

«ВОЗМОЖНЫЙ» ИЛИ «ВЕРОЯТНЫЙ»: НОВЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

Д.В. Петров¹, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

С.Н. Авдеев², доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии

О.В. Гаус¹, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней

И.Э. Степанян³, доктор мед. наук, профессор, вед. науч. сотр.

И.Е. Тюрин⁴, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии

А.Л. Черняев^{5, 6, 7}, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии

Е.И. Шмелев³, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Ленина, 12, Омск, 644099, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России,

ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
Яузская аллея, 2, Москва, 107564, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Минздрава России,

ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального
медико-биологического агентства»,

Ореховый б-р, 28, Москва, 115682, Российская Федерация

⁶ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»,

ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,

ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

“POSSIBLE” OR “PROBABLE”. THE NEW APPROACH IN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS DIAGNOSIS

D.V. Petrov¹, Assistant of Propaedeutics of Internal Diseases Chair; orcid.org/0000-0002-5815-5895

S.N. Avdeev², Dr. Med. Sc., Professor, Head of Pulmonology Chair; orcid.org/0000-0002-5999-2150

O.V. Gaus¹, Cand. Med. Sc., Assistant of Faculty Therapy, Occupational Diseases Chair;
orcid.org/0000-0001-9370-4768

I.E. Stepanyan³, Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher; orcid.org/0000-0002-2985-3379

I.E. Tyurin⁴, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Chair of Radiology and Nuclear Medicine;
orcid.org/0000-0003-3931-1431

A.L. Chernyaev^{5, 6, 7}, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Fundamental Pulmonology Department;
orcid.org/0000-0003-0973-9250

E.I. Shmelev³, Dr. Med. Sc., Professor, Chief Researcher, Head of Differential Diagnosis of Tuberculosis
of the Lung and Extracorporeal Methods of Treatment Department; orcid.org/0000-0002-1908-5601

¹ Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Lenina, 12, Omsk, 644099, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Trubetskaya, 8, stroenie 2, Moscow, 119991, Russian Federation

³ Central Scientific Research Institute of Tuberculosis,
Yauzskaya alleya, 2, Moscow, 107564, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

⁵ Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical
and Biological Agency of Russian Federation,
Orekhovyy bul'var, 28, Moscow, 115682, Russian Federation

⁶ Research Institute of Human Morphology, ul. Tsyurupy, 3, Moscow, 117418, Russian Federation

⁷ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Ostrovitaynova, 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Неспецифичность симптомов, варибельность рентгенологической и гистологической картины в легких, отсутствие достаточного опыта у врачей затрудняют диагностику идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) в реальной клинической практике. Определенную сложность представляет отсутствие четких диагностических критериев данного заболевания, которые являются предметом постоянных дискуссий. В данной статье изложены современные подходы к диагностике ИЛФ. В основу обзора положен согласительный документ «White paper» Флейшнеровского сообщества, опубликованный в 2017 г. в журнале «The Lancet Respiratory Medicine».

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз; обычная интерстициальная пневмония; мультидисциплинарный консилуум.

Для цитирования: Петров Д.В., Авдеев С.Н., Гаус О.В., Степанян И.Э., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Шмелев Е.И. «Возможный» или «вероятный»: новый подход в диагностике идиопатического легочного фиброза. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018; 99 (4): 216–26. DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-4-216-226

Для корреспонденции: Петров Дмитрий Владимирович; E-mail: dmitrpetrov@bk.ru

Поступила 30.03.2018

Принята к печати 12.04.2018

Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) становятся все более актуальной проблемой в практике врачей-пульмонологов [1]. За последнее десятилетие в структуре ИЗЛ произошли многочисленные перемены: на смену прочно укоренившемуся термину «идиопатический фиброзирующий альвеолит» пришли «идиопатические интерстициальные пневмонии» (ИИП).

Наиболее распространенным вариантом ИИП считается идиопатический легочный фиброз (ИЛФ). В 2011 г. под эгидой American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Latin American Thoracic Association (ATS/ERS/JRS/ALAT) было подготовлено первое доказательно-обоснованное клиническое руководство по диагностике ИЛФ, в котором было рекомендовано устанавливать диагноз ИЛФ на основании выявления картины (паттерна) обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) в легких, полученной при высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) и/или при морфологическом исследовании биоптата ткани легкого после исключения известных причин болезни [1]. В 2016 г. были опубликованы клинические

The absence of any specific symptoms, variety of radiologic and histologic changes in lungs and often poor physicians experience are the reasons for difficulties in diagnostics of idiopathic pulmonary fibrosis. The diagnostic criteria are constantly being discussed. The basis of this article is The White paper of Fleischner Society (published in “The Lancet Respiratory Medicine” 2017).

Index terms: idiopathic pulmonary fibrosis; usual interstitial pneumonia; multidisciplinary discussion.

For citation: Petrov D.V., Avdeev S.N., Gaus O.V., Stepanyan I.E., Tyurin I.E., Chernyaev A.L., Shmelev E.I. “Possible” or “probable”. The new approach in idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018; 99 (4): 216–26 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-4-216-226

For correspondence: Dmitry V. Petrov; E-mail: dmitrpetrov@bk.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received March 30, 2018

Accepted April 12, 2018

рекомендации Российского респираторного общества (РРО) [2].

Характерная картина ОИП при ВРКТ, как и типичная гистологическая картина, является важным признаком ИЛФ. Однако такая же картина может наблюдаться в случаях поражения легких при системных аутоиммунных процессах, лекарственно-индуцированном поражении легких [1–3]. Внешнее сходство изменений в легких у пациентов на фиброзной стадии гиперчувствительного пневмонита, неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) также требует проведения дифференциальной диагностики с ИЛФ.

До осени 2016 г. при проведении диагностики врачи-пульмонологи опирались на клиническое руководство ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 г. [1]. Но интерпретация результатов с использованием этого документа при сочетании различных рентгенологических и гистологических паттернов была сложна и неоднозначна. В октябре 2017 г. Флейшнеровское сообщество в составе 17 специалистов (пульмонологов, рентгенологов и патологов) международного уровня опубликовало согласительный документ с новыми диагностическими критериями ИЛФ, получивший название «White paper» [4].

В данном обзоре мы хотели бы подробнее остановиться на современных принципах постановки диагноза ИЛФ в соответствии с действующими международными и национальными клиническими рекомендациями, а также на ключевых моментах «White paper».

Общие положения

Диагноз ИЛФ прежде всего требует исключения альтернативных фиброзирующих ИЗЛ. Основой для постановки диагноза должна быть оценка клинической возможности наличия ИЛФ у данного больного, которая выше у лиц мужского пола старше 60 лет [5].

Также важна оценка системности процесса: наличие у пациента системного заболевания соединительной ткани достоверно исключает диагноз ИЛФ. В ряде случаев у пациентов с фибротическим процессом в легких встречаются изменения серологических показателей и/или симптомы, свидетельствующие в пользу аутоиммунного заболевания, не укладывающиеся в четкие критерии какой-либо определенной нозологической единицы, – в таких случаях речь идет об интерстициальной пневмонии с аутоиммунными чертами [6].

Кроме того, у всех пациентов с фибротическим поражением

легких необходимо исключить гиперчувствительный пневмонит [1, 2]. Установить вредное воздействие антигенов внешней среды помогает изучение хронологической связи между возникновением симптомов и контактом с предполагаемым патогеном [7]. К сожалению, у пациентов с хроническими гиперчувствительными пневмонитами в 50–60% случаев не удается выявить явную связь с воздействием причинных факторов [8]. Роль серологических маркеров в диагностике гиперчувствительного пневмонита до конца не определена. Лимфоцитоз в бронхоальвеолярной лаважной жидкости позволяет лишь заподозрить гиперчувствительный пневмонит [9].

Некоторые пациенты с паттерном ОИП по данным ВРКТ или биопсии ткани легкого при сборе анамнеза указывают на длительный прием какого-либо лекарственного препарата, такие случаи обязательно должны быть представлены на мультидисциплинарное обсуждение [1, 2].

Семейные формы легочного фиброза связаны с рядом генетических отклонений: чаще встречаются мутации гена-промотора, ассоциированные с повышенной экспрессией MUC5B, реже – мутации генов теломеров или метаболизма сурфактанта [10]. Семейные формы легочного фиброза обычно манифестируют в более молодом возрасте. Рентгенологические изменения в легких у данной категории больных отличаются от таковых в случаях спорадического ИЛФ преимущественным диффузным распространением или вовлечением в процесс верхних легочных полей [11]. Изменения в биоптате легкого могут соответствовать гистологической картине неклассифицируемого фиброза [12].

Таким образом, работа лечащего врача должна заключаться не столько в интерпретации заключений рентгенологов и патологов, сколько прежде всего в сборе и тщательном анализе жалоб, динамики их развития, истории развития заболевания, анамнеза

жизни больного. Примерный перечень вопросов, обязательных для уточнения у пациентов с подозрением на ИЛФ, представлен в таблице 1.

Высокоразрешающая КТ в диагностике ИЛФ

Высокоразрешающая КТ играет ведущую роль в обследовании больных ИЗЛ, зачастую являясь основным диагностическим инструментом. Несомненно, качественное проведение ВРКТ органов грудной клетки служит залогом правильного диагноза.

Обязательными требованиями при выполнении ВРКТ являются толщина срезов менее 2 мм и выполнение исследования на максимальном вдохе пациента [13]. Неполный вдох может привести к некорректной интерпретации результатов (появление участков «матового стекла», ретикулярных изменений). Для исключения гравитационных воздействий, локализующихся в базальных отделах легких, целесообразно проведение исследования не только в по-

Таблица 1

Перечень вопросов для обязательного уточнения у пациентов с подозрением на ИЛФ

Заболевание	Комментарии
Общие вопросы	Выраженность, длительность сохранения и динамика развития основных легочных симптомов
Системные аутоиммунные заболевания	Есть ли у пациента симптомы системного аутоиммунного заболевания, выявлены ли у него серологические маркеры, свидетельствующие в пользу ревматоидного артрита, склеродермии, полимиозита/дерматомиозита или смешанного заболевания соединительной ткани?
Другие системные заболевания	Есть ли у пациента данные в пользу наличия саркоидоза? Объективные признаки дисфункции иммунной системы? Очевидно ли вовлечение в патологический процесс легких?
Гиперчувствительный пневмонит	Отмечено ли или отмечалось ранее клинически значимое влияние агрессивного антигена окружающей среды? Имеет ли (или имел) пациент домашних животных и/или птиц? С чем обычно контактирует пациент в своей домашней или рабочей среде? Каковы бытовые условия в месте проживания пациента? Есть ли был контакт с водой? Есть ли у пациента хобби (вышивание, вязание, плетение корзин, коллекционирование марок, старых книг и т. д.)? Значимо ли это влияние? Есть ли временная связь между воздействием предполагаемого причинного фактора и возникновением легочных симптомов?
Профессиональные болезни легких и влияние среды обитания	Работает ли (или работал) пациент на вредном в отношении заболеваний органов дыхания производстве? Что входит (или входило) в его должностные обязанности?
Ятрогенные поражения легких	Принимает ли пациент какие-либо лекарственные препараты, в том числе растительного происхождения, витамины, биологически активные добавки или другие средства, которые могут влиять на легкие?
Специфические генетические синдромы	Отягощен ли наследственный анамнез в отношении ИЛФ? Получал ли кто-то из кровных родственников длительную оксигенотерапию по какому-либо поводу? Имеются ли у пациента признаки преждевременной седины, криптогенного цирроза печени, апластической анемии, миелодисплазии, макроцитоза или тромбоцитопении?

ложении больного на спине, но и на животе [14]. Исследование на выдохе (экспираторная томография) применяется для идентификации «воздушных ловушек», которые могут свидетельствовать в пользу гиперчувствительного пневмонита или системных заболеваний соединительной ткани [14]. Исследование в положении больного на животе и исследование на выдохе должны выполняться в режиме низкодозовой КТ [13, 14].

Ключевые ВРКТ-признаки ОИП

«Сотовое легкое». Идентификация «сотового легкого» на ВРКТ органов грудной клетки является важным навыком в диагностике фибротических ИЗЛ [1, 2]. «Сотовое легкое» – это ключевая составляющая паттерна ОИП. Типичная локализация этих изменений наблюдается в дорсальных, базальных, субплевральных областях, реже – в верхних отделах легких [14].

Картина «сотового легкого» при ВРКТ определяется так: сгруппированные тонкостенные воздушные пространства одинакового

диаметра (3–5 мм), иногда формирующие полости (кисты) до 25 мм (рис. 1) [15].

Нередко участки иррегулярной эмфиземы, периферические тракционные бронхоэктазы неверно трактуются некоторыми рентгенологами как «соты», поэтому для исключения диагностических ошибок обязательным является построение мультипланарных реформаций томографических изображений [16].

Ретикулярные изменения.

У пациентов с ОИП картина ретикулярных изменений определяется в виде нерегулярно расположенных линий, чаще кольцевидных и замкнутых, различной толщины (рис. 2), которые формируют на томограммах так называемую «сеть». Она расположена в кортикальных и преимущественно базальных сегментах и редко затрагивает центральные и апикальные отделы легких. В отличие от НСИП, при которой ретикулярные изменения более регулярны, линии более гомогенны и имеют схожую толщину [15].

Тракционные бронхоэктазы.

Тракционные бронхоэктазы и бронхиолоэктазы (рис. 3) считаются важным признаком фиброза и одним из маркеров ОИП [1, 2]. Они представляют собой нерегуляр-

ные расширения бронхов и бронхиол вследствие фиброза окружающей легочной паренхимы, неравномерного уменьшения ее объема и нарушения легочной архитектоники [15]. На КТ пациентов с ОИП тракционные бронхоэктазы чаще локализуются по периферии легкого. В отличие от «сотового легкого» расширенные бронхи и бронхиолы видны на небольшом расстоянии от висцеральной плевры, а при выполнении реформаций удается проследить продольное сечение расширенных дыхательных путей. Тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы выявляют только в измененных участках легкого, на фоне ретикулярных изменений и участков «матового стекла», что позволяет отличить тракционные бронхоэктазы от других видов бронхоэктазов, не связанных с фиброзом [17].

Тракционные бронхоэктазы также встречаются у больных фиброзной НСИП, но в таком случае они располагаются не по периферии, а центрально [15, 17]. В целом, тракционные бронхоэктазы расцениваются рентгенологами более однозначно в отличие от симптома «сотового легкого».

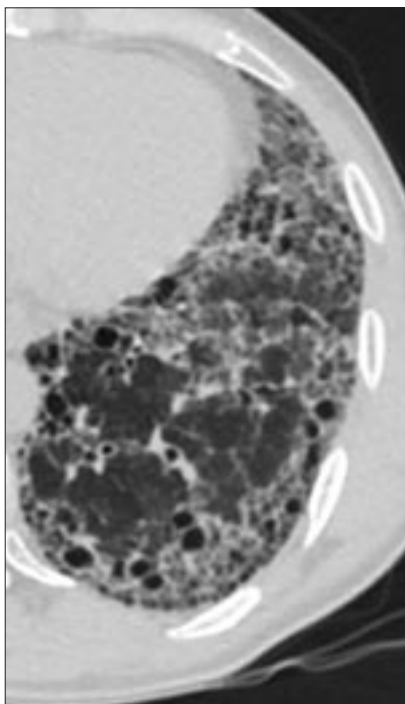


Рис. 1. ВРКТ органов грудной клетки: «сотовое легкое» (из собственного архива)

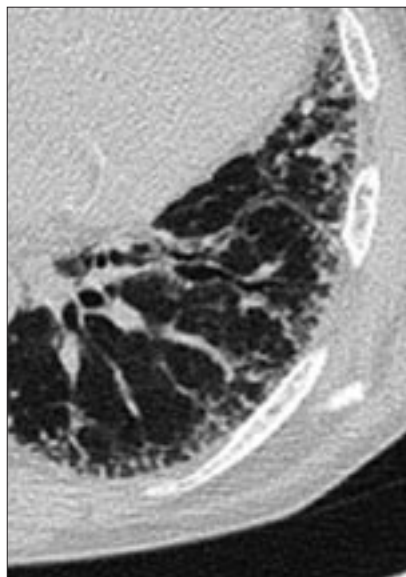


Рис. 2. ВРКТ органов грудной клетки: ретикулярный паттерн (из собственного архива)

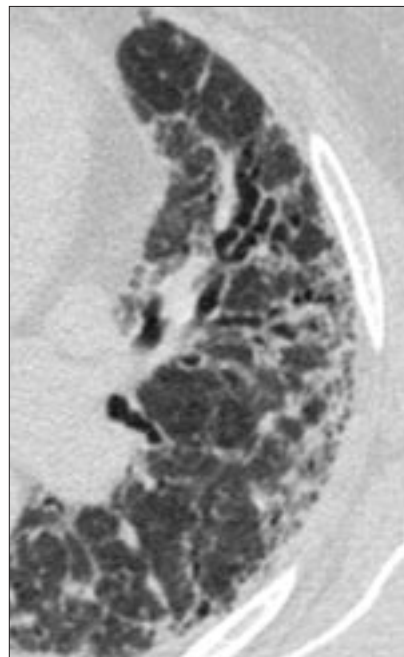


Рис. 3. ВРКТ органов грудной клетки: тракционные бронхоэктазы (из собственного архива)

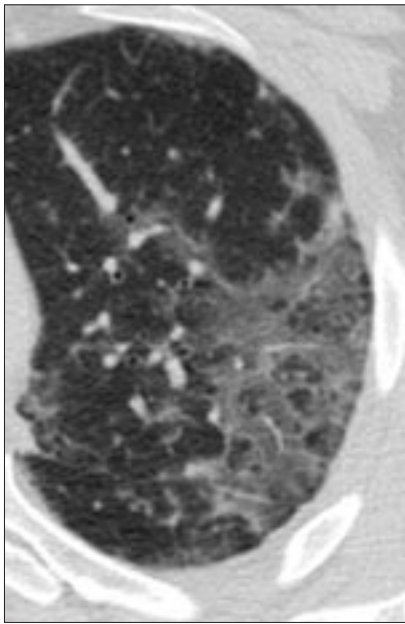


Рис. 4. ВРКТ органов грудной клетки: участки «матового стекла» (из собственного архива)

«**Матовое стекло**». В чистом виде участки «матового стекла» (рис. 4) не являются характерными для ВРКТ-картины ОИП, но большинство пациентов с фибротическими ИЗЛ имеют признаки «матового стекла» наряду с ретикулярными изменениями и/или тракционными бронхоэктазами. В этом контексте такие участки

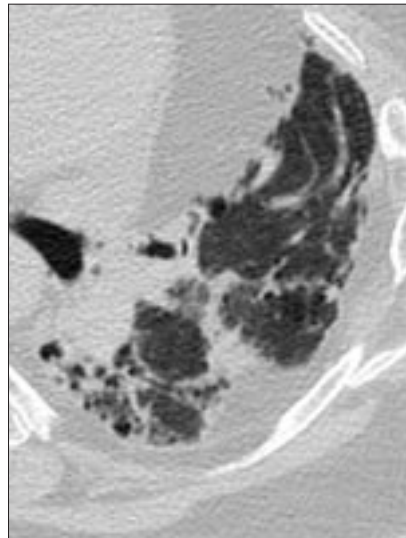


Рис. 5. ВРКТ органов грудной клетки: плевропаренхимальный фиброэластоз (из собственного архива)

рассматриваются как часть фиброзного процесса [18]. Появление участков «матового стекла» вне зон фиброза может свидетельствовать об обострении процесса или присоединении инфекции [15, 18].

Другие находки. Незначительное увеличение медиастинальных лимфатических узлов отмечается у 70% пациентов с ОИП [19]. Иногда увеличенные лимфатические узлы могут подвергаться обызвествлению [20].

У некоторых больных с типичной картиной ОИП могут встречаться черты плевропаренхимального фиброэластоза (ППФЭ) в виде двусторонних нерегулярных плевропаренхимальных утолщений в верхних и средних отделах легких (рис. 5) [21]. В этих случаях, при наличии соответствующих клинических критериев, у пациента может быть установлен диагноз ИЛФ.

Диагностические категории ОИП при ВРКТ

В «White paper» Флейшнеровского сообщества пересмотрены варианты изменений в легких на ВРКТ (табл. 2). Так, картина «определенной ОИП» характеризуется ретикулярными изменениями с обязательными признаками «сотового легкого», обычно ассоциированного с тракционными бронхоэктазами. Участки «матового стекла», при их наличии, обычно связаны с ретикулярными изменениями и сотами. Характерным признаком этих изменений является их базальная кортикальная локализация, хотя часто они могут быть неравномерными. Может иметь место некоторая вовлеченность в процесс верхних передних

Таблица 2

Диагностические категории ОИП, основанные на ВРКТ-паттернах [4]

Параметр	Паттерн «определенной ОИП»	Паттерн «вероятной ОИП»	Паттерн, не соответствующий ОИП	ВРКТ-признаки, соответствующие диагнозам, альтернативным ИЛФ
Локализация изменений	Преобладание в базальных отделах (реже диффузно)	Преобладание в базальных и субплевральных отделах, распределение зачастую гетерогенное	Переменный или диффузный характер	Преобладание фиброза в верхних и средних отделах, перибронховаскулярное преобладание с относительно незатронутой плеврой
Признаки	«Сотовое легкое», ретикулярный паттерн в сочетании с периферическими бронхоэктазами или бронхиолоэктазами*, отсутствие признаков, предполагающих альтернативный диагноз	Ретикулярный паттерн в сочетании с периферическими бронхоэктазами или бронхиолоэктазами*, отсутствие признаков, предполагающих альтернативный диагноз	Очевидный фиброз с признаками, не свойственными ОИП	Любой из следующих: преобладание консолидации, обширные участки «матового стекла» (без признаков обострения), обширная мозаичность с признаками «воздушных ловушек» на выдохе, диффузные очаги или кисты

* Ретикулярный паттерн связан с зонами «матового стекла», в таких случаях этот процесс обычно фибротический. Доминирование участков «матового стекла» свидетельствует против ОИП или ИЛФ, но может предполагать обострение, гиперчувствительный пневмонит, другие состояния.

отделов легких [4, 16]. До 25% больных ИЛФ имеют асимметричное распределение фиброза в легких [22]. Специфичность точного диагноза ИЛФ в случае наличия паттерна «определенной ОИП» по данным ВРКТ составляет 94–100%, чувствительность метода гораздо ниже – колеблется в пределах от 43 до 78% [23]. Низкая чувствительность связана с тем, что некоторые пациенты не имеют ВРКТ-признаков «сотового легкого» или имеют атипичные признаки, которые не дают возможности рентгенологу заподозрить наличие ИЛФ [22, 23]. Так, по данным G. Ragu, паттерн «определенной ОИП» встречается лишь у 53% пациентов с ИЛФ [3].

В клинических рекомендациях ATS/ERS/JRS/ALAT отмечалась необходимость биопсии легкого для подтверждения диагноза у больных с возможным ВРКТ-паттерном ОИП [1]. У таких пациентов локализация ретикулярных изменений и тракционных бронхоэктазов наблюдалась в субплевральной зоне нижних отделов легких, но не было признаков «сотового легкого». Однако позже было показано, что отсутствие «сотового легкого» при наличии других признаков (субплевральная базальная локализация, тракционные бронхоэктазы) не исключает ОИП, поскольку 82–94% этих пациентов имели «вероятный» или «определенный» гистологический паттерн ОИП [24]. Согласно новой классификации общества Флейшнера, эти ВРКТ-признаки укладываются в рамки паттерна «вероятной ОИП» [4].

Картина ОИП по результатам гистологического исследования биоптатов легкого может встречаться у пациентов, не имеющих паттерна «определенной» или «вероятной» ОИП по данным ВРКТ [24]. В частности, у пациентов, имеющих гистологический паттерн ОИП, мозаичность картины изменений в легких на ВРКТ встречалась в 27–43% случаев [25, 26]. Мозаичность изменений и наличие экспираторных «воздушных ло-

вушек» могут свидетельствовать в пользу гиперчувствительного пневмонита, особенно если эти признаки выявляются в нефиброзированных отделах легких.

К ВРКТ-признакам, исключаящим ОИП, относятся: преобладание изменений в верхних отделах легких, относительно сохраненные субплевральные зоны, выраженность симптома «матового стекла» (в клинически стабильной ситуации – при отсутствии обострения заболевания), множественные очаговые изменения, кисты [25, 27].

Показания к хирургической биопсии легкого при подозрении на ИЛФ

Наличие ВРКТ-паттерна «определенной» или «вероятной» ОИП в соответствующем клиническом контексте свидетельствует в пользу диагноза ИЛФ и не требует проведения гистологического исследования ткани легкого [4, 28].

Вопрос о необходимости биопсии должен обсуждаться специалистами в случаях, когда ВРКТ-паттерн не соответствует ОИП или клинические признаки предполагают наличие альтернативного диагноза (например, влияние вредных факторов в случае гиперчувствительного пневмонита) и у пациента нет противопоказаний к такого рода вмешательствам [26, 29].

В современных рекомендациях по ИЛФ нет четкой информации о том, целесообразно ли вообще подвергать биопсии пациента, не имеющего ВРКТ-паттерна «определенной ОИП», и если подвергать, то какому методу следует отдавать предпочтение. В некоторых случаях бронхоскопия с чрезбронхиальной биопсией и бронхоальвеолярный лаваж могут дать необходимую информацию по диагностике альтернативных ИЛФ заболеваний [30]. Обычно фрагмента ткани легкого, полученного при чрезбронхиальной биопсии, не хватает для адекватной морфологической оценки [31]. Безусловно, при повторных процеду-

рах могут быть обнаружены отдельные компоненты паттерна ОИП, но и этого недостаточно для постановки диагноза.

Поскольку гистологическая идентификация ОИП требует тщательного анализа специфичных микроскопических изменений, методом выбора для получения биопсийного материала считается хирургическая биопсия легкого (например, видеоторакоскопия). При этом взятие материала следует проводить из нескольких долей и прицельно из участков легочной ткани с максимально выраженными изменениями, но не достигшими конечной стадии фибротического процесса [32]. Каждый биоптат должен иметь оптимальные размеры: 2–3 см по краю, прилежащему к плевре, и 1–2 см в глубину легкого [33].

Не следует забывать, что проведение хирургической биопсии легкого сопряжено с повышенным риском развития осложнений и смертности. Так, по данным объединенного анализа 2820 хирургических биопсий легкого, выполненных при подозрении на ИЗЛ с 1997 по 2008 г. в Великобритании, 30-дневная смертность после вмешательства наблюдалась в 2,4% случаев, 90-дневная – в 3,9% [34]. В США летальность после хирургической биопсии легкого составляет 1,7% [35]. В качестве предикторов смертельного исхода выделяют мужской пол, возраст пациента старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний, диффузионную способность легких ниже 50% и применение торакотомии, а не эндоскопической техники [34, 36]. Наиболее частыми осложнениями хирургической биопсии легкого являются пневмоторакс, пневмония, обострение основного заболевания, по поводу которого выполнялась биопсия [37]. Учитывая все вышесказанное, решение о проведении хирургической биопсии легкого должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае, после оценки всех возможных рисков, о которых

необходимо проинформировать пациента.

Чрезбронхиальная криобиопсия характеризуется более низким риском осложнений, но в силу ограниченного применения в широкой клинической практике пока не играет ведущей роли [38, 39].

Таким образом, на сегодняшний день «золотым стандартом» получения образцов легочной ткани для гистологического исследования является именно хирургическая биопсия легкого.

Гистологические особенности ОИП при ИЛФ

Как уже отмечалось выше, гистологический паттерн ОИП является характерным для ИЛФ, но может встречаться и при других процессах. По этой причине термин «ОИП-ИЛФ» используется именно в тех случаях, когда подразумевается паттерн ОИП при ИЛФ.

Главными патологическими признаками определенной ОИП-ИЛФ являются [1, 2, 4]:

- гетерогенный фиброз, изменяющий архитектуру легочной ткани;
- наличие сот (рис. 6);
- миофибробластические фокусы в стенках сот, терминальных бронхиол, в межальвеолярных перегородках (рис. 7);
- отсутствие признаков, опровергающих ОИП вне обострения.

При этом должны отсутствовать такие признаки, как гиалиновые мембраны (если это не вирусное обострение), организую-

щаяся пневмония (если это не бактериальное или вирусно-бактериальное обострение ОИП), наличие гранулем, выраженное интерстициальное воспаление вдали от сот, поражение главных и долевых бронхов, другие особенности, подтверждающие альтернативный диагноз.

Исключительным случаем считается обострение ОИП-ИЛФ, когда в гистологической картине могут присутствовать гиалиновые мембраны как признак диффузного альвеолярного повреждения [1, 2].

«Сотовое легкое» является ключевым признаком ИЛФ как при рентгенологическом, так и при гистологическом исследовании, хотя его наличие не обязательно. Рентгенологический и гистологический признаки «сотового легкого» определяются как наличие измененных воздушных пространств. Гистологическое понятие «сотовое легкое» применимо к микросотам, которые не определяются на ВРКТ [40].

Гистологические отличия ОИП-ИЛФ от других фиброзирующих интерстициальных пневмоний

Наиболее часто ИЛФ приходится дифференцировать с хроническим гиперчувствительным пневмонитом, НСИП, системными заболеваниями соединительной ткани и ППФЭ [1, 2, 7, 41].

Для типичного гиперчувствительного пневмонита характерно

диффузное поражение обоих легких от верхушек до нижних долей с триадой признаков: неспецифическая интерстициальная пневмония с перибронхиальной лимфоидной инфильтрацией, неспецифические гранулемы и/или гигантские многоядерные клетки или эпителиоидные гистиоциты, облитерирующий бронхиолит. При длительно существующем процессе может встречаться умеренно выраженный фиброз с пролиферацией гладких мышц, сходный с паттерном ОИП [2, 4, 7].

НСИП характеризуется равномерным утолщением стенок альвеол за счет лимфоидной инфильтрации и/или в сочетании с фиброзом, но как правило без формирования сот, фибробластические фокусы обычно отсутствуют [42].

Фиброз при ППФЭ локализуется в верхних и средних отделах легких, распространяясь от висцеральной плевры с захватом подплевральной ткани легкого, редко сочетаясь с ОИП или другими паттернами интерстициального фиброза [43].

ОИП, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани, может сочетаться с плевритом, организующейся пневмонией, НСИП, лимфоидной гиперплазией с фолликулярным бронхиолитом [7, 44].

Большинство пациентов с ИЛФ имеют в анамнезе указание на курение, в этом случае паттерну ОИП могут сопутствовать следующие гистологические изменения,

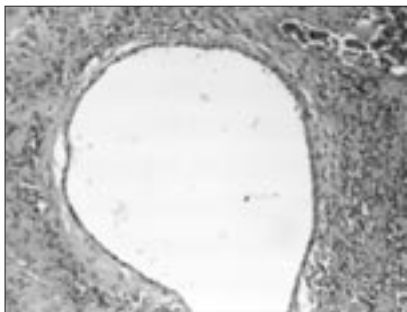


Рис. 6. Микросота, выстланная одноклеточным кубическим эпителием, в биоптате легкого. Окраска гематоксилином и эозином. ×100 (из собственного архива)

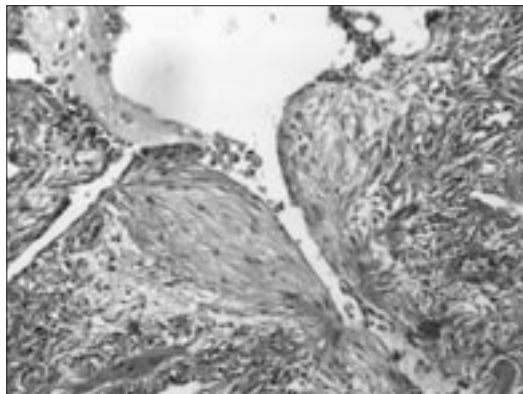


Рис. 7. Фибробластические фокусы в стенке терминальной бронхиолы в биоптате легкого. Окраска гематоксилином и эозином. ×100 (из собственного архива)

Гистологические категории ОИП при ИЛФ (ОИП-ИЛФ) [4]

Комментарии и критерии	«Определенный ОИП-ИЛФ» паттерн	«Вероятный ОИП-ИЛФ» паттерн	Несовместимый с ОИП-ИЛФ паттерн	Признаки, более соответствующие диагнозам, альтернативным ИЛФ
Общие комментарии	Наличие признаков со всеми четырьмя критериями, указанными ниже, и отсутствие признаков, предполагающих альтернативный диагноз	Наличие лишь «сотового легкого» либо выраженного фибротического процесса, которые не соответствуют всем четырем критериями паттерна «определенный ОИП-ИЛФ». Отсутствие признаков, предполагающих альтернативный диагноз	Очевидный фибротический процесс, но с признаками, не соответствующими ОИП при ИЛФ	Наличие ОИП-паттерна, но с признаками альтернативного диагноза либо не ОИП-паттерн
Специфические критерии	Гетерогенный фиброз, как правило субплевральный и/или парасептальный преимущественно в нижних долях. Наличие сот. Наличие фибробластических фокусов. Отсутствие признаков, опровергающих ОИП вне обострения	Гетерогенный фиброз. Наличие сот. Отсутствие фибробластических фокусов. Только наличие сот без других признаков ОИП. Отсутствие признаков, опровергающих ОИП вне обострения	Очаговые и диффузные фиброзные изменения ткани легкого. Отсутствие сот и фибробластических фокусов. Отсутствие признаков, опровергающих ОИП вне обострения	Гиалиновые мембраны (если это не вирусное или простое обострение ОИП). Организующаяся пневмония (если это не бактериальное или вирусно-бактериальное обострение ОИП). Наличие гранулем и/или гигантских многоядерных клеток. Выраженное интерстициальное воспаление вдали от сот. Поражение главных и долевого бронхов. Другие особенности, подтверждающие альтернативный диагноз

Таблица 4

Рекомендации по работе мультидисциплинарного консилиума

Параметр	Комментарии
Отбор пациентов	Фокус на пациентов с недостаточно ясной картиной, особенно при подозрении на не-ИЛФ, пациентов с «рабочим» диагнозом ИЛФ
Организация работы	Личная встреча или телемедицинская консультация
Участники	Клиницист-пульмонолог, рентгенолог, патолог, имеющие достаточный опыт диагностики ИЗЛ. Если таковых нет, то необходимо предоставить всю имеющуюся информацию о пациенте экспертам, занимающимся данной проблемой; возможно обсуждение по телефону или посредством электронной почты. Список центров для консультативной помощи больным ИЛФ представлен в Федеральных клинических рекомендациях РРО по диагностике и лечению ИЛФ. В ряде случаев требуется участие ревматолога
Цели	Установить или пересмотреть диагноз в случае прогрессирования заболевания, определить план ведения пациента
Результат	Результатом работы мультидисциплинарного консилиума являются: постановка диагноза, в том числе «рабочего», определение круга возможных альтернативных диагнозов, разработка рекомендаций по проведению необходимых лабораторных и инструментальных исследований для уточнения диагноза
Оформление заключения	Диагноз, согласующийся с современными клиническими рекомендациями, список специалистов-участников с обязательным указанием заключений рентгенолога и патологоанатома, а также подробный план дальнейшей тактики ведения пациента

связанные с курением: эмфизема, бронхиолит, интерстициальный фиброз с субплевральным гиалинозом и центрилобулярным склерозом альвеолярной стенки, десквамативная интерстициальная пневмония с фиброзом и так называемый паттерн фибротической НСИП курящих, который напоминает фибротический вариант десквамативной интерстициальной пневмонии, но без макрофагов в просветах альвеол (идиопатическая интерстициальная пневмония, связанная с курением) [45, 46].

Гистологические категории ОИП при ИЛФ

В рекомендациях ATS/ERS/JRS/ALAT были предложены критерии «определенной», «вероятной», «возможной» и «определенно не» ОИП, которые определялись на ВРКТ [1]. Перечисленные критерии не учитывали все более возрастающего числа находок паттерна ОИП при других заболеваниях, поэтому в «White rare» был предложен пересмотренный вариант критериев, связанных с ОИП-ИЛФ (табл. 3).

Рекомендации по проведению мультидисциплинарного консилиума

Мультидисциплинарный подход к пациенту с фибротическим ИЗЛ важен для установления диагноза, определения показаний для биопсии и других вмешательств, разработки плана ведения больного [2, 47]. Ключевые положения по мультидисциплинарному консилиуму (МДК) представлены в таблице 4.

Важность достижения согласия между клиницистом, рентгенологом и патологом на этапе дифференциальной диагностики ИЗЛ не вызывает сомнений [48]. В некоторых исследованиях показано, что диагноз ИЛФ после обсуждения в ходе МДК оказывался недостоверным у 37–50% больных [49, 50].

Для повышения диагностической точности каждый участник МДК должен быть достаточно опытным и высококвалифицированным экспертом в своей области, при этом уровень авторитета у всех членов команды должен быть равноценным для исключения доминирования мнения кого-либо из них в дискуссии.

Заключение

Клинические, рентгенологические и гистологические критерии диагностики ИЛФ продолжают активно изучаться. На сегодняшний день диагноз ИЛФ может быть достоверно установлен лишь при сочетании соответствующего клинического контекста с паттерном «определенной» или «вероятной» ОИП на ВРКТ. Во всех других случаях на МДК обсуждается вопрос о необходимости проведения хирургической биопсии легкого или других диагностических процедур. В ситуациях, когда взятие биоптата невозможно, решением экспертов диагноз ИЛФ может быть установлен в качестве «рабочего», при этом данная когорта пациентов впоследствии должна подвергаться регулярному пересмотру диагноза, поскольку он с течением времени может изменяться, например, при идентификации системного заболевания соединительной ткани или уточнении влияния вредного фактора.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература [References]

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J., Martinez F.J., Behr J., Brown K.K. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care*

Med. 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/gcm.2009-040GL

2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демуров С.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Demura S.A., Il'kovich M.M. et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis Federal guidelines. *Pul'monologiya (Russian Pulmonology).* 2016; 26 (4): 399–419 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419]
3. Richeldi L., Rubin A., Avdeev S., Udwadia Z.F., Xu Z.J. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine.* 2015; 13: 237.
4. Lynch D.A., Sverzellati N., Travis W.D., Brown K.K., Colby T.V., Galvin J.R. et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (2): 1–16. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2
5. Brownell R., Moua T., Henry T.S., Elicker B.M., White D., Vittinghoff E. et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax.* 2017; 72 (5): 424–9. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209671
6. Fischer A., Antoniou K.M., Brown K.K., Cadranel J., Corte T.J., du Bois R.M. et al. ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 976–87. DOI: 10.1183/13993003.00150-2015
7. Spagnolo P., Rossi G., Cavazza A., Bonifazi M., Paladini I., Bonella F. et al. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25 (4): 237–50.
8. Fernández Pérez E.R., Swigris J.J., Forssén A.V., Tourin O., Solomon J.J., Huie T.J. et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2013; 144 (5): 1644–51. DOI: 10.1378/chest.12-2685

9. Kouranos V., Jacob J., Nicholson A., Renzoni E. Fibrotic hypersensitivity pneumonitis: key issues in diagnosis and management. *J. Clin. Med.* 2017; 6 (6): 62. DOI: 10.3390/jcm6060062
10. Mathai S.K., Newton C.A., Schwartz D.A., Garcia C.K. Pulmonary fibrosis in the era of stratified medicine. *Thorax.* 2016; 71 (12): 1154–60. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209172
11. Lee H.Y., Seo J.B., Steele M.P., Schwarz M.I., Brown K.K., Loyd J.E. et al. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. *Chest.* 2012; 142 (6): 1577–83. DOI: 10.1378/chest.11-2812
12. Steele M.P., Speer M.C., Loyd J.E., Brown K.K., Herron A., Slifer S.H. et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (9): 1146–52.
13. Bankier A.A., O'Donnell C.R., Boiselle P.M. Quality initiatives. Respiratory instructions for CT examinations of the lungs: a hands – on guide. *Radiographics.* 2008; 28 (4): 919–31. DOI: 10.1148/rg.284085035
14. Kim M., Lee S.M., Song J.W., Do K.H., Lee H.J., Lim S. et al. Added value of prone CT in the assessment of honeycombing and classification of usual interstitial pneumonia pattern. *Eur. J. Radiol.* 2017; 91: 66–70. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.03.018
15. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., McLoud T.C., Muller N.L., Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008; 246 (3): 697–722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712
16. Тюрин И.Е. Рентгенологическое исследование больных идиопатическим легочным фиброзом: Методические рекомендации для врачей-рентгенологов, пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики. М.: РМАПО, 2016. [Tyurin I.E. X-ray examination of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Methodological recommendations for radiologists, pulmonologists, therapists, general practitioners. Moscow; 2016 (in Russ.).]
17. Jacob J., Hansell D.M. HRCT of fibrosing lung disease. *Respirology.* 2015; 20 (6): 859–72. DOI: 10.1111/resp.12531
18. Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 372–8.
19. Souza C.A., Müller N.L., Lee K.S., Johkoh T., Mitsuhiro H., Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2006; 186 (4): 995–9. DOI: 10.2214/AJR.04.1663
20. Egashira R., Jacob J., Kokosi M.A., Brun A.L., Rice A., Nicholson A.G. et al. Diffuse pulmonary ossification in fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and associations. *Radiology.* 2017; 284 (1): 255–63. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2
21. Reddy T.L., Tominaga M., Hansell D.M., von der Thusen J., Rassl D., Parfrey H. et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (2): 377–85. DOI: 10.1183/09031936.00165111
22. Tcherakian C., Cottin V., Brillet P.Y., Freynet O., Naggara N., Carton Z. et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax.* 2011; 66 (3): 226–31. DOI: 10.1136/thx.2010.137190
23. Raghu G., Margeto Y.N., Lockhart D., Schmidt R.A., Wood D.E., Godwin J.D. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest.* 1999; 116 (5): 1168–74. DOI: 10.1378/chest.116.5.1168
24. Chung J.H., Chawla A., Peljto A.L., Cool C.D., Groshong S.D., Talbert J.L. et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest.* 2015; 147 (2): 450–9. DOI: 10.1378/chest.14-0976
25. Silva C.I., Müller N.L., Lynch D.A., Curran-Everett D., Brown K.K., Lee K.S. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology.* 2008; 246 (1): 288–97. DOI: 10.1148/radiol.2453061881
26. Yagihashi K., Huckleberry J., Colby T.V., Tazelaar H.D., Zach J., Sundaram B. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1189–97. DOI: 10.1183/13993003.01680-2015
27. Piciocchi S., Tomassetti S., Ravaglia C., Gurioli C., Gurioli C., Dubini A. et al. From “traction bronchiectasis” to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: a spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology? *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 87. DOI: 10.1186/s12890-016-0245-x
28. Hunninghake G.W., Lynch D.A., Galvin J.R., Gross B.H., Müller N., Schwartz D.A. et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2003; 124 (4): 1215–23.
29. Sverzellati N., Wells A.U., Tomassetti S., Desai S.R., Copley S.J., Aziz Z.A. et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology.* 2010; 254 (3): 957–64. DOI: 10.1148/radiol.0990898
30. Sheth J.S., Belperio J.A., Fishbein M.C., Kazerooni E.A., Lagstein A., Murray S. et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest.* 2017; 151 (2): 389–99. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.028
31. Shim H.S., Park M.S., Park I.K. Histopathologic findings of transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Pathol. Int.* 2010; 60 (5): 373–7. DOI: 10.1186/1465-9921-14-43
32. Monaghan H., Wells A.U., Colby T.V., du Bois R.M., Hansell D.M., Nicholson A.G. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest.* 2004; 125: 522–6.
33. Qureshi R.A., Ahmed T.A., Grayson A.D., Soorae A.S., Drakeley M.J., Page R.D. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21 (4): 621–6.
34. Hutchinson J.P., McKeever T.M., Fogarty A.W., Navaratnam V., Hubbard R.B. Surgical lung biopsy for

- the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997–2008. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (5): 1453–61. DOI: 10.1183/13993003.00378-2016
35. Hutchinson J.P., Fogarty A.W., McKeever T.M., Hubbard R.B. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (10): 1161–7. DOI: 10.1164/rccm.201508-1632OC
 36. Park J.H., Kim D.K., Kim D.S., Koh Y., Lee S.D., Kim W.S. et al. Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 31 (6): 1115–9. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.02.035
 37. Luo Q., Han Q., Chen X., Xie J., Wu L., Chen R. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5 (3): 283–8. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.12
 38. Johannson K.A., Marcoux V.S., Ronksley P.E., Ryerson C.J. Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease. A systematic review and metaanalysis. *An. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13: 1828–38. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201606-461SR
 39. Ravaglia C., Bonifazi M., Wells A.U., Tomassetti S., Gurioli C., Piciocchi S. et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration.* 2016; 91 (3): 215–27. DOI: 10.1159/000444089
 40. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., McLoud T.C., Muller N.L., Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008; 246 (3): 697–722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712
 41. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз: новая парадигма. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (1): 112–22. DOI: 10.17116/terarkh2017891112-122 [Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis: a new paradigm. *Terapevticheskiy Arkhiv (Therapeutic Archive).* 2017; 89 (1): 112–22 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2017891112-122]
 42. Kambouchner M., Levy P., Nicholson A.G., Schubel K., Magois E., Feuillet S. et al. Prognostic relevance of histological variants in nonspecific interstitial pneumonia. *Histopathology.* 2014; 65: 549–60. DOI: 10.1111/his.12415
 43. Oda T., Ogura T., Kitamura H., Hagiwara E., Baba T., Enomoto Y. et al. Distinct characteristics of pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2014; 146 (5): 1248–55. DOI: 10.1378/chest.13-2866
 44. Smith M., Dalurzo M., Panse P., Parish J., Leslie K. Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies. Clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. *J. Clin. Pathol.* 2013; 66 (10): 896–903. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201442
 45. Chung A., Hall R., Bilawich A. Respiratory bronchiolitis with fibrosis-interstitial lung disease: a new form of smoking-induced interstitial lung disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015; 139: 437–40. DOI: 10.5858/arpa.2014-0248-ED
 46. Flaherty K.R., Fell C., Aubry M.C., Brown K., Colby T., Costabel U. et al. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (3): 594–602. DOI: 10.1183/09031936.00166813
 47. Петров Д.В., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Гаус О.В. Возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностике идиопатического легочного фиброза: альянс клиницист-рентгенолог-патолог. *Практическая пульмонология.* 2016; 3: 55–61. [Petrov D.V., Tyurin I.E., Chernyaev A.L., Gaus O.V. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: multidisciplinary discussion of pulmonologist, roentgenologist, and pathologist. *Prakticheskaya Pul'monologiya (Practical Pulmonology).* 2016; 3: 55–61 (in Russ.).]
 48. Chaudhuri N., Spencer L., Greaves M., Bishop P., Chaturvedi A., Leonard C. A review of the multidisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective analysis in a single UK specialist centre. *J. Clin. Med.* 2016; 5 (8): 66. DOI: 10.3390/jcm5080066
 49. Walsh S.L., Wells A.U., Desai S.R., Poletti V., Piciocchi S., Dubini A. et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 557–65. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30033-9
 50. Jo H.E., Glaspole I.N., Levin K.C., McCormack S.R., Mahar A.M., Cooper W.A. et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology.* 2016; 21 (8): 1438–44. DOI: 10.1111/resp.12850