

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БИОПТАТОВ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

*С.А. Терпигорев, Н.А. Корсакова, Ф.Н. Палеев, Л.Е. Гуревич, В.А. Ильченко*

*ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)*

В биоптатах легочной ткани больных саркоидозом и неспецифической интерстициальной пневмонией оценивалось количество миофибробластов, толщина стенок легочных артерий малого калибра и степень легочного фиброза по шкале Ashcroft. Полученные данные сопоставлялись с эффективностью терапии пациентов системными глюкокортикостероидами. Резистентность к стероидной терапии при саркоидозе была связана с увеличением числа миофибробластов в легочной ткани и их появлением в межальвеолярных перегородках. Гормонорезистентность при неспецифической интерстициальной пневмонии сочеталась с утолщением стенок легочных артерий малого калибра.

**Ключевые слова:** саркоидоз, легочный фиброз, миофибробласты.

### PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MORPHOLOGICAL INVESTIGATION OF PULMONARY TISSUES BIOPSY SAMPLES IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS AND NON-SPECIFIC INTERSTITIAL PNEUMONIA

*S.A. Terpigorev, N.A. Korsakova, F.N. Paleyev, L.E. Gurevich, V.A. Ilchenko*

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

The number of myofibroblasts, the wall thickness of pulmonary arteries of small caliber, and degree of pulmonary fibrosis by Ashcroft scale were assessed in biopsy samples of pulmonary tissue in patients with sarcoidosis and non-specific interstitial pneumonia. The data obtained were compared with the efficiency of patient therapy with system glucocorticoids. It was found that resistance to steroid therapy in sarcoidosis patients was determined by increase in the number of myofibroblasts in pulmonary tissue, their appearance within interalveolar septa and wasn't associated with the expression of pulmonary fibrosis and the level of pulmonary diffusion capacity. Hormonal resistance in non-specific interstitial pneumonia correlated to the thickness of pulmonary arteries of small caliber.

**Key words:** sarcoidosis, pulmonary fibrosis, myofibroblasts.

Ранняя диагностика легочного фиброза у больных с диффузными интерстициальными заболеваниями легких (ДИЗЛ) имеет важное значение в связи с полученными в ряде исследований данными о возможности терапевтического воздействия на его механизмы [8, 11, 20, 23, 25]. При различных ДИЗЛ время возникновения и скорость прогрессирования легочного фиброза существенно различаются. Так, для саркоидоза характерно благоприятное течение и склонность к спонтанному выздоровлению; фиброзные изменения в легких появляются только у 5-15% пациентов и характеризуются медленным развитием [7, 16]. При идиопатическом легочном фиброзе фоку-

сы фибробластов в легочной ткани выявляются уже в дебюте этого быстро прогрессирующего заболевания (в среднем медиана выживаемости больных составляет 3-5 лет). У больных неспецифической интерстициальной пневмонией (НСИП) скорость формирования фиброзных изменений в легочной паренхиме и связанный с ними показатель смертности существенно варьируют [17, 19, 22]. На сегодняшний день изучение биоптатов легочной ткани остается наиболее чувствительным способом выявления легочного фиброза, в то время как его рентгенологические и компьютернотомографические признаки появляются намного позднее [21].

Развитие легочного фиброза определяется количеством и функциональной активностью мезенхимальных клеток, синтезирующих компоненты экстрацеллюлярного матрикса (главным образом, коллагена). Среди этих клеток выделяют так называемые миофибробласты, экспрессирующие молекулы  $\alpha$ -гладкомышечного актина (SMA). Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что увеличение количества SMA-позитивных миофибробластов в легочной ткани ухудшает прогноз заболевания [21].

Появление легочной гипертензии при ДИЗЛ часто, но не всегда, сопутствует легочному фиброзу и независимо от его выраженности является прогностически неблагоприятным фактором [6, 18]. Одним из морфологических проявлений гипертензии малого круга является гипертрофия мышечного слоя легочных артерий, что сопровождается увеличением толщины их стенок. Выявление признаков начавшегося ремоделирования легочных сосудов может служить дополнительным прогностическим критерием заболевания.

В настоящем исследовании оценивалась прогностическая значимость морфологических изменений в легочной ткани, характеризующих формирование легочного фиброза и гипертензии малого круга кровообращения у больных саркоидозом и НСИП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

К исследованию были привлечены 26 пациентов (17 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 20 до 68 лет (средний возраст 45,9 лет), 16 из которых страдали саркоидозом и 10 – НСИП. Диагноз был морфологически верифицирован после проведения видеоторакоскопической биопсии легочной ткани. Продолжительность заболевания не превышала двух лет. На КТ изменения легочной паренхимы у 6 больных (60%) НСИП включали ретикулярные затемнения, нарастающие к базальным отделам легких, зоны «матового стекла» грубой текстуры и участки консолидаций легочной паренхимы, что было отнесено к вероятным признакам легочного фиброза [3]. На КТ больных саркоидозом и четверых пациентов с НСИП вероятных признаков легочного фиброза не обнаруживалось. При физикальном и инструментальном обследовании, включающем трансторакальную ЭхоКГ, признаков легочной гипертензии не выявлялось ни у одного пациента.

Толщину стенок легочных артерий малого калибра (100-400 мкм) в биоптатах легочной ткани, окрашенных фукселином и пикрофуксином по Ван-Гизону, оценивали используя возможности компьютерных программ Photoshop CSS и ImageG. Аналоговое изображение при увеличении ( $\times 400$ ) переводили в цифровой формат. Площадь поперечного среза стенки

каждого сосуда  $S$  рассчитывали по формуле:  $S_2 - S_1$ , где  $S_2$  – общая площадь поперечного среза сосуда, ограниченная наружной эластической мембраной, а  $S_1$  – площадь его просвета, измеренная по внутренней эластической мембране (рис. 1).

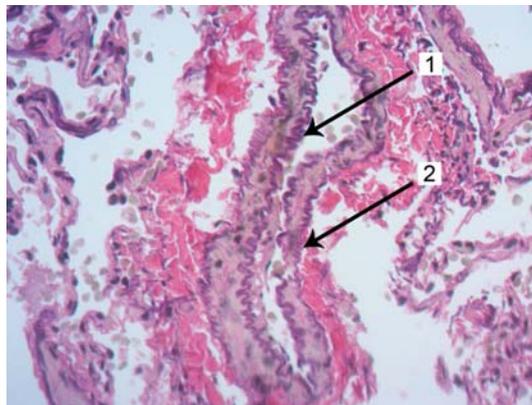
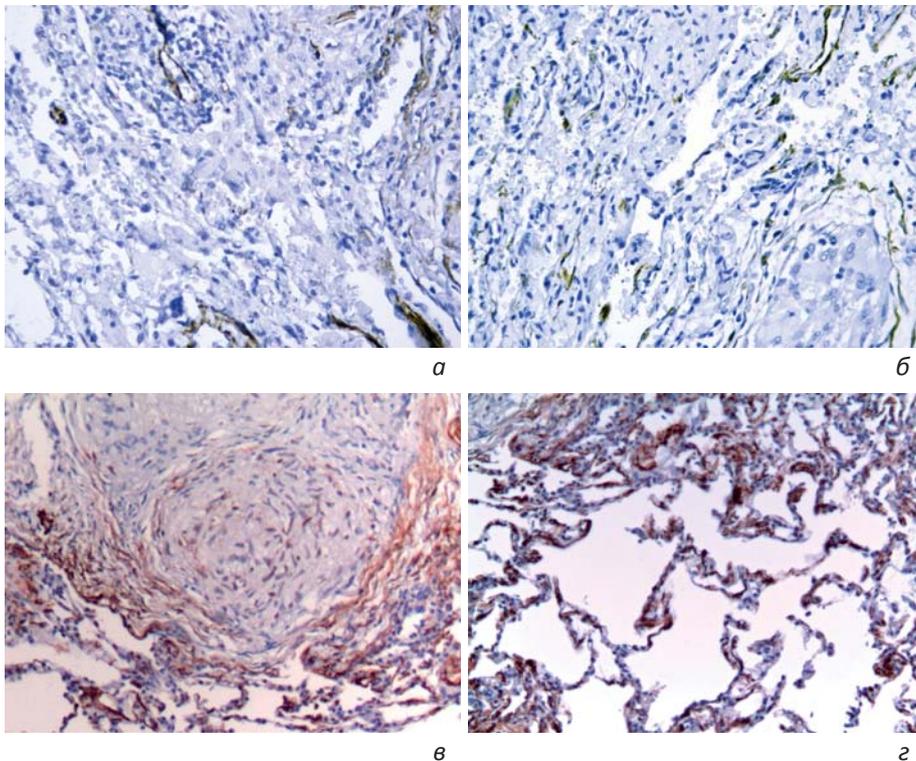


Рис. 1. Микропрепарат легочной ткани больного НСИП. Окраска по Ван-Гизону ( $\times 400$ ): внутренняя (1) и наружная (2) эластические мембраны легочной артерии

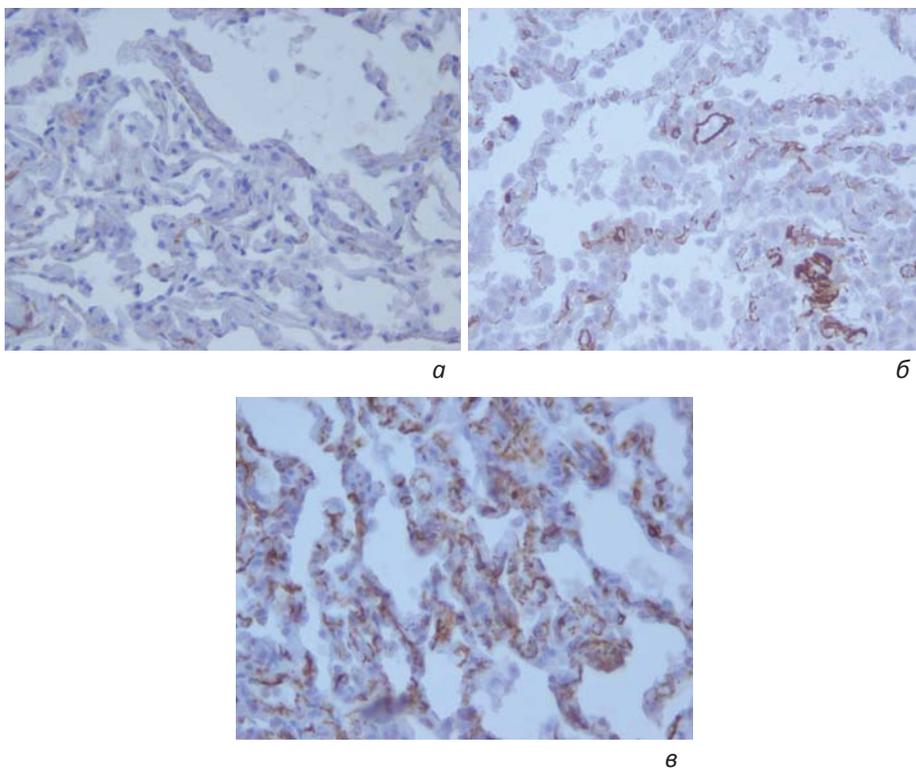
Для нивелирования влияния диаметра сосуда на эти параметры вычисляли значение  $P$ , представляющее величину, которую занимает площадь стенки сосуда  $S$  от общей площади поперечного среза сосуда  $S_2$ , по формуле:  $P = S/S_2$ .

Количество измеренных значений  $P$  сосудов составляло от 10 до 35 на каждого пациента. Производили ранжирование всех индивидуальных значений  $P$ , после чего определяли его максимальную ( $P_{max}$ ), минимальную ( $P_{min}$ ) и среднюю ( $P_{среднее}$ ) величину, а также его медиану, верхнюю и нижнюю квартиль ( $P_{Me}$ ,  $P_{Q25}$ ,  $P_{Q75}$ ). Вычисляли частоту встречаемости значений  $P$  в интервалах от 0,1 до 1,0 (с шагом интервала 0,1) у каждого пациента, после чего определяли наилучшие для разделения групп больных характеристики параметра  $P$ .

Оценку легочного фиброза проводили по шкале Ashcroft [5] при морфологическом исследовании окрашенных по Ван-Гизону биоптатов и выражали в баллах от 1 до 8. Количество миофибробластов в легочной ткани оценивали с помощью иммуногистохимической реакции с применением моноклональных антител против SMA. Оценку проводили в каждом из 10 репрезентативных полей зрения при увеличении ( $\times 400$ ), рассчитывая медиану числа SMA-позитивных клеток. Результат выражали в баллах (0 баллов – отсутствие экспрессии SMA, 1 балл – наличие от 1 до 15 SMA-позитивных клеток в легочном интерстиции, 2 балла – наличие от 16 до 50 SMA-позитивных клеток или образование их одиночных скоплений, 3 балла – более 50 SMA-позитивных клеток или их множественные скопления либо пролиферация гладкомышечных волокон (рис. 2 и 3).



**Рис. 2.** Микропрепараты биоптатов легочной ткани больных саркоидозом. Окраска на SMA (×400). Экспрессия SMA: а – незначительная (1 балл); б – умеренная (2 балла); в – выраженная по периферии гранулем и в межальвеолярных перегородках (3 балла); г – выраженная в межальвеолярных перегородках (3 балла)



**Рис. 3.** Микропрепараты биоптатов легочной ткани больных НСИП. Окраска на SMA (×400). Экспрессия SMA в легочном интерстиции: а – слабая (1 балл); б – умеренная (2 балла); в – выраженная (3 балла)

После проведенного обследования пациентам назначалось лечение глюкокортикостероидами (ГКС): преднизолон в суточной дозе 0,3 мг/кг в течение двух месяцев с постепенным переходом на поддерживающий прием в дозе 12,5 мг/сут в течение 12 месяцев или до исчезновения патологической рентгенологической симптоматики. Отсутствие значительной положительной динамики изменений легочной паренхимы на КТ либо сохраняющееся снижение функциональных параметров – ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ или диффузной способности легких (DLco) – через 12 месяцев терапии расценивалось как резистентность к проводимому лечению.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке данных всего массива больных была обнаружена положительная корреляционная связь между  $P_{\max}$  и степенью легочного фиброза, выраженной в баллах по шкале Ashcroft, а также между  $P_{\max}$  и интенсивностью экспрессии SMA в биоптатах легочной ткани ( $r=0,5$  и  $r=0,48$  соответственно,  $p<0,04$ ). Толщина стенок легочных артерий малого калибра у больных саркоидозом оказалась достоверно меньшей ( $p<0,04$ ), чем у пациентов с НСИП, при этом наибольшее различие определялось по максимальному значению параметра  $P$  ( $P_{\max}$ ).

В биоптатах легочной ткани больных НСИП выявлялось существенно большее количество сосудов с величиной параметра  $P \geq 0,7$ , тогда как при саркоидозе значение  $P$  находилось преимущественно в интервале от 0,3 до 0,7. У подавляющего большинства (80%) больных НСИП в биоптатах легочной ткани количество сосудов со значением  $P \geq 0,7$  превышало 50%, а при саркоидозе составляло не более 36,8%, что указывает на отсутствие выраженных признаков ремоделирования легочных сосудов у больных саркоидозом, в то время как при НСИП они были очевидными. Значения ОФВ<sub>1</sub> и ООЛ отражали уровень  $P_{\max}$  независимо от диагноза ( $r=-0,45$ ;  $r=-0,49$  соответственно,  $p<0,04$ ), тогда как по-

казатель DLco был тесно связан с толщиной сосудистой стенки только у больных саркоидозом; наиболее значимыми оказались нижняя квартиль и средние значения  $P$  (табл. 1).

Таблица 1

#### Связь DLco и показателя $P$ при саркоидозе, г

DLco	$P_{\text{среднее}}$	$P_{Q25}$
До лечения	-0,68 ( $p=0,02$ )	-0,63 ( $p=0,036$ )
После лечения	-0,65 ( $p=0,03$ )	-0,74 ( $p=0,008$ )

В результате лечения больных системными ГКС были выявлены 13 пациентов, резистентных к терапии: 7 из них – с НСИП (70%) и 6 (37,5%) – с саркоидозом легких. У остальных 13 (у троих с НСИП и у 10 – с саркоидозом) выздоровление наступило в разные сроки наблюдения. Значения  $P$  в группе стероидрезистентных больных оказались выше, чем у пациентов, выздоровевших на фоне терапии ГКС; наиболее информативной была нижняя квартиль параметра (табл. 2), однако эти результаты определялись пациентами с НСИП, а не больными саркоидозом (табл. 3).

У резистентных к терапии ГКС больных НСИП отмечалось значительно большее количество сосудов с показателем  $P \geq 0,7$ , чем у остальных пациентов. Таким образом, резистентных больных НСИП отличало наличие большей толщины сосудистой стенки легочных артерий малого калибра. При этом гормонорезистентные и гормоночувствительные пациенты с НСИП достоверно не различались по степени выраженности легочного фиброза и уровню экспрессии SMA. Результат терапии ГКС при саркоидозе не был достоверно связан с толщиной стенки легочных сосудов.

Вместе с тем резистентных к ГКС больных саркоидозом отличала от стероидчувствительных пациентов большая выраженность экспрессии SMA ( $2,4 \pm 0,79$  и

Таблица 2

#### Значения параметра $P$ у больных, чувствительных и резистентных к ГКС

$P$	Стероидрезистентные больные (n=13), Me [Q25; 75]	Стероидчувствительные больные (n=13), Me [Q25; 75]
Максимальное значение	0,85 [0,83; 0,93]	0,82 [0,76; 0,86]
Минимальное значение	0,40 [0,33; 0,64]	0,35 [0,29; 0,40]
Медиана значений	0,61 [0,57; 0,88]	0,57 [0,52; 0,62]
Нижняя квартиль	0,54 [0,49; 0,79]	0,45 [0,44; 0,53]*
Верхняя квартиль	0,69 [0,66; 0,90]	0,65 [0,61; 0,74]
Среднее значение	0,61 [0,59-0,84]	0,56 [0,52-0,57]

\* $p<0,05$ .

Таблица 3

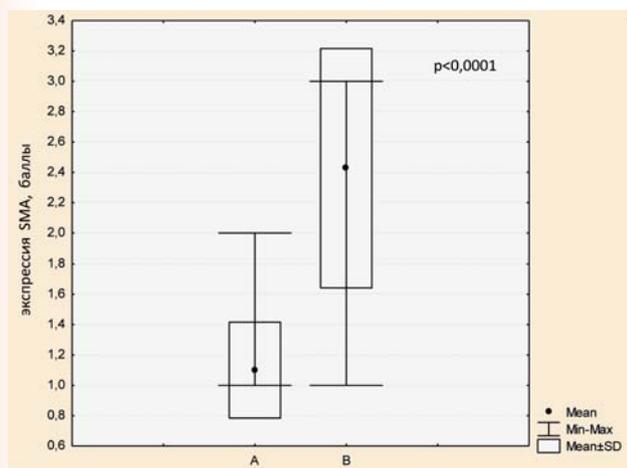
**Различия толщины стенок легочных артерий малого калибра у гормонорезистентных и чувствительных к ГКС больных НСИП и саркоидозом**

Нозологическая форма	P <sub>среднее</sub>	P <sub>медиана</sub>	P <sub>нижняя квартиль</sub>	Процент сосудов с P≥0,7 в биоптате легкого
НСИП, резистентная к ГКС (n=7)	0,76±0,18*	0,57±0,21*	0,69±0,22*	63,0±39,1**
НСИП, чувствительная к ГКС (n=3)	0,55±0,1	0,30±0,05	0,43±0,12	21,4±21,1
Саркоидоз, резистентный к ГКС (n=6)	0,57±0,08	0,34±0,09	0,50±0,09	18,03±9,4
Саркоидоз, чувствительный к ГКС (n=10)	0,58±0,05	0,37±0,06	0,49±0,05	14,51±3,7

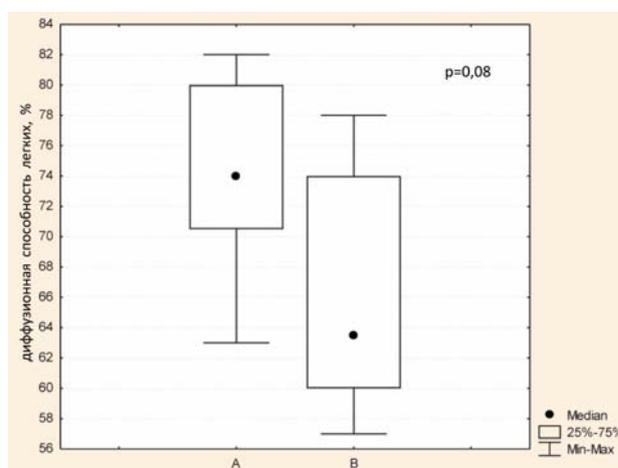
\*p<0,05; \*\*p<0,035 по сравнению с остальными формами.

1,1±0,32 балла соответственно, p<0,001). Полученные данные отражают связь эффективности патогенетической терапии с количеством миофиibroбластов в легочной ткани. У этих больных экспрессия SMA выявлялась как по периферии саркоидных гранулем, так и в межальвеолярных перегородках, тогда как при высокой чувствительности к ГКС миофиibroбласты локализовались в большей степени вокруг гранулем. Несмотря на указанные изменения респираторной части легочной паренхимы при гормонорезистентном саркоидозе, значимых различий по уровню DLco в группах резистентных и чувствительных к стероидам больных саркоидозом не было (рис. 4 и 5).

Таким образом, гормонорезистентность при саркоидозе связана с повышенным количеством миофиibroбластов в легочной ткани и их локализацией преимущественно в межальвеолярных перегородках. У больных НСИП резистентность к ГКС сочеталась с гипертрофией стенок легочных артерий малого калибра.



**Рис. 4.** Различия больных саркоидозом чувствительных (A) и резистентных (B) к ГКС-терапии по интенсивности экспрессии SMA в биоптатах легочной ткани



**Рис. 5.** Различия больных саркоидозом чувствительных (A) и резистентных (B) к ГКС-терапии по уровню DLco

\*\*\*

Развитие неконтролируемого глюкокортикостероидами легочного фиброза у больных с ДИЗЛ является одним из проявлений гормонорезистентности при этой патологии. Согласно существующим представлениям, основную роль в формировании фиброзных изменений легочной ткани играют фибробласты, миофиibroбласты, гладкомышечные клетки и фиброциты, синтезирующие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, главным образом, коллаген. Увеличение количества этих клеток в легочной ткани происходит вследствие их повышенной пролиферативной активности, увеличения притока извне либо нарушения процессов апоптоза. При участии многочисленных эндогенных факторов, важнейшим из которых является трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), тканевые фибробласты дифференцируются в миофиibroбласты, экспрессирующие молекулы гладкомышечного актина [4, 9, 10, 14, 20, 23]. Иммуногистохимическое исследование легочных биоптатов показало, что мио-

фибробласты, локализующиеся в субэпителиальном слое, способны к миграции и могут проникать в просвет альвеол. Функциональная активность этих клеток усиливается под действием ТФР- $\beta_1$  и сопровождается избыточным синтезом коллагена [13].

В настоящем исследовании оценивалась связь количества миофибробластов в легочной ткани со степенью выраженности легочного фиброза, изменениями функциональных параметров дыхания и чувствительностью к ГКС-терапии при саркоидозе и НСИП. Было обнаружено, что гормонорезистентность при саркоидозе определяется повышенным количеством SMA-экспрессирующих клеток в биоптате легкого.

У стероидрезистентных больных саркоидозом были выявлены особенности распределения миофибробластов в легочной ткани: выраженная экспрессия SMA обнаруживалась как по периферии эпителиоидноклеточных гранулем, так и в межальвеолярных перегородках. При стероидчувствительном саркоидозе количество миофибробластов в легочной ткани оказалось достоверно меньше, а клетки располагались преимущественно в области эпителиоидноклеточных гранулем, оставляя респираторную зону относительно интактной.

Согласно результатам различных исследований, одним из наиболее чувствительных способов оценки тяжести поражения легочной ткани при ДИЗЛ является определение уровня DLco [12, 15]. В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий исходных значений DLco в группах стероидчувствительных и стероидрезистентных больных саркоидозом, следовательно определение интенсивности экспрессии SMA в биоптате легкого оказалось более чувствительным способом прогностической оценки заболевания, чем измерение DLco.

Полагая, что прогноз заболеваний может быть связан с ремоделированием легочных артерий, мы измеряли толщину стенок легочных артерий малого калибра (100-400 мкм) в полученных биоптатах. При этом ни у одного из пациентов при трансторакальной ЭхоКГ и на КТ грудной клетки не было обнаружено признаков легочной гипертензии. Для уменьшения степени погрешности морфометрического исследования, связанной с различным размером сосудов в биоптатах, разным углом их среза и т.п., измерение проводили в основном на поперечных срезах сосудов, выбирая артерии, сходные по величине наружного диаметра. В результате оказалось, что толщина стенок легочных артерий у больных саркоидозом была достоверно меньше, чем у больных НСИП. Таким образом, достоверных признаков ремоделирования сосудистого русла у больных саркоидозом даже при наличии легочного фиброза не выявлялось, тогда как у больных НСИП они были обнаружены и определяли низкую чувствительность к стероидной терапии.

В качестве причины развития гипертрофии мышечного слоя легочных артерий при различных ДИЗЛ обычно рассматривают хроническую дыхательную недостаточность вследствие легочного фиброза [18]. Однако в нашем исследовании признаки хронической дыхательной недостаточности отсутствовали или были выражены незначительно. Следовательно, ремоделирование легочных артерий могло быть вызвано другими механизмами. Например, известно, что в генезе легочной гипертензии важную роль играет эндотелин-1 (ЭТ-1), который относится к провоспалительным цитокинам и обладает способностью к потенцированию вазоконстрикции. У больных ДИЗЛ уровень ЭТ-1 в плазме крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и моче оказывается выше, чем у здоровых доноров, и снижается на фоне терапии системными ГКС. Было показано, что ЭТ-1 обладает провоспалительной и митогенной активностью в отношении гладкомышечных клеток и фибробластов, оказывая влияние на процессы ремоделирования сосудов [18]. В настоящем исследовании оценка уровня ЭТ-1 у больных саркоидозом и НСИП не проводилась, однако было обнаружено, что увеличение толщины стенок легочных артерий связано с выраженными морфологическими признаками легочного фиброза и появлением в легочной ткани большого количества миофибробластов, поэтому оно может быть связано с повышением синтеза ЭТ-1.

Результаты наших исследований позволили установить, что увеличение количества миофибробластов в легочном интерстиции и их появление в межальвеолярных перегородках позволяет прогнозировать прогрессирующее течение саркоидоза и резистентность к ГКС-терапии до появления рентгенологических признаков легочного фиброза и снижения диффузионной способности легких. В отличие от саркоидоза, при неспецифической интерстициальной пневмонии развитие структурного ремоделирования сосудистого русла в виде увеличения толщины стенок легочных артерий происходит уже на раннем этапе формирования легочного фиброза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Евфимьевский В.П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания. Пособие для фтизиатров и пульмонологов // Пробл. туберк. 2003. №6. С.51-64.
2. Саркоидоз: от гипотезы к практике / под ред. А.А. Визеля. Казань: ФЭН, 2004. 348 с.
3. Терпигорев С.А., Сташук Г.А., Дуброва С.Э. Рентгенологическая семиотика саркоидоза // Клин. мед. 2008. №12. С.13-18.
4. Abe R., Donnelly S., Peng T. et al. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites // J. Immunol. 2001. V.166. P.7556-7562.
5. Ashcroft T., Simpson J., Timbrell V. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale // J. Clin. Patol. 1988. V.41. P.467-470.

6. *Baughman R.P., Engel P.J., Taylor L.* et al. Survival in sarcoidosis associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation // *Chest*. 2010. V.138. P.1078-1085.
7. *Baughman R.P., Winget D.B., Bowen E.H.* et al. Predicting respiratory failure in sarcoid patients // *Sarcoid. Vasc. Diffuse Lung Dis*. 1997. V.14. P.154-158.
8. *Bonner J.* Mesenchymal cell survival in airway and interstitial pulmonary fibrosis // *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2010. No.3. P.3-15.
9. *Bucala R., Spiegel L.A., Chesney J.* et al. Circulating fibrocytes define a new leukocytes population, that mediates tissue repair // *Molecular Med*. 1994. V.1. P.71-81.
10. *Hashimoto N., Jin H., Liu T.* et al. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis // *Clin. Invest*. 2004. V.113. P.243-252.
11. *Kisseleva T., Brenner D.* Mechanisms of fibrogenesis // *Experim. Biol. Med*. 2002. V.233, No.2. 2008. P.109-122.
12. *Lamberto C., Nunes H., Toumelin Ph.* et al. Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis // *Chest*. 2004. V.125. P.2061-2068.
13. *Larsen K., Tufvesson E., Malmstrom J.* et al. Presence of activated mobile fibroblasts in bronchoalveolar lavage from patients with mild asthma // *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 2004. V.10. P.1049-1056.
14. *Laurent G., McAnulty R., Hill M., Chambers R.* Multiple mechanisms for fibroblast activation in pulmonary fibrosis // *Proc. Am. Torac. Soc*. 2008. V.5. P.311-315.
15. *Lynch J., Ma Y., Koss M., White E.* Pulmonary sarcoidosis // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007. V.28. P.53-74.
16. *Nagai S., Handa T., Ito Y.* et al. Outcome of sarcoidosis // *Clin. Chest. Med*. 2008. V.29, No.3. P.565-574.
17. *Nicholson A.G., Gibbs A.R., Addis B.J.* et al. Interobserver variation in diffuse parenchymal lung disease // *Thorax*. 2004. V.59. P.500-505.
18. *Nunes H., Uzunhan Y., Freynet O.* et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis // *Eur. Respir. Monogr*. 2012. V.57. P.166-181.
19. *Olson A.L., Wigris J.J., Lezotte D.C.* et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007. V.176. P.277-284.
20. *Phillips R., Burdick M., Hong D.* et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis // *J. Clin. Invest*. 2004. No.3. P.438-446.
21. *Ryu J.H., Daniels C.E., Hartman T.E.* et al. Diagnosis of interstitial lung diseases // *Mayo Clin. Proc*. 2007. P.939-943.
22. *Sheehan R.E., Walls A.U., Millie D.G., Hansell D.M.* Nitrofurantoin-induced lung disease: two cases demonstrating resolution of apparently irreversible CT abnormalities // *J. Comput. Ass. Tomogr*. 2000. V.24. P.259-261.
23. *Westergren-Thorsson G., Hernnas J., Sarnstrand B.* et al. Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats // *J. Clin. Invest*. 1993. V.92. P.632-637.
24. *Xu M., Deng B., Chow Y.* et al. Effects of curcumin in treatment of experimental pulmonary fibrosis: a comparison with hydrocortisone // *J. Ethnopharmacol*. 2007. V.112, No.2. P.292-299.
25. *Yaekashiwa M., Nakayama S., Ohnuma K.* et al. Simultaneous or delayed administration of hepatocyte growth factor equally regresses the fibrotic changes in murine lung injury induced by bleomycin // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997. V.156, No.6. P.1937-1944.