

ПРОБЛЕМИ РАНЬОГО ВИЯВЛЕННЯ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІДІОПАТИЧНІ ІНТЕРСТИЦІЙНІ ПНЕВМОНІЇ

*Донецький національний медичний університет ім. М. Горького
кафедра внутрішньої медицини ім. А. Я. Губергріца
(зав. – д. мед. н., проф. Н. Б. Губергріц)*

Ключові слова: ідіопатичні інтерстиційні пневмонії, помилки діагностики та лікування

Key words: idiopathic interstitial pneumonia, errors of diagnostics and treatment

Резюме. *Результаты анализа материалов амбулаторных карт и историй болезни 287 больных ИФА, которые были направлены для обследования и лечения в Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского и в пульмонологический стационар Донецкого областного клинического территориального объединения в период с 2002 по 2007 гг., позволяют сделать вывод о низком качестве выявления и лечения больных в поликлиниках и стационарах районного, городского и областного уровней. Основной причиной летальных исходов, несомненно, является прогрессирующий характер течения заболевания. Необходимо отметить, что эффективность лечения больных ИИП, и в первую очередь - ИФА, зависит от сроков начала терапии. В связи с этим наиболее важной задачей в настоящее время является разработка методов ранней диагностики в сочетании с повышением уровня знаний пульмонологов, терапевтов и рентгенологов об этом тяжелом заболевании.*

Summary. *Results of analysis of materials of out-patient cards and case histories of 287 patients with IFA, which were referred for inspection and treatment into National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky and into pulmonological hospital of Donetsk regional clinical territorial unit during the period from 2002 till 2007, allow to draw a conclusion about poor quality of revealing and treatment of patients in out-patient departments and hospitals of regional, city and regional levels. Undoubtedly the basic cause of lethal outcomes is a progressing character of disease course. It should be noted that efficiency of treatment of IIP patients and first of all - IFA, depends on the terms of started therapy. Due to this most important problem now is working out early diagnostic methods combined with vocational updating level of knowledge of lung specialists, therapists and roentgenologists on this severe disease.*

Ідіопатичні інтерстиційні пневмонії (ІП) – це група захворювань легенів невстановленої етіології, що відрізняються одне від одного патоморфологічним типом неінфекційного запалення і фіброзу переважно в інтерстиції легені, а також варіантом клінічного перебігу та прогнозу – від гострого з летальним результатом, хронічного з формуванням «стільникової легені» і наростаючою легеневою недостатністю до сприятливого, навіть до клінічного виліковування.

ІП є однією з підгруп серед дифузних паренхіматозних захворювань легенів (синонім – інтерстиційні захворювання легенів). Це гетерогенна група непухлинних уражень легенів у результаті дифузного пошкодження легеневої паренхіми з її різноманітною структурною патологічною перебудовою.

У літературі відсутні дані про поширеність окремих форм ІП. Виняток становить ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт (ІФА) – найбільш

часта форма ІП (до 80 % всіх випадків) [4, 9, 10, 15]. За відомостями Американського торакального товариства (ATS), поширеність ІФА досягає 20,2 випадку на 100 тис. серед чоловіків і 13,2 – серед жінок. Захворюваність складає в середньому 11,3 випадків на рік на 100 тис. серед чоловіків і 7,1 – серед жінок [14].

Останніми роками проведені масштабні епідеміологічні дослідження в США [20], Великобританії [17], Фінляндії [16] і Норвегії [22]. Відповідно до отриманих даних, поширеність ІФА в США складає в середньому 14,0 на 100 тис., а захворюваність – 6,8 на 100 тис. населення. У Великобританії захворюваність ІФА складає 4,6 на 100 тис. Таким чином, ІФА не відноситься до категорії рідкісних хвороб.

Показники захворюваності і поширеності ІФА істотно залежать від віку. Так, якщо у віковій групі від 18 до 34 років захворюваність ІФА складає 0,4 на 100 тис., то у осіб у віці від 75

років і старше – 27,1 на 100 тис.; поширеність – 0,8 і 64,7 на 100 тис., відповідно [20]. За останні роки кількість хворих ІФА збільшується. Наприклад, поширеність ІФА в Норвегії за сім років зросла з 19,7 до 23,9 на 100 тис. населення [22].

Смертність від ІФА більше в старшій віковій групі і складає в середньому 3,0 на 100 тис. населення, медіана виживаності коливається від 2,3 до 5 років [10, 21].

У 2001 році було прийнято міжнародну угоду Американського торакального товариства (ATS) і Європейського респіраторного товариства (ERS) [12], в якій наведена клініко-морфологічна характеристика 7 типів ІП:

1) ідіопатичний легеневий фіброз (в Україні і в більшості країн пострадянського простору як синонім використовується термін “ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт” (ІФА), в Європі, особливо у Великобританії, поширений термін “криптогенний фіброзуючий альвеоліт”);

2) неспецифічна інтерстиційна пневмонія;

3) криптогенна організуюча пневмонія;

4) гостра інтерстиційна пневмонія;

5) респіраторний бронхіоліт, що асоціюється з інтерстиційними захворюваннями легенів;

6) десквамативна інтерстиційна пневмонія;

7) лімфоїдна інтерстиційна пневмонія.

Вказане угруповання ІП включене в Національну угоду «Ідіопатичні інтерстиційні пневмонії: класифікація, діагностика, лікування», прийняту на IV З'їзді фізіатрів і пульмонологів України в жовтні 2008 року [6].

Сучасна класифікація ІП заснована на обліку особливостей клінічної картини, рентгенологічних і патоморфологічних ознак.

Необхідно відзначити, що в Україні до останнього часу практично не проводилися наукові дослідження, присвячені проблемі ІФА. За період до 2004 року були опубліковані лише поодинокі відомості про клінічні спостереження.

Мета дослідження – вивчення якості виявлення і лікування хворих на ІФА на основі визначення ступеня відповідності проведених діагностичних і лікувальних заходів міжнародним стандартам.

Робота виконана відповідно до договору про наукову співпрацю між Національним інститутом фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України (директор – академік АМН України, проф. Ю. І. Фещенко) і Донецьким національним медичним університетом ім. М. Горького (ректор – академік АМН України, проф. У. Н. Козаков.)

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведений аналіз матеріалів амбулаторних карт і історій хвороби 287 хворих на ІФА, які були направлені для обстеження і лікування в Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського – НІФП (215) та в пульмонологічний стаціонар Донецького обласного клінічного територіального об'єднання – ДОКТМО (72) в період з 2002 по 2007 рр. Необхідно відзначити, що консенсус ATS та ERS (2001) і Національна угода по ІП (2008) в Україні тільки починають впроваджуватися. У зв'язку з цим всі випадки ІП трактувалися як ІФА.

Був вивчений розподіл хворих за віком, статтю, проведений аналіз тривалості хвороби від моменту появи основних симптомів (задишка, сухий кашель) до моменту встановлення діагнозу, досліджена частота стійкої втрати працездатності.

Був проведений аналіз попередніх діагнозів, з якими хворі були направлені в НІФП і ДОКТМО.

Відомо, що хворі на ІФА часто прямують для уточнення діагнозу до протитуберкульозних установ, де нерідко призначається хіміотерапія, яка, як правило, прискорює темпи прогресування хвороби. Необхідно врахувати, що пробна терапія глюкокортикостероїдами (ГКС) хворих на туберкульоз протягом короткого проміжку часу (10–12 днів) менш небезпечна, ніж пробна терапія хворих ІФА протитуберкульозними препаратами протягом декількох тижнів, а то й місяців. Позитивний ефект на ГКС-терапію може зняти проблему з діагнозом. З іншого боку, хворий, госпіталізований в протитуберкульозний диспансер, автоматично потрапляє в групу ризику по туберкульозу. У зв'язку з цим, якщо у цього пацієнта згодом буде встановлений діагноз ІФА, лікування ГКС необхідно поєднувати з протитуберкульозним препаратом, щоб уникнути стероїдного туберкульозу. Таким чином, одним із завдань роботи було ретроспективне вивчення частоти направлення хворих до протитуберкульозних установ для уточнення діагнозу і частоти помилкового призначення терапії протитуберкульозними препаратами.

Проведено вивчення якості обстеження хворих у період до направлення їх в НІФП і ДОКТМО. Було досліджено, в якому відсотку випадків використовувалися рентгенографія органів грудної порожнини (РГ), комп'ютерна томографія, перш за все, комп'ютерна томографія високого розрешення (КТВР), спірографія (СГ) – методи, що включені в перелік обов'язкових при підозрі на ІП [1, 3, 10].

Досліджена якість лікування хворих ГКС та цитостатиками (ЦС) щодо його відповідності вимогам міжнародних стандартів [11, 12, 13].

Проведений аналіз смертності хворих з ураженням показників середньої тривалості хвороби від моменту встановлення діагнозу до моменту смерті, а також ретроспективної оцінки якості обстеження і лікування хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна характеристика хворих та якість обстеження.

З 287 хворих ІФА жінок було 190 (66,2 %), чоловіків – 97 (33,8 %). Розподіл хворих залежно від статі узгоджується з результатами досліджень М.М. Ільковича та співавторів [3]; разом із тим, за даними ATS [11], ІФА спостерігається частіше у чоловіків.

За даними архіву НІФП, із загальної кількості хворих, госпіталізованих у пульмонологічні відділення (6515), в основному з хронічним обструктивним захворюванням легенів, бронхіальною астмою і пневмонією, кількість хворих ІФА в різні роки коливалася від 2,7 до 4,3 % (в середньому 3,3 %). Тобто, кожен тридцятий пацієнт був хворим на ІФА.

Середній вік хворих склав $49,8 \pm 0,94$ року. Розподіл хворих за різними віковими групами наданий у таблиці 1.

З таблиці видно, що переважна більшість хворих була у віці старше 40 років (224 – 78,0 %), при цьому 26,5 % хворих відносилися до групи осіб старше 60 років.

Таблиця 1

Розподіл хворих за віковими групами

Вік (роки)	Кількість хворих	
	абс.	%
< 20	2	0,7
20 – 29	23	8,0
30 – 39	38	13,2
40 – 49	82	28,6
50 – 59	66	23,0
> 60	76	26,5

101 (35,2%) хворий під час вступу мав свідчення стійкої втрати працездатності (інвалідності) внаслідок хронічних захворювань легенів.

110 (38,3%) пацієнтів у період напряму до НІФП та ДОКТМО обстежувалися в протитуберкульозних установах. При цьому 45 (15,7%) хворим була призначена антимікобактеріальна терапія строком від 2 до 6 місяців, і лише у 6 (2,1%) хворих діагноз туберкульозу легенів згодом підтвердився.

231 (80,5%) пацієнта було направлено до НІФП та ДОКТМО для уточнення діагнозу, 56 (19,5%) хворих – для уточнення тактики лікування. В таблиці 2 представлений перелік діагнозів, з якими хворі були направлені до НІФП та ДОКТМО.

При рентгенографії органів грудної клітки у хворих на ІФА зазвичай виявляються периферичні ретикулярні тіні переважно в базальних відділах, пов'язані з формуванням стільникових змін в легеневій тканині і зменшенням об'єму нижніх частин. Разом із тим, у середньому 16 % пацієнтів з гістологічно доведеним ІФА можуть мати незмінну рентгенологічну картину. Кількість діагностичних помилок при аналізі рентгенограм досягає 50 % [10].

Точність діагностики ІФА за даними комп'ютерної томографії високого розрішення досягає 90 % [1, 2, 5], у зв'язку з чим КТВР включена в перелік обов'язкових методів дослідження при підозрі на ІФА [11, 19]. Разом із тим, комп'ютерна томографія в період до надходження хворих в НІФП та ДОКТМО була проведена тільки у 88 (30,7 %) хворих.

Звертає на себе увагу той факт, що близько половини хворих (129 – 44,9 %) не були обстежені методом спірографії.

Таким чином, у більшості хворих під час вступу до НІФП та ДОКТМО були відсутні дані КТВР та СГ – основних методів дослідження при встановленні діагнозу ІФА.

Разом із тим, 28 (9,8 %) пацієнтів мали гістологічні препарати, отримані в результаті відкритої біопсії легенів, проведеної в обласних центрах.

Середня тривалість захворювання до моменту встановлення діагнозу склала $3,29 \pm 0,31$ року. В таблиці 3 представлений розподіл хворих залежно від тривалості існування основних симптомів (задишка, кашель).

Більшість пацієнтів були направлені до НІФП та ДОКТМО з тривалістю захворювання до 1 року (34,2 %) та від 1 до 3 років (32,1 %), що, мабуть, зумовлено не високим рівнем діагностики, а швидким прогресуванням захворювання. Кожен третій пацієнт (33,7 %) був направлений для уточнення діагнозу, маючи тривалість хвороби більше трьох років.

Діагнози при направленні хворих до НІФП

Діагноз при направленні до НІФП	Кількість хворих	
	абс.	%
Направлені для уточнення діагнозу		
Ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт	143	49,8
Дисемінований процес в легенях неясного генезу	44	15,3
Саркоїдоз	19	6,6
Дисемінований туберкульоз легень	16	5,6
Гістіоцитоз Х	5	1,7
Екзогенний алергічний альвеоліт	3	1,0
Колагеноз	1	0,4
Направлені для уточнення тактики лікування		
Пневмонія	16	5,6
ХОЗЛ	40	13,9
Загальна кількість	287	100,0

Якість лікування.

В таблиці 4 наведені міжнародні стандарти лікування хворих на ІФА, регламентовані угодою ATS і ERS 1999 року.

Рекомендована комбінована терапія ГКС і ЦС, при цьому початкова доза ГКС (з розрахунку на преднізолон) повинна складати 0,5 міліграм/кг маси тіла. При використанні ГКС як монотерапії стартова доза складає 1 міліграм/кг [8].

У період до госпіталізації хворих в НІФП та ДОКТМО ГКС-терапія була призначена 103 (35,9 %) пацієнтам, при цьому ГКС в дозі > 0,5 мг/кг отримували 19 (6,6 %) хворих, 0,25 – 0,5 міліграм/кг – 73 (25,6 %) < 0,25 міліграм/кг – 8 (3,7 %). ЦС в жодному випадку не застосовувалися.

Таким чином, тільки 6,6 % хворих отримували лікування ГКС в адекватних дозах.

Таблиця 3

Розподіл хворих залежно від тривалості хвороби

Тривалість захворювання	Кількість хворих	
	абс.	%
до 1 року	98	34,2
від 1 року до 3 років	92	32,1
від 3 до 5 років	43	15,0
від 5 до 10 років	32	11,1
більш 10 років	22	7,6

Таблиця 4

Рекомендації ATS і ERS з лікування хворих на ІФА [11, 13]

Кортикостероїд
(преднізолон або аналог в еквівалентній дозі) 0,5 міліграм/кг маси тіла на день перорально протягом 4 тижнів 0,25 міліграм/кг на день протягом 8 тижнів Поступове зниження до 0,125 міліграма/кг на день або 0,25 міліграм/кг через день. ПЛЮС
Азатиопрін
2 – 3 міліграми/кг на день максимальна доза – 150 міліграм на день. лікування починають з 25 – 50 міліграмів на день збільшуючи дозу на 25 міліграм кожні 1–2 тижні до досягнення максимальної дози. АБО
Циклофосфамід
2 міліграми/кг на день максимальна доза – 150 міліграмів на день. лікування починають з 25–50 міліграмів на день збільшуючи дозу на 25 міліграми кожні 1–2 тижні до досягнення максимальної дози.
Терапія повинна продовжуватися як мінімум 6 місяців. Ефективність визначається на основі оцінки симптомів, рентгенологічних і фізіологічних даних. Необхідний ретельний моніторинг за побічними ефектами терапії.

Після встановлення діагнозу ГКС-терапія була призначена 275 (95,8 %) хворим в дозах: > 0,5 міліграм/кг – 35 (12,2 %), 0,25 – 0,5 міліграмів/кг

– 234 (81,5 %), < 0,25 міліграм/кг – 6 (2,1 %). Комбінована терапія (ГКС + ЦС) застосовувалася в 29 (10,1 %) випадках. У 9 пацієнтів ГКС і ЦС не використовувалися у зв'язку з високим ризиком побічних дій (супутні захворювання, вік) та відсутністю очікуваного ефекту (стадія «стільникової легені»). ГКС в низьких дозах (< 0,25 міліграм/кг) застосовувалися як підтримуюча терапія у 5 хворих, які приймали гормональну терапію в період до надходження в стаціонар.

Аналіз смертності.

З 287 хворих, направлених до НІФП та ДОКТМО в період з 2002 по 2007 рік, на момент обробки матеріалу (січень-лютий 2008 р.) помер 41 (14,3 %). З них жінок було 24, чоловіків – 17. Вік хворих – від 32 до 70 років, середній вік померлих – $48,91 \pm 2,25$ року.

Тривалість хвороби до моменту встановлення діагнозу склала $2,16 \pm 0,39$ року, до моменту смерті – $4,75 \pm 0,68$ року. Важливим показником у характеристиці ефективності лікування хворих є проміжок часу від моменту встановлення діагнозу до моменту смерті. За даними різних джерел літератури [7, 13, 18], цей показник складає в середньому від 2,3 до 5 років. Розрахована нами тривалість захворювання від моменту встановлення діагнозу до моменту смерті ($2,65 \pm 0,44$ року) відповідає більш песимістичній частині цього проміжку і свідчить про низьку ефективність лікування хворих.

Ретроспективний аналіз якості діагностики захворювання і лікування померлих хворих показав наступне.

По-перше, близько половини хворих (19 – 46,3 %) були направлені до НІФП та ДОКТМО для уточнення діагнозу, маючи групу інвалідності. При цьому тільки 4 (9,76%) хворих були обстежені методом КТВР, спірографія була виконана в 18 (43,9%) випадках.

По-друге, ГКС-терапія в період до надходження хворих в клініку була призначена всього 14 (34,1%) хворим, при цьому адекватні дози ГКС приймали тільки 3 (7,3%) пацієнти. При цьому 11 (26,8%) хворим проводилося лікування протитуберкульозними препаратами строком від 2 до 6 місяців (!). Антимікобактеріальна терапія проводилася помилково, оскільки діагноз тубер-

кульозу не був підтверджений в жодному випадку.

Після встановлення діагнозу в НІФП та ДОКТМО активна протизапальна терапія була призначена 18 пацієнтам: комбіноване лікування преднізолоном (метілпреднізолоном) в середніх дозах і циклофосфаном – 7, преднізолоном (метілпреднізолоном) у високих дозах – 11. У 20 хворих, що мали рентгенологічні ознаки сформованої «стільникової легені» і клінічні ознаки вираженої легеневої недостатності, ГКС використовувалися в середніх дозах. У 3 випадках гормональна терапія не проводилася через високий ризик ускладнень і відсутність очікуваного ефекту.

ВИСНОВОК

1. Результати аналізу матеріалів амбулаторних карт і історій хвороби 287 хворих ІФА, які були направлені для обстеження і лікування до Національного інституту фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського та в пульмонологічний стаціонар Донецького обласного клінічного територіального об'єднання в період з 2002 по 2007 рр., дозволяють зробити висновок про низьку якість виявлення і лікування хворих у поліклініках і стаціонарах районного, міського і обласного рівнів.

2. Основною причиною летальних результатів, поза сумнівом, є прогресуючий характер перебігу захворювання. Разом із тим, слід зазначити вельми коротку тривалість хвороби від моменту встановлення діагнозу до моменту смерті ($2,65 \pm 0,44$ року). Це зумовлено низьким рівнем діагностики, помилковим проведенням тривалого протитуберкульозного лікування значної частини хворих, відсутністю адекватної гормональної терапії, що в сукупності стало причиною пізнього направлення хворих до спеціалізованої установи, в більшості випадків у стадії сформованої «стільникової легені».

3. Необхідно відзначити, що ефективність лікування хворих ІП, і в першу – ІФА, залежить від термінів початку терапії. У зв'язку з цим, найбільш важливим завданням у даний час є розробка методів ранньої діагностики у поєднанні з підвищенням рівня знань пульмонологів, терапевтів і рентгенологів про це тяжке захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Виноградова Д.Н., Амосов В.И., Илькович М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: возможности компьютерной томографии в первичном распознавании и уточнении стадии патоло-

гического процесса // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 54 – 58.

2. Идиопатический фиброзирующий альвеолит как одна из форм идиопатических интерстициальных

пневмоний / Фещенко Ю.И., Гаврисюк В.К., Моногарова Н.Е. и др. // Укр. пульмонол. журнал. – 2004. – № 4. – С. 5 – 11.

3. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Королева М.Г. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 98 – 101.

4. Попова Е.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: клиника, диагностика, лечение // Лечащий врач. – 2005. – № 9. – С. 82–86.

5. Ребров А.П., Пономарева Е.Ю., Чеснокова Е.В. Идиопатический фиброзирующий альвеолит в практике терапевта // Клиническая медицина. – 2002. – № 9. – С. 63 – 65.

6. Резолюція IV З'їзду фізичатрів і пульмонологів України (20–22 жовтня 2008 р., м. Київ) // Укр. пульмонол. журнал. – 2008. – № 4. – С. 5 – 7.

7. Терещенко Ю.А., Терещенко С.Ю., Власова М.В. Идиопатическая интерстициальная пневмония у взрослых и детей (обзор литературы) // Пульмонология. – 2005. – № 2. – С. 119 – 125.

8. Фещенко Ю.И., Гаврисюк В.К., Моногарова Н.Е. Без альтернативы. Лечение идиопатического фиброзирующего альвеолита // Ліки України. – 2005. – № 7–8. – С. 71–73.

9. Фещенко Ю.И., Гаврисюк В.К., Моногарова Н.Е. Идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация, дифференциальная диагностика // Укр. пульмонол. журнал. – 2007. – № 2. – С. 5–11.

10. Шмелев Е.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит // Атмосфера. Пульмонология и алергология. – 2004. – № 1. – С. 3 – 8.

11. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 646 – 664.

12. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus on the Idiopathic Interstitial Pneumonias // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 277 – 304.

13. Brown K.K. Current management of idiopathic pulmonary fibrosis and predictors of outcome // King T.E. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. – American Thoracic Society, 2000. – С. 21 – 26.

14. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Blak W.C. The epidemiology of interstitial lung diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 967 – 972.

15. Gross T.J. Idiopathic pulmonary fibrosis // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345, N 7. – P. 517 – 525.

16. Hodgson U., Laitinen T., Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland // Thorax. – 2002. – Vol. 57, N 4. – P. 338 – 342.

17. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK / Gribbin J., Hubbard R.B., Le Jeune I. et al // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 980 – 985.

18. Prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis / Thabut G., Fournier M., Collard H.R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 169, N 9. – P. 1075 – 1076.

19. Rughu G. Evolving definition and approach to diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis // King T.E. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. – American Thoracic Society, 2000. – С. 14 – 20.

20. Rughu G., Weycker D., Edelsberg J. et al Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 810 – 816.

21. Schwartz D.A. Epidemiology, morbidity, mortality, and familial distribution of idiopathic pulmonary fibrosis // King T.E. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. – American Thoracic Society, 2000. – С. 1 – 7.

22. Von Plessen C., Grinde O., Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community // Respiratory Medicine. – 2003. – Vol. 97, N 4. – P. 428 – 435.

