

Диагноз и дифференциальный диагноз идиопатического легочного фиброза

Профессор, д.м.н., главный врач ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и
медицинских технологий ФМБА России

Аверьянов А.В.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — специфическая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, встречающаяся преимущественно в пожилом возрасте, ограниченная легкими и ассоциированная с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии [1]. В российской медицинской терминологии распространенным аналогом ИЛФ является идиопатический фиброзирующий альвеолит.

ИЛФ — наиболее распространенная форма идиопатических интерстициальных пневмоний, составляющая от 50 до 60% случаев в данной группе заболеваний [2]. Эпидемиологические исследования показали, что, например, в американской популяции распространенность ИЛФ колеблется от 14 до 42,7 на 100 тыс. населения, причем наблюдается повсеместный рост заболеваемости в последние 20 лет [3]. Недавно завершившийся крупный эпидемиологический проект в Канаде выявил распространенность на уровне 41,8, а заболеваемость 18,7 случаев ИЛФ на 100 тыс. населения [4].

Экстраполируя эти данные на российскую популяцию, можно предположить, что в нашей стране не менее 30 тыс. пациентов страдает данным заболеванием. С учетом увеличения продолжительности жизни населения, эксперты признают, что распространенность ИЛФ будет и дальше увеличиваться. Так в странах Евросоюза ежегодно диагностируется около 40000 новых случаев ИЛФ [5].

Патогенез. С современных позиций в основе патогенеза ИЛФ лежит хроническое микроповреждение эпителиальных клеток дыхательных путей с нарушением естественной репарации, эпителиально-мезенхимальной трансформацией, пролиферацией фибробластов и миофибробластов, устойчивых к апоптозу, гиперпродукцией коллагена, фибронектина, и их депонированием в экстрацеллюлярном матриксе [6, 7]. В отличие от других форм идиопатических интерстициальных пневмоний, интерстициальное воспаление не является ведущим

патогенетическим звеном ИЛФ, с чем связаны меньшие успехи в лечении стероидами и цитостатиками, а также характерная рентгенологическая симптоматика, в которой признаки фиброза преобладают над симптомами интерстициальной инфильтрации.

Клиническая картина и течение заболевания. Среди клинических симптомов ИЛФ преобладают медленно прогрессирующая одышка и непродуктивный кашель, присутствующие у 80–90% пациентов. На более поздних стадиях кашель нередко приобретает продуктивный характер. В зонах, соответствующих «сотовому легкому», очень часто можно выслушать характерную звучную крепитацию на высоте вдоха. Некоторые исследователи считают, что появление такой крепитации у лиц старше 70 лет должно побудить клинициста рассматривать их как потенциальных больных ИЛФ с последующим выполнением КТВР даже при отсутствии иной симптоматики [8]. У 25–50% пациентов встречается симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол»¹, причем он может опережать развернутую клиническую картину. Следует иметь в виду, что на ранних стадиях болезнь может протекать практически бессимптомно. Авторитетные эксперты в области изучения ИЛФ считают, что можно выделить несколько вариантов течения болезни — с *медленным прогрессированием*, когда наблюдается минимальное ежегодное снижение функциональных параметров либо показатели остаются стабильными на протяжении многих лет; *быстро прогрессирующие формы* с агрессивным течением и неуклонным нарастанием дыхательной недостаточности и *интермиттирующие формы*, когда периоды стабильного состояния чередуются с периодами ускоренного падения легочной функции [9]. Спонтанных ремиссий при ИЛФ не наблюдается.

Диагноз. В силу недостаточных знаний врачей о данной патологии и не слишком широкой распространенности болезни, даже в условиях развитых стран более 50% случаев ИЛФ вначале расцениваются как иные нозологические формы, причем задержка в постановке точного диагноза обычно составляет 2–3 года [10]. Современная диагностическая концепция ИЛФ предлагает дифференцированный подход к использованию инвазивных и неинвазивных методов диагностики (рис. 3). Данный алгоритм на первом этапе предусматривает тщательный сбор анамнеза у пациента, имеющего характерные клинические проявления, с целью исключения других интерстициальных заболеваний легких, обусловленных экзогенными факторами (экзогенный аллергический альвеолит, профессиональные заболевания,

¹ *Симптом барабанных палочек* (барабанные пальцы, пальцы Гиппократы) — колбовидное утолщение концевых фаланг пальцев кистей и стоп при хронических болезнях сердца, лёгких, печени с характерной деформацией ногтевых пластинок в виде часовых стёкол.

лекарственные препараты), системными заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная склеродермия и др.), а также саркоидоза.

Следующим шагом является анализ данных КТВР, с выделением 3 групп рентгенологических признаков в разной степени характерных для обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) — морфологического субстрата ИЛФ (табл. 1). К ним относятся — ретикулярные симптомы, сотовая дегенерация и особенности распределения патологических изменений с преобладанием субплевральных и заднебазальных зон. Ретикулярный паттерн включает в себя один или несколько рентгенологических феноменов: утолщение междольковых перегородок; утолщение внутридольковых перегородок, перибронховаскулярные утолщения, тракционные бронхоэктазы и «сотовое легкое» (рис. 1, 2) [11]. Рентгенологический признак «сотового легкого» характеризуется образованием мелких тонкостенных прилежащих друг к другу кист, напоминающих медовые соты (см. рис. 1, 2). Хотя сотовая дегенерация относится к числу ретикулярных признаков, при ИЛФ она выделяется как отдельный, практически атрибутивный симптом, присутствующий даже на ранних стадиях заболевания.

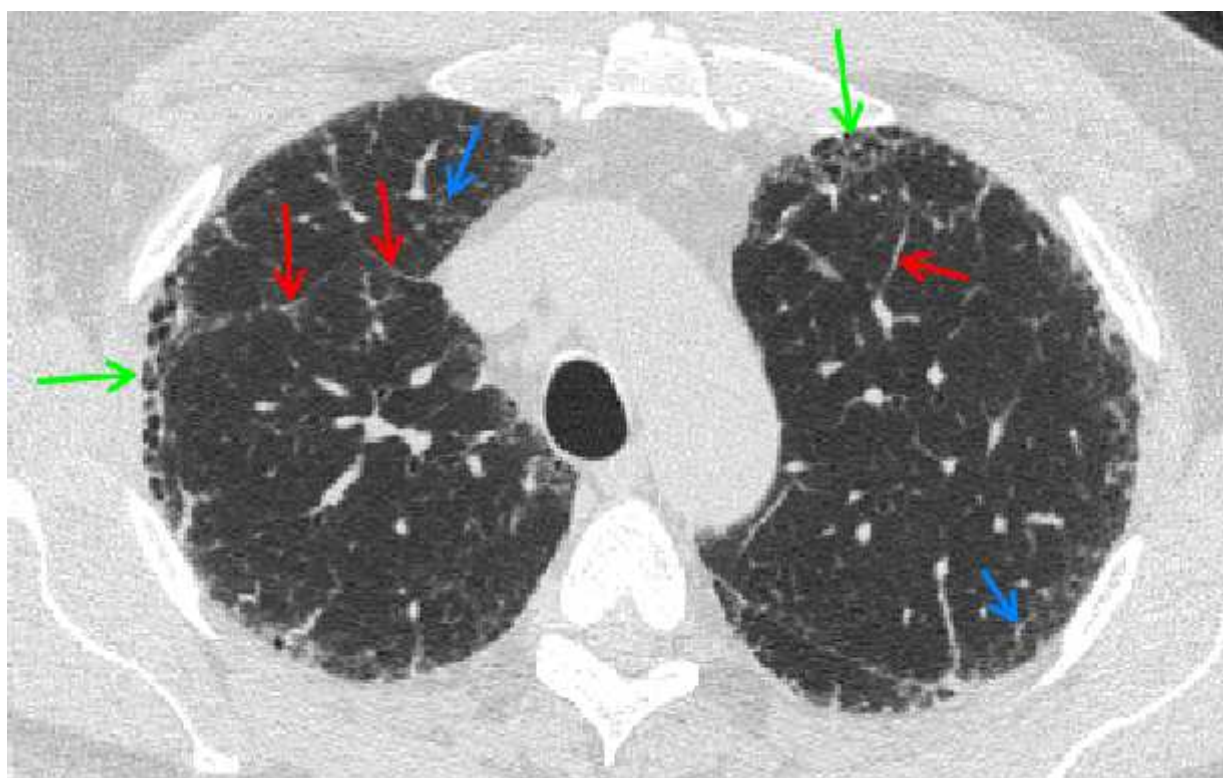


Рис. 1. Ретикулярные изменения у пациента с ИЛФ. Утолщение междольковых перегородок (красные стрелки), утолщение внутридольковых перегородок (синие стрелки); сотовая дегенерация (зеленые стрелки)

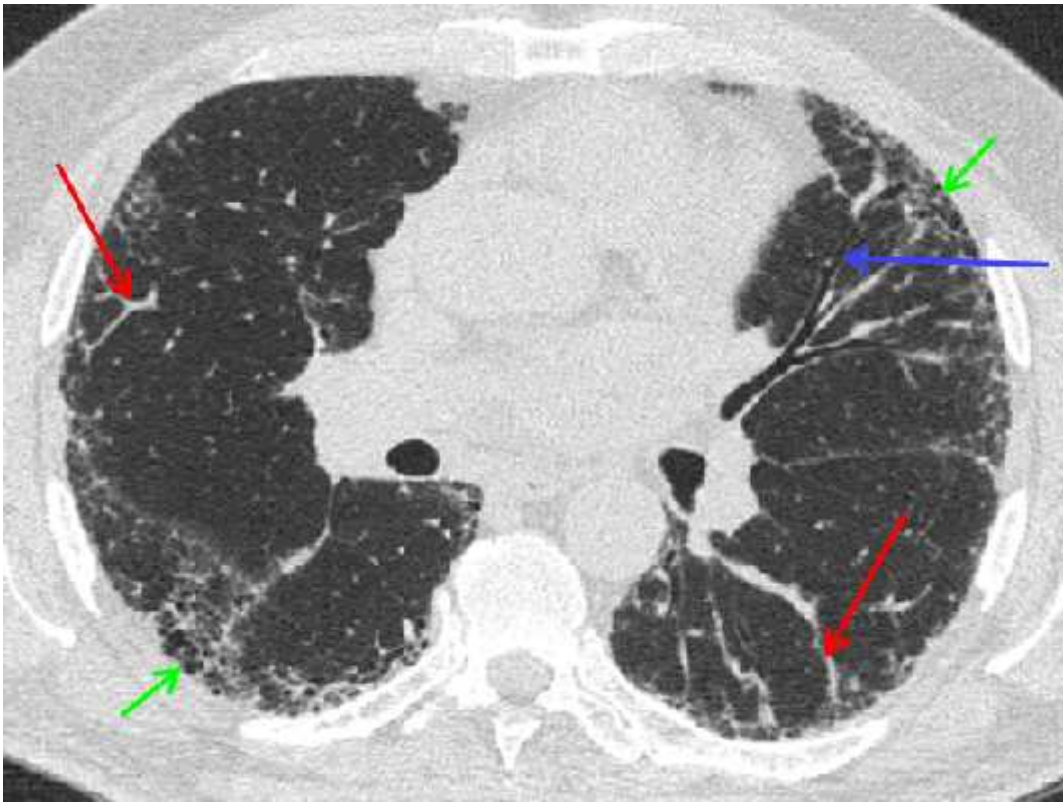


Рис. 2. Ретикулярные изменения у пациента с ИЛФ . Перибронховаскулярные утолщения (красные стрелки); тракционный бронхоэктаз (синяя стрелка); субплевральная сотовая дегенерация (зеленые стрелки)

В случае одновременного присутствия у пациента характерного паттерна обычной интерстициальной пневмонии — ретикулярных изменений, «сот» преимущественно с субплевральным, базальным расположением, при отсутствии атипичных признаков, диагноз ИЛФ правомочен без гистологического подтверждения (рис. 3). В начальных стадиях ИЛФ ретикулярные симптомы могут быть еще минимальными, что обычно затрудняет однозначную трактовку (рис. 4), тем более что клинически в таких случаях пациенты не чувствуют одышку.

Отсутствие ключевого симптома — участков «сотового легкого» или их атипичная локализация, требует проведения биопсии легкого. Наличие зон «матового стекла» не противоречит диагнозу ИЛФ, однако в данном случае матовость не доминирует над ретикулярными симптомами и прилежит к местам сотовой дегенерации. Преобладание «матового стекла» над ретикулярными и сотовыми зонами вне периода обострения болезни свидетельствует о доминировании интерстициального воспаления над фиброзом, что делает диагноз ИЛФ менее вероятным. Однако «сморщивание» базальных отделов может приводить к появлению симптома «матового стекла», отражающего в данном случае не интерстициальное воспаление, а снижение воздушности паренхимы легких. Для персистирующего течения ИЛФ

нехарактерным является появление очаговых и инфильтративных образований в паренхиме легких. Их присутствие означает либо альтернативный диагноз (например, криптогенная организуемая пневмония), либо появление новой болезни (рак легкого, пневмония и др.).

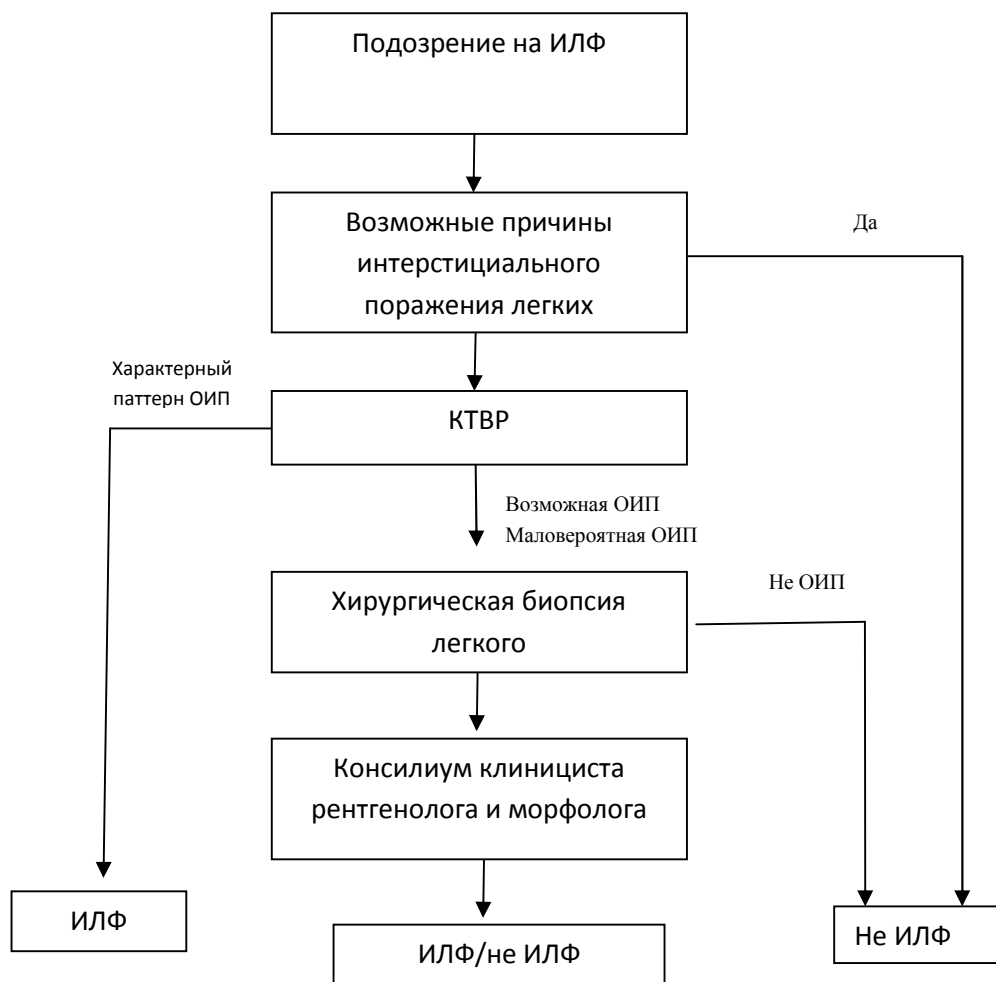


Рис. 3. Алгоритм диагностики при подозрении на ИЛФ [1]



Рис. 4. Начальные проявления ИЛФ у пациента 53 лет. В задних и базальных субплевральных отделах небольшие участки сотовой дегенерации (стрелки)

Рентгенологические критерии обычной интерстициальной пневмонии [1]

Типичный паттерн ОИП (все 4 признака)	Возможный паттерн ОИП (все 3 признака)	Нехарактерный паттерн ОИП (любой из признаков)
Субплевральное, базальное расположение	Субплевральное, базальное расположение	Верхне- или среднедолевая локализация
Ретикулярные изменения	Ретикулярные изменения	Перибронховаскулярное расположение
Участки «сотого легкого» с/без тракционных бронхоэктазов	Полное отсутствие нехарактерных для ОИП симптомов (см. 3 столбец)	Распространенные зоны «матового стекла» ² , превышающие зоны ретикулярных изменений
Полное отсутствие нехарактерных для ОИП симптомов (см. 3 столбец)		Мелкоочаговые изменения (двусторонние, преимущественно в верхних долях), Кисты (множественные, двусторонние, вне зон «сотого легкого») Участки повышенной прозрачности/воздушные ловушки (двусторонние, в 3-х или более долях) Участки консолидации

При ИЛФ может наблюдаться увеличение внутригрудных лимфоузлов, но их размеры редко превышают 1,5 см [12] (рис. 5). Неспецифичной, но и нередкой находкой у пациентов ИЛФ может быть эмфизема легких (рис. 6). По данным V. Cottin и соавт. эмфизема обычно локализована в в/долях, в подавляющем большинстве случаев представлена одновременно центрилобулярной и парасептальной формами, у 54% пациентов также имеются буллы, а у 47% — признаки легочной гипертензии [13].

Рентгенологический диагноз ИЛФ бывает особенно затруднен в период обострения заболевания. При этом наряду с классическими симптомами появляются признаки диффузного альвеолярного повреждения, представленные массивными двусторонними зонами «матового стекла» и участками консолидации, часто перекрывающимися ретикулярные и сотовые изменения (рис. 7).

² Симптом «матового стекла» — неспецифический радиологический симптом, отражающий различные патологические изменения в лёгочной ткани на уровне альвеол. Визуализируется при компьютерной томографии как туманное, матовое снижение прозрачности лёгочной ткани с дифференцируемым рисунком сосудов и бронхов на этом фоне.

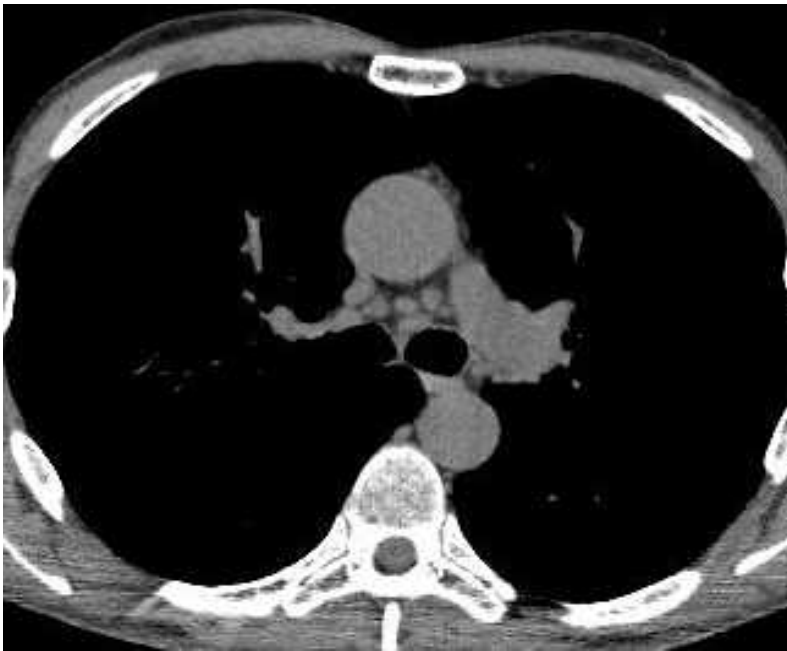


Рис. 5. ИЛФ. Множественные лимфатические узлы бифуркационной и парааортальной групп, не сливающиеся между собой, размерами от 1 до 1,5 см



Рис. 6. Буллезная эмфизема в верхней доле правого легкого (красные стрелки) у пациента с ИЛФ. Сотовая дегенерация занимает большую часть нижних долей



Рис. 7. Обострение ИЛФ. В зонах «сотового легкого» — диффузное «матовое стекло», множественные участки консолидации (стрелки), соответствующие фокусам диффузного альвеолярного повреждения

Инвазивная диагностика. Несмотря на то, что длительное время для диагностики ИЛФ использовались такие методы, как клеточный анализ жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и трансбронхиальная биопсия легких (ТББЛ), их роль в настоящее время ограничивается кругом пациентов, которым невозможно выполнить видеоторакоскопическую биопсию легкого (ВТСБ) из-за тяжести состояния или высокого риска осложнений [14]. Маленький размер материала и его деформация при щипцовой ТББ часто не позволяют дифференцировать ИЛФ от НИП и экзогенного альвеолита [15]. Ценность данных методов (ТББ, БАЛ) обусловлена не столько доказательством ИЛФ, сколько исключением других заболеваний, например экзогенного альвеолита (характерен лимфоцитоз БАЛ > 40–50%), саркоидоза легких (при ТББ из центральных зон легких и внутригрудных лимфоузлов), пневмоцистной пневмонии, микобактериоза и грибковой инвазии [16]. Видеоторакоскопическая биопсия легких (ВТСБ) на сегодняшний день остается «золотым стандартом» получения полноценного гистологического материала для постановки диагноза ИЛФ [17]. Однако, как инвазивное хирургическое вмешательство, она не всегда может быть выполнена у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, имеющих

противопоказания к операции, либо просто отказывающихся от процедуры. Кроме того, у небольшого числа пациентов по непонятным причинам после ВТСБ происходит обострение ИЛФ [18]. Открытая биопсия легких несет для пациентов с ИЗЛ существенно большие риски, чем ВТСБ (30-дневная летальность 4,3 vs 2,1%, нелетальные осложнения 18,1 vs 9,6%) и может быть рассмотрена как диагностический инструмент только если потенциальная польза выше хирургических рисков [19].

Одним из обещающих войти в практику методов малоинвазивной биопсии для ИЗЛ является использование кризондов во время ФБС. Данная технология позволяет в течение нескольких секунд примораживать к введенному в патологическую зону зонду окружающую ткань легких, которая затем извлекается через канал бронхоскопа. Размеры фрагмента легких примерно в 5 раз больше чем при щипцовой биопсии и не подвержены артефактам. Последний метаанализ, включивший 14 исследований по криобиопсии при ИЗЛ, показал существенно большую диагностическую ценность данного метода, в том числе при ИЛФ, при сопоставимом с ТББЛ и существенно более низком, чем при ВТСБ числу осложнений (6,8% пневмоторакс, 0,3% кровотечения, 0,1% летальный исход) [20]. Одним из ограничений данного метода является в большинстве случаев необходимость интубации пациента.

Дифференциальный диагноз. Круг заболеваний, с которыми следует дифференцировать ИЛФ, довольно широк и включает в себя как прочие формы идиопатических интерстициальных пневмоний, так и иные поражения, сопровождающиеся формированием «сотового легкого» и/или имеющие ретикулярный паттерн.

Идиопатические интерстициальные пневмонии. Среди данной группы перекрестными с ИЛФ симптомами могут проявляться неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП) и лимфоцитарная (лимфоидная) интерстициальная пневмония (ЛИП) (табл. 2). При НИП наблюдаются те же самые рентгенологические симптомы, что и при ИЛФ (ретикулярные изменения, «матовое стекло», «сотовое легкое»), однако степень их выраженности обычно отличается. Для НИП, особенно на ранних стадиях, более характерными является преобладание симптомов интерстициального воспаления над фиброзом, что рентгенологически выражается в доминировании матовости над «сотовым легким» [21] (рис. 8). При НИП могут иметь место фокусы консолидации, практически не встречающиеся у больных ИЛФ. При прогрессировании НИП выраженность легочного фиброза нарастает, и рентгенологический паттерн НИП приближается к ИЛФ [22]. Необходимо помнить, что НИП нередко бывает легочным проявлением системных заболеваний

соединительной ткани, поэтому предшествующий анамнез и дополнительные клинические симптомы могут помочь в постановке правильного диагноза.

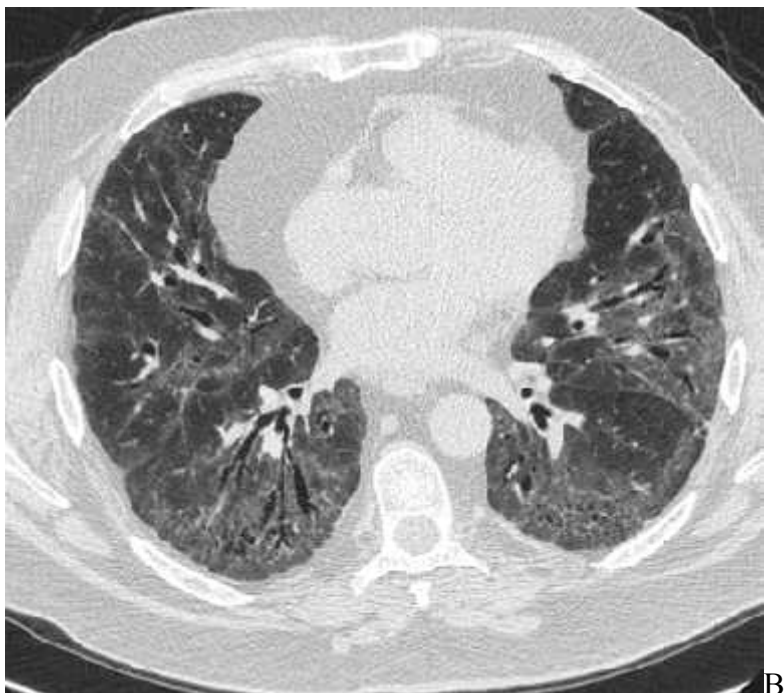


Рис. 8. Неспецифическая интерстициальная пневмония. Наряду с умеренно выраженной сотовой дегенерацией в заднебазальных отделах и тракционными бронхоэктазами видны распространенные зоны «матового стекла», отражающие воспалительный паттерн

Лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП) рентгенологически иногда может напоминать ИЛФ. В целом для ЛИП характерна картина сочетания признаков интерстициального воспаления с кистозной дегенерацией легких, однако кисты обычно довольно крупных размеров, и их трудно спутать с сотовой дегенерацией. Тем не менее, прогрессирование ЛИП может вести к формированию «сотового легкого», тогда дифференциальный диагноз с ИЛФ более труден (рис. 9).

Хроническое течение экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА), особенно без адекватного лечения, приводит к развитию интерстициального фиброза легких, напоминающего не только по рентгенологическому, но и гистологическому паттерну ИЛФ [23]. Комбинация ретикулярных симптомов, «сотового легкого» при минимально выраженном симптоме «матового стекла» возможна в далеко зашедших стадиях ЭАА (рис. 10). Отличительными чертами последнего является преобладание матовости над ретикулярными и сотовыми изменениями, нередкое присутствие фокусов консолидации и центрилобулярных узелков, а также более равномерное распределение патологических участков с захватом верхних долей легких [24]. Некоторые авторы

считают, что преобладание участков сотовой дегенерации в верхних долях является характерным признаком ЭАА [21].

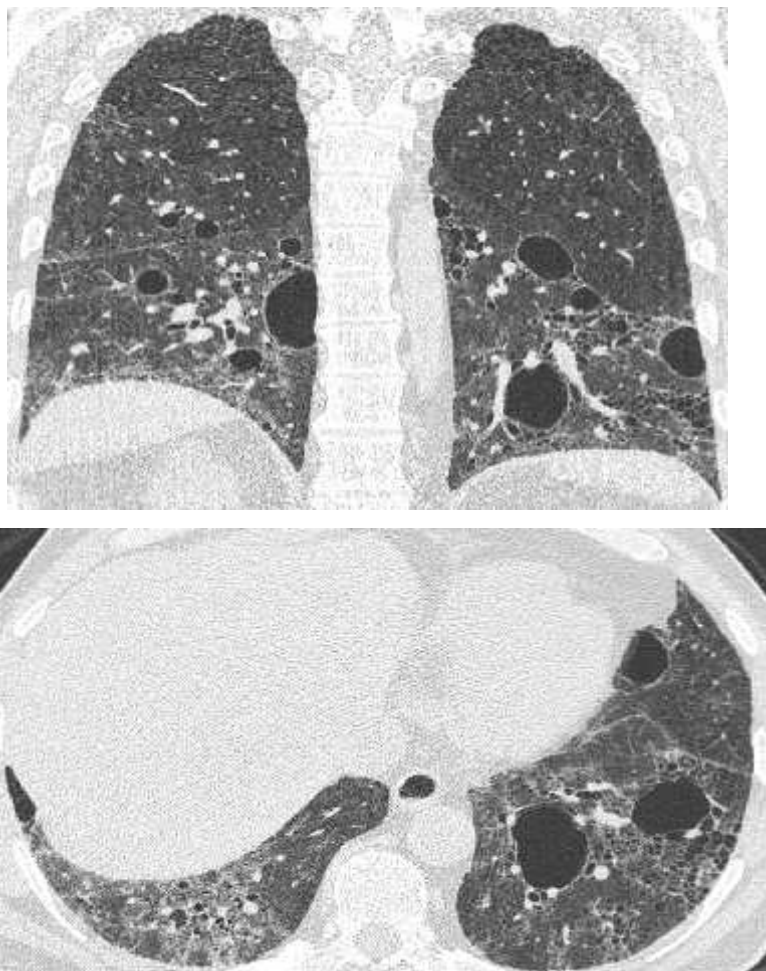


Рис. 9. ЛИП. Мелкие соты, бронхо- и бронхиолоэктазы, многочисленные кисты разных размеров на фоне грубых сливных ретикулярных изменений. За исключением крупных кист, остальные изменения соответствуют картине ИЛФ

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) могут поражать легкие в форме обычной интерстициальной пневмонии или неспецифической ИП. Особенно это характерно для ревматоидного артрита (РА) и системной склеродермии (ССД). Таким образом, рентгенологические проявления легочных процессов при СЗСТ оказываются весьма близкими к ИЛФ и НИП как самостоятельным нозологическим формам. Если в случае РА поражению легких обычно предшествует длительный суставный анамнез, то при ССД легочные проявления заболевания могут доминировать и даже опережать прочие клинические симптомы. Поэтому при рентгенологической картине ИЛФ весьма важны тщательный сбор анамнеза (присутствие синдрома Рейно, артралгий, дисфагии), осмотр пациента (склеродактилия, амимия, мумифицированная кожа) и

дополнительные КТ признаки (легочной гипертензии, дилатации пищевода), свидетельствующие в пользу ССД (рис. 11).



Рис. 10. Ретикулярные изменения и «сотное легкое» у больной с хроническим течением экзогенного аллергического альвеолита. Также видны фокусы «матового стекла» и воздушные ловушки — специфический признак ЭАА



Рис. 11. ССД. Диффузные ретикулярные изменения, максимально выраженные в нижних отделах легких, соответствуют паттерну неспецифической интерстициальной пневмонии (НИП): полиморфные ретикулярные изменения на фоне зон «матового стекла». Расширение бронхов по типу тракционных бронхоэктазов. Сотовая дегенерация выражена незначительно

Финальные стадии саркоидоза легких и пневмокониозов характеризуются появлением ретикулярных симптомов и «сотового легкого», напоминающего ИЛФ (рис. 12). Однако им предшествует длительный анамнез и практически всегда наличие уплотнений в паренхиме в форме узелковых образований и участков консолидации.

Наш опыт свидетельствует о том, что наиболее частым первичным рентгенологическим диагнозом ИЛФ в нашей стране является эмфизема легких. Действительно парасептальная эмфизема, которая располагается субплеврально, может на первый взгляд напоминать сотовую дегенерацию, однако для данной формы эмфиземы характерны более крупные полости, нередко располагающиеся цепочкой по висцеральной плевре, часто парамедиастенально (рис. 13). Обычно парасептальная эмфизема сочетается с наличием булл и центриацинарной эмфиземой и редко распространяется на базальные отделы легких. У больных ХОБЛ тяжелого течения с парасептальной эмфиземой могут иметь место умеренно выраженные ретикулярные симптомы — утолщение междольковых перегородок, перибронховаскулярные утолщения, бронхо и бронхиолоэктазы, хотя последние имеют иной механизм возникновения (не тракционный), связаны с эпизодами респираторных инфекций. Большинство пациентов, как и при ИЛФ, имеют анамнез курения. При оценке функции дыхания при эмфиземе легких обычно имеет место снижение ОФВ₁ и модифицированного индекса Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ) < 0,7, тогда как для ИЛФ характерно снижение ФЖЕЛ и увеличение соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ. Наибольшие

трудности возникают при сочетании ХОБЛ, парасептальной, буллезной эмфиземы и ИЛФ, когда врач, правильно трактуя наличие эмфиземы, экстраполирует данную патологию и на участки сотовой дегенерации, особенно если в ней присутствуют крупные кисты, расцениваемые как буллезные изменения.



Рис. 12. Саркоидоз, 4 стадия. Зоны сформированного тяжистого фиброза, распространяющиеся на прикорневые области. Объемное уменьшение измененных участков. «Сотовое легкое» выражено минимально. Субплевральные изменения незначительны

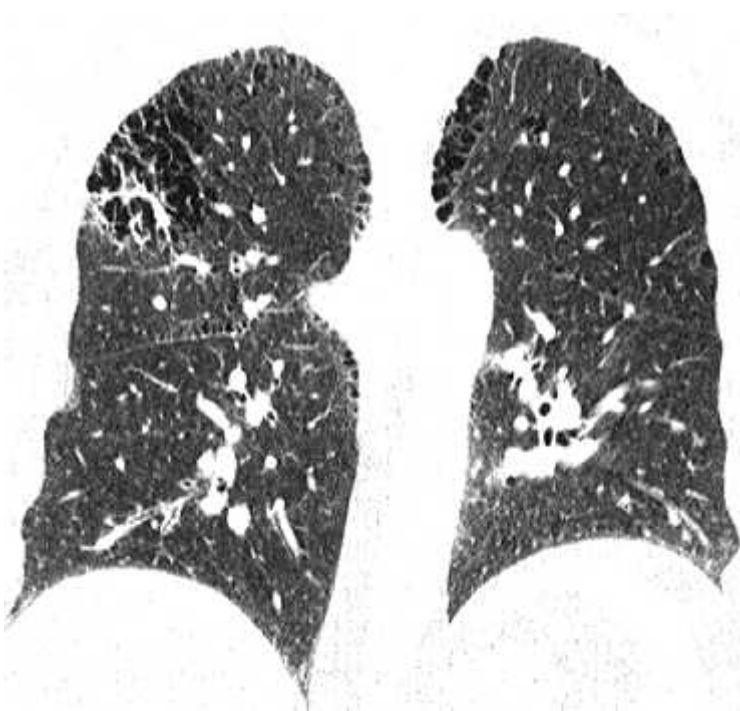


Рис. 13. Парасептальная эмфизема у пациента с ХОБЛ. Преимущественно в верхних долях видны множественные субплевральные, сливающиеся между собой полости разных размеров, напоминающие «сотовое легкое». Базальные зоны практически не изменены

Таблица 2

Выраженность КТ-симптомов в дифференциальном ряде ИЛФ

	Идиопатический легочный фиброз	Неспецифическая интерстициальная пневмония	Системная склеродермия	Экзогенный аллергический альвеолит, хроническое течение	Парасептальная эмфизема
Ретикулярные изменения	+++	++	+++	+	+
«Матовое стекло»	+	+++	++	+++	–
«Сотовое легкое»	+++	++	++	+	–
Консолидация	–	+	+	+	–
Распределение	Субплеврально, заднебазальные отделы	Базальные отделы	Базальные отделы	Средние и нижние отделы. Возможно преобладание изменений в верхних долях	Преимущественно верхние доли, часто вдоль междолевой плевры, парамедиастенально

Таким образом, дифференциальный диагноз ИЛФ является непростой задачей, которая нередко требует коллегиального обсуждения всех полученных данных клиницистом, рентгенологом и морфологом. Внедрение культуры таких консилиумов в клиническую практику — один из способов своевременной и точной постановки диагноза, за которым следует лечение, ставшее более доступным в нашей стране после регистрации новых антифиброзных препаратов.

Литература

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;15:788–824
2. *Kim D.S., Collard H.R., King T.E. Jr.* Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias // *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2006;3:285–292.
3. *Raghu G., Weycker D., Edelsberg J., Bradford W.Z., Oster G.* Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2006;174:810–816.
4. *Hopkins R.B., Burke N., Fell C. et al.* Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada // *Eur. Respir. J.*, 2016 May 26. pii: ERJ-01504-2015.
5. *Navaratnam V., Fleming K.M., West J. et al.* The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK // *Thorax*, 2011; 66: 462–467.
6. *Fernandez I.E., Eickelberg O.* New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis // *Lancet*, 2012; 380(9842): 680–688.
7. *Loomis-King H., Flaherty K.R., Moore B.B.* Pathogenesis, current treatments and future directions for idiopathic pulmonary fibrosis // *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2013, Apr 18. pii: S1471–4892(13)00049–0.
8. *Cordier J.F., Cottin V.* Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis // *Eur. Respir. J.*, 2013 Oct;42(4):916–23.
9. *Naira G., Matelaa A., Kurbanov D., Raghu G.* Newer developments in idiopathic pulmonary fibrosis in the era of anti-fibrotic medications // *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2016, 10:6, 699–711.
10. *Collard H.R., Tino G., Noble P.W. et al.* Patient experiences with pulmonary fibrosis // *Respir Med.*, 2007;101:1350–1354.
11. *Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., McLoud T.C., Müller N.L., Remy J.* (2008) Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging // *Radiology*, 246:697–722.
12. *Souza C.A., Muller N.L., Lee K.S. et al.* Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymphnode enlargement in 206 patients // *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2006; 186: 995–999

13. *Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity // *Eur. Respir. J.*, 2005;26:586–593.
14. *du Bois R.M.* An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis // *Eur. Respir. Rev.*, 2012, Jun 1;21(124):141–146.
15. *Kendall D.M., Gal A.A.* Interpretation of tissue artifacts in transbronchial lung biopsy specimens // *Ann. Diagn. Pathol.*, 2003;7(1):20–24.
16. *Welker L., Jörres R.A., Costabel U., Magnussen H.* Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases // *Eur. Respir. J.*, 2004;24(6):1000–1006.
17. *Lynch J.P. 3rd, Huynh R.H., Fishbein M.C. et al.* Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Clinical Features, Prognosis, and Management *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2016 Jun; 37(3):331–357.
18. *Kondoh Y., Taniguchi H., Kitaichi M. et al.* Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med* 2006;100(10):1753–1759.
19. *Nguyen W., Meyer K.C.* Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease: a review of the literature and recommendations for optimizing safety and efficacy // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2013, Mar; 30(1):3–16.
20. *Dhooria S., Sehgal I., Aggarwal A. et al.* Diagnostic Yield and Safety of Cryoprobe Transbronchial Lung Biopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis // *Respir. Care*, 2016 May; 61(5):700–712.
21. *Sumikawa H., Johkoh T., Ichikado K. et al.* Usual interstitial pneumonia and chronic idiopathic interstitial pneumonia: analysis of CT appearance in 92 patients // *Radiology*, 2006; 241:258–266.
22. *Silva C.I., Muller N.L., Hansell D.M. et al.* Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: change in pattern and distribution of disease over time // *Radiology*, 2008; 247:251–259.
23. *Wright J.L., Tazelaar H.D., Churg A.* Fibrosis with emphysema // *Histopathology*, 2011; 58:517–524.
24. *Silva C.I., Muller N.L., Lynch D.A. et al.* Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT // *Radiology*, 2008; 246:288–297.