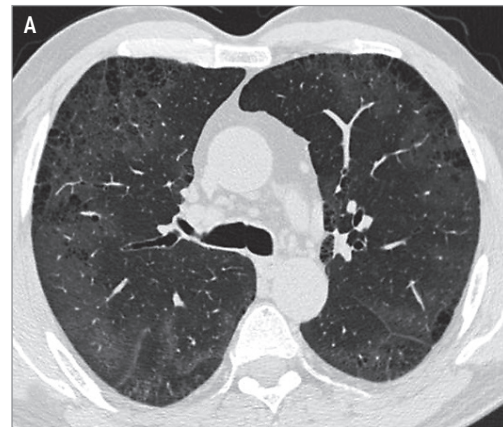
дополнительные симптомы, связанные с курением сигарет: утолщение бронхиальных стенок из-за хронического бронхита, буллы, эмфизема. Рентгенологические признаки респираторного бронхиолита с фиброзом (РБФ) не следует путать со РБ-ИЗЛ. РБФ представляет собой локализованную область интерстициального фиброза, обычно характеризующуюся ограниченной областью субплевральных очагов эмфиземы и ретикулярными изменениями в верхних и средних отделах [37]. Основным альтернативным диагнозом у пациента с центролобулярными узелками по типу «матового стекла» на КТВР является гиперчувствительный пневмонит.

Как и при РБ-ИЗЛ, изменения на рентгенограмме грудной клетки при ДИП обычно довольно скромные, хотя иногда могут присутствовать нечеткие, неспецифические затемнения по типу «матового стекла». Изменения по типу «матового стекла», расположенные по периферии (рис. 6), являются наиболее частой находкой при КТВР, но они могут быть и диффузными [52]. Другими находками при КТВР являются ретикулярные изменения и небольшие кисты (которые могут указывать на компонент фиброза) [52]. Могут визуализироваться более обширные фиброзные изменения, такие как тракционные бронхоэктазы и «сотовое легкое» (встречаются редко). Также могут наблюдаться утолщение стенок бронхов и эмфизема [44]. Когда при этом заболевании определяются периферические изменения по типу «матового стекла», дифференциальный диагноз включает НСИП, ОП и хроническую эозинофильную пневмонию.

Морфологическая картина

Диагностика РБ-ИЗЛ и ДИП зависит от комплексной клинической оценки, объединяющей

Рис. 6. Идиопатическая десквамативная интерстициальная пневмония: А, Б – компьютерная томография высокого разрешения, 2-сторонние изменения по типу «матового стекла», тракционные бронхоэктазы, центриацинарная эмфизема, единичные кисты; В – гистологическая картина, значительное количество макрофагов в просвете альвеол, инфильтрация альвеолярных перегородок мононуклеарными клетками



анамнез, физикальное обследование, оценку ФВД и КТВР. РБ-ИЗЛ и ДИП следует отличать от респираторного бронхоолита (РБ) и респираторного бронхоолита с фиброзом (РБФ). Респираторный бронхоолит, также называемый бронхоолитом курильщика, был впервые описан *Niewoher* в 1974 г. и характеризуется воспалительной реакцией мелких дыхательных путей, связанной с увеличением количества пигментированных макрофагов в ответ на табачный дым. Респираторный бронхоолит с фиброзом (РБФ), также называемый в литературе расширением воздухоносных пространств (англ. *airspace enlargement*) с фиброзом или интерстициальным фиброзом, связанным с курением, представляет собой локализованный интерстициальный фиброз. Морфологически поражение характеризуется ограниченными участками гиалинового малоклеточного интерстициального фиброза и эмфиземы, исходящими из респираторной бронхиолы и достигающими плевры [20]. В отличие от вышеперечисленных состояний, РБ-ИЗЛ и ДИП являются клинически значимыми формами ИЗЛ.

Поскольку морфологические признаки РБ-ИЗЛ и ДИП могут присутствовать в легочной ткани у бессимптомных курильщиков, сама по себе морфология не является достаточной для клинического диагноза. Бронхоскопия может играть роль в исключении других процессов, напоминающих РБ-ИЗЛ и ДИП. В жидкости БАЛ обнаруживаются характерные пигментированные макрофаги. Предполагается, что при соответствующих клинических условиях и профиле БАЛ трансбронхиальная биопсия, показывающая РБ, может быть достаточной для подтверждения диагноза РБ-ИЗЛ. Роль трансбронхиальной криобиопсии легкого, дающей образцы большего размера, чем традиционная трансбронхиальная биопсия, в дальнейшем, вероятно, будет возрастать [53].

Тем не менее в случае как РБ-ИЗЛ, так и ДИП хирургическая биопсия легкого может быть необходима для формального подтверждения диагноза, а также для исключения альтернативных причин. Патологическим признаком РБ-ИЗЛ и ДИП является накопление пигментированных макрофагов, обычно называемых макрофагами курильщика. Эти макрофаги содержат железо и демонстрируют эозинофильную цитоплазму с мелкозернистым желтовато-коричневым пигментом, который, вероятно, содержит компоненты табачного дыма. У заядлых курильщиков пигментация может стать более грубой, что затрудняет отличить отложение гемосидерина, наблюдаемое при хроническом альвеолярном кровотечении [54]. Легочная ткань при РБ-ИЗЛ может демонстрировать хронический воспалительный клеточный инфильтрат, а также перибронхиолярный фиброзный паттерн, более выраженный, чем при неосложненном РБ (рис. 5).

Впервые описанная *A.A. Liebow* в 1965 г. [55], ДИП была выделена как диагностическая единица

в 1978 г. в исследовании, проведенном *S.B. Carington* [56]. Сравнение ДИП и РБ-ИЗЛ показывает, что при ДИП макрофаги более диффузно распространяются на дольку, в отличие от более ограниченного перибронхиолярного вовлечения, обнаруживаемого при РБ-ИЗЛ, и что интерстициальный фиброз, гигантские клетки и эозинофилы чаще обнаруживаются при ДИП (рис. 6). Клинический диагноз ДИП и РБ-ИЗЛ требует общей оценки, в т. ч. патологических и рентгенологических данных, функциональных нарушений и исключения других сходных заболеваний.

Клиническое течение и исходы

Пациенты с РБ-ИЗЛ или ДИП обычно имеют меньше фиброза. Прогноз благоприятнее, чем при ИЛФ, – возможно, отчасти потому, что отказ от курения и терапия ГКС часто являются эффективными методами лечения при РБ-ИЗЛ и ДИП [57]. Прогрессирование заболевания редко встречается при РБ-ИЗЛ и чаще наблюдается у пациентов с ДИП. Например, 1 исследование показало, что у 33% пациентов с ДИП по сравнению с 64% пациентов с РБ-ИЗЛ наблюдалось объективное рентгенологическое или физиологическое улучшение [37].

Лечение

Отказ от курения

Краеугольным камнем терапии РБ-ИЗЛ и ДИП является отказ от курения. У пациентов с симптомами и нарушениями ФВД от легкой до умеренной степени целесообразен период наблюдения после прекращения курения. Состояние многих пациентов после прекращения курения стабилизируется и улучшается. Сопутствующая терапия ГКС часто затрудняет интерпретацию эффективности исключительно отказа от курения [39], а более ранние исследования не смогли всесторонне охарактеризовать эффект отказа от употребления табака. Дополнительные искажающие факторы, усложняющие оценку улучшения, включают наличие других связанных с курением патологий легких, таких как эмфизема, вклад которой в нарушение, как правило, не поддается никакому вмешательству.

Глюкокортикостероиды и иммуносупрессанты

При выраженных симптомах может быть эффективно лечение системными ГКС. Обычно назначают 6–9-месячный курс преднизолона начиная с дозы 40–60 мг в сутки в течение 6 нед. Роль альтернативных иммуносупрессантов, используемых при других ИЗЛ, менее определена при РБ-ИЗЛ и ДИП [58]. Сообщалось, что терапия макролидами является эффективным стероидосберегающим методом лечения ДИП [59]. Трансплантация легких может быть необходима пациентам с тяжелым прогрессирующим заболеванием. Сообщалось также о рецидиве ДИП после трансплантации [20].

Криптогенная организуемая пневмония

Определение и исторические перспективы

Криптогенная организуемая пневмония (КОП) была впервые описана *A.G. Davison* [60] и *G.R. Epler* [61] в начале 1980-х гг., в 2002 г. была включена в классификацию ИИП [20]. Ведущим морфологическим признаком КОП являются скопления миофибробластов и воспалительных клеток в фибромиксоидной соединительной ткани в дистальных отделах дыхательных путей. Этот неспецифический патологический паттерн называется организуемой пневмонией (ОП), которая может быть вызвана различными причинами, включая инфекцию, лекарственную токсичность, посттрансплантационный период, радиационное воздействие и СЗСТ. Только при отсутствии сопутствующих состояний или провоцирующих факторов клиницисты могут констатировать КОП. Таким образом, диагноз КОП основывается на комплексной оценке клинических симптомов, рентгенологических паттернов, совместимых гистопатологических признаков (при их наличии) и исключении других сопутствующих причин и состояний.

Первоначально заболевание называлось облитерирующим бронхолитом с организуемой пневмонией (ОБОП). Данный термин первоначально доминировал в североамериканской литературе и был включен в основополагающую статью *A.L. Katzenstein* и *J.L. Myers* в 1998 г. [62]. Учитывая клиническую путаницу между ОБОП и отдельным заболеванием дыхательных путей — облитерирующим бронхолитом (ОБ), терминология была изменена в 2002 г. Однако, поскольку многие случаи КОП связаны с основной этиологией, включение КОП в классификацию как ИИП привело некоторых экспертов в замешательство. Возможно, более всего клиницистов вводит в заблуждение тот факт, что при КОП заболевание доминирует в воздухоносном пространстве, а не в интерстиции. Тем не менее рабочая группа ATS/ERS обосновала включение КОП в группу ИИП, поскольку в клинической практике КОП является частью дифференциальной диагностики среди других ИИП и, кроме того, при КОП могут присутствовать интерстициальное воспаление и фиброз. В литературе также описан уникальный вариант, известный как «рубцовая форма КОП», при котором рыхлая фибромиксоидная соединительная ткань прогрессирует в плотную коллагенизированную рубцовую с сохранением легочной архитектоники [63].

Клиническая картина

Как и в случае других ИИП, эпидемиология КОП недостаточно хорошо изучена, хотя, по-видимому, заболевание в равной степени одинаково встречается и у мужчин, и у женщин. Средний возраст начала заболевания составляет ~ 60 лет. У некурящих или бывших курильщиков оно возникает чаще, чем у актуальных [64]. Классические проявления КОП

включают начальное, продромальное гриппоподобное состояние с симптомами лихорадки, кашля и одышки. Кровохарканье, боль в груди, артралгии или миалгии встречаются редко. При аускультации легкие в норме или выявляется крепитация. Пациентов часто лечат несколькими курсами антибиотиков по поводу «пневмонии», прежде чем ставят правильный диагноз. Наличие системных симптомов и/или признаков, характерных для СЗСТ, должно привести к тщательному обследованию на наличие сопутствующего основного заболевания [65].

Дифференциальная диагностика включает гиперчувствительный пневмонит, хроническую эозинофильную пневмонию, лимфому легких и диффузное альвеолярное повреждение, чаще наблюдаемое при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Острая фибринозная организуемая пневмония (ОФОП) входит в клинический спектр организуемой пневмонии и характеризуется внутриальвеолярными отложениями фибрина — фибриновыми «шарами», связанными с организуемой пневмонией, но без гиалиновых мембран. Как и ОП, ОФОП бывает идиопатическим или возникает в связи с СЗСТ, инфекцией и/или лекарственной токсичностью [66]. Гранулематозная организуемая пневмония (ГОП) также была описана как возможный вариант ОП; гистопатологические признаки ГОП включают ОП в сочетании с небольшими плохо сформированными некротизирующими гранулемами [66].

Основные ассоциации

Диагноз КОП требует исключения сопутствующих причин. Причинами ОП могут быть многие вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции [67], а также грипп А(Н1N1) и SARS-CoV-2 [68, 69]. ОП является часто встречающимся проявлением лекарственно-индуцированного поражения легких, вызванного лекарственными средствами (нитрофурантоин, фенитоин, амиодарон, сульфасалазин и др.) [70] и запрещенными препаратами, такими как кокаин [71]. Профессиональные воздействия также могут связаны с развитием ОП, включая, помимо прочего, аэрозольный текстильный краситель *Acramin FWN*, наночастицы титана в краске и некоторые химические вещества, используемые при обработке специй [72–74]. ОП был зарегистрирован у пациентов с полимиозитом [8], РА [75], ССД [76] и системной красной волчанкой (СКВ) [77]. Поскольку эта форма поражения легких может быть начальным проявлением системного заболевания, ревматологические серологические исследования могут быть полезны для выявления наличия сопутствующих СЗСТ. ОП может присутствовать при других воспалительных заболеваниях, таких как болезнь Крона и язвенный колит [78]. Лучевая терапия также связана с развитием ОП, особенно через 3–6 мес. после лечения рака молочной железы. По сравнению с радиационным пневмонитом, кото-

рый довольно хорошо очерчен и характеризуется ретракцией легкого и тракционными бронхоэктазами, постлучевая ОП локализуется диффузно, мигрирует и чувствительна к ГКС [79].

В то время как синдром облитерирующего бронхиолита является наиболее распространенным типом повреждения легких у пациентов с отторжением трансплантата легкого, у этих пациентов также была описана ОП [80]. Точно так же у реципиентов трансплантата костного мозга может развиваться ОП как проявление отторжения трансплантата, реакции «трансплантат против хозяина» или синдрома идиопатической пневмонии [81]. ОП также может осложнять злокачественные или гематологические состояния, такие как различные формы острых и хронических лейкозов и лимфом [82].

Функция легких

Как и при других ИИП, при КОП обычно присутствует рестриктивный вентиляционный паттерн, характеризующийся снижением ФЖЕЛ и ОЕЛ. У части пациентов может быть обнаружен обструктивный вентиляционный дефект. Гипоксемия обычно легкая, хотя в подгруппе пациентов с обширными инфильтративными затемнениями легких может наблюдаться тяжелая гипоксемия [83].

Имидж-диагностика

КТВР при КОП обычно позволяет выявить неспецифические пятнистые участки «матового стекла» и консолидации. Часто рентгенологическая картина имитирует инфекционную пневмонию с долевыми консолидациями, не реагирующую на антибиотики. Периферические, неоднородные и перибронховаскулярные области затемнения по типу «матового стекла» и консолидации являются наиболее классическими результатами КТВР (рис. 7) [84]. Узелковые участки «матового стекла» и уплотнения,

а также мимолетные или мигрирующие участки уплотнения также могут быть признаками ОП [85, 86]. Указывающие на фиброз признаки, такие как ретикулярные изменения, деформация легочной архитектоники, тракционные бронхоэктазы и сотовые изменения, обычно не присутствуют при ОП. Область «матового стекла», окруженная ободком повышенной плотности, также известна как признак обратного венчика (или атолла) и является высокоспецифичным признаком ОП [85, 86], но также может присутствовать при других состояниях, таких как васкулит, некоторые инфекции или инфаркт легкого.

Морфологическая картина

Когда данных клинической картины и визуализации органов грудной клетки недостаточно для уверенной постановки диагноза КОП, возможно использовать бронхоскопию с трансbronхиальной биопсией или хирургическую биопсию легкого. БАЛ обычно выявляет значительное скопление лимфоцитов, реже – нейтрофилов и эозинофилов. Для постановки диагноза может быть выполнена трансbronхиальная биопсия, однако количество легочной ткани, полученное во время этих процедур, довольно мало. Его может быть недостаточно для полной оценки спектра вероятной патологии в паренхиме легкого [87]. Таким образом, более крупные образцы легочной ткани, полученные с помощью VATS, часто используются для обеспечения возможности более тщательного анализа.

Патология ОП характеризуется внутрисосветными разрастаниями воспалительной ткани в альвеолярных ходах и окружающих альвеолах (рис. 8). Внутрисосветные разрастания состоят из рыхлой грануляционной ткани, а также фибробластов и миофибробластов в матриксе соединительной ткани, называемых тельцами Массона. Паттерны ОП могут

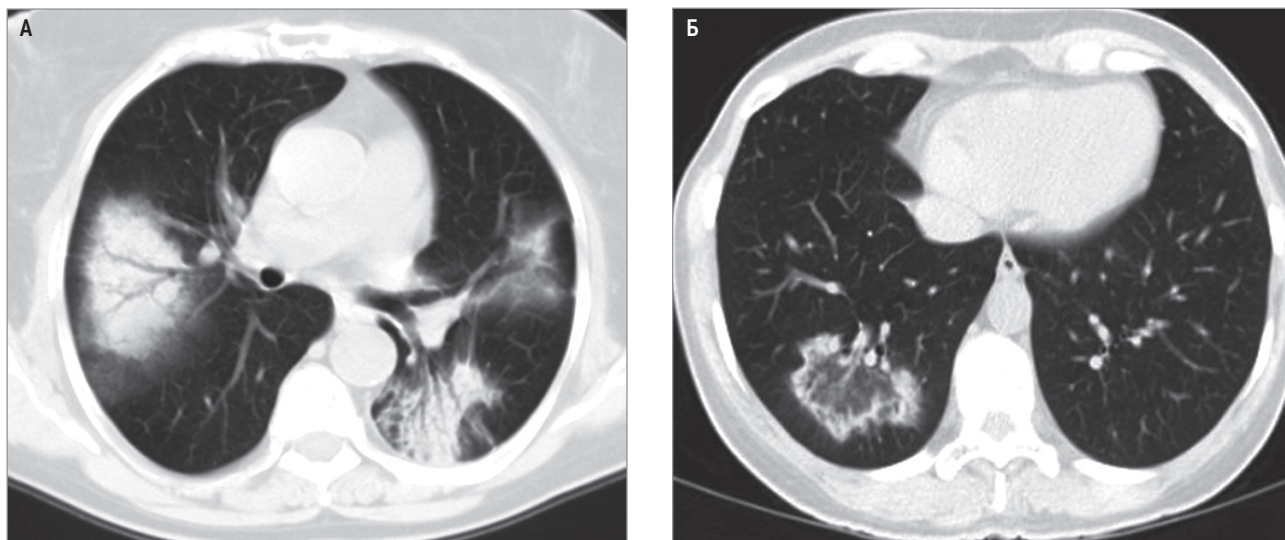


Рис. 7. Криптогенная организирующаяся пневмония при компьютерной томографии высокого разрешения: А – изменения в виде очагов консолидации с воздушными бронхограммами с 2 сторон, справа очаги консолидации в окружении «матового стекла»; Б – изменения в виде «обратного ободка» справа

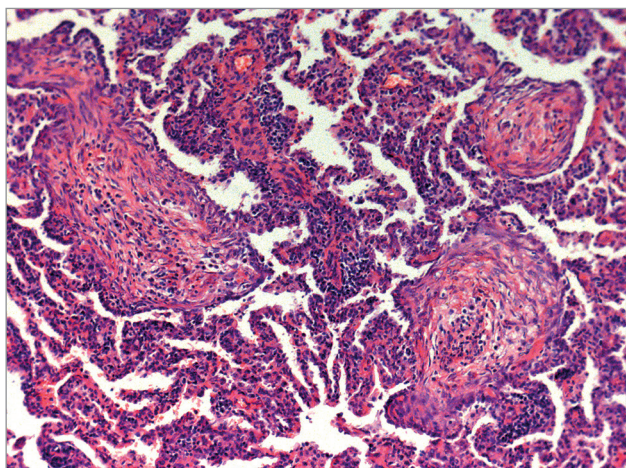


Рис. 8. Гистологическая картина организуемой пневмонии; фибрин и грануляционная ткань в просветах альвеол и бронхиол

наблюдаться одновременно у пациентов с НСИП или ОИП и у некоторых пациентов представляют собой морфологическую основу обострения основного ИЗЛ. В этом случае интерпретация патологии в контексте рентгенологических и клинических признаков может значительно помочь в постановке точного диагноза.

Клиническое течение и исходы

Пациенты с легким или бессимптомным течением заболевания могут не нуждаться в лечении [88]. По сравнению с другими фиброзными заболеваниями легких, КОП в значительной степени чувствительна к ГКС, хотя у значительной части пациентов, от 13 до 58%, возникают рецидивы. Рентгенологические признаки заболевания во всех 3 зонах легких, патологические признаки высокого уровня внутриальвеолярного фибрина при биопсии легкого и высокий процент нейтрофилов в БАЛ [89] связаны с повышенным риском рецидива [90]. Исследования, изучающие предикторы рецидива, выявили связь между рентгенологическими признаками тракционных бронхоэктазов, ФЖЕЛ, индексом оксигенации (отношением парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом газе — P_aO_2/FiO_2) и рецидивами [91, 92]. К счастью, рецидивы не связаны с неблагоприятными долгосрочными исходами, и летальность при КОП относительно невысока.

Лечение

Исторически при КОП рекомендовался 6-месячный курс лечения сГКС. Совсем недавно были рекомендованы более короткие, 3-месячные, курсы ГКС, что позволяет избежать слишком длительной терапии стероидами у пациентов, у которых не было рецидива [65]. Макролидные антибиотики [93] и стероидосберегающие средства, такие как циклофосфамид, азатиоприн или ритуксимаб [94–96], использовались в качестве альтернативных иммунодепрессантов у лиц с КОП или вторичными ОП. Од-

нако клиническая полезность этих подходов не была полностью подтверждена. Неизвестно, отличаются ли долгосрочные результаты у пациентов с вторичными причинами ОП и у больных КОП. В то время как при КОП прогноз в основном благоприятный, у небольшой части пациентов наблюдается быстро прогрессирующая и фатальная форма ОП. Некоторые исследователи предполагают, что такие случаи представляют собой перекрывающуюся группу с острой интерстициальной пневмонией или ОРДС. Тем не менее эксперты считают, что небольшая подгруппа пациентов с КОП страдает прогрессирующим фибротическим течением. Альтернативные формы иммуносупрессивной терапии, например циклофосфамидом, использовались у таких быстро ухудшающихся пациентов, хотя опыт применения такого подхода в лучшем случае ограничен, а клиническая польза не совсем ясна [94].

Острая интерстициальная пневмония

Определение и историческая перспектива

Острая интерстициальная пневмония (ОсИП), также называемая «синдромом Хаммана—Рича», была впервые описана *L. Hamman* и *A.R. Rich* в 1935 г. и является редкой и молниеносной формой ИИП [97]. Текущие диагностические критерии ATS/ERS для ОсИП включают следующее [20]:

- быстро прогрессирующее клиническое течение (≤ 2 мес.), приводящее к острой дыхательной недостаточности;
- исключение инфекционной, токсической, аутоиммунной или любой другой известной причины ОРДС;
- диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) в образцах биопсии (см. ниже);
- рентгенологические данные, соответствующие ИЗЛ;
- отсутствие хронического заболевания легких.

Клиническая картина

ОсИП встречается довольно редко и чаще всего проявляется у ранее здоровых людей без предшествующих заболеваний легких. Заболевание не связано с полом и чаще всего поражает пациентов старше 40 лет (средний возраст — от 50 до 55 лет) [98]. В отличие от большинства других ИИП [98], ОсИП обычно проявляется острым началом, лихорадкой (75%), кашлем (70%) и быстро прогрессирующей одышкой (90%) [99]. При этом многие пациенты сообщают об ощущении инфекционного продромального периода. Большинство больных при поступлении имеют гипоксемию и быстро прогрессируют до острой дыхательной недостаточности (ОДН), требующей применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При физикальном обследовании часто выявляют тахипноэ и 2-стороннюю крепитацию во всех полях легких. Признаки хронического заболевания легких, такие как «барабанные палочки»,

встречаются нечасто и являются аргументом против диагноза ОсИП, в то время как наличие поражений кожи или суставов может указывать на лежащий в основе аутоиммунный процесс. После исключения кардиогенного отека легких с помощью электрокардиограммы (ЭКГ), исследования сердечных ферментов и эхокардиограммы (ЭхоКГ) следует исследовать причины некардиогенного отека легких и ОРДС. Учитывая широкий спектр заболеваний и воздействий, связанных с развитием ОРДС, эта оценка должна включать в себя тщательную историю воздействия, включая лекарства и профессиональные вредности, а также полный ревматологический анамнез. Серологическое тестирование, описанное ранее для НСИП, также может быть ценным и в этой ситуации.

Основные ассоциации

Дифференциальный диагноз ОсИП широк и включает левожелудочковую недостаточность, диффузное альвеолярное кровотечение, ОП, гиперчувствительный пневмонит, обострение ОИП/ИЛФ. Как правило, ОсИП можно отличить от этих состояний путем тщательного сбора анамнеза, рентгенологического исследования легких и дополнительных тестов, описанных ранее. После того, как диагноз ОсИП был установлен, необходимо искать первопричины: СЗСТ, такие как антисинтетазный синдром [100] или СКВ [101]; терапевтические воздействия, такие как некоторые виды химиотерапии, лучевой терапии и гипероксии [102]; запрещенные препараты, такие как героин или кокаин [103]; токсические воздействия, такие как вдыхание дыма и других газов [102]; массивное переливание крови [104]; жировую эмболию; аспирацию [105]; инфекции, такие как атипичные пневмонии (*Mycoplasma* [106] или *Legionella* [107]) и вирусные инфекции (грипп) [108]. ОсИП также следует дифференцировать от обострений основной ИИП или других ранее существовавших форм основного заболевания легких.



Функции легких

У большинства пациентов с ОсИП состояние слишком тяжелое, чтобы они могли пройти исследование функции легких, но у них можно ожидать наличие рестриктивного вентиляционного дефекта и снижения DL_{CO} .

Имидж-диагностика

ОсИП рентгенологически и патологически неотличима от ОРДС. Результаты визуализации зависят от того, присутствует ли ранняя экссудативная фаза или хроническая фиброзная фаза. Диффузная консолидация и затемнение по типу «матового стекла» обычно наблюдаются в ранней экссудативной фазе, при этом в большей степени поражаются зависимые области легкого [109, 110]. Рентгенологически раннюю экссудативную фазу трудно отличить от других состояний, таких как кардиогенный или некардиогенный отек, диффузная инфекция или кровоизлияние. У пациентов, переживших острую фазу (примерно после 1-й нед.), в дополнение к консолидации легкого при визуализации становятся очевидными признаки лежащего в основе фиброза: деформация легочной архитектоники и тракционные бронхоэктазы с содовыми изменениями или без них, обычно более выраженные на независимых участках легкого [110] (рис. 9).

Морфология

Если микробиологическое исследование дает отрицательные результаты посева мокроты, следует провести бронхоскопию с БАЛ, чтобы исключить невыявленную инфекцию или альтернативный диагноз. Обычно трансбронхиальная биопсия не играет никакой роли в диагностике ОсИП; хирургическая биопсия легкого является предпочтительным подходом, если требуется. Патологический диагноз ДАП демонстрирует диффузную и обширную десквамацию легочного эпителия, сопровождающуюся образованием гиалиновых мембран, которые представляют собой видимые слои фибрина, смешанного

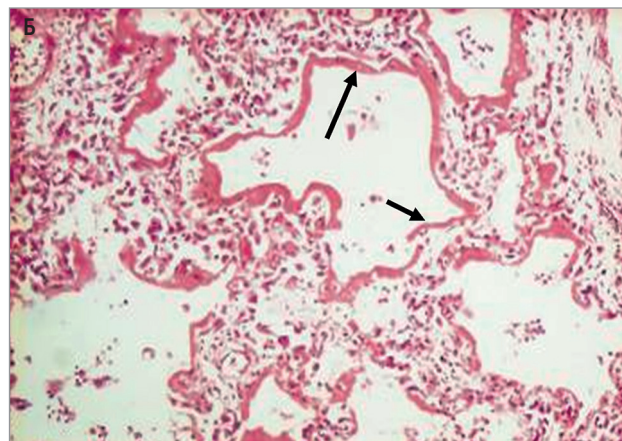


Рис. 9. Острая интерстициальная пневмония: А – компьютерная томография высокого разрешения, участки консолидации и «матового стекла», воздушные бронхограммы, плевральный выпот; Б – гистологическая картина, диффузное альвеолярное повреждение – гиалиновые мембраны (стрелки) и интерстициальный воспалительный инфильтрат

с некротизированным эпителием [98, 99]. Этот материал выстилает альвеолы изнутри и отражает тяжесть и остроту повреждения (рис. 9). По мере прогрессирования повреждение переходит в организирующую фазу, которая может либо разрешиться в относительно нормальное легкое, либо привести к фиброзу легких.

Клиническое течение и исходы

Молниеносный и часто не поддающийся лечению характер ОсИП обуславливает особенно высокую смертность от этого заболевания. Во время госпитализации умирают > 50% пациентов, в течение 6 мес. после постановки диагноза погибают большинство больных. У выживших высок риск рецидива заболевания или развития других форм ИЗЛ. Однако у небольшой части выживших может наблюдаться полное восстановление функции легких [111]. Лечение направлено на поддержку респираторной функции пациента и попытку ограничить острую травму и воспаление.

Лечение

Немедикаментозная терапия

Основой терапии ОсИП является поддерживающая терапия [99]. Она включает кислородотерапию и ИВЛ, адекватную седацию, нутритивную поддержку и профилактику осложнений, обусловленных пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), — стресс-индуцированных язв, венозных тромбозов, связанных с катетером инфекций кровотока, и сопряженных с ИВЛ пневмоний.

Фармакологическая терапия

Пациентам, страдающим ОсИП, часто назначают ГКС в высоких дозах, однако клинические испытания, где оценивалась бы эффективность такого лечения, не проводились из-за редкости и зачастую тяжелого течения заболевания [99]. Таким образом, доказательства, подтверждающие этот подход, по сути, основаны на отчетах о единичных случаях, которые показали противоречивое преимущество в выживаемости [98, 99]. Например, в крупнейшей серии случаев, опубликованной в 1990 г., из 29 пациентов, получавших ГКС, выжили 45%, по сравнению с 33% в группе, не получавшей терапии [98]. И наоборот, в исследовании с участием 9 пациентов, получавших метилпреднизолон в дозе 8 мг/кг, смертность составила 100% [99]. Несмотря на отсутствие явного преимущества, эксперты рекомендуют использование высоких доз ГКС в течение нескольких дней с последующим назначением поддерживающей дозы, эквивалентной 60 мг преднизолона в сутки, которую можно постепенно снижать в последующие недели, если пациент выживет [99].

Побочные эффекты высоких доз ГКС невозможно переоценить. В дополнение к долгосрочным побочным эффектам, описанным ранее, краткосроч-

ные риски в отделении интенсивной терапии включают гипергликемию, иммуносупрессию, нервно-мышечные осложнения и делирий. Таким образом, в некоторых случаях, когда ГКС противопоказаны или требуется стероидосберегающее средство, практикующие врачи могут использовать пробную нестероидную терапию. Сообщалось об использовании при ОсИП других препаратов, таких как азатиоприн, циклоспорин [112], циклофосфамид, но они не рекомендуются для рутинного использования.

Лимфоидная интерстициальная пневмония

Определение и исторические перспективы

В 1969 г. *A. Liebow* и *C.B. Carrington* предложили термин «лимфоидная интерстициальная пневмония» (ЛИП) для описания доброкачественной поликлональной инфильтрации альвеолярного пространства и интерстиция зрелыми В- или Т-лимфоцитами. ЛИП присутствует в спектре лимфопролиферативных заболеваний, поражающих легкие, и поэтому место данного заболевания в классификации ИИП все еще обсуждается. Кроме того, злокачественный потенциал ЛИП точно не определен [113], но все эксперты сходятся во мнении, что идентификация моноклональных признаков исключает ЛИП и указывает на злокачественную этиологию [114]. Однако, поскольку клинические и рентгенографические признаки перекликаются с другими ИИП в том, что касается дифференциальной диагностики [115, 116] и подходов к лечению, в последнем руководстве ATS/ERS ЛИП сохранена в рамках этой классификации [20]. ЛИП также иногда наблюдается у детей; однако, поскольку в этой главе рассматриваются ИИП взрослых, педиатрические аспекты заболевания не обсуждаются.

Клиническая картина

Учитывая редкость ЛИП, определить демографические характеристики трудно, однако имеющиеся данные указывают, что в среднем заболевание начинается между 40 и 50 годами и чаще встречается у женщин [117]. Обычно ЛИП проявляется в виде медленно прогрессирующего кашля и одышки в течение нескольких лет [117]. Системные симптомы встречаются редко, но сообщалось о лихорадке, потере веса, боли в груди и суставах [117]. Аускультация грудной клетки может быть нормальной, или по мере прогрессирования заболевания выслушивается крепитация [118]. Внелегочные проявления могут включать лимфаденопатию или поражения суставов, характерные для основного синдрома Шегрена или РА. «Барабанные палочки» встречаются редко [20]. При лабораторном исследовании может быть определена легкая анемия. Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов позволяет выявить либо поликлональную гаммаглобулинемию, либо моноклональное увеличение или IgG, или IgM у 75% пациентов [119]. Иногда обнаруживают иммунные комплексы [120].

Основные ассоциации

Большинство случаев ЛИП связаны с основной причиной, такой как синдром Шегрена [121], или с иммунодефицитом, таким как тяжелый комбинированный иммунодефицит и ВИЧ [122]. Также сообщалось о развитии ЛИП при РА [123], болезни Хашимото [124], пернициозной анемии [125], хроническом активном гепатите [126], СКВ [127], аутоиммунной гемолитической анемии [119], первичном билиарном циррозе [116] и гипогаммаглобулинемии [195]. ЛИП также наблюдается при некоторых вирусных инфекциях, включая вирус Эпштейна–Барр [128] и человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус типа I (HTLV-I) [129]. На истинно идиопатическую ЛИП приходится < 20% всех случаев ЛИП [117]. Таким образом, как и в случае НСИП, диагноз ЛИП должен побуждать к целенаправленному поиску основной причины.

Функция легких

Изменения ФВД при ЛИП включают рестриктивный дефект, характеризующийся снижением ФЖЕЛ, ОЕЛ, DL_{CO} и, возможно, гипоксемией [130].

Имидж-диагностика

Результаты визуализации ЛИП переменны и чаще зависят от основного заболевания. При рентгенографии грудной клетки выявляют неспецифические признаки, такие как 2-сторонние ретикулярные изменения и затемнения по типу «матового стекла». Как и в случае других ИИП, ЛИП гораздо лучше видна на КТВР. Диффузные, пятнистые затемнения по типу «матового стекла» с ретикулярными изменениями и небольшими кистами в нижних долях — это картина, наиболее часто наблюдаемая на КТВР у пациентов с ЛИП, и ее может быть трудно отличить от вирусных или оппортунистических инфекций, таких как пневмоцистная или цитомегаловирусная пневмония [131]. Реже встречаются утолщенные

бронховаскулярные пучки, утолщение междольковых перегородок и центрилобулярные узелки. ЛИП у пациентов с синдромом Шегрена, как правило, проявляется 2-сторонними тонкостенными кистами различных размеров (они обычно больше, чем кисты, наблюдаемые при ВИЧ-ассоциированном ЛИП), рассеянными по всему легкому с нормальной промежуточной легочной паренхимой [20] (рис. 10). Часто кажется, что сосуд связан со стенкой кисты (или примыкает к ней), отсюда и термин «периваскулярная киста». Основной дифференциальный диагноз ЛИП должен включать другие причины кистозной болезни легких, такие как лимфангиолейомиоматоз (у женщин), лангергансоподобный гистиоцитоз (у курильщиков) и пневмоцистную пневмонию (у пациентов с иммунодефицитом), хотя последние 2 состояния обычно проявляются кистами с преобладанием в верхних долях.

Морфология

Морфология ЛИП демонстрирует плотный интерстициальный лимфоидный инфильтрат, содержащий лимфоциты, плазматические клетки и гистиоциты, в сочетании с гиперплазией клеток II типа (рис. 10). Альвеолярные перегородки сильно инфильтрированы. Часто встречаются лимфоидные фолликулы с зародышевыми центрами [116]. Иногда обнаруживают некротизирующие гранулемы [116] наряду с внутриальвеолярной организацией и макрофагами, но когда эти последние аспекты являются доминирующими патологическими признаками, диагноз ЛИП следует пересмотреть [20].

Клиническое течение и исходы

На сегодня мало известно о клиническом течении и прогнозе ЛИП. В нескольких сериях случаев показано, что у ~ 50% пациентов наблюдается улучшение, 10% остаются стабильными, а 40% умирают в течение 2 лет даже при иммуносупрессивной терапии

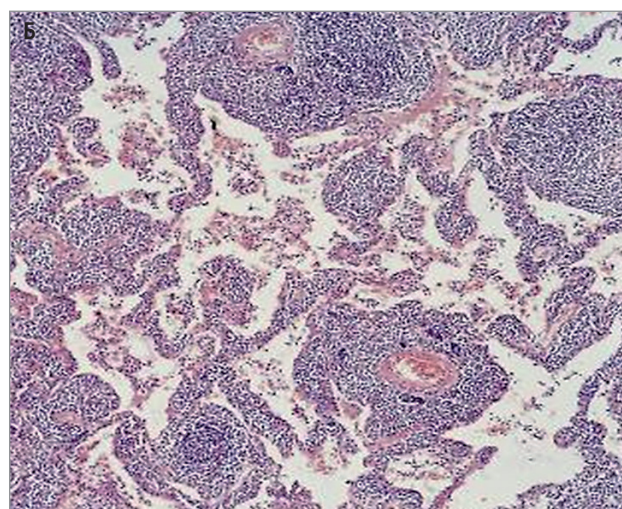
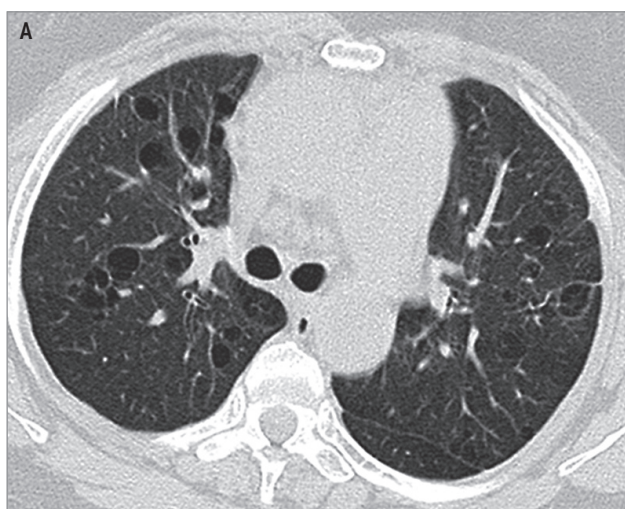


Рис. 10. Лимфоцитарная интерстициальная пневмония: А — компьютерная томография высокого разрешения, изменения по типу «матового стекла», множественные тонкостенные кисты; Б — гистологическая картина, выраженная лимфоцитарная инфильтрация альвеолярных перегородок, перибронхиолярного и периваскулярного интерстиция

[132]. Выжившие пациенты в небольшой степени подвержены прогрессированию лимфомы легких [116] в дополнение к повышенному риску серьезных и потенциально опасных инфекций, связанных либо с основной причиной ЛИП (наследственный или приобретенный иммунодефицит), либо с применяемой иммуносупрессивной терапией.

Лечение

Идиопатическая ЛИП

Лечение ЛИП частично зависит от симптомов пациента и основной причины. Бессимптомные пациенты с легким идиопатическим заболеванием обычно подлежат тщательному длительному наблюдению с серийными ФВД и КТВР грудной клетки, поскольку у небольшого процента этих пациентов наступает спонтанное улучшение [20]. Пациентам, состояние которых со временем ухудшается, или тем, у кого при первоначальном диагнозе наблюдаются выраженные симптомы или значительные нарушения, предлагается иммуносупрессивная терапия. Хотя данных о безопасности или эффективности ГКС у пациентов с идиопатической ЛИП нет [20], экстраполяция серии случаев у пациентов с ЛИП, ассоциированной с СЗСТ (примерно у 50% пациентов наблюдается некоторый ответ) позволяет предположить потенциальную пользу [132]. Терапия ГКС обычно начинают с перорального приема преднизолона в дозе, эквивалентной 1 мг/кг (на идеальную массу тела), в течение 8–12 нед., после чего повторяют КТВР легких и ФВД. Те пациенты, у которых наблюдается объективный ответ, могут продолжать прием преднизолона в сниженной дозе еще на несколько месяцев; тем, кто не отвечает, обычно прекращают терапию или предлагают альтернативный препарат, модифицирующий заболевание, такой как циклоспорин или азатиоприн. Опять же, следует отметить, что доказательств в пользу этого подхода недостаточны, и риск побочных эффектов и возможное отсутствие эффективности необходимо сопоставлять с потенциальной пользой, присущей этому классу препаратов. Кроме того, пациентам, получающим длительную стероидную терапию, следует предлагать профилактику пневмоцистной пневмонии и остеопороза.

Неидиопатическая ЛИП

Ведение ЛИП при СЗСТ аналогично таковому при идиопатической ЛИП, но использование иммуносупрессивной терапии в этой популяции основано на более веских доказательствах [117,132]. Лечение ЛИП на фоне ВИЧ обычно включает начало высокоактивной антиретровирусной терапии, так как у многих пациентов это вмешательство уменьшает симптомы и улучшает как рентгенологическую картину заболевания, так и функцию легких [133]. Для пациентов, у которых болезнь сохраняется, несмотря на использование антиретровирусной терапии,

обычно используют ГКС [130,131]. Как и в случае идиопатической ЛИП и ЛИП, связанной с СЗСТ, для пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛИП, которые лечатся иммуносупрессивной терапией, должна быть рассмотрена профилактика *Pneumocystis*.

Идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз

Более чем за 20 лет до официального выделения в качестве самостоятельной формы ИИП в специальной литературе была описана уникальная картина заболевания легких с преимущественным поражением верхних долей, характеризующаяся плевральным и паренхиматозным фиброэластозом. В 2004 г. *S.K. Frankel* впервые использовал термин «плевропаренхиматозный фиброэластоз» (ППФЭ) для описания 5 пациентов, у которых наблюдался этот ранее неклассифицированный паттерн фиброза, который также очень напоминал фиброз верхних долей легких, предложенный *R. Amitani et al.* в 1992 г. [1]. ППФЭ был официально признан ATS/ERS специфической редкой формой ИИП в 2013 г. [1]. Сообщается, что на идиопатический ППФЭ приходится 6–8% всех ИЗЛ [134], но из-за отсутствия формальных установленных диагностических критериев истинная частота и распространенность патологии неизвестны. Обычно это идиопатическое заболевание, но его связывают и с другими состояниями, как описано ниже.

Клиническая картина

ППФЭ – редкое заболевание, однако по мере совершенствования методов визуализации и повышения осведомленности оно диагностируется все чаще. Возраст пациентов сильно различается, согласно источникам – от 8 до 87 лет [135], распределяется бимодально, с меньшим пиком, приходящимся на 3-е десятилетие жизни, и большим пиком, приходящимся на 6-е десятилетие [136]. Идиопатическая форма обычно проявляется в среднем возрасте, без различий по полу [1]. В некоторых сообщениях указывалось на преобладание женщин (особенно среди молодых) [137], однако в других исследованиях не обнаружены различия между полами в отношении заболеваемости ППФЭ [138]. В среднем период от развития симптомов до установления диагноза составляет 2–3 года [139].

Симптомы ППФЭ включают одышку с кашлем, как и при других ИЗЛ, а также потерю веса, которая усугубляется по мере прогрессирования заболевания. Результаты аускультации грудной клетки изначально могут быть нормальными, но, как только ППФЭ распространяется за пределы верхних зон, появляется крепитация. Примечательно, что из-за потери объема в верхних долях у большого числа пациентов с ППФЭ развивается платиторакс, т. е. уплощение грудной клетки, связанное с уменьшением переднезаднего диаметра, что при осмотре можно заметить как углубление надгрудинной вырезки [140].

Пневмоторакс, который бывает бессимптомным и рецидивирующим, является осложнением как идиопатического, так и вторичного заболевания [141]. «Барабанные палочки» встречаются у < 25% пациентов с ППФЭ [137]. Диагностических лабораторных тестов для ППФЭ не существует. У некоторых пациентов повышены биомаркеры антигена Кребса фон ден Лунгена 6 (KL-6) [142] и белка сурфактанта D (SP-D) [143]. В недавнем исследовании был выявлен повышенный уровень десмозина в моче у лиц с ППФЭ, подтвержденным биопсией [144].

Основные ассоциации

Сегодня мало что известно об этиологии ППФЭ, и большинство случаев считаются идиопатическими, без сопутствующих заболеваний. Общие вторичные причины ППФЭ включают предшествующую трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [145] или легких [146]. Также было описано, что ППФЭ напоминает форму хронической реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов трансплантата костного мозга [147]. Несколько случаев описано среди братьев и сестер, что свидетельствует о возможной генетической предрасположенности к ППФЭ [148]. Специфические мутации в генах, регулирующих теломеры (теломерная обратная транскриптаза и теломеразная РНК), были выявлены среди лиц с диагнозом ППФЭ и связаны с прогрессирующим заболеванием [149]. Изучалась причинно-следственная связь между развитием ППФЭ и предшествующим лечением амиодароном [150] или химиотерапией (алкилирующие агенты кармустин и циклофосфамид) [151]. ППФЭ также может быть связан с аутоиммунными заболеваниями (РА, анкилозирующим спондилоартритом, язвенным колитом) [152], а также с инфекциями (*Aspergillus*, *Mycobacterium avium intracellulare*) [153]. Возможно, также есть связь между ППФЭ и воздействием агентов окружающей среды, в частности алюмосиликатной пыли и асбеста, однако связь с курением не установлена [154]. ППФЭ может возникать независимо или сосу-

уществовать с другими формами легочного фиброза, включая ОИП и гиперчувствительный пневмонит.

Функция легких

При ППФЭ, как правило, присутствует рестриктивный вентиляционный дефект, характеризующийся снижением ОЕЛ, ФЖЕЛ и DL_{CO} , а также повышенным ОФВ₁/ФЖЕЛ. Однако могут выявляться и смешанные дефекты ФВД [147]. У части пациентов бывает уменьшен остаточный объем; причина остается неясной, но предполагается, что это происходит из-за увеличения задержки воздуха в конце выдоха или неоднородного опорожнения легких. После постановки диагноза ФЖЕЛ может быстро снижаться, что особенно заметно у лиц с аномалиями генов теломер [135]. Платиторакс также может способствовать несоответствию вентиляции и перфузии по мере прогрессирования заболевания [138].

Имидж-диагностика

На ранних стадиях ППФЭ 2-стороннее неравномерное утолщение в области верхушек легких может быть единственной аномалией на рентгенограмме грудной клетки. По мере прогрессирования заболевания в верхних отделах легких появляются ретикулярные и узловатые затемнения, сопровождающиеся 2-сторонними прикорневыми затемнениями; на боковых снимках передне-задние размеры грудной клетки могут быть уменьшенными [138]. На КТВР ранние стадии заболевания представлены верхушечными субплевральными и ретикулярными затемнениями с характерной сохранностью других легочных полей. По мере прогрессирования заболевания становятся более выраженными приподнятые прикорневые тени с развитием фиброза, тракционных бронхоэктазов, булл и крупных кист, с воздушными бронхограммами или без них (рис. 11). Имидж-критерии для КТВР, позволяющие судить о наличии ППФЭ, были предложены *T.L. Reddy et al.* в 2012 г. [139], среди них наличие утолщения плевры верхней доли с субплевральным фиброзом и ограниченным

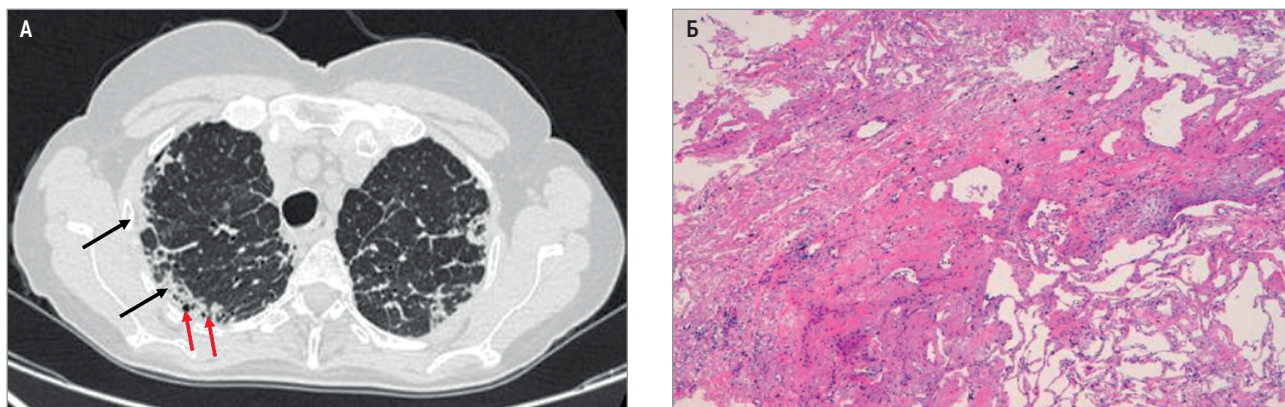


Рис. 11. Идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз: А – компьютерная томография высокого разрешения, выраженные субплевральные утолщения, консолидаты (черные стрелки), ретикулярные изменения паренхимы верхних долей, субплевральные микрокисты (красные стрелки), бронхиолэктазы; Б – гистологическая картина, плотная субплевральная фиброэластозная ткань с резкими переходами до нормальной легочной паренхимы

поражением нижней доли. Другие паттерны фиброза, в т. ч. ОИП и НСИП, также могут сосуществовать с ППФЭ [155, 156].

Морфология

Междисциплинарный подход имеет решающее значение для диагностики ППФЭ с учетом рентгенологических и клинических данных и подтверждения патологическими данными, если это необходимо. Когда клиническая картина и визуализация недостаточны для уверенного диагноза ППФЭ, можно получить образец ткани легких посредством трансбронхиальной или хирургической биопсии. Характерная морфологическая картина ППФЭ включает фиброзные и эластотические изменения в паренхиме легких с их преобладанием в верхних долях, субплевральный внутриальвеолярный фиброз и эластоз (IAFE) и висцеральный плевральный фиброз (рис. 11). Патология IAFE не является исключительной для ППФЭ и может быть обнаружена при повреждениях после воздействия токсичных веществ (параквата), радиации и ОРДС. Было показано, что и ОИП, и гиперчувствительный пневмонит могут сосуществовать с ППФЭ [157]. ОИП является наиболее распространенным сопутствующим состоянием. IAFE имеет сходные черты с ОИП, включая его субплевральную природу и очаги фиброэластической пролиферации на границе между участками фиброза и нормальной паренхимой легкого, с редким или неспецифическим воспалением.

Однако в дополнение к отсутствию сотовых изменений фиброз при ППФЭ сопровождается сохраненной альвеолярной структурой с отложением эластиновых волокон, что приводит к гомогенному внутриальвеолярному фиброзу. Окрашивание эластических тканей по Ван-Гизону для выделения эластических волокон позволяет выявить заметное отложение эластина вокруг альвеолярных стенок по сравнению с более неорганизованным и разреженным рисунком в фиброзных областях при ОИП [158]. ППФЭ можно отличить иммуногистохимически от ОИП по положительному окрашиванию миофибробластов на подопланин [152]. ППФЭ также был описан у пациентов с хроническим гиперчувствительным пневмонитом. Наличие гранулем при гистологическом исследовании, выявляемое в ~ 15% случаев [159], связано с лучшим прогнозом, но, возможно, причина в сосуществовании дополнительного воспалительного процесса (такого как гиперчувствительный пневмонит или инфекция), который лучше поддается лечению.

Клиническое течение и исходы

Прогноз при ППФЭ неблагоприятный. У большинства пациентов заболевание прогрессирует после постановки диагноза со средней выживаемостью от 4 мес. до 11 лет [160]. Показатели выживаемости через 1, 3 и 5 лет составляют 89, 46 и 29% соответственно [161]. Пациенты с ППФЭ, генетическими

мутациями, влияющими на длину теломер, и сосуществующим ОИП могут быть более восприимчивы к быстро прогрессирующему заболеванию. Исследования, в которых оценивалось влияние сосуществующего ОИП на исходы, дали смешанные результаты [162]. При этом ППФЭ связан с более высокой смертностью у пациентов с сосуществующим хроническим гиперчувствительным пневмонитом [155]. Поскольку ППФЭ часто прогрессирует, 2-сторонняя трансплантация легких может быть единственным радикальным методом лечения [163].

Лечение

Эффективных фармакологических методов лечения ППФЭ не существует. Преднизолон в низких дозах может быть полезен; более высокие дозы ГКС и другие иммунодепрессанты (азатиоприн, метотрексат) могут увеличить риск инфекций [137]. При ППФЭ, возникающем при рестриктивном синдроме аллотрансплантата (РСА), использовался антифибротический агент пирфенидон, но результаты изучения эффективности препарата не однозначны [164]. Данные исследования INBUILD позволяют предположить, что нинтеданиб может играть определенную роль у пациентов с прогрессирующим фиброзным ИЗЛ без ИЛФ [34] и, таким образом, может рассматриваться и у пациентов с ППФЭ. Ретроспективная серия случаев демонстрирует, что пирфенидон может быть эффективен в замедлении прогрессирования заболевания, измеряемого по снижению ФЖЕЛ у пациентов с ППФЭ с признаками сосуществующего паттерна ОИП [165].

Неклассифицируемая интерстициальная пневмония

Несмотря на успехи в области имидж-диагностики и тщательную междисциплинарную оценку, некоторые случаи ИЗЛ не могут быть достоверно диагностированы, что побудило в 2002 г. выделить неклассифицируемую подгруппу ИИП [20] и позднее включить неклассифицируемую ИИП как отдельную нозологию в руководство ATS/ERS в 2013 г. [1]. Как указано в консенсусном заявлении, обстоятельства, оправдывающие обозначение состояния как не поддающегося классификации, включают ситуации, в которых имеются расхождения между результатами исследования, неадекватные данные (чаще всего из-за отсутствия биопсии), несоответствие между результатами (либо в наличии сосуществующего заболевания или когда разные участки биопсии показывают разные патологические данные), когда предшествующее лечение делает невозможным интерпретацию диагностической информации (например, результаты биопсии, показывающие НСИП после лечения ГКС по поводу ДИП) [166] или когда противоречивые патологические паттерны присутствуют на КТВР [1].

По данным литературы, распространенность неклассифицируемой ИИП составляет ~ 12% от всех

ИЗЛ, но многие исследования, использованные для расчета этого показателя данных, были опубликованы до широкого использования КТВР [167]. Точно так же трудно определить, действительно ли эти случаи не поддаются классификации или еще не классифицированы, поскольку многие пациенты не могут пройти хирургическую биопсию легкого из-за противопоказаний или повышенного риска осложнений. С клинической точки зрения основные жалобы пациентов с неклассифицируемой ИИП включают одышку и утомляемость, а при физикальном исследовании выявляют крепитацию [168]. Хотя тестов, позволяющих различать ИИП, не существует, достижения в области биомаркеров и генетического тестирования могут однажды позволить поставить окончательный диагноз в будущем. В настоящее время оцениваются различные подходы, в т. ч. трансбронхиальная криобиопсия легких, которые могут позволить получить гистологический образец у тех пациентов, которые в противном случае имели бы противопоказания к проведению хирургической биопсии [169]. Не существует стандартизированного фармакологического лечения неклассифицируемой ИИП, и терапевтические схемы подбираются индивидуально в зависимости от степени воспаления или наличия фиброза.

Заключение

ИИП характеризуются разнообразными проявлениями, различными ассоциациями, течением и ответом на терапию. Если учитывать сложности диагностики и лечения ИИП, то с этими заболеваниями лучше всего справляются опытные врачи, использующие междисциплинарный подход.

Литература

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM 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.
2. Coultas DB et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967–972.
3. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 1994; 18(2):136–147.
4. Katzenstein AL, Myers JL. Nonspecific interstitial pneumonia and the other idiopathic interstitial pneumonias: classification and diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24(1): 1–3.
5. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(12): 1338–1347.
6. Poletti V, Romagnoli M, Piciocchi S, Chilosi M. Current status of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33(5): 440–449.
7. Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation. *Chest* 2003; 123(4): 1096–1103.
8. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(7): 1182–1185.
9. Kim DS, Yoo B, Lee JS et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19(2): 121–127.
10. Lee HK, Kim DS, Yoo B et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127(6): 2019–2027.
11. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(3): e36–e69.
12. Kim HB, Lee SY, Kim JH et al. Familial interstitial lung disease in two young Korean sisters. *J Korean Med Sci* 2005; 20(6): 1066–1069.
13. Sato T, Fujita J, Yamadori I et al. Non-specific interstitial pneumonia; as the first clinical presentation of various collagen vascular disorders. *Rheumatol Int* 2006; 26(6): 551–555.
14. BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1): 199–203.
15. Hylgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med* 2014; 108(5): 793–799.
16. Stevenson BR, Thompson GA, Watson MC et al. Autoantibodies in interstitial lung diseases. *Pathology* 2019; 51(5): 518–523.
17. Hu Y, Wang LS, Wei YR et al. Clinical characteristics of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in 1,044 Chinese patients. *Chest* 2016; 149(1): 201–208.
18. Lynch DA. High-resolution CT of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiol Clin North Am* 2001; 39(6): 1153–1170.
19. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology* 2000; 217(3): 701–705.
20. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2): 277–304.
21. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58(2): 143–148.

22. Huo Z, Li J, Li S et al. Organizing pneumonia components in non-specific interstitial pneumonia (NSIP): a clinicopathological study of 33 NSIP cases. *Histopathology* 2016; 68(3): 347–355.
23. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 22(2): 239–244.
24. Bondue B, Leduc D, Froidure A et al. Usefulness of surgical lung biopsies after cryobiopsies when pathological results are inconclusive or show a pattern suggestive of a nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Res* 2020; 21(1): 231.
25. Kambouchner M, Levy P, Nicholson AG et al. Prognostic relevance of histological variants in nonspecific interstitial pneumonia. *Histopathology* 2014; 65(4): 549–560.
26. Monaghan H, Wells AU, Colby TV et al. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004; 125(2): 522–526.
27. Park IN, Jegal Y, Kim DS et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33(1): 68–76.
28. Teoh AKY, Corte TJ. Nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020; 41(2): 184–201.
29. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. 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(1): 19–33.
30. Stern A, Green H, Paul M et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10): CD005590.
31. Watanabe K, Higuchi K, Ninomiya K et al. Steroid treatment based on the findings of transbronchial biopsy in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 20(5): 1213–1219.
32. Lee JY, Jin SM, Lee BJ et al. Treatment response and long term follow-up results of nonspecific interstitial pneumonia. *J Korean Med Sci* 2012; 27(6): 661–667.
33. Maher TM, Corte TJ, Fischer A et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8(2): 147–157.
34. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019; 381(18): 1718–1727.
35. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5): 453–460.
36. Maher TM, Mayes MD, Kreuter M et al. Effect of nintedanib on lung function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: further analyses of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(4): 671–676.
37. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA et al. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127(1): 178–184.
38. Davies G, Wells AU, du Bois RM. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25(4): 717–726.
39. Caminati A, Cavazza A, Sverzellati N, Harari S. An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2012; 21(125): 207–217.
40. Craig PJ, Wells AU, Doffman S et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004; 45(3): 275–282.
41. Aoki Y, Fukuoka M, Naitoh K et al. [Desquamative interstitial pneumonitis accompanied by a variety of autoimmune abnormalities in an individual with a history of asbestos exposure]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1998; 36(8): 717–721.
42. Lougheed MD, Roos JO, Waddell WR, Munt PW. Desquamative interstitial pneumonitis and diffuse alveolar damage in textile workers. Potential role of mycotoxins. *Chest* 1995; 108(5): 1196–1200.
43. Schroten H, Manz S, Kuhler H et al. Fatal desquamative interstitial pneumonia associated with proven CMV infection in an 8-month-old boy. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25(5): 345–347.
44. Iskandar SB, McKinney LA, Shah L et al. Desquamative interstitial pneumonia and hepatitis C virus infection: a rare association. *South Med J* 2004; 97(9): 890–893.
45. Flower M, Nandakumar L, Singh M et al. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease secondary to electronic nicotine delivery system use confirmed with open lung biopsy. *Respirol Case Rep* 2017; 5(3): e00230.
46. Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax* 2008; 63(4): 366–373.
47. Tsukahara M, Yoshii H, Imamura T et al. Desquamative interstitial pneumonia in sibs. *Am J Med Genet* 1995; 59(4): 431–434.
48. Margaritopoulos GA, Harari S, Caminati A, Antoniou KM. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia: a review. *Respirology* 2016; 21(1): 57–64.
49. Sawata T, Bando M, Nakayama M et al. Influence of smoking in interstitial pneumonia presenting with a non-specific interstitial pneumonia pattern. *Intern Med* 2016; 55(20): 2939–2944.
50. Bak SH, Lee HY. Overlaps and uncertainties of smoking related idiopathic interstitial pneumonias. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3221–3229.
51. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH et al. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-

pathologic correlation. *Radiographics* 2008; 28(5): 1383–1396; discussion 1396–1398.

52. Simeyn-Aznar CP, Fonollosa-Pl6 V, Tolosa-Vilella C et al. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011; 30(11): 1393–1398.

53. Bango-Blvarez A, Ariza-Prota M, Torres-Rivas H et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: experience in 106 cases—how to do it. *ERJ Open Res* 2017; 3(1): 00148–2016.

54. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64(11): 1373–1380.

55. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965; 39: 369–404.

56. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med*. 1978; 298(15): 801–809.

57. Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29(6): 643–650.

58. Moon J, du Bois RM, Colby TV et al. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999; 54(11): 1009–1014.

59. Knyazhitskiy A, Masson RG, Corkey R, Joiner J. Beneficial response to macrolide antibiotic in a patient with desquamative interstitial pneumonia refractory to corticosteroid therapy. *Chest* 2008; 134(1): 185–187.

60. Davison AG, Heard BE, McAllister WA, Turner-Warwick ME. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983; 52(207): 382–394.

61. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Semin Respir Infect* 1995; 10(2): 65–77.

62. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(4 Pt 1): 1301–1315.

63. Yousem SA. Cicatricial variant of cryptogenic organizing pneumonia. *Hum Pathol* 2017; 64: 76–82.

64. Cordier JF. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21(2): 135–146.

65. Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33(5): 462–475.

66. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR 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(9): 1064–1070.

67. Llibre JM, Urban A, Garcia E et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 1997; 25(6): 1340–1342.

68. Gymez-Gymez A, Martınez-Martınez R, Gotway MB. Organizing pneumonia associated with swine-origin influenza A H1N1 2009 viral infection. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196(1): W103–W104.

69. de Oliveira Filho CM, Vieceli T, de Fraga Bassotto C et al. Organizing pneumonia: a late phase complication of COVID-19 responding dramatically to corticosteroids. *Braz J Infect Dis*. 2021; 25(1): 101541.

70. Epler GR. Drug-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25(1): 89–94.

71. Patel RC, Dutta D, Schonfeld SA. Free-base cocaine use associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Ann Intern Med* 1987; 107(2): 186–187.

72. Camus P, Nemery B. A novel cause for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: exposure to paint aerosols in textile workshops. *Eur Respir J* 1998; 11(2): 259–262.

73. Alleman T, Darcey DJ. Case report: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a spice process technician. *J Occup Environ Med* 2002; 44(3): 215–216.

74. Cheng TH, Ko FC, Chang JL, Wu KA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to titanium nanoparticles in paint. *Ann Thorac Surg* 2012; 93(2): 666–669.

75. Komiya K, Teramoto S, Kurosaki Y et al. Organizing pneumonia with a positive result for anti-CCP antibodies as the first clinical presentation of rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2010; 49(15): 1605–1607.

76. Shimizu Y, Tsukagoshi H, Nemoto T et al. Recurrent bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2002; 22(5): 216–218.

77. Krishnappriya R, Gupta R, Christopher DJ et al. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia in systemic lupus erythematosus with anti-phospholipid antibody syndrome—an unusual presentation. *Clin Respir J* 2010; 4(2): 125–126.

78. Camus P, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15(1): 5–10.

79. Crestani B, Valeyre D, Roden S et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM“O”P). *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(6): 1929–1935.

80. Milne DS, Gascoigne AD, Ashcroft T et al. Organizing pneumonia following pulmonary transplantation and the development of obliterative bronchiolitis. *Transplantation* 1994; 57(12): 1757–1762.

81. Pipavath SN, Chung JH, Chien JW, Godwin JD. Organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplantation: CT features in 16 patients. *J Comput Assist Tomogr* 2012; 36(4): 431–436.

82. Daniels CE, Myers JL, Utz JP et al. Organizing pneumonia in patients with hematologic malignancies: a steroid-responsive lesion. *Respir Med* 2007; 101(1): 162–168.

83. Bellomo R, Finlay M, McLaughlin P, Tai E. Clinical spectrum of cryptogenic organising pneumonitis. *Thorax* 1991; 46(8): 554–558.

84. Lynch DA, Travis WD, Muller NL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005; 236(1): 10–21. doi:10.1148/radiol.2361031674.
85. Robertson BJ, Hansell DM. Organizing pneumonia: a kaleidoscope of concepts and morphologies. *Eur Radiol* 2011; 21: 2244–2254. doi: 10.1007/s00330-011-2191-6.
86. Faria IM, Zanetti G, Barreto MM et al. Organizing pneumonia: chest HRCT findings. *J Bras Pneumol* 2015; 41(3): 231–237.
87. Azzam ZS, Bentur L, Rubin AH et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Diagnosis by transbronchial biopsy. *Chest* 1993; 104(6): 1899–1901.
88. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161(2): 158–164.
89. Onishi Y, Kawamura T, Nakahara Y et al. Factors associated with the relapse of cryptogenic and secondary organizing pneumonia. *Respir Investig*. 2017; 55(1): 10–15.
90. Nishino M, Mathai SK, Schoenfeld D et al. Clinicopathologic features associated with relapse in cryptogenic organizing pneumonia. *Hum Pathol* 2014; 45(2): 342–351.
91. Kim M, Cha SI, Seo H et al. Predictors of relapse in patients with organizing pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015; 78(3): 190–195.
92. Saito Z, Kaneko Y, Hasegawa T et al. Predictive factors for relapse of cryptogenic organizing pneumonia. *BMC Pulm Med* 2019; 19(1): 10.
93. Stover DE, Mangino D. Macrolides: a treatment alternative for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia? *Chest* 2005; 128(5): 3611–3617.
94. Purcell IF, Bourke SJ, Marshall SM. Cyclophosphamide in severe steroid-resistant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respir Med* 1997; 91(3): 175–177.
95. Laszlo A, Espolio Y, Auckenthaler A et al. Azathioprine and low-dose corticosteroids for the treatment of cryptogenic organizing pneumonia in an older patient. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(3): 433–434.
96. Shitenberg D, Fruchter O, Fridel L, Kramer MR. Successful rituximab therapy in steroid-resistant, cryptogenic organizing pneumonia: a case series. *Respiration*. 2015; 90(2): 155–159.
97. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935; 51: 154–163.
98. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman–Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65(12): 1538–1548.
99. Vourlekis JS. Acute interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25(4): 739–747.
100. Guglielmi S, Merz TM, Gugger M et al. Acute respiratory distress syndrome secondary to antisynthetase syndrome is reversible with tacrolimus. *Eur Respir J* 2008; 31(1): 213–217.
101. Singh A, Kaur R. Non-invasive ventilation in patients with acute lupus pneumonitis: a case report and review of literature. *Lung India* 2012; 29(3): 270–272.
102. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage—the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol* 1976; 85(1): 209–228.
103. Gotway MB, Marder SR, Hanks DK et al. Thoracic complications of illicit drug use: an organ system approach. *Radiographics* 2002; 22 Spec No: S119–S135.
104. Gong MN, Thompson BT, Williams P et al. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 2005; 33(6): 1191–1198.
105. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18): 1334–1349.
106. Radisic M, Torn A, Gutierrez P et al. Severe acute lung injury caused by *Mycoplasma pneumoniae*: potential role for steroid pulses in treatment. *Clin Infect Dis* 2000; 31(6): 1507–1511.
107. Demello D, Kierol-Andrews L, Scalise PJ. Severe sepsis and acute respiratory distress syndrome from community acquired *Legionella pneumoniae*: case report. *Am J Crit Care* 2007; 16(3): 320, 17.
108. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181(1): 72–79.
109. Ichikado K. High-resolution computed tomography findings of acute respiratory distress syndrome, acute interstitial pneumonia, and acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Ultrasound CT MR* 2014; 35(1): 39–46.
110. Tomiyama N, Muller NL, Johkoh T et al. Acute respiratory distress syndrome and acute interstitial pneumonia: comparison of thin-section CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25(1): 28–33.
111. Avnon LS, Pikovskiy O, Sion-Vardy N, Almog Y. Acute interstitial pneumonia-Hamman–Rich syndrome: clinical characteristics and diagnostic and therapeutic considerations. *Anesth Analg* 2009; 108(1): 232–237.
112. Ogawa D, Hashimoto H, Wada J et al. Successful use of cyclosporine A for the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(12): 1422–1424.
113. Schuurman HJ, Gooszen HC, Tan IW et al. Low-grade lymphoma of immature T-cell phenotype in a case of lymphocytic interstitial pneumonia and Sjögren’s syndrome. *Histopathology* 1987; 11(11): 1193–1204.
114. Bragg DG, Chor PJ, Murray KA, Kjeldsberg CR. Lymphoproliferative disorders of the lung: histopathology, clinical manifestations, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163(2): 273–781.
115. Honda O, Johkoh T, Ichikado K et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173(1): 71–74.
116. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology* 1987; 19(2): 178–185.

117. Cha SI, Fessler MB, Cool CD et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006; 28(2): 364–369.
118. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130(1): 30–36.
119. DeCoteau WE, Tourville D, Ambrus JL et al. Lymphoid interstitial pneumonia and autoerythrocyte sensitization syndrome. A case with deposition of immunoglobulins on the alveolar basement membrane. *Arch Intern Med* 1974; 134(3): 519–522.
120. Dreisin RB, Schwarz MI, Theofilopoulos AN, Stanford RE. Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias. *N Engl J Med* 1978; 298(7): 353–357.
121. Strimlan CV, Rosenow EC 3rd, Divertie MB, Harrison EG Jr. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Chest* 1976; 70(03): 354–361.
122. Rao N, Mackinnon AC, Routes JM. Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: a spectrum of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency—histologic and immunohistochemical analyses of 16 cases. *Hum Pathol* 2015; 46(9): 1306–1314.
123. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum Pathol* 1985; 16(7): 700–706.
124. Julsrud PR, Brown LR, Li CY et al. Pulmonary processes of mature-appearing lymphocytes: pseudolymphoma, well differentiated lymphocytic lymphoma, and lymphocytic interstitial pneumonitis. *Radiology* 1978; 127(2): 289–296.
125. Levinson AI, Hopewell PC, Stites DP et al. Co-existent lymphoid interstitial pneumonia, pernicious anemia, and agammaglobulinemia. *Arch Intern Med* 1976; 136(2): 213–216.
126. Helman CA, Keeton GR, Benatar SR. Lymphoid interstitial pneumonia with associated chronic active hepatitis and renal tubular acidosis. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115(1): 161–164.
127. Yood RA, Steigman DM, Gill LR. Lymphocytic interstitial pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4(2): 161–163.
128. Hanto DW. Classification of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative diseases: implications for understanding their pathogenesis and developing rational treatment strategies. *Annu Rev Med* 1995; 46: 381–394.
129. Setoguchi Y, Takahashi S, Nukiwa T, Kira S. Detection of human T-cell lymphotropic virus type I-related antibodies in patients with lymphocytic interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(6): 1361–1365.
130. Lin RY, Gruber PJ, Saunders R, Perla EN. Lymphocytic interstitial pneumonitis in adult HIV infection. *N Y State J Med* 1988; 88(5): 273–276.
131. Teirstein AS, Rosen MJ. Lymphocytic interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 1988; 9(3): 467–471.
132. Strimlan CV, Rosenow EC 3rd, Weiland LH, Brown LR. Lymphocytic interstitial pneumonitis. Review of 13 cases. *Ann Intern Med* 1978; 88(5): 616–621.
133. Innes AL, Huang L, Nishimura SL. Resolution of lymphocytic interstitial pneumonitis in an HIV infected adult after treatment with HAART. *Sex Transm Infect* 2004; 80(5): 417–418.
134. Oda T, Sekine A, Tabata E et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes between idiopathic and secondary pleuroparenchymal fibroelastosis. *J Clin Med* 2021; 10(4): 846.
135. Newton CA, Batra K, Torrealba J et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016; 48(6): 1710–1720.
136. von der Thesen JH. Pleuroparenchymal fibroelastosis: its pathological characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013; 9(4): 238–247.
137. Shioya M, Otsuka M, Yamada G et al. Poorer prognosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis compared with idiopathic pulmonary fibrosis in advanced stage. *Can Respir J* 2018; 2018: 6043053.
138. Watanabe K. Pleuroparenchymal fibroelastosis: its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013; 9(4): 299–237.
139. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012; 40(2): 377–385.
140. Harada T, Yoshida Y, Kitasato Y et al. The thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Eur Respir Rev* 2014; 23(132): 263–266.
141. Kono M, Nakamura Y, Enomoto Y et al. Pneumothorax in patients with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: incidence, clinical features, and risk factors. *Respiration* 2021; 100(1): 19–26.
142. Ishii H, Watanabe K, Kushima H et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussions in Japan. *Respir Med* 2018; 141: 190–197.
143. Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y et al. Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Respir Investig* 2012; 50(3): 88–97.
144. Oyama Y, Enomoto N, Suzuki Y et al. Evaluation of urinary desmosines as a noninvasive diagnostic biomarker in patients with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE). *Respir Med* 2017; 123: 63–70.
145. Mariani F, Gatti B, Rocca A et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: the prevalence of secondary forms in hematopoietic stem cell and lung transplantation recipients. *Diagn Interv Radiol* 2016; 22(5): 400–406.
146. Konen E, Weisbrod GL, Pakhale S et al. Fibrosis of the upper lobes: a newly identified late-onset complication after lung transplantation? *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(6): 1539–1543.
147. Watanabe S, Waseda Y, Takato H et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: distinct pulmonary physi-

- ological features in nine patients. *Respir Investig* 2015; 53(4): 149–155.
148. Azoulay E, Paugam B, Heymann MF et al. Familial extensive idiopathic bilateral pleural fibrosis. *Eur Respir J* 1999; 14(4): 971–973.
149. Nunes H, Jeny F, Bouvry D et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis associated with telomerase reverse transcriptase mutations. *Eur Respir J* 2017; 49(5): 1602022.
150. Oliveira M, Melo N, Mota PC et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as another potential lung toxicity pattern induced by amiodarone. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2020; 56(1): 55–56.
151. Beynat-Mouterde C, Beltramo G, Lezmi G et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a late complication of chemotherapy agents. *Eur Respir J* 2014; 44(2): 523–527.
152. Enomoto Y, Matsushima S, Meguro S et al. Podoplanin-positive myofibroblasts: a pathological hallmark of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Histopathology* 2018; 72(7): 1209–1215.
153. Nakatani T, Arai T, Kitaichi M et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity? *Eur Respir J* 2015; 45(4): 1183–1186.
154. Huang Z, Li S, Zhu Y et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis associated with aluminosilicate dust: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(7): 8676–8679.
155. Jacob J, Odink A, Brun AL et al. Functional associations of pleuroparenchymal fibroelastosis and emphysema with hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med* 2018; 138: 95–101.
156. Oda T, Ogura T, Kitamura H et al. Distinct characteristics of pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2014; 146(5): 1248–1255.
157. Khiroya R, Macaluso C, Montero MA et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a review of histopathologic features and the relationship between histologic parameters and survival. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(12): 1683–1689.
158. Kinoshita Y, Watanabe K, Ishii H et al. Proliferation of elastic fibres in idiopathic pulmonary fibrosis: a whole-slide image analysis and comparison with pleuroparenchymal fibroelastosis. *Histopathology* 2017; 71(6): 934–942.
159. Bargagli E, Rottoli P, Torricelli E et al. Airway-centered pleuroparenchymal fibroelastosis associated with non-necrotizing granulomas: a rare new entity. *Pathobiology* 2018; 85(5–6): 276–279.
160. Kato M, Sasaki S, Kurokawa K et al. Usual interstitial pneumonia pattern in the lower lung lobes as a prognostic factor in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respiration*. 2019; 97(4): 319–328.
161. Ricoy J, Subrez-Antelo J, Antъnez J et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: clinical, radiological and histopathological features. *Respir Med* 2021; 191:106437.
162. George PM, Devaraj A, Nicholson AG, Chua F. An emerging interstitial lung disease. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): 762.
163. Ali MS, Ramalingam VS, Haasler G, Presberg K. Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) treated with lung transplantation and review of the literature. *BMJ Case Rep* 2019; 12(4): 229402.
164. Sato S, Hanibuchi M, Takahashi M et al. A patient with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis showing a sustained pulmonary function due to treatment with pirfenidone. *Intern Med* 2016; 55(5): 497–501.
165. Sakamoto S, Shimizu H, Isshiki T et al. Effectiveness of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis associated with pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesions and nonspecific interstitial pneumonia. *Clin Respir J* 2021; 15(3): 272–279.
166. Matsushima H, Takayanagi N, Sakamoto T et al. [Pathologic findings both before and after steroid therapy in a case of desquamative interstitial pneumonia]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2001; 39(8): 609–614.
167. O’Callaghan M, Bonella F, McCarthy C. Unclassifiable, or simply unclassified interstitial lung disease? *Curr Opin Pulm Med* 2021; 27(5): 405–413.
168. Krauss E, El-Guelai M, Pons-Kuehnemann J et al. Clinical and functional characteristics of patients with unclassifiable interstitial lung disease (uILD): long-term follow-up data from European IPF Registry (eurIP-Freg). *J Clin Med* 2020; 8: 499.
169. Troy LK, Grainge C, Corte TJ et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020; 2: 71–181.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)