



Дидковский Николай Антонович
доктор мед. наук, зав. лабораторией
клинической иммунологии НИИ физико-
химической медицины Росздрава,
профессор кафедры клинической
иммунологии и аллергологии ММА
им. И.М.Сеченова, заслуженный врач РФ

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Темой передовой статьи, написанной главным редактором журнала "Пульмонология", акад. РАМН *А.Г.Чучалиным*, стала актуальная в осенне-зимний период проблема – диагностика и ведение больных с тяжелыми формами гриппа. Подчеркивается необходимость раннего назначения лекарственных средств, обладающих противовирусной активностью, адекватной респираторной поддержки, своевременного эмпирического назначения антибиотиков при осложнении – пневмонии, а также местной ингаляционной терапии, позволяющей улучшить мукоцилиарный клиренс. Особое внимание уделяется строгому соблюдению гигиенических мероприятий и первичной профилактики среди медицинского персонала, проводящего терапию таких пациентов. С профилактической целью рекомендуется принимать ингибиторы нейраминидазы – занамивир, озелтамивир. Несмотря на то, что некоторые циркулирующие сезонные подтипы вируса гриппа выработали резистентность к озелтамивиру, калифорнийский подтип вируса H1N1 сохраняет чувствительность к этому препарату. Из лекарственных средств, выпускаемых в России, такую задачу может выполнять Ингавирин. Большой вклад в защиту от вирусной инфекции вносит вакцинация.

В данном номере публикуется вторая часть клинических рекомендаций по диагностике и ведению интерстициальных заболеваний легких, подготовленных Британским торакальным обществом совместно с Торакальным обществом Австралии и Новой Зеландии и Ирландским торакальным обществом.

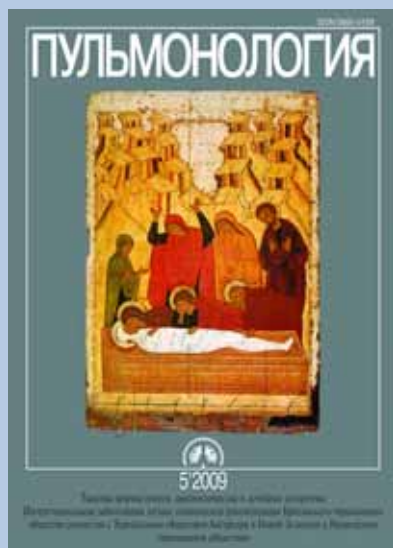
В большинстве статей этого выпуска представлены различные аспекты патогенеза, диагностики и лечения бронхиальной астмы (БА). В работе *Е.М.Углевой* "Возможности раннего прогнозирования риска развития бронхиальной астмы" предложен алгоритм расчета вероятности БА на основании анамнестических данных. Показано, что риск формирования заболевания, рассчитанный по предложенному алгоритму, был сопоставим с риском, установленным при генетических исследованиях, – как по результатам типирования генов HLA-системы, так и при исследовании делеций GSTT и GSTM1 гена глутатион-S-трансферазы. В статье *Е.А.Геренг и соавт.* "Роль клеточных и молекулярных мишеней в формировании различных паттернов воспаления при гетерогенных фенотипах тяжелой бронхиальной астмы" обсуждаются особенности морфологической картины биоптатов слизистой бронхов, а также функциональной активности эластазы и α_1 -ингибитора протеиназы у пациентов с тяжелыми терапевтически резистентными фенотипами БА.

Методы лечения БА представлены в обзорных статьях *А.В.Емельянова* и *Г.Р.Сергеевой* "Безопасность комбинированной терапии сальметеролом и флутиказона пропионатом у больных бронхиальной астмой" и *Н.А.Генне* и *И.М.Фарбер* "Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни".

В номере публикуется ряд оригинальных работ, посвященных эпидемиологии и факторам риска развития ХОБЛ (*А.В.Жестков и соавт.*), а также различным аспектам терапии этого заболевания, и другие интересные материалы.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Научно-практический журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1990 году

Положение во гроб Кон. XV в.

После распятия Христа его тайный ученик Иосиф Аримафейский испросил у римского наместника в Иудее Пилата тело Спасителя для погребения. Он купил плащаницу и предоставил для захоронения находившуюся поблизости гробницу, которую заранее приготовил для себя. Тело сняли с креста, уместили благовониями, принесенными другим последователем Христа – Никодимом, и обернули в плащаницу. Камень помазания (Благодати), на котором находилось тело Христова перед положением во гроб, – священная реликвия. В настоящее время он находится в пределах Храма Гроба Господня. Плащаница также стала одной из главных христианских реликвий и размещалась в храме Св. Софии в Константинополе до разграбления города крестоносцами (в 1204 г.), а с конца XVI в. она хранится в соборе Иоанна Крестителя в Турине и известна под названием Туринской плащаницы. Кроме Иосифа и Никодима в сцене Положения во гроб изображаются Богоматерь, сопровождающие ее женщины и Иоанн Богослов (ученик Христа и один из четырех евангелистов). Изображение состоит из нескольких параллельных горизонтальных планов. В основе композиции – контраст: горизонтальны внизу абсолютно статичны, а остальное пространство охвачено беспокойным движением. Все персонажи объединены чувством отчаяния, в тревожном ожидании замерли и люди, и сама природа. Цветовое решение дает схожий эффект: красное, живое волнуется, вздымается, опадает, а белое безжизненно тянется по горизонтали. Запеленатое в белоснежный покров, обездвиженное тело Христа являет собой воплощение смерти. Но верующие знают, что Спаситель "смерть смерть попрал". Камень помазания – это не просто плита, на которой совершается погребальный обряд, а символическое изображение жертвенного алтаря. Он воспринимается как ступень, ведущая к спасению, к вечной жизни.

Е. Н. Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Чучалин А.Г.

Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы5

Клинические рекомендации

Веллс А.У., Хирани Н.

Интерстициальные заболевания легких: клинические рекомендации Британского торакального общества совместно с Торакальным обществом Австралии и Новой Зеландии и Ирландским торакальным обществом.

Часть 29

Оригинальные исследования

Байгозина Е.А., Совалякин В.И., Куликов И.В., Потапова Т.А., Воевода М.И., Ромащенко А.Г.

Роль полиморфизма C(-260)→T гена CD14 в течении и исходе нозокомиальной пневмонии65

Кадаева Д.А., Масуев К.А., Ибрагимова М.И.

Оценка эффективности и безопасности применения селективных β-адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста68

Ердакова Т.К., Саламатина Л.В., Буганов А.А.

Взаимосвязь показателей систолического артериального давления в системе легочных сосудов и эндотелиальной дисфункции у жителей Крайнего Севера73

Геренг Е.А., Суходоло И.В., Огородова Л.М., Пleshко Р.И., Волкова Л.И., Козина О.В., Селиванова П.А., Дзюман А.Н., Акбашева О.Е.

Роль клеточных и молекулярных мишеней в формировании различных паттернов воспаления при гетерогенных фенотипах тяжелой бронхиальной астмы78

Углева Е.М.

Возможности раннего прогнозирования риска развития бронхиальной астмы83

Захидов А.Я.

Чрезкожная дилатационная трахеостомия90

Чикина С.Ю.

Фармакодинамические эффекты фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола93

Карагодина Ю.Я., Захарова Н.К., Холод О.Л., Мичурина С.В.

Безопасность и эффективность новой формы джозамицина при инфекциях дыхательных путей у взрослых: результаты проспективного наблюдательного исследования98

Обзоры

Емельянов А.В., Сергеева Г.Р.

Безопасность комбинированной терапии сальметеролом и флутиказона пропионатом у больных бронхиальной астмой107

Геппе Н.А., Фарбер И.М.

Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни113

Амелина Е.Л., Чучалин А.Г.

Ингаляционный тобрамицин в лечении синегнойной инфекции у больных муковисцидозом120

Некролог

Памяти Риты Соломоновны Виницкой127

Новости ERS

Contents

Editorial

Chuchalin A.G.

Severe influenza: diagnostic and treatment algorithms5

Clinical guidelines

Wells A.U., Hirani N.

Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Part 29

Original studies

Baygozina E.A., Sovalkin V.I., Kulikov I.V., Potapova T.A., Voevoda M.I., Romashchenko A.G.

A role of C(-260)→T CD14 gene polymorphism for clinical course and outcomes of nosocomial pneumonia65

Kadaeva D.A., Masuev K.A., Ibragimova M.I.

Evaluation of efficacy and safety of selective β -adrenoblockers nebivolol and bisoprolol in elderly patients with cardiac arrhythmia and COPD68

Редакционная коллегия журнала

Чучалин А.Г. — главный редактор

Дидковский Н.А. — зам. главного редактора

Солдатов Д.Г. — ответственный секретарь

Айсанов З.Р., Васильева О.С., Величковский Б.Т., Геппе Н.А., Гуцин И.С., Зубков М.Н., Игнатъев В.А., Илькович М.М., Кокосов А.Н., Котляров П.М., Медников Б.Л., Овчаренко С.И., Перельман М.И., Пискунов Г.Э., Приймак А.А., Стручков П.В., Федосеев Г.Б., Чернеховская Н.Е., Черняев А.Л., Шмелев Е.И.

Редакционный совет

**Абросимов В.Н. (Рязань),
Визель А.А. (Казань),
Кириллов М.М. (Саратов),
Лещенко И.В. (Екатеринбург),
Луценко М.Т. (Благовещенск),
Мавраев Д.Э. (Махачкала),
Сидорова Л.Д. (Новосибирск),
Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),
Суханова Г.И. (Владивосток),
Трубников Г.В. (Барнаул),
Усенко Ю.Д. (Киев),
Шойхет Я.Н. (Барнаул),
Voisin C. (Франция),
Dieckersman R. (Германия)**

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32, к. 4
ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России,
редакция журнала "Пульмонология"
телефон / факс: 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://www.pulmonology.ru>

Журнал "Пульмонология" включен в систему
Российского индекса научного цитирования
и в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory".

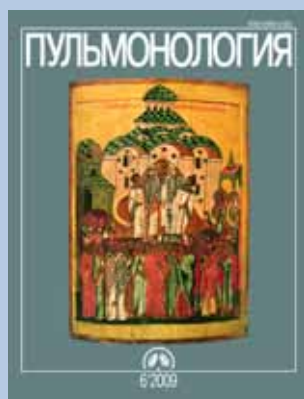
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования и науки
Российской Федерации журнал "Пульмонология"
внесен в перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук.
<http://vak.ed.gov.ru>

Ответственный редактор Пархоменко Т.В.
Научный редактор Авдеев С.Н.
Редактор Дергачева О.В.
Перевод Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка Стариковская Л.Б.
Художественный редактор Ефремов П.П.

Подписано в печать 23.10.2009. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 1311
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2009

Erdakova T.K., Salamatina L.V., Buganov A.A. Relations between pulmonary arterial systolic pressure and endothelial dysfunction in subjects living at the Far North	73
Gereng E.A., Suhodolo I.V., Ogorodova L.M., Pleshko R.I., Volkova L.I., Kozina O.V., Selivanova P.A., Dzyuman A.N., Akbasheva O.E. Role of cellular and molecular markers in development of different inflammation patterns in heterogeneous phenotypes of severe bronchial asthma	78
Ugleva E.M. Opportunities for early prediction of risk of bronchial asthma	83
Zakhidov A.Ya. Percutaneous dilatational tracheostomy	90
Chikina S.U. Pharmacodynamic effects of fixed combination of beclomethasone dipropionate and formoterol	93
Karagodina Yu.Ya., Zakharova N.K., Kholod O.L., Michurina S.V. Safety and efficacy of a novel form of josamycin in adult patients with respiratory infections: results of a prospective observational study	98
Reviews	
Emelyanov A.V., Sergeeva G.R. Safety of combines therapy with salmeterol and fluticasone propionate in patients with bronchial asthma	107
Geppe N.A., Farber I.M. Use of antileukotriene antagonist montelukast for treatment of asthma in infants	113
Amelina E.L., Chuchalin A.G. Inhaled tobramycin in treatment of P. aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis	120
Obituary	
To the memory of R.S.Vinitskaya	127
ERS news	



Читайте в следующем номере:

Нозокомиальная пневмония у взрослых. Национальные рекомендации

Исторические аспекты эпидемий гриппа XX века
Чучалин А.Г.

Тромбоцитарная дисфункция у длительно курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
Привалова Е.В., Вавилова Т.В., Кузубова Н.А.



А.Г. Чучалин

Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

A.G. Chuchalin

Severe influenza: diagnostic and treatment algorithms

Key words: influenza, severe course, complications, antivirals, vaccination.

Ключевые слова: грипп, тяжелое течение, осложнения, противовирусные препараты, вакцинация.

В клинической практике осложнения гриппа встречаются даже в тех случаях, когда он носит сезонный характер. Количество пациентов с тяжелыми формами этого заболевания значительно возрастает в период эпидемии и пандемии. На тяжесть гриппа влияет множество факторов: генетическая и антигенная характеристика возбудителя, процент вакцинированных в общей популяции, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, сахарный диабет, онкологические заболевания (такие пациенты составляют группу риска) и др. Дети до 5 лет и беременные женщины бывают чаще всего подвержены осложнениям заболевания. Число пациентов с тяжелыми формами гриппа, поступающих в стационар, может колебаться от 20 до 1 000 на 100 000 населения. Необходимо подчеркнуть, что вакцинация против гриппа позволяет сократить заболеваемость более чем на 60 % и значительно снизить частоту осложнений.

Критериями тяжести заболевания являются выраженность общего интоксикационного синдрома, нарушения сознания, гемодинамическая нестабильность, острая дыхательная недостаточность (ОДН), первичная и вторичная пневмония.

В первые дни инфицированные предъявляют жалобы на сильную головную и ретробульбарную боль, а также фотофобию; интенсивность этих проявлений нарастает при движении глазных яблок. Центральная нервная система может вовлекаться в патологический процесс и характеризуется определенным полиморфизмом: может складываться клиническая картина асептического менингита, энцефалита и синдрома Гийена–Барре. Картина неврологических симптомов при осложненном течении гриппа может дополняться признаками миозита и рабдомиолиза. Эти проявления чаще встречаются у детей. Превалируют признаки миалгии, в то время как истинный миозит встречается крайне редко. Боли локализуются чаще всего в ногах и поясничной области. Необходимо исследовать сыворотку крови на креатинин-фосфокиназу, концентрация которой резко возрастает

с развитием миозита. Миоглобинурия является биохимическим маркером рабдомиолиза и свидетельствует о присоединении почечной недостаточности.

Наиболее грозным осложнением гриппа является пневмония. В настоящее время в зависимости от возбудителей выделяют: первичную (гриппозную) пневмонию; вторичную — как правило, бактериальную; смешанную (вирусно-бактериальную).

Под первичной пневмонией понимается прямое вовлечение легких в патологический процесс, вызванный вирусом гриппа. Подобного рода пневмония всегда протекает тяжело, о чем могут свидетельствовать признаки ОДН: число дыхательных экскурсий составляет $\geq 30 \text{ мин}^{-1}$, в акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура грудной клетки и брюшного пресса, сатурация кислорода (SaO_2) $< 90 \%$. Кашель, как правило, носит непродуктивный характер, его появление усугубляет тягостное чувство одышки, нарастает цианоз. При аускультации легких определяются характерные хрипы, которые напоминают крепитирующие: на высоте вдоха они влажные, выслушиваются преимущественно в базальных отделах легких. Первичная пневмония развивается на 2–3-й день после острого начала гриппа. Признаки ОДН могут указывать на развитие пневмонии. При этом следует провести дифференциальную диагностику, чтобы отличать данное заболевание от респираторного дистресс-синдрома и некардиогенного отека легких.

Вторичная пневмония носит бактериальный характер и встречается у значительной части пациентов, перенесших грипп. Принято считать, что доля таких больных составляет $> 25 \%$. Вирус гриппа поражает эпителиальные клетки трахеи и бронхов, что способствует адгезии микроорганизмов и последующей их инвазии в дыхательные пути. Пневмония развивается в конце 1-й — начале 2-й нед. с момента заболевания гриппом. Наиболее частыми ее возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae* (48 % случаев), *Staphylococcus aureus* (19 %), причем нередко встречаются штаммы, резистентные к метициллину.

На 3-м месте среди распространенных патогенов, приводящих к развитию пневмонии, находится *Haemophilus influenzae*.

Характерной особенностью вторичной бактериальной пневмонии при гриппе является усиление кашля, увеличение его продолжительности. Он становится мучительным для больного. Нарастают общие интоксикационные проявления: повышается температура тела, усиливается потоотделение, снижается аппетит. Пациенты могут жаловаться на боль в грудной клетке, связанную с актом дыхания. Мокрота становится гнойной, при рентгенологическом исследовании выявляются пневмонические очаги. Пневмония у больных, перенесших грипп, приобретает затяжной характер, период выздоровления занимает до 2–3 мес. Особенно тяжело протекает пневмония, возбудителями которой являются метициллин-резистентные штаммы *S. aureus*. Клиническая практика свидетельствует, что данная форма заболевания часто осложняется развитием абсцессов легкого.

При вирусно-бактериальной пневмонии в мокроте обнаруживают как вирусы, так и бактерии. Клиническая картина характеризуется прогредиентным течением гриппа. Температура тела не нормализуется, сохраняются и другие признаки вирусной интоксикации, к которым присоединяется влажный кашель. У больного отделяется гнойная мокрота, иногда кровянистая. При аускультации легких выслушиваются как сухие рассеянные хрипы, так и влажные. Необходимо провести рентгенологическое исследование грудной клетки, которое в подобной ситуации выявляет консолидирующие пневмонические очаги.

Среди других осложнений следует указать на возможность развития инфекционно-аллергического миокардита, перикардита. Эпидемии и пандемии гриппа сопровождались в последующем постэпидемическом периоде ростом числа больных ревматической лихорадкой, бронхиальной астмой, нефритом и другими заболеваниями.

В системном обзоре по клиническим проявлениям гриппа, который включал в себя 16 исследований, указано, что более чем в 95 % случаев встречается холодный озноб с повышением температуры и выраженное недомогание. Тяжелое течение гриппа характеризуется выраженной головной болью, часто сопровождается тошнотой и рвотой, болями в мышцах преимущественно нижних конечностей. Угрожающие жизни признаки при тяжелой форме гриппа связаны с поражением легких. Неэффективный и непродуктивный кашель, цианоз слизистых и кожных покровов, одышка, превышающая 30 мин⁻¹, снижение SaO₂ (кислородный пульс) < 90 % свидетельствуют об ОДН.

Реализация лечебных программ при тяжелых формах гриппа требует особой организации всего лечебного процесса, исходя из того, что больной является источником дальнейшего распространения вирусной инфекции. Окружение пациента и медицинский персонал составляют группу высокого риска. Тяжелые больные должны поступать в стацио-

нарное лечение. Пациентов, у которых выявляются признаки угрозы жизни, необходимо переводить в блок интенсивной терапии. Персонал блока должен быть специально подготовлен к оказанию квалифицированной помощи: неинвазивной вентиляции легких (НВЛ), искусственной вентиляции легких (ИВЛ), легочно-сердечной реанимации, санационной бронхоскопии. Лечебным учреждениям рекомендуется каждую осень проводить обучение медицинского персонала. Необходимо совершенствовать методы помощи больным с тяжелыми формами гриппа. В лечебные мероприятия следует включать первичную профилактику среди врачей и медицинского персонала, проводящих терапию таких пациентов. Персонал должен носить одноразовую рабочую одежду, маски и очки, защищающие глаза от проникновения вируса гриппа. С профилактической целью рекомендуется принимать ингибиторы нейраминидазы (занамибир, озелтамивир). В период вспышки, вызванной новым коронавирусом, высокую эффективность показал озелтамивир (Тамифлю). Так, в госпиталях США не было отмечено ни одного случая заражения врачей и медицинского персонала, принимавших этот препарат с профилактической целью. Однако данная рекомендация потеряла свою силу, т. к. циркулирующие сезонные подтипы вируса гриппа стали резистентны к Тамифлю. Однако у калифорнийского подтипа вируса H1N1 чувствительность к озелтамивиру.

Большое значение в защите от вирусной инфекции имеет вакцинация. Из лекарственных средств, выпускающихся в России, такую задачу может выполнять Ингавирин. Его рекомендуется принимать по 1 капсуле (90 мг) 1 раз в сутки в течение 5 дней. В профилактических программах рекомендуется строго соблюдать правила личной гигиены.

В терапии больных с тяжелой формой гриппа применяются противовирусные лекарственные средства. Лечебные программы тяжелых форм гриппа, осложненных первичной, или бактериальной, или вирусно-бактериальной пневмонией, включают в себя адекватную респираторную поддержку. Существует 3 метода такой поддержки: ингаляция чистым медицинским кислородом, НВЛ и ИВЛ. Кислород ингалируют через маску или же носовую канюлю и подают его со скоростью 2–4 л/мин. Перед назначением ингаляции кислорода определяют SaO₂ и в последующем через 10–15 мин измеряют ее повторно. Положительный ответ проявляется приростом значения SaO₂ на ≥ 2 %. Если этого не произошло, необходимо выполнить НВЛ. Эта процедура особенно показана тем больным, у которых выражено тахипноэ, а в акте дыхания активно участвует вспомогательная мускулатура грудной клетки и брюшного пресса. Желательно сочетать НВЛ с приемом лекарственных средств посредством небулайзера: теплого физиологического раствора, ацетилцистеина, глюкокортикостероидов (будесонид – 0,5–1,0 мг в 2 мл физиологического раствора), симпатомиметиков (сальбутамол – 2,5–5,0 мг в 5 мл физиологического раствора). Назначение этих лекарственных средств направлено на

улучшение мукоцилиарного клиренса, борьбу с неэффективным и непродуктивным кашлем. Показаниями к механической вентиляции легких являются нарастающая интенсивность гипоксемии, истощение больного человека (синдром утомления дыхательных мышц). Прямым показанием к механической вентиляции является отношение парциального давления кислорода к концентрации кислорода на вдохе < 200 мм рт. ст., которое сохраняется, даже несмотря на попытки устранить тяжелую гипоксемию с помощью ИВЛ в режиме РЕЕР (РЕЕР – положительное давление в конце выдоха). Дополнительное показание – наличие 2-стороннего легочного инфильтрата, выявляемого при рентгенографии органов грудной клетки.

Одной из главных составляющих лечения пневмонии у пациентов с осложненными формами гриппа является выбор антибактериальной терапии. При постановке диагноза, согласно существующим международным рекомендациям, она должна быть назначена в течение ближайших 4 ч. Этот показатель – один из тех индикаторов, по которым оценивают качество оказания лечебной помощи. Тяжелым больным антибиотики вводят внутривенно. Выше уже обсуждался вопрос о наиболее частых возбудителях пневмонии, поэтому в стартовой эмпирической терапии пневмонии используются цефалоспорины III или IV поколения, карбапены, фторхинолоны IV генерации. Однако, если высока вероятность стафилококковой колонизации, следует применять ванкомицин или линезолид.

Таким образом, лечебная программа включает в себя адекватную респираторную поддержку (ингаляции чистого медицинского кислорода, НВЛ и механическую вентиляцию легких), эмпирическое назначение антибиотиков на раннем сроке постановки диагноза пневмонии, а также местную ингаляционную терапию, позволяющую улучшить мукоцилиарный клиренс и имеющую противовоспалительный эффект.

Стратегия ведения пациентов с гриппом направлена на то, чтобы минимизировать вероятность развития тяжелых осложнений. Поэтому важно как можно раньше выявить заболевание, назначить лекарственные средства, обладающие противовирусной активностью, и оценить эффективность проводимой терапии. В профилактических программах большое внимание уделяется вакцинации против гриппа. Учитывая, что ведущим возбудителем при бактериальной и вирусно-бактериальной пневмонии является *S. pneumoniae*, особое значение приобретает использование поливалентной антипневмококковой вакцины, согласно рекомендации Центра по контролю над заболеваемостью (2009 г.). В первую очередь она распространяется на категорию лиц, у которых риск осложненного течения гриппа особенно высок. В России в последние 10 лет широко применяется вакцина Иммуновак, разработанная акад. РАМН *Б.Ф.Семеновым*.

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 31.07.09

© Чучалин А.Г., 2009

УДК [616.98:578.832.1]-036.17

Пульмикорт®
Суспензия
(глюкокортикоид)

ПУЛЬМИКОРТ® Суспензия иГКС для небулайзерной терапии

- Работает быстрее, чем системные ГКС ¹⁻³
- Эффективнее, чем системные ГКС ⁴⁻⁶
- Уникальный профиль безопасности ⁷
- Единственный иГКС для детей от 6 мес. ⁸⁻¹⁰
- Единственный иГКС, разрешенный для применения у беременных женщин ⁸⁻¹⁰
- Снижает риск и продолжительность госпитализаций ¹¹

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



1. Breda G, Chen 1998; 171 1979-1987. 2. Ross BK, Costello D, Chalmers W, et al. 2001; 102 1029-1036. 3. Breda G, Chen 1998; 171 1979-1987. 4. Breda G, Chen 1998; 171 1979-1987. 5. Breda G, Chen 1998; 171 1979-1987. 6. Breda G, Chen 1998; 171 1979-1987. 7. Breda G, Chen 1998; 171 1979-1987. 8. Breda G, Chen 1998; 171 1979-1987. 9. Breda G, Chen 1998; 171 1979-1987. 10. Breda G, Chen 1998; 171 1979-1987. 11. Breda G, Chen 1998; 171 1979-1987.

АстраЗенека

Представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания):
110394, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1
тел: +7 495 790 95 99, факс: +7 495 793 95 55
www.astrazeneca.ru

Имеет противопоказания и побочные эффекты.
Перед применением ознакомьтесь с полным текстом инструкции.

В - ПД 041-09-09

A.U. Wells, N. Hirani

Интерстициальные заболевания легких: клинические рекомендации Британского торакального общества совместно с Торакальным обществом Австралии и Новой Зеландии и Ирландским торакальным обществом. Часть 2*

A.U. Wells, N. Hirani

Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Part 2

Публикуется по: Wells A.U., Hirani N. on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of British Thoracic Society Standards of Care Committee in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63 (suppl. 5): v1–v58.

Ведение отдельных форм интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ)

Этот раздел посвящен ведению и специфической терапии пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), неспецифической интерстициальной пневмонией (НСИП) и другими формами идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП), с ИЗЛ, связанными с ревматоидным артритом, системной склеродермией (ССД), полимиозитом / дерматомиозитом (ПМ / ДМ), гиперчувствительным пневмонитом (ГП) и саркоидозом. Легочная гипертензия (ЛГ) как осложнение ИЗЛ будет подробно обсуждаться ниже.

ИЛФ

Согласно современным эпидемиологическим данным, средняя продолжительность жизни при впервые диагностированном заболевании составляет от 2,9 до 5 лет [13]. И хотя существует надежда, что все больше больных ИЛФ будут участвовать в клинических исследованиях новых эффективных лекарственных препаратов или подвергаться трансплантации легких, в настоящее время у большинства из них болезнь прогрессирует в течение нескольких месяцев или лет до терминального состояния. В момент постановки диагноза пациенты часто чувствуют облегчение от того, что их болезнь — это не рак легкого, и врачи не всегда могут объяснить, что долгосрочный прогноз ИЛФ мало отличается от случаев многих злокачественных новообразований. Нежелание

воспринимать такой прогноз наряду с крайне неразвитой паллиативной помощью больным с неонкологическими заболеваниями приводит к тому, что многие пациенты с поздними стадиями ИЛФ не получают оптимального лечения. Поэтому целесообразно внедрить общий подход к ведению больных с ИЛФ, близкий к тому, что применяется при раке легкого. Такой подход предполагает предоставление пациенту информации о заболевании и оптимальную поддерживающую помощь, в т. ч. паллиативную, для облегчения симптомов и осложнений заболевания.

Оптимальная поддерживающая помощь и лечение симптомов и осложнений ИЛФ

Течение ИЛФ характеризуется периодами относительной стабильности, которые могут перемежаться эпизодами постепенного ухудшения одышки, кашля и легочной функции. Обострение, или "ускоренная фаза" ИЛФ, рассматривается в отдельной главе данных рекомендаций.

Четкого определения оптимальной поддерживающей помощи не существует, но этот термин используется во многих национальных и международных клинических рекомендациях — неизменно по отношению к раку. Она носит предупредительный характер и включает в себя все аспекты паллиативной помощи, определенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как "подход, который улучшает качество жизни пациентов и их родственников при возникновении проблем, связанных с жизнеугрожающими заболеваниями, включающий предупреждение и облегчение страданий с помощью

* См. *Wells A.U., Hirani N.* Интерстициальные заболевания легких: клинические рекомендации Британского торакального общества совместно с Торакальным обществом Австралии и Новой Зеландии и Ирландским торакальным обществом. Часть 1. *Пульмонология* 2009; 4: 11–57.

раннего выявления, тщательной оценки и лечения боли и других проблем: физических, психологических и моральных". Следует подчеркнуть, что оптимальная поддерживающая помощь предоставляется всем пациентам с ИЛФ, будь они молодыми людьми (ожидающими трансплантации легких, участвующими в клинических исследованиях, получающими препараты, которые модифицируют течение патологии) или пожилыми людьми с поздними стадиями заболевания. В понятие оптимальной поддерживающей помощи входят снижение доз или отмена лечения, наносящего серьезный вред без ощутимой выгоды для больного. Это особенно относится к пациентам с поздними стадиями заболевания, для которых имеются крайне скудные сведения в пользу длительной поддерживающей терапии ГКС или другими иммуносупрессорами с потенциально токсическими побочными эффектами.

Оптимальная поддерживающая помощь при ИЛФ, таким образом, представляет собой специфическую и важную лечебную стратегию, которая осуществляется специалистами по паллиативной помощи. Ее важными компонентами являются отказ от курения и легочная реабилитация, которые обсуждаются в разделе "Общая стратегия ведения больных с ИЗЛ".

Кислородотерапия и лечение одышки

Субъективное ощущение одышки имеет большое значение, с точки зрения качества жизни, и может быть причиной депрессии [292]. Данные о том, что кислородотерапия влияет на качество жизни или долговременную выживаемость больных с ИЛФ или другими ИЗЛ, отсутствуют [293]. Лечение сердечно-легочных заболеваний кислородом описано рабочей группой Британского торакального общества (BTS) и доступно по ссылке <http://www.brit-thoracic.org.uk/page294.html>. При отсутствии соответствующих контролируемых исследований по длительной или кратковременной кислородотерапии при ИЗЛ рекомендации для этих больных строятся на основании публикации рабочей группы BTS. У больных с постоянной гипоксемией в покое (напряжение кислорода в артериальной крови $\leq 7,3$ кПа (55 мм рт. ст.) либо < 8 кПа) с клинически подтвержденной ЛГ и одышкой следует обсуждать возможность назначения паллиативной кислородотерапии в домашних условиях с помощью кислородного концентратора. У таких пациентов, если они могут выходить из дома, можно использовать переносные источники кислорода.

Больные без хронической гипоксемии, но с одышкой, с десатурацией при нагрузке (< 90 %) и сохраняющие способность к перемещению, также должны получать кислород в переносных резервуарах, если при пробном назначении переносного кислорода у этих больных улучшается переносимость физических нагрузок и / или уменьшается одышка. Кислородотерапия в интермиттирующем режиме (периодами по 10–20 мин) с помощью кислородных цилиндров (кратковременная кислородотерапия) может облег-

чить одышку, связанную с гипоксемией, у пациентов с ИЗЛ, которые не нуждаются в постоянном использовании кислорода. При назначении при ИЗЛ кислорода с паллиативной целью целесообразно индивидуально титровать дозу, ориентируясь на сатурацию кислорода при обычной активности.

У больных ИЛФ часто наблюдается ночная гипоксемия, которая может быть связана со снижением качества жизни днем [294], но сегодня отсутствуют сведения о том, что в этой ситуации кислородотерапия эффективна. Необходимы дополнительные клинические исследования для выяснения влияния кислородотерапии на выживаемость и качество жизни таких пациентов.

Пероральные опиаты могут эффективно уменьшать одышку у больных с ИЛФ, хотя небулизированный морфин не оказывал влияния на одышку или переносимость физических нагрузок у 6 пациентов с поздними стадиями заболевания, однако их характеристика была недостаточно полной [295]. При возможности таким пациентам следует сотрудничать со службами паллиативной помощи, которые могут более эффективно облегчить симптомы.

Кашель

Кашель – частый и беспокоящий симптом при ИЛФ. У курильщиков или бывших курильщиков его причиной может быть сопутствующий хронический бронхит. Патогенез типичного ирритативного сухого кашля при ИЛФ до конца не ясен. В некоторых случаях он связан с гастро-эзофагеальным рефлюксом (ГЭР). В некоторых исследованиях у больных с ИЛФ было показано повышение чувствительности кашлевого рефлекса к ингаляционному капсаицину вследствие избыточной регуляции сенсорных рецепторов [296, 297]. В 1 неконтролируемом исследовании чувствительность к капсаицину уменьшали высокие дозы стероидов [297], но в повседневной практике не рекомендуется применять их при кашле, вызванном ИЛФ, из-за вероятности серьезных побочных эффектов. Традиционные противокашлевые препараты, такие как пероральный кодеин, широко используются, но доказательства их эффективности отсутствуют. Пероральные опиаты могут назначаться при изнуряющем кашле, не поддающемся другому лечению, особенно в терминальных стадиях заболевания [298].

Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь

В пилотном исследовании с амбулаторной эзофагеальной рН-метрией указана очень высокая частота кислотного рефлюкса у больных с ИЛФ, по сравнению с контрольной группой [299]. Это наблюдение подтверждается широкомасштабным проспективным исследованием с участием 65 пациентов с ИЛФ, у которых в течение 24 ч мониторировали рН и проводили эзофагеальную манометрию. Кислотный рефлюкс выявлен у 87 % больных, при этом только $1/2$ пациентов испытывали классические проявления ГЭР [300]. ГЭР может играть важную роль в патогенезе и прогрессировании ИЛФ [301] и требует даль-

нейших исследований. Рекомендуются, чтобы все больные с клиническими проявлениями ИЛФ получили лечение ингибиторами протонной помпы.

Пневмоторакс

Спонтанный пневмоторакс или пневмомедиастинум — известные осложнения ИЛФ, которые должны предполагаться у больных с жалобами на внезапное нарастание одышки [302]. В некоторых случаях пневмоторакс может не определяться на рентгенограмме грудной клетки и выявляться только при КТ. Пневмоторакс обычно требует постановки межреберного дренажа; также рекомендуется выполнение плевродеза. Плевродез не противопоказан больным с последующей трансплантацией легких. Пневмоторакс может быть поздним осложнением ИЛФ и вызывать тяжелую одышку. В таких случаях легкое не всегда расправляется даже после установления дренажа из-за нарушения податливости (комплаенса) легочной ткани, при этом рассматривается вопрос о назначении паллиативной помощи.

Рак легкого

ИЛФ предрасполагает к развитию немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого. Диагностика и определение стадии рака проводятся, как и другим больным, хотя тяжелое нарушение легочной функции из-за легочного фиброза сокращает возможности проведения радикального лечения. В одном исследовании показано, что у пациентов с легочным фиброзом, которым была выполнена резекция легкого по поводу немелкоклеточного рака, послеоперационная летальность была выше [303]. Сегодня недостаточно сведений о том, как лечение рака легкого (например, лучевая терапия) влияет на обострение легочного фиброза [304].

Терапия, потенциально модифицирующая течение ИЛФ

Новая классификация ИЛФ / КФА (КФА — криптогенный фиброзирующий альвеолит) с гистологическими подгруппами (обычная интерстициальная пневмония (ОИП) и другие варианты) обсуждалась во введении. Сегодня можно поставить точный диагноз ИЛФ, используя мультидисциплинарный подход, объединяющий клинические и компьютернотомографические (КТ) критерии и при необходимости данные биопсии. В клинической практике, однако, точный диагноз ИЛФ не всегда может быть установлен. Обычно у больных присутствуют клинические и КТ-признаки, похожие на ИЛФ, но не характерные, и хирургическая биопсия не всегда может быть выполнена из-за сопутствующей патологии или нежелания самого пациента. В таких ситуациях возможна формулировка "вероятный" ИЛФ". Определенная доля таких больных может не иметь ИЛФ, а наиболее вероятной альтернативой является идиопатическая фиброзирующая НСИП. Наконец, реже встречаются пациенты с клиническими и КТ-признаками, свойственными ИЛФ, но с гистологической картиной фиброзирующей НСИП при биопсии легкого. В этих случаях диагноз может формулиро-

ваться как "определенная" НСИП, но с ИЛФ-подобным вариантом. Разграничение 3 групп пациентов — с "определенным" ИЛФ, "вероятным" ИЛФ (с дифференциальным диагнозом фиброзирующей НСИП) и определенной фиброзирующей НСИП с ИЛФ-подобным вариантом — очень важно из-за различия исходов [4, 5, 38]. Однако разработка доказательных клинических рекомендаций по терапии этих 3 часто встречающихся клинических ситуаций затруднена из-за полного отсутствия контролируемых клинических исследований, т. к. во многих из предшествующих работ объединялись гетерогенные популяции пациентов с неизвестным соотношением больных с "определенным" ИЛФ, "вероятным" ИЛФ, фиброзирующей НСИП и другими формами ИЗЛ. Напротив, в недавно проведенном крупном многоцентровом клиническом исследовании ИЛФ использовались такие критерии отбора, что подавляющее большинство больных, по критериям Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) [2], имело подтвержденный ИЛФ.

Таким образом, в настоящее время возрастает объем данных клинических исследований с участием больных с "определенным" ИЛФ. Несмотря на крайне скудную информацию о лечении "вероятного" ИЛФ или фиброзирующей НСИП, комитет предлагает некоторые рекомендации по их ведению, в большинстве своем почерпнутые из клинической практики (табл. 1). Их целесообразность и доказательная база будут обсуждаться далее.

До начала лечения пациенты должны быть тщательно обследованы. У всех больных должна оцениваться одышка в баллах, выполняться полное исследование легочной функции, рентгенограмма легких и компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) грудной клетки. При возможности можно провести нагрузочное тестирование, например 6-минутный шаговый тест (6-МШТ).

Глюкокортикостероиды как монотерапия ИЛФ

Применение глюкокортикостероидов (ГКС) в виде монотерапии или в комбинации с иммуносупрессорами является стандартной терапией ИЛФ в течение многих лет. Это обусловлено тем, что во многих предшествующих обсервационных исследованиях (в некоторых из них изучался КФА) сообщалось, что у 42–57 % больных происходило субъективное улучшение после стероидной терапии, хотя только 12–25 % пациентов имели объективный ответ в виде улучшения легочной функции или на рентгенограмме легких [89, 305, 306]. Отсутствуют подтверждения того, что при этом улучшались и другие клинические показатели, например летальность или качество жизни.

Поскольку подобные исследования имели недостаточную мощность для исключения малых эффектов, длительное назначение ГКС часто было вызвано побуждением "сделать хоть что-нибудь" в ситуации, когда трудности лечения преобладают над использованием доказательной терапии [307, 308].

Таблица 1
Варианты лечения ИЛФ и НСИП / ИЛФ

Варианты лечения	"Определенный" ИЛФ	"Вероятный" ИЛФ	Фиброзирующая НСИП с ИЛФ-подобным вариантом
	Необходимо: 1) клинические признаки, типичные для ИЛФ; 2) характерная КТВР-картина или ОИП при биопсии и КТВР, типичная для ИЛФ	Необходимо: 1) клинические признаки, типичные для ИЛФ; 2) КТВР-признаки, типичные, но не достаточные для постановки диагноза ИЛФ; 3) отсутствие биопсии легкого	Необходимо: 1) клинические признаки, типичные для ИЛФ; 2) КТВР-признаки, типичные, но не достаточные для постановки диагноза ИЛФ; 3) гистологическая картина фиброзирующей НСИП
Специфическая лекарственная терапия не проводится: ее назначению препятствуют сопутствующие заболевания, побочные эффекты препаратов, желание пациента, легкое течение болезни без признаков прогрессирования и т. д.	Некоторым больным нельзя подобрать адекватную специфическую терапию (D)	Некоторым больным нельзя подобрать адекватную специфическую терапию (D)	Некоторым больным нельзя подобрать адекватную специфическую терапию (D)
Пробная терапия высокими дозами стероидов (например, 0,5–1 мг/кг в течение 3 мес., затем доза снижается). При поддерживающей дозе длительность лечения зависит от объективного ответа (улучшение или отсутствие прогрессирования), определяемого по легочной функции и / или лучевыми методами исследования	Нет – сильная рекомендация (C)	Нет – сильная рекомендация (D)	Нет – сильная рекомендация (D)
Преднизолон и азатиоприн соответственно рекомендациям ATS / ERS (преднизолон – 0,5 мг/кг в сутки со снижением дозы через 3 мес. до 0,125 мг/кг в сутки и азатиоприн – 2–3 мг/кг в сутки, максимум – 150 мг в сутки)	Не рекомендуется без NAC до получения новых доказательств		
Преднизолон и азатиоприн соответственно рекомендациям ATS / ERS + NAC 600 мг 3 раза в день ^a	Да – слабая рекомендация (C)	Да – слабая рекомендация (D)	Да – слабая рекомендация (D)
Интерферон-γ-1b	Рекомендации отсутствуют до получения новых доказательств		
Пирфенидон	Рекомендации отсутствуют до получения новых доказательств		
Бозентан	Рекомендации отсутствуют до получения новых доказательств		
Другие варианты лечения	Недостаточно данных для выработки доказательных рекомендаций по другим лечебным режимам, помимо описанных выше. Комбинации или монотерапия лекарственными препаратами, включающие в себя низкие дозы преднизолона (≤ 20 мг в сутки), и / или азатиоприн, и / или NAC, могут лучше переноситься, но не имеют доказательной базы		
Когда начинать лекарственную терапию, если принято решение о необходимости лечения?	Отсутствуют данные, на основании которых можно выработать доказательные рекомендации по началу лечения. Предполагается, что лечение должно начинаться при постановке диагноза, или получении объективных доказательств прогрессирования заболевания, или при среднетяжелом / тяжелом течении (D)		

Примечание: ^a – в Великобритании сегодня не лицензирован для этих показаний. NAC – N-ацетилцистеин, КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

Более поздние исследования не призывают назначать ГКС при ИЛФ. В когортном популяционном исследовании, выполненном в Великобритании с участием 244 больных с "клиническим" диагнозом КФА, сообщается о более высокой летальности среди тех из них, которые лечились стероидами или циклофосфамидом [52]. Данные могут содержать систематическую ошибку, т. к. у этих пациентов течение заболевания могло быть более тяжелым, но 2 других ретроспективных исследования также не продемонстрировали стойкого эффекта ГКС. В исследовании 234 больных в Японии не выявлено различий в летальности между больными, лечившимися ГКС и не получавшими терапии [309]. Исследователи из клиники Mayo провели ретроспективный анализ выживаемости среди 157 нелечившихся больных с ИЛФ, 54 пациентов, получавших поддерживающую монотерапию преднизолоном, 167 больных, принимавших колхицин в виде монотерапии, и 71 больного, лечившегося колхицином и преднизолоном. После коррекции по возрасту, полу и легочной функции су-

щественные различия в выживаемости пациентов, лечившихся преднизолоном и не получавших терапии, отсутствовали [310]. При тщательном обзоре роли ГКС в лечении ИЛФ не обнаружено данных, подходящих для метаанализа, и сделан вывод, что доказательства того, что стероиды продлевают срок жизни или улучшают качество жизни при ИЛФ, отсутствуют [311]. Более того, эксперты не советуют назначать высокие дозы ГКС (преднизолон – 0,5–1 мг/кг) больным с ИЛФ, у которых доказана ОИП или подтверждена при КТВР распространенная содовая дегенерация легочной ткани [45, 307, 312, 313]. Таким образом, высокие дозы стероидов не рекомендуются при "определенном" ИЛФ. Несмотря на еще более слабые доказательства для "вероятного" ИЛФ, диагностированного по клиническим и КТ-признакам, таким пациентам также не показаны высокие дозы стероидов. Наконец, больные фиброзирующей НСИП (но не с ИЛФ-подобным вариантом, по клиническим и КТ-данным) также вряд ли получат эффект от высоких доз стероидов. Однако в не-

которых ситуациях, по данным неконтролируемой серии случаев, ГКС могут играть определенную роль в лечении фиброзирующей НСИП, поэтому рекомендации избегать назначения высоких доз стероидов в этой группе относительно слабые.

ГКС как вспомогательная терапия и другие препараты при ИЛФ

Хотя доказательства роли ГКС в качестве монотерапии при ИЛФ отсутствуют, множество серьезных исследований, проведенных до появления новой классификации, включали преднизолон в лечебные схемы. Среди них исследования, в которых применялась комбинация преднизолона с азатиоприном, и до настоящего времени имеют наибольшее влияние на клиническую практику. Недостатком является отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, показавших преимущества комбинированной стероидной и иммуносупрессивной терапии перед плацебо.

Критерии отбора в более поздних (после новой классификации) исследованиях приводили к тому, что в них участвовали очень гомогенные популяции пациентов с "определенным" ИЛФ, хотя и с разными стадиями заболевания, и в последние 2 года были начаты первые крупные многоцентровые исследования: одно оценивает эффект добавления интерферона- γ -1b (INF- γ -1b) к ГКС, другое – N-ацетилцистеина (НАС) к преднизолону и азатиоприну.

Азатиоприн

Азатиоприн является пуриновым аналогом, ингибирующим синтез ДНК, с разнообразными иммуносупрессивными эффектами. Монотерапия азатиоприном, по сравнению с плацебо или другими вариантами лечения, при ИЛФ не оценивалась ни в одном исследовании. Имеются отдельные сообщения о нескольких больных, у которых применение азатиоприна, видимо, было эффективным (с ГКС или без них), но такие наблюдения трудно интерпретировать объективно.

Были проведены 2 проспективных исследования, оценивавших эффекты азатиоприна с сопутствующим назначением стероидов при ИЛФ. *Winterbauer et al.* лечили 20 больных пероральным преднизолоном в течение 3 мес. и затем добавили азатиоприн в дозе 3 мг/кг в сутки [314]. У 12 больных (60 %) произошло улучшение. Однако при отсутствии контрольной группы нельзя оценить эффект монотерапии азатиоприном. Во 2-м исследовании сравнивалось добавление азатиоприна (3 мг/кг) к стероидам с монотерапией высокими дозами стероидов (доза которых снижалась 2 раза в неделю с 1,5 мг/кг в сутки до 20 мг в сутки) у 27 больных с подтвержденным ИЛФ (большинство случаев могло быть отнесено к "определенному" ИЛФ) [318]. Лечение в течение 1 года не привело к различиям в легочной функции, которая была основным конечным показателем. В группе азатиоприна и преднизолона (14 больных) после коррекции по возрасту получено статистически достоверное улучшение выживаемости (57 % по срав-

нению с 23 %), но только через 9 лет наблюдения, и кривые выживаемости в первые 4 года не расходились. Побочные эффекты лечения были аналогичными в обеих группах и, скорее всего, были связаны со стероидной терапией. Азатиоприн переносился хорошо, но выявленные нежелательные явления включали в себя реакции идиосинкразии, гепатит, угнетение функции костного мозга и желудочно-кишечные расстройства. На это хорошо спланированное исследование с участием нескольких больных часто ссылаются при назначении комбинации азатиоприна и преднизолона. Однако в нем не оценивалось качество жизни, а изменения легочной функции не различались между группами, и достоверную разницу в выживаемости ($p < 0,05$) через 9 лет следует рассматривать с учетом того, что в отдельно взятых случаях медиана выживаемости составила всего 2,9 года [52].

Согласительный документ ATS / ERS 1999 г. предлагает преднизолон и азатиоприн как вариант терапии ИЛФ, но с более низкими начальными дозами преднизолона (0,5 мг/кг в сутки со снижением через 3 мес. до 0,125 мг/кг в сутки). Больные, получающие азатиоприн, должны регулярно осматриваться врачом для выявления побочных эффектов (тошнота, рвота, диарея, гепатит, нефротоксичность, угнетение функции костного мозга).

НАС

Множество исследований *in vitro* и в моделях на животных позволяют предположить, что в развитие ИЛФ может вносить вклад окислительно-восстановительный дисбаланс. Последующие клинические наблюдения, по которым у больных с ИЛФ жидкость, выстилающая эпителий, обеднена восстановленным глутатионом, легли в основу клинических исследований НАС [316]. Одно короткое (12 нед.) исследование показало у 18 больных с ИЛФ небольшое, но достоверное улучшение легочной функции, и более чем у 50 % пациентов субъективно уменьшилась одышка. Уровни общего и восстановленного глутатиона в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и жидкости, выстилающей эпителий, после лечения повысились, но не произошло изменений в цитологическом составе БАЛ. Интересно, что этот результат наблюдался только у больных, одновременно получавших иммуносупрессивную терапию [317].

Было проведено международное рандомизированное двойное слепое исследование, в котором оценивалось действие НАС у больных с подтвержденным или вероятным диагнозом ИЛФ, выставленным либо по клинико-компьютерно-томографическим критериям (82 больных), либо по клинико-компьютерно-томографическим критериям и результатам биопсии легочной ткани (73 больных) [9]. Все 155 пациентов получали преднизолон (со снижением дозы от 0,5 мг/кг в сутки) и азатиоприн (2 мг/кг в сутки), по согласительному документу ATS / ERS. Из них 80 больных принимали НАС (600 мг 3 раза в день), а 75 – плацебо. Спустя 12 мес. легочная функция

ухудшилась в обеих группах, но была значительно лучше у тех, кто получал НАС (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) была на 180 мл (9 %) выше, а диффузия легких по монооксиду углерода (T_{LCO}) – на 0,75 ммоль/мин/кПа (24 %) выше в группе НАС, чем в группе плацебо). Выживаемость была одинаковой в обеих группах, хотя мощность исследования была недостаточной для оценки различий в летальности. Комплаенс был сопоставим в обеих группах, что свидетельствовало о хорошей переносимости препаратов. Однако пациенты, которым противопоказана стандартная терапия преднизолоном и азатиоприном (либо "не оправдана"), были исключены, а 40 % больных начали участвовать в исследовании в первые 6 мес. с момента постановки диагноза. Эти результаты оптимистичны, но должны интерпретироваться в разных аспектах: либо НАС обладает синергизмом с 2 двумя препаратами, либо НАС противодействует возможному нежелательным эффектам 2 других лекарств, либо НАС оказывает лечебный эффект, а 2 других средства неэффективны. Все это настоятельно требует исследований монотерапии НАС и плацебо.

INF- γ -1b

INF является Т-хелперным цитокином I типа, который в нескольких исследованиях *in vitro* подавлял экспрессию гена коллагена и продукцию / эффекты профибротических ростовых факторов [318–320]. Дальнейшие доказательства его эффективности при ОИП получены из исследований на животных моделях [321]. Был выдвинута гипотеза, что INF может предотвращать прогрессирование легочного фиброза, которая впервые была изучена *Ziesche et al.* [322]. Больные ИЛФ, не отвечавшие на предшествующую терапию иммуносупрессорами, были рандомизированно включены в открытое исследование II фазы. 9 человек получали монотерапию стероидами и 9 – стероиды с INF- γ -1b. К концу 12-го мес. в группе, лечившейся INF- γ -1b, легочная функция стабилизировалась или улучшилась, а в группе, получавшей стероиды, ухудшилась. Однако у этих больных существовало значительное противоречие в диагнозе ИЛФ. Впоследствии *Kalra et al.* лечили INF- γ -1b 21 пациента с поздними стадиями ИЛФ в среднем в течение 8 мес. и получили симптоматическое и функциональное улучшение только у 1 человека [323]. Более того, 11 больных умерли в среднем через 6 мес. лечения.

Впоследствии было выполнено рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором изучалось применение INF- γ -1b у 330 больных ИЛФ [10]. Свыше 80 % пациентов, набранных в него, имели КТ-диагноз "определенного" ИЛФ, и более чем у 60 % диагноз ОИП был подтвержден биопсией. Таким образом, преобладающее большинство пациентов имели точный диагноз ИЛФ. В течение всего исследования не получено значительного влияния лечения на легочную функцию. В группе плацебо было больше летальных исходов (17 %), чем в группе, получавшей

INF- γ -1b (10 %), но эти различия не достигли статистической значимости ($p = 0,08$). Выживаемость была значительно лучше в подгруппе (которую исходно не выделяли) больных, получавших INF- γ -1b и имевших в начале исследования более сохранную легочную функцию (Φ ЖЕЛ > 55 % и T_{LCO} > 35 %).

Метаанализ суммарных данных по выживаемости, полученных в 3 исследованиях [10, 324, 325], продемонстрировал, что INF- γ -1b может иметь существенные преимущества во влиянии на выживаемость (суммарный риск нежелательного исхода – 0,418; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,253–0,69; $p = 0,0003$; число больных – 390) [326]. Однако эти данные не окончательные. Гипотеза об улучшении выживаемости при лечении INF- γ -1b больных с легким и умеренно тяжелым ИЛФ была отвергнута в более позднем крупном многоцентровом исследовании INSPIRE, результаты которого докладывались устно, но не публиковались.

Примечательно, что описана быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность (ДН) у пациентов с терминальной стадией легочного фиброза, лечившихся INF- γ -1b [327]. Это означает, что подобная терапия должна проводиться с осторожностью.

Циклофосфамид

Циклофосфамид – алкилирующее производное с мощным иммуносупрессивным действием. В раннем проспективном рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали высокие дозы преднизолона (60 мг в сутки со снижением дозы) у 22 больных с комбинацией циклофосфамида и низких доз преднизолона (20 мг в альтернирующем режиме) у 21 пациента, среди которых значительная часть имела системные васкулиты [328]. Если пациент недостаточно отвечал на рандомизированное лечение, его переводили на альтернативную терапию. Через 3 года наблюдения летальность была выше в группе, получавшей стероиды (10 из 22 человек умерли), по сравнению с группой циклофосфамида (умерли 3 больных из 21), но выживаемость не различалась между группами статистически достоверно. Если смерть и неэффективность 1-й схемы лечения оценивались как единый показатель, комбинированный режим ассоциировался с более благоприятным клиническим течением. Однако в группе циклофосфамида легочная функция улучшилась только у 1 больного, оставалась стабильной у 7 и ухудшилась у 14 больных. Эти результаты трудно интерпретировать, поскольку в группу стероидной терапии было рандомизировано значительно больше пациентов с низкой легочной функцией (общая емкость легких (ОЕЛ) < 60 %). Более позднее проспективное исследование оценивало эффективность монотерапии пероральным циклофосфамидом (2 мг/кг) у 19 больных с ОИП, подтвержденной биопсией, которые не отвечали или плохо переносили высокие дозы стероидов [329]. Обследование больных было различным; у некоторых применяли клинические, КТ- и физиологические шкалы, у других использовали только физиологические критерии. Улучшение через 6 мес.

лечения произошло только у 1 больного, у 7 человек состояния оставалось стабильным, у 11 – зарегистрировано ухудшение. В недавнем ретроспективном исследовании ИЛФ сравнивали выживаемость (во всей популяции, которую предполагалось лечить – *intention-to-treat*) у 82 нелеченных больных и 82 пациентов, получавших комбинацию низких доз стероидов и циклофосамида [320]. Группы были сопоставимы по возрасту и исходной форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Различий в выживаемости между ними не получено, и эта неэффективность лечения сохранялась при отдельном анализе подгруппы больных, у которых диагноз был подтвержден хирургической биопсией.

Пульс-терапия внутривенным циклофосамидом применялась в лечении больных с ИЛФ, не отвечавших на стероиды, в 3 нерандомизированных исследованиях; влияния на выживаемость не отмечалось [331–333].

Циклофосамид вызывает серьезные побочные эффекты: угнетение функции костного мозга, геморагический цистит, бесплодие, стоматит и оппортунистические инфекции [334]. Это нередко является причиной прекращения лечения. Таким образом, в настоящее время отсутствуют доказательства какой-либо долговременной пользы циклофосамида с точки зрения выживаемости или качества жизни больных с ИЛФ.

Пирфенидон

Пирфенидон относится к группе пиридонов. Он ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена *in vitro* [335] и уменьшает индуцированный блеомицином легочный фиброз у животных [336]. В исследовании по легочному фиброзу при синдроме *Hermansky–Pudlak* лечение пирфенидоном приводило к более медленному снижению легочной функции, по сравнению с плацебо [337]. Целью другого проспективного открытого исследования II фазы была оценка эффективности пирфенидона у 54 больных с терминальной стадией ИЛФ и прогрессирующим ухудшением состояния непосредственно перед началом исследования [338]. Из них 46 пациентов отказались от традиционной иммуносупрессивной терапии, плохо переносили ее или не получали эффекта, и 8 человек не подвергались никакому лечению при включении в исследование. Несмотря на то, что 11 % больных умерли в течение 6 мес., авторы сообщают, что у некоторых пациентов легочная функция стабилизировалась или улучшилась. Более того, 38 из 46 больных смогли прекратить лечение иммуносупрессорами. Побочные эффекты были частыми, но не тяжелыми, в целом пирфенидон переносился хорошо. Авторы высказали пожелание, чтобы были проведены дальнейшие исследования с менее тяжелыми больными. *Nagai et al.* наблюдали 10 больных с поздними стадиями легочного фиброза (8 человек с ИЛФ и 2 – с ССД), которые лечились пирфенидоном в течение 1 года, и не выявили никакого явного влияния на выживаемость, хотя побочные эффекты были минимальными [339].

Недавно опубликованы результаты плацебо-контролируемого (2 : 1) двойного слепого исследования II фазы по применению пирфенидона у 107 японских пациентов со среднетяжелым ИЛФ [8]. Первоначально запланированное на 1 год, исследование было прекращено через 9 мес. на основании промежуточного анализа, который показал значительное увеличение частоты обострений в группе плацебо по сравнению с группой, получавшей пирфенидон. У больных, лечившихся пирфенидоном, также в гораздо меньшей степени снижалась ЖЕЛ и было получено небольшое, но достоверное улучшение степени десатурации в 6-МШТ через 9 мес. лечения. В настоящее время проводятся новые рандомизированные исследования применения пирфенидона при ИЛФ.

Антагонисты эндотелина-1

Вазоконстриктор эндотелин-1 (ЕТ-1) способствует развитию фиброза и клеточной пролиферации, стимулирует синтез коллагена *in vitro*; *in vivo* уровень ЕТ-1 повышается при сердечно-сосудистых заболеваниях и заболеваниях соединительной ткани (ЗСТ), на основании чего была выдвинута гипотеза, что блокада ЕТ-1 может быть эффективной при ИЛФ [340–345]. Босентан – двойной антагонист рецепторов ЕТ-1, который конкурирует с ЕТ-1 за связь с рецептором. Этот механизм использовался в 12-месячном исследовании II–III фаз BUILD-2 (*Bosentan Use in Interstitial Lung Disease*) у 158 больных с ИЛФ.

Модуляторы фактора некроза опухоли- α

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) – плейотропный цитокин, который *in vitro* обладает свойствами стимулировать провоспалительные медиаторы и ростовые факторы, вовлеченные в патогенез ИЛФ. Блокада TNF- α показала защитный эффект на моделях животных с блеомицин-индуцированным легочным фиброзом [346–348]. У больных ИЛФ многие исследователи обнаруживали повышение продукции TNF- α различными клетками и тканями [349, 350]. Эти наблюдения вылились в исследование этанерсепта – белка, состоящего из экстрацеллюлярной части высокоаффинного человеческого рецептора TNF- α 75 К, связанной лигандами с участком Fc человеческого иммуноглобулина G1. Этанерсепт подавляет соединение TNF- α и TNF- β с клеточными рецепторами TNF- α , инактивируя таким образом экстрацеллюлярный TNF.

В настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, в котором основным конечным показателем является легочная функция, а другой конечный показатель – расстояние, пройденное в 6-МШТ. В исследовании участвовали 100 больных с подтвержденным диагнозом ИЛФ. Однако отдельные сообщения об остром пневмоните, реактивации туберкулеза и риске оппортунистических инфекций у больных, получавших этанерсепт по поводу ревматоидного артрита, показывают сложность иммуномодулирующих воздействий.

Варфарин

Существуют доказательства, что микрососудистые тромбозы и повреждения играют большую роль в патогенезе ИЛФ [311, 351–353]. Более того, тромбоэмболия легочной артерии является серьезной причиной смертельных исходов ИЛФ, хотя ее истинная частота не определена [97]. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании антикоагулянтов у 56 больных с ИЛФ летальный исход наступал гораздо реже при лечении варфарином и преднизолоном, по сравнению с контрольной группой, получавшей только преднизолон. Однако многие больные, принимавшие варфарин, выбыли из исследования досрочно, и не учитывались при анализе результатов. Частота госпитализаций по поводу обострения ИЛФ была одинаковой в обеих группах, но внутригоспитальная летальность намного меньше у больных, получавших антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ), по сравнению с контрольной группой, в которой применялись высокие дозы стероидов. Возможно, что влияние на выживаемость, показанное в этом исследовании, было связано с НМГ при обострениях ИЛФ, а не с длительной терапией варфарином. Несмотря на серьезные недостатки в дизайне и анализе результатов этого исследования, существенная разница в выживаемости в такой небольшой группе больных потенциально может означать высокую эффективность лечения. Необходимо дальнейшее изучение роли антикоагулянтов в терапии ИЛФ.

Другие варианты лечения

При ИЛФ исследовали эффективность некоторых других лекарственных препаратов, которые представлены в табл. 2.

Трансплантация легких при ИЛФ

Больные с ИЛФ составляют самую большую категорию пациентов с ИЗЛ, направляемых на трансплан-

тацию. В Северной Америке почти 20 % пациентов, ожидающих трансплантации, страдают ИЛФ, и этот показатель за последние 10 лет удвоился [366]. Согласно статистике, выживаемость после трансплантации легких по поводу ИЛФ составляет 74–79 % в течение 1 года и 40–54 % в течение 5 лет без существенных различий между трансплантацией 1 или 2 легких [367]. Ежегодная смертность после трансплантации по поводу ИЛФ выше, чем вследствие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [366]. Оптимальные сроки для проведения трансплантации легких при ИЛФ не определены. Ретроспективное исследование всех взрослых больных (1 208 человек), зарегистрированных для трансплантации легких в листе ожидания международного фонда по трансплантации *Eurotransplant*, подтвердило, что среди больных с ИЛФ летальность самая высокая (54 %) и при более ранней трансплантации результаты лучше [368]. Одноцентровое исследование 653 пациентов, ожидавших трансплантации легких (из них 100 человек по поводу легочного фиброза) подтвердило, что "время перекреста", когда риск смерти после трансплантации становится ниже, чем риск смерти от продолжающегося ожидания трансплантации, у больных легочным фиброзом составляет 104 дня [369]. Мультивариантный анализ данных 1-центрового исследования 46 больных с ИЛФ, которым была необходима трансплантация (у 28 больных операция была успешно проведена, 16 человек умерли во время ожидания), показал, что трансплантация легких снижает риск смерти на 75 % [370].

Надежным показателем, прогнозирующим выживаемость у больных с ИЛФ, является T_{LCO} , который может успешно использоваться для определения времени направления на трансплантацию. *Mogulkoc et al.* показали, что $T_{LCO} < 39\%$ долж. достоверно прогнозировал смерть в течение 2 лет [109]. *Latsi et al.* обследовали группу 104 больных (63 – с ОИП, 41 – с НСИП) и обнаружили, что, независимо от гистологического диагноза [7], летальность ухуждалась у пациентов с $T_{LCO} < 35\%$ долж. В целом $T_{LCO} < 39\%$ долж.

Таблица 2

Применение других лекарственных препаратов в лечении ИЛФ

Препарат	Дизайн исследования	Комбинация лекарств	Заключение	Ссылка
Колхицин. Предполагаемый эффект: подавление продукции коллагена фибробластами и уменьшение деградации [354–356]	1. Неконтролируемое, рандомизированное, проспективное.	Колхицин vs высокие дозы преднизолона.	Не получено различий в выживаемости между группами.	<i>Douglas et al.</i> [357]
	2. Неконтролируемое, нерандомизированное, проспективное	Колхицин + преднизолон vs монотерапия преднизолоном vs колхицин, пеницилламин + преднизолон	Не влияет на течение ИЛФ, пролеченного стероидами	<i>Selman et al.</i> [358]
Пеницилламин. Предполагаемый эффект: подавление синтеза коллагена [359, 360]	1. Неконтролируемое, нерандомизированное, проспективное.	Пеницилламин + преднизолон vs монотерапия преднизолоном vs колхицин, пеницилламин + преднизолон.	Не влияет на течение ИЛФ, леченного стероидами.	<i>Selman et al.</i> [358]
	2. Неконтролируемое, нерандомизированное	Пеницилламин + преднизолон vs азатиоприн + преднизолон	Не получено различий между группами	<i>Meier-Sydow et al.</i> [361]
Циклофосфамид. Предполагаемый эффект: подавление Т-хелперов и их взаимодействия с TGF- β	1. Проспективное, открытое, контролируемое.	Циклоспорин.	Недостаточно данных для анализа.	<i>Alton et al.</i> [364]
	2. Краткосрочное, открытое	Преднизолон + циклоспорин	Может способствовать снижению дозы стероидов перед трансплантацией	<i>Venuta et al.</i> [365]

Примечание: TGF- β – трансформирующий фактор роста- β .

позволяет выявить больных с ИЛФ или фиброзирующей НСИП, которые могут быть направлены на трансплантацию легких.

Отбор кандидатов на трансплантацию легких подробно описан во многих международных клинических рекомендациях [371, 372], и, поскольку большинство трансплантационных центров отбирают больных, сохранных физически и физиологически, в возрасте ≤ 65 лет, относительные противопоказания варьируются между центрами. Рекомендуется, чтобы клиницисты создавали надежные каналы сотрудничества со своими региональными трансплантационными центрами для своевременного направления всех больных, имеющих показания к трансплантации.

Когда и как начинать лечение ИЛФ

Отсутствие метода лечения ИЛФ с доказанной эффективностью четко обозначает необходимость вовлечения больных с ИЛФ в высококачественные клинические исследования и адекватного отбора на трансплантацию легких. Ни один из рассмотренных вариантов лечения не может считаться оптимальным, пока не будут получены новые данные. С этой точки зрения, обсуждение неопределенности эффектов терапии с больным является чрезвычайно важным аспектом, которым врачи, к сожалению, нередко пренебрегают. Как и во многих медицинских ситуациях, в которых выбор стратегии ведения пациента очень сложен, принятие решения о способе лечения должно в значительной мере, если не полностью, зависеть именно от его пожеланий. Для многих больных оптимальная поддерживающая помощь без специфического лечения ИЛФ может стать самой приемлемой стратегией. Для других, вероятно, подходящим вариантом будет специфическая терапия вне клинических исследований. При таком подходе рекомендуется адекватное наблюдение, поскольку остается надежда на благоприятный исход.

Отсутствуют исследования, специально направленные на установление оптимального времени начала лечения ИЛФ. Известно, что больные с "определенным" ИЛФ с типичными проявлениями при КТВР и / или гистологическим паттерном ОИП имеют худший прогноз, чем пациенты с "вероятным" ИЛФ или фиброзирующей НСИП с ИЛФ-подобным вариантом. У лиц с $T_{LCO} < 40\%$ _{долж.} (поздние стадии заболевания) прогноз хуже, чем при более сохранной легочной функции. Интуитивно кажется, что лечение нужно начинать на максимально ранней стадии, чтобы предотвратить прогрессирование патологии. Однако сегодня эта концепция ничем не подтверждена. Более того, вариабельность течения ИЛФ предполагает, что исследование легочной функции в динамике в течение 6–12 мес. может выявить больных с прогрессированием заболевания (снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ или $T_{LCO} \geq 15\%$ от исходных значений). Помимо информированного согласия пациента, факторами, влияющими на решение о начале специфического лечения (не относящегося к оптимальной поддерживающей терапии), являются

сопутствующая патология, пожилой возраст и выраженность клинических проявлений.

Таким образом, остается неясным вопрос о преимуществах терапии в момент постановки диагноза перед лечением только при появлении четких признаков прогрессирования или на поздних стадиях.

Пробное лечение стероидами при неясном диагнозе

Пробное назначение ГКС — прием высоких доз (0,5–1 мг/кг преднизолона) со снижением их через несколько недель или месяцев — часто используется у больных с ИЗЛ. Пробная терапия стероидами не рекомендуется больным с "определенным" или "вероятным" ИЛФ. Исследования, в которых оценивалось бы значение пробной терапии стероидами больных с неустановленным вариантом ИЗЛ, отсутствуют. Пробное лечение стероидами может назначаться при явной клинической и / или КТ-картине заболевания и предположении, что данный вариант ИЗЛ будет чувствительным к стероидам, например при криптогенной организующейся пневмонии (КОП) или ГП. Следует помнить, что часть больных может иметь ИЛФ с нетипичными проявлениями. Учитывая, что стероидная терапия связана с побочными эффектами у значительного числа пациентов, следует тщательно взвесить соотношение риска и пользы от такого лечения у конкретного больного. Рекомендуемая начальная доза преднизолона составляет 0,5–1 мг/кг с повторной оценкой состояния больного через 8–12 нед. При объективном улучшении (например, увеличении ФЖЕЛ на 10% или T_{LCO} на 15%) или явной стабилизации состояния пациента, у которого ранее легочная функция прогрессивно ухудшалась, дозы снижают до поддерживающих. Следует своевременно выявлять побочные эффекты стероидов и проводить профилактику остеопороза в соответствии с соответствующими клиническими рекомендациями.

Заключение по ведению больных с ИЛФ

Все больные с ИЛФ должны получать оптимальную поддерживающую терапию. Больные с ИЛФ, имеющие показания к трансплантации легких, должны получить соответствующую консультацию. В настоящее время накоплено достаточно данных, чтобы сделать вывод о неэффективности и токсичности высоких доз стероидов (0,5–1 мг/кг) в качестве монотерапии при ИЛФ. Из доступных сегодня видов терапии ни один не подтвердил своей эффективности при ИЛФ. В связи с этим основной целью ведения пациентов с ИЛФ должно стать включение их в высококачественные клинические исследования. Однако большинство больных ИЛФ в силу своего состояния не подходят ни для трансплантации, ни для клинических исследований. Рациональный подход в этом случае заключается в обсуждении относительной пользы и риска имеющихся вариантов лечения и оптимальной поддерживающей терапии на индивидуальной основе. Основываясь на современных

данных, можно сказать, что при получении эффекта наиболее приемлемым является сочетание преднизолона (в первоначальной дозе 0,5 мг/кг в сутки и снижением через 3 мес. до 10 мг в сутки в качестве поддерживающей) с азатиоприном (2 мг/кг в сутки) и НАС (600 мг 3 раза в день). Любые отклонения от этой схемы – неиспользование или отмена азатиоприна либо начало с низких доз преднизолона (≤ 20 мг) – не имеют доказательной базы, но могут быть приемлемыми для больного и врача. Если обсуждается вопрос о назначении специфического лечения, оно будет одинаково целесообразно как в момент постановки диагноза, так и при появлении объективных признаков прогрессирования и на поздней стадии заболевания.

Резюме

- Оптимальная поддерживающая терапия должна расцениваться как специфическая и важная лечебная стратегия для всех больных с ИЛФ. Это предупредительный подход к симптоматическому лечению, который может включать в себя кислородотерапию, легочную реабилитацию, опиаты, антирефлюксную терапию, отмену стероидов и других иммуносупрессантов, раннее выявление терминального ухудшения и консультации со специалистом по паллиативной помощи (D).
- Сегодня не существует лечения, которое достоверно улучшает выживаемость или другим способом модифицирует клиническое течение ИЛФ. В связи с этим рекомендуется, чтобы все пациенты с ИЛФ рассматривались как кандидаты на участие в высококачественных клинических исследованиях по лечению ИЛФ и / или при необходимости – на трансплантацию легких (C).
- Монотерапия высокими дозами стероидов (0,5–1,0 мг/кг) не улучшает выживаемость и не оказывает другого влияния на клиническое течение ИЛФ, но часто вызывает осложнения, поэтому настоятельно не рекомендуется использовать ее в лечении больных ИЛФ (C).
- Преднизолон (от 0,5 до 10–20 мг в сутки) с азатиоприном (2 мг/кг, максимум 150 мг в сутки) и НАС (600 мг 3 раза в день) значительно повышает эффективность лечения по сравнению с терапией только преднизолоном и азатиоприном. Однако этот режим подтвержден слабыми рекомендациями (C), и требуются дальнейшие исследования в этом направлении.
- Варианты вышеописанного лечения, такие как низкие дозы преднизолона (≤ 20 мг) либо неиспользование азатиоприна, возможно, лучше переносятся, но абсолютно не имеют доказательной базы. Всем больным при начале специфического лечения следует давать соответствующие рекомендации.
- Начало лечения одинаково целесообразно как в момент постановки диагноза, так и при появлении объективных признаков прогрессирования и при среднетяжелом и тяжелом течении.

Направление больных с ИЛФ на трансплантацию легких

Нижеизложенное применимо только к пациентам, отвечающим критериям отбора на трансплантацию, за исключением лиц старше 65 лет и / или лиц с серьезными сопутствующими заболеваниями.

- Больные направляются в трансплантационный центр, если патология находится в тяжелой стадии ($T_{LCO} < 40\%$ долж.) либо прогрессирует (снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ или прогрессирующее снижение ФЖЕЛ $\geq 15\%$ в течение 6 мес. наблюдения; уровень C).

НСИП

Классификация НСИП

Гистологические признаки НСИП включают в себя интерстициальные изменения, однородные по выраженности и длительности существования (явно отличающиеся от разнообразия активности, тяжести и длительности существования фиброза, характерного для ОИП). Первоначально НСИП была разделена *Katzenstein* и *Forelli* на клеточный (тип I), смешанный (тип II) и фиброзный (тип III) варианты [3]. Клеточный вариант НСИП характеризуется хроническими воспалительными интерстициальными инфильтратами со слабо выраженным фиброзом или полным его отсутствием. Фиброзирующая НСИП проявляется утолщением интерстиция за счет одинаково выраженного фиброза равной давности, обычно с сохранением архитектоники альвеол, со слабо выраженным интерстициальным воспалением или полным его отсутствием. При смешанном варианте клеточный и фиброзный элементы имеют равную выраженность.

В настоящее время не доказано, что НСИП является единым заболеванием. Почти у всех больных с клеточным вариантом НСИП прогноз хороший (табл. 3); так, из 54 случаев в 6 исследованиях зарегистрирована только 1 смерть [3, 4, 14, 16, 18, 373]. Сегодня отсутствуют доказательства того, что клеточный вариант НСИП предшествует фиброзирующей НСИП и приводит к ней. Наоборот, при смешанной и фиброзирующей НСИП летальность достаточно высока. Между этими вариантами отсутствуют четкие клиничко-рентгенологические различия, исход их также одинаков. В связи с этим в клинической практике сегодня широко используется разделение НСИП на клеточный (тип I) и фиброзирующий (типы II и III) варианты.

Но даже внутри подгруппы фиброзирующей НСИП нет единого стереотипного клиничко-рентгенологического варианта. Спектр НСИП в настоящее время рассматривается рабочей группой ATS / ERS, и пока оптимальная классификация не разработана. Однако на основании клинических исследований паттерн НСИП при биопсии может сопровождаться клинической картиной ИЛФ (НСИП / ИЛФ), орга-

Исследование	Кол-во случаев	n (%)	Исход				
			ремиссия, n (%)	улучшение, n (%)	отсутствие изменений, n (%)	ухудшение, n (%)	смерть, n (%)
<i>Katzenstein и Fiorelli</i> [3] ^a	64 ^d	48 (75)	21 (44)	18 (38)			5 (10)
<i>Park</i> [34] ^b	7	7 (100)	3 (43)	4 (57)			0
<i>Cottin</i> [14] ^a	12	12 (100)	7 (58)	3 (25)		2 (17)	0
<i>Nagai</i> [16] ^b	31	19 (61)	5 (16)	18 (58)	3 (10)	3 (10)	2 (6)
<i>Fujita</i> [375] ^a	24	24 (100)	20 ^f (83)				4 (17)
<i>Daniil</i> [15]	15 ^e	12 (80)	3 (21)	4 (29)	2 (14)	3 (21)	2 (14)
<i>Nicholson</i> [4] ^b	28	21 (75)	6 ^f			2	17 (61)
<i>Flaherty</i> [375] ^c	10	10 (100)	4 (40)	5 (50)			1 (10)
	191	151 (79)	43 (23)	73 (38)			29 (15)

Примечание: ^a – идиопатическая НСИП и НСИП, связанная с ЗСТ; ^b – только идиопатическая НСИП; ^c – проспективное исследование; ^d – исход известен только для 48 больных; ^e – исход известен только для 14 больных; ^f – больные разделены на ответивших и не ответивших на лечение / с ухудшением состояния.

низующейся пневмонии (НСИП / ОП) или ГП (НСИП / ГП). В крупной серии КТВР у больных, отобранных только по результатам биопсии, спектр симптомов включает в себя изменения, характерные для всех 3 типов [165].

Перекрестная форма НСИП / ИЛФ, вероятно, преобладает в большинстве европейских стран и в США [4, 5, 7, 13, 15, 18, 32]. Клинические проявления обычно неотличимы от ИЛФ, при исследованиях легочной функции обнаруживаются рестриктивные нарушения, аускультативно в легких выслушивается билатеральная крепитация в базальных отделах. Распределение патологических изменений при КТВР аналогично таковому при ИЛФ, но зоны "матового стекла" более протяженные, чем при ИЛФ, а "сотовая" дегенерация легких выявляется редко. За исключением редких случаев с преобладанием воспалительных изменений при биопсии, этот вариант НСИП имеет более неблагоприятный прогноз, хотя и он лучше, чем при ИЛФ.

Форма НСИП / ОП преобладает в Южной Корее и Японии [16, 33, 34]. При этом варианте на КТВР выражена консолидация легочной ткани, которая нечасто встречается при НСИП / ИЛФ, нередко она сопровождается различными фиброзными изменениями. Различия между КОП и НСИП основаны на появлении признаков ОП, который составляет больше или меньше 10 % от общих изменений. Результаты исследования БАЛ аналогичны таковым при КОП (лимфоцитоз), но нехарактерны для перекреста НСИП / ИЛФ. Не все больные отвечают на стероидную терапию; несмотря на это, заболевание нечасто прогрессирует, независимо от продолжения лечения. Перекрест НСИП / ОП лучше описан как фиброзная форма ОП и может включать в себя единичных больных с гистологическим диагнозом ОП, у которых развивается клиническая и рентгенологическая картина легочного фиброза.

Перекрест ГП / НСИП преобладает в сообщени-ях из Франции и Мексики [14, 30]. Клинические признаки, результаты БАЛ и КТВР при этом очень похожи на ГП, как и профиль воспалительных цито-

кинов, но при биопсии отсутствуют типичные признаки ГП. Часто можно выявить воздействие антигенов, способных вызывать ГП, и поэтому больные с вариантом НСИП / ГП могли быть исключены из большинства исследований идиопатической НСИП.

Весьма вероятно, что многие пациенты с гистологическим паттерном НСИП страдают фиброзирующими вариантами КОП и ГП. Эти подгруппы следует дифференцировать от крупной популяции больных с клиническими признаками, типичными для ИЛФ, но с другими изменениями при КТВР. Объединение этих гетерогенных клинических и рентгенологических вариантов в "фиброзирующую НСИП" недопустимо. Однако в ожидании решения комитета ATS / ERS существование "истинной" НСИП остается под вопросом. Рекомендации по лечению приведены ниже и в основном ориентированы на клинические и рентгенологические варианты.

Диагностика идиопатической НСИП

Точный диагноз НСИП можно поставить только по результатам хирургической биопсии, поскольку для этого требуется определенный гистологический паттерн. Диагностировать НСИП не следует только на основании результатов КТВР – без других обследований. У больных с клиническими признаками НСИП гистологическая картина НСИП редко сочетается с "сотовой" дегенерацией легочной ткани при КТВР, и синдром "матового стекла" обычно более массивный, чем при ИЛФ [32]. Однако эти данные иногда могут привести к ложным заключениям. У небольшого числа больных с подтвержденной при биопсии ОИП КТВР выявляет изменения, типичные для НСИП, хотя выживаемость при таком ИЛФ лучше, чем при ИЛФ с типичной КТВР [5].

Если НСИП выявлена при биопсии, требуется мультидисциплинарное обследование. Паттерны НСИП и ОИП могут появляться в разных участках легких одного и того же пациента, обычно в сочетании с неблагоприятным ИЛФ-подобным прогнозом [274, 275], и только КТ и клиническое наблюдение

позволяют обнаружить, что гистологический паттерн, полученный при биопсии, не соответствует течению заболевания ("погрешность биоптата"). Однако даже если диагноз НСИП поставлен по результатам биопсии, взятой из нескольких участков легкого, все равно необходимо суммировать клинические и рентгенологические данные. Мультидисциплинарный диагноз НСИП лучше всего можно охарактеризовать как попытку на основании клинических и рентгенологических изменений исключить другие ИЗЛ (обычно ГП, КОП или ИЛФ) с похожими проявлениями и выбрать рациональное лечение.

Взаимосвязь течения заболевания и клинических проявлений при НСИП

До того, как стало известно о клинической неоднородности НСИП, прогноз фиброзирующей НСИП считался благоприятным у большинства больных. В серии случаев, описанных *Katzenstein* и *Forelli*, у 35 % пациентов со II (смешанным) типом заболевания была достигнута полная ремиссия и еще 35 % дожили до конца исследования [3]. Однако в последующих крупных сериях случаев смешанного или фиброзирующего типов заболевания 10-летняя выживаемость составила только 35 % [18]. Этот результат контрастирует с хорошим прогнозом, наблюдавшимся в меньших группах больных [13, 15], хотя картина КТ в ранних работах описана недостаточно хорошо. В исследовании *Daniil et al.* [15] исход патологии был хуже, когда изменения на КТВР больше походили на ИЛФ.

Связь клинических проявлений и исхода стала яснее при сравнении сообщений из разных частей земного шара. У больных из Японии и Южной Кореи наиболее яркой чертой на КТВР была консолидация легочной ткани, а в биоптатах часто присутствовал элемент ОП. В ранних исследованиях, содержащих информацию о БАЛ, часто выявлялся выраженный лимфоцитоз [14, 16, 34, 374].

Клиническое и функциональное улучшение описано у всех 7 больных, лечившихся ГКС [34]; в более крупной группе пациентов *Nagai* сообщал о необходимости лечения только у 19 больных из 31 (61 %), из них монотерапию ГКС получали 11 человек и ГКС с иммуносупрессантами — 8 человек [16]. Хотя полная ремиссия была достигнута всего у 16 % больных, еще у 58 % состояние частично улучшилось на фоне лечения либо без него. Ухудшение (2 человека) или смерть (2 больных) составили только 15 %, что позволило сделать вывод о хорошем исходе у большинства пациентов.

От этих описаний разительно отличаются случаи НСИП, при которой имеются клинические проявления ИЛФ с преобладанием базальной крепитации и отсутствием признаков ОП при имидж-диагностике; у таких пациентов исход заболевания значительно хуже. По данным *Nickolson et al.* [4], 5-летняя выживаемость у больных с НСИП с клиническими проявлениями, свойственными ИЛФ, составила всего 45 %, и этот исход незначительно улучшился

при участии другой группы пациентов в исследовании динамики легочных функциональных тестов [7]. Таким образом, в значительной части случаев ИЛФ-подобного варианта НСИП, вероятно, течение заболевания аналогично ИЛФ [5, 7], при этом отсутствуют критерии, позволяющие при 1-м обращении определить у таких пациентов отличия от других вариантов НСИП с более медленным прогрессированием или большей стабильностью состояния. Результаты БАЛ не информативны для определения прогноза у этих больных: в отличие от НСИП с элементами ОП, клеточный состав редко носит лимфоцитарный характер и идентичен таковому при ИЛФ [229]. В то же время выживаемость даже после коррекции результатов по исходной тяжести заболевания остается отчетливо лучше, чем при ИЛФ [7].

Меньший опыт накоплен в отношении больных НСИП с клинической и рентгенологической картиной, похожей на ГП, но исход при этом относительно хороший, и суммарно среди 15 пациентов из 2 серий случаев летальных исходов не зарегистрировано, а стабилизация или улучшение отмечены более чем у 80 % [14, 30].

Лечение НСИП

Поскольку сущность патологического процесса при НСИП окончательно не установлена, а заболевание является клинически неоднородным, невозможно оценить эффективность лечения в целом. Относительно хороший исход НСИП по сравнению с ИЛФ во всех опубликованных сериях случаев в основном наблюдается в когортах пролеченных пациентов. В большинстве исследований основу терапии составляют ГКС в комбинации с иммуносупрессантами или без них. Азатиоприн [5, 7, 14, 15, 375], циклофосфамид [5, 7, 14, 15, 374] и колхицин [14, 376] — наиболее широко используемые препараты; в отдельных случаях назначаются циклоспорин, метотрексат, хлорамбуцил.

Однако в связи с тем, что все или почти все больные получали то или иное лечение, естественное течение НСИП неизвестно. В среднем исход НСИП на фоне лечения лучше, чем при ИЛФ. Больных с НСИП, не получавших лечения, с прогрессированием фиброза, немного. Даже отсутствие четкого ответа на лечение у пациента с преобладанием фиброза не определяет окончательного исхода, поскольку терапия направлена на предотвращение дальнейшего прогрессирования. Таким образом, отсутствуют валидизированные рекомендации по показаниям, длительности и режимам терапии.

При полном отсутствии данных рекомендуется выбирать терапевтический подход на основании клиничко-рентгенологического варианта. Следует выявлять наибольшее сходство с ИЛФ, КОП или ГП и назначать соответствующее лечение.

1. Ведение больных с клиническими проявлениями и распределением патологических изменений на КТВР, аналогичными ИЛФ, в основном повторяет терапевтические принципы ИЛФ, но с гораздо

более скудной доказательной базой. У этих пациентов прогноз в целом более благоприятен, чем у больных с подтвержденной при биопсии ОИП, но летальность выше, чем в других подгруппах НСИП. Лечение, как и при ИЛФ, в большинстве случаев основано на стремлении замедлить прогрессирование, а не достичь регресса болезни. Варианты терапии представлены в табл. 3. Следует избегать длительного приема высоких доз ГКС, кроме случаев явной положительной реакции на лечение.

2. При "перекресте" клинических, гистологических и рентгенологических проявлений с КОП большинство больных полностью либо частично отвечают на терапию [16], при этом оправдано назначение высоких доз стероидов, как и при лечении КОП. Однако при попытке отменить стероиды следует иметь в виду вероятность прогрессирования фиброза. В отличие от обычных терапевтических подходов при типичной КОП, при этом варианте НСИП рекомендуется длительное лечение для предотвращения прогрессирования фиброзных изменений.
3. У относительно небольшой группы больных с проявлениями ГП исход, как правило, благоприятный, и подход к лечению в целом аналогичен тому, что принят при "определенном" ГП, с началом и продолжением лечения соответственно течению заболевания.

КОП

КОП – клинико-патологический синдром неизвестной этиологии, который был впервые описан *Davidson* в 1983 г. [377] и впоследствии, в 1985 г., назван *Epler* "облитерирующим бронхолиитом с организующейся пневмонией" (ОБОП) [378]. Термин "КОП" более предпочтителен, потому что лучше отражает клинический и рентгенологический паттерн, который скорее имеет локализацию в ацинусах, а не в дыхательных путях. Более того, термин "ОБОП" часто путают с облитерирующим бронхолиитом, который имеет абсолютно другую природу.

Клинические проявления [377–389]

Средний возраст начала заболевания составляет 55–60 лет (разброс – 20–80 лет) без четких половых различий. Частота КОП неизвестна. Обычно пациенты жалуются на системные проявления: недомогание, лихорадку или озноб, потерю веса и миалгию. Из респираторных симптомов отмечаются одышка и кашель, который может быть сухим или продуктивным со светлой неокрашенной мокротой. Эти симптомы, как правило, развиваются в течение нескольких месяцев, и им могут предшествовать инфекции дыхательных путей. При клиническом обследовании выслушивается локальная или распространенная крепитация. В анализах крови обычно выявляют повышение СОЭ, С-реактивного белка (СРБ) и ней-

трофилов. При изучении легочной функции обнаруживаются легкие или среднетяжелые рестриктивные изменения со снижением T_{LCO} , при этом бронхиальная обструкция отсутствует. Непропорциональная гипоксемия может означать шунтирование внутри консолидированного легкого [390]. В клеточном составе БАЛ часто преобладают лимфоциты.

Лучевая диагностика

На рентгенограмме грудной клетки обычно выявляются 2-сторонние очаги периферической консолидации легочной ткани, которые нередко мигрируют [377, 378, 381]. На КТ чаще всего обнаруживают субплевральные очаги консолидации с воздушными бронхограммами или без них. Синдром "матового стекла" присутствует не всегда. К другим изменениям относятся небольшие (< 10 мм) очажки вдоль бронхо-сосудистых пучков и периферические ретикулярные изменения [391–395].

Патоморфология [396–397]

Типичным гистологическим проявлением КОП является очаговый фиброз, который захватывает альвеолы, альвеолярные ходы и реже – дистальные бронхиолы. Фибробласты окружены слизистым матриксом, содержащим различные инфильтраты из воспалительных клеток, которые формируют характерные полиповидные образования, известные как тельца Массона, или разрастания грануляционной ткани. Также могут определяться легкая интерстициальная инфильтрация и пенистые альвеолярные макрофаги.

Диагностика

При типичных клинических и рентгенологических проявлениях обнаруживают соответствующие гистологические изменения, достаточные для постановки диагноза [398, 399]. Однако в атипичных случаях может потребоваться хирургическая биопсия. КОП никогда не диагностируется только по гистологической картине. ОП иногда может быть вызвана инфекцией и часто сопровождается злокачественными или фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких как репаративная реакция, которая может быть единственным патологическим изменением, если биопсия выполнена только из одного участка ("погрешность биоптата"). Более того, гистологические данные сами по себе не позволяют отличить КОП от вторичной ОП. Таким образом, диагноз КОП – обязательно мультидисциплинарный.

Клинические, рентгенологические и гистологические признаки вторичной ОП обычно сходны с КОП. Вторичная ОП чаще всего развивается при заболеваниях соединительной ткани (ЗСТ) и других аутоиммунных нарушениях, особенно при ревматоидном артрите и ПМ / ДМ [400–405], реже – после лучевой терапии [406] и при лекарственно-индуцированных поражениях легких [407], но также может

появляться и при злокачественных заболеваниях системы кроветворения [408–409] и иммунодефицитных синдромах [410]. Различия между КОП и вторичной ОП важны в связи с тем, что прогноз, связанный с ответом на терапию, и выживаемость при вторичной ОП в среднем гораздо хуже [378, 385, 387, 411].

Течение и лечение: типичная КОП и редкие варианты

Типичная КОП

Типичная КОП имеет в целом хороший прогноз. У больных, не получивших лечения, в 6 описанных сериях [378, 381, 383, 388, 412] спонтанная ремиссия возникала примерно в 50 % случаев, а частичная ремиссия – почти во всех остальных. У большинства пролеченных пациентов долгосрочный прогноз был также хорошим. Ответ на лечение часто наступает быстро, выраженность симптомов уменьшается уже через несколько дней, но улучшения на рентгенограмме легких и легочной функции происходят медленнее и требуют до 3 мес. терапии [383]. Полная ремиссия более вероятна у больных с альвеолярной инфильтрацией на рентгенограмме легких, чем у пациентов с ретикулярными изменениями [381, 385, 388]. Рецидивы возникают часто, но непрогнозируемо, при снижении доз ГКС. В европейской когорте частота рецидивов составила 58 %, в небольших подгруппах больных наблюдались многочисленные рецидивы в течение ≥ 2 лет [413]. Рецидивы чаще развиваются при лечении низкими дозами стероидов и редко – в тех случаях, когда поддерживающая доза преднизолона превышает 20 мг в сутки.

Острая быстро прогрессирующая (фулминантная) КОП

Острая быстро прогрессирующая КОП без легочного фиброза протекает как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) взрослых, но с типичными для ОП изменениями при биопсии или аутопсии [414–416]. Эта редкая форма иногда приводит к летальному исходу, часто требует механической вентиляции легких. У выживших пациентов ГКС, как правило, быстро оказывают эффект.

Фиброзирующая КОП

Фиброзирующая КОП имеет различные исходы. На КТ часто выявляется элемент интерстициального фиброза, но в большинстве случаев он не прогрессирует. Однако у некоторых больных обнаруживается более распространенный фиброз, который может прогрессировать до фатального исхода, несмотря на лечение. *Cohen et al.* описали 10 пациентов с быстро прогрессирующей легочной инфильтрацией, у которых первоначальные клинические, рентгенологические и гистологические проявления были похожи на ОП [411]. Несмотря на активное лечение, при аутопсии было выявлено, что фатальное прогрессирование заболевания связано с распространенной "готовой" дегенерацией легких. У выживших больных даже после длительной терапии сохранялась тяжелая ДН. Эта небольшая группа может относиться к не-

многочисленной категории пациентов с КОП, имеющих неблагоприятный прогноз. В 1 серии из 37 больных с КОП 5-летняя выживаемость составила 23 %, и смерть в основном была связана с прогрессированием поражения легких [387]. Некоторые случаи фиброзирующей НСИП могут имитировать КОП.

Очаговая КОП

На долю очаговой КОП приходится 10 % случаев [12]. У этих больных выявляется одиночный очаг в легких, который нередко резецируют, т. к. предполагают его опухолевое происхождение. Рецидивы в таких случаях не описаны.

Лечение КОП

Ведение больных с КОП не изучалось в рандомизированных проспективных исследованиях, поэтому выбор лечения основан только на общеклинических критериях – тяжести состояния и скорости прогрессирования. Как правило, назначают ГКС, при неэффективности к ним добавляют азатиоприн [412], циклофосфамид [411] или циклоспорин [377]. В 12 исследованиях с участием 160 больных полный ответ на лечение был получен в 59,4 %, частичный – в 26,9 % случаев. Лечение было неэффективным в 13,7 %, и смерть наступила в 6 % случаев [377, 378, 381–385, 412, 414, 417, 418]. Неблагоприятный исход у 20 % пациентов отражает тот факт, что периодически встречается атипичное течение заболевания, которое, вероятно, требует изменений терапии, особенно при наличии легочного фиброза.

Рекомендуемый режим терапии ГКС включает в себя первоначальную дозу 1–1,5 мг/кг преднизолона в течение 3 мес. с ее постепенным снижением [378] и 500–1 000 мг метилпреднизолона внутривенно в первые 3 дня, после чего назначают 20 мг в сутки преднизолона с дальнейшим снижением дозы соответственно клиническому течению заболевания [419]. Не существует единых рекомендаций для всех пациентов, поэтому врач должен менять режим терапии соответственно первоначальной тяжести заболевания и скорости наступления положительного эффекта. *Lazor et al.* продемонстрировали хороший ответ на терапию при меньших суммарных дозах стероидов у 14 больных, лечившихся по стандартному протоколу (преднизолон – 0,75 мг/кг в течение 4 нед.; 0,5 мг/кг в течение 4 нед.; 20 мг в сутки в течение 4 нед.; 10 мг в сутки в течение 6 нед.; 5 мг в сутки в течение 6 нед.), по сравнению с 34 пациентами, лечившимися в более произвольном режиме. Клинико-рентгенологическое улучшение было одинаковым в обеих группах, частота рецидивов тоже была одинаковой (8 / 14 и 20 / 34) [413]. Быстрая отмена преднизолона не повлияла на долгосрочный прогноз. Эти данные показывают, что жесткая приверженность ранее опубликованным рекомендациям у больных с хорошим ответом на начальное лечение в некоторых случаях может привести к излишней продолжительности стероидной терапии.

Резюме

- Больные КОП обычно отвечают на терапию ГКС, но оптимальные дозы и продолжительность лечения не установлены. Первоначальная доза составляет 0,75–1 мг/кг, препарат отменяют через 6–12 мес. (С).
- Рецидивы КОП возникают часто, но они редко приводят к неблагоприятному исходу. В таких случаях следует тщательно взвешивать риск и пользу пролонгированной терапии ГКС (D).

Респираторный бронхиолит, сочетающийся с интерстициальным заболеванием легких

Респираторный бронхиолит, сочетающийся с интерстициальным заболеванием легких (РБИЗЛ) — клинико-патоморфологический синдром, который всегда встречается у настоящих или бывших курильщиков. Респираторный бронхиолит, скорее всего, представляет собой патофизиологическую реакцию на курение, обнаруживаясь гистологически у большинства, если не у всех, курильщиков и часто — у бывших курильщиков в течение 3 лет после прекращения курения [420]. Поэтому в целом он отличается легкой выраженностью с отсутствием клинических проявлений и лишь минимальными признаками обструкции мелких дыхательных путей. РБИЗЛ представляет собой более тяжелую реакцию легких у небольшого числа курильщиков, которая выражается рентгенологическими признаками ИЗЛ с клиническими проявлениями и снижением легочной функции разной степени [421–423].

Важно заметить, что гистологические признаки РБИЗЛ неотличимы от респираторного бронхиолита у здоровых курильщиков [420]. В обоих случаях в респираторных бронхиолах накапливаются альвеолярные макрофаги, иногда распространяясь на соседние альвеолы, с хронической воспалительно-клеточной инфильтрацией бронхиол и окружающих их альвеолярных стенок разной степени выраженности и иногда с развитием фиброза перибронхиально и в межальвеолярных перегородках [25, 420]. Легочная паренхима остается нормальной, за исключением частого присутствия связанной с курением эмфиземы [424].

Диагностика РБИЗЛ

Точный диагноз РБИЗЛ при клинической картине ИЗЛ нередко основан на типичных признаках при КТВР у курильщика или бывшего курильщика, недавно прекратившего курить [25, 425, 426]. Однако изменения на КТВР при РБИЗЛ могут быть аналогичны подострому ГП и представлять собой различные комбинации центрилобулярных микроскопических очагов, затемнений по типу "матового стекла", утолщения стенок бронхов и эмфиземы [427]. Если такие изменения выявляются на ограниченном участке легкого у здорового курильщика, это

может быть проявлением респираторного бронхиолита [162].

Инвазивные исследования назначают при необходимости исключить другие заболевания, атипичных проявлениях и массивных или прогрессирующих изменениях в легких. Больные с РБИЗЛ имеют такой же клеточный состав БАЛ, как и здоровые курильщики, с повышенным содержанием макрофагов и значительным снижением процента других клеток. Нейтрофилы и эозинофилы редко встречаются при РБИЗЛ. Таким образом, БАЛ может помочь в дифференциальной диагностике РБИЗЛ с ГП, при котором БАЛ носит лимфоцитарный характер [224], и с другими ИИП, при которых обычно наблюдается большое количество нейтрофилов и эозинофилов [329]. Аналогичным образом хирургическая биопсия также помогает исключить другие заболевания, но гистологически РБИЗЛ неотличим от респираторного бронхиолита здоровых курильщиков [420].

Таким образом, диагноз РБИЗЛ достоверно устанавливается по анамнезу и изменениям при КТВР, а БАЛ и / или биопсия легкого дают дополнительную информацию и помогают исключить другие заболевания. Различия РБИЗЛ и респираторного бронхиолита заключаются в тяжести течения, которое определяется по клиническим проявлениям, легочным функциональным тестам и распространенности изменений на КТВР [25].

Лечение РБИЗЛ

Следует посоветовать больным бросить курить, и уже одна эта мера часто приводит к регрессу заболевания. "Спонтанное" улучшение (вероятно, в основном за счет отказа от курения или снижения дозы табака) наблюдалось у 17 из 22 больных (в 4 исследованиях), которые не получали никакого лечения. У остальные 5 больных состояние сохранялось стабильным [383, 421, 422, 428].

До настоящего времени не описано ни одного летального исхода, и у большинства лечившихся пациентов достигнута улучшение или стабилизация состояния, хотя их общее количество в опубликованных исследованиях невелико [383, 421–423, 428]. Однако неизвестно, насколько эффективны другие методы лечения, помимо отказа от курения. Поскольку отсутствуют долговременные исследования, нельзя сказать, высока ли эффективность ГКС при этой патологии. Есть сообщения об ухудшении состояния больных в период лечения стероидами и другими иммуносупрессантами [421–423]. Также описаны 2 больных с РБИЗЛ и ДН, которая не уменьшалась при лечении стероидами, но впоследствии стала менее выраженной после прекращения курения [423].

В последнее время все больше подтверждается тот факт, что разные связанные с курением повреждения легких могут существовать одновременно, поэтому нельзя сделать какой-либо вывод по наблюдениям небольшого числа больных с неблагоприятными исходами.

Десквамативная интерстициальная пневмония

Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) – редкое заболевание, которое обычно поражает курильщиков в возрасте 30–40 лет. ДИП в 2 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Термин ДИП первоначально использовался для описания диффузного паренхиматозного поражения легких в результате, как представлялось, десквамации клеток альвеолярного эпителия [429]. Сегодня известно, что это заболевание представляет собой накопление макрофагов, содержащих пигмент, связанный с курением табака. Это наблюдение положило начало теории, что ДИП и РБИЗЛ могут быть близкими состояниями, находящимися на разных концах спектра ИЗЛ, связанных с курением [428].

Клинические проявления [430–434]

Обычно больные жалуются на постепенно начавшуюся прогрессирующую одышку и кашель, которые развиваются в течение недель или месяцев. Деформации ногтевых фаланг пальцев по типу "баранных палочек" выявляются у 50 % больных. Иногда ДИП может приводить к тяжелой ДН.

Рентгенологические признаки [435–437]

Рентгенограмма органов грудной клетки может быть нормальной, но чаще на ней выявляются распространенные участки "матового стекла", более выраженные в нижних отделах легких. На КТ также обычно видны участки "матового стекла", более выраженные в нижних отделах, хотя они могут быть равномерными во всех отделах, периферическими или иногда очаговыми.

Морфологические изменения [429, 431]

Патоморфология ДИП характеризуется диффузным и однородным накоплением макрофагов в полостях альвеол. Макрофаги содержат золотистый, коричневый или черный пигмент табачного дыма. Возможны умеренное утолщение стенок альвеол за счет фиброза, скудная инфильтрация воспалительными клетками и слабо выраженная эмфизема.

Диагноз

Массивные участки "матового стекла" при КТВР неспецифичны; аналогичным образом БАЛ также не дает достоверной информации для дифференциальной диагностики ДИП с другими состояниями (РБИЗЛ, ГП, саркоидоз). Для постановки точного диагноза требуется хирургическая биопсия легкого.

Лечение

Курильщикам нужно рекомендовать перестать употреблять табак, и дополнительное лечение иногда не требуется. Самая крупная проспективная серия слу-

чаев насчитывает 32 пациента, которые до вхождения в исследование не получали никакого лечения [305]. Через 22 года наблюдения у 22 % состояние спонтанно улучшилось (у 15 % наступила полная ремиссия), у 15 % состояние не изменилось, и у 62,5 % состояние ухудшилось и требовало лечения.

Больные с выраженным функциональным ухудшением или прогрессированием заболевания обычно нуждаются в лечении пероральными ГКС. Начальная доза варьируется от 20 до 60 мг в сутки и обычно дает хороший эффект. В табл. 4 сведены данные 12 исследований, включивших в общей сложности 158 больных, из которых 134 лечились стероидами. Общая частота ответа на лечение составила 71,2 %, и еще 10,6 % больных сохранили стабильное состояние. В редких случаях требовалось добавление иммуносупрессивных препаратов (азатиоприна и циклофосфамида) [430, 438, 439].

При отсутствии фиброза в биоптате легкого лечение в целом дает положительный результат [430, 438], но хороший ответ на терапию стероидами также отмечен у больных с выявленным при биопсии фиброзом [438] и у пациентов с ДН. В связи с этим подозрение на фиброз при КТ или его наличие в биоптате не должны быть препятствием к назначению стероидов, поскольку прогноз при ДИП значительно лучше, чем при ОИП.

Рецидивы ДИП после отмены длительного лечения низкими дозами стероидов описаны у 1 больного через 7 лет [441], еще у 1 пациента – через 10 лет [432] и у 2 человек – через 12 лет [440, 441]. При рецидивах стероидная терапия также была эффективна.

Резюме

- Больные с РБИЗЛ или ДИП должны получать адекватное лечение табачной зависимости (С).

Лимфоцитарная интерстициальная пневмония

Термин "лимфоцитарная интерстициальная пневмония" (ЛИП) первоначально был применен *Liebow* и *Carrington* для описания диффузной лимфоцитарной интерстициальной инфильтрации, отличавшейся от иных типов интерстициальной пневмонии [445]. Последующий анализ показал, что некоторые случаи, расцененные как ЛИП, вероятно, представляли собой неходжкинскую низкодифференцированную В-клеточную МАЛТ-лимфому (лимфому, развившуюся из лимфоидной ткани в слизистых оболочках). Современные иммуногистологические и молекулярные методы позволяют дифференцировать большинство случаев идиопатической ЛИП от лимфом, хотя небольшой процент ЛИП может подвергнуться злокачественной трансформации [446–448]. Сегодня ЛИП рассматривается большинством авторов как отдельный гистологический вариант диффузной легочной лимфоидной гиперплазии [2, 449]. Частота идиопатической ЛИП невелика, и ее патогенез неизвестен.

Исследование	Кол-во случаев	Идиопатические случаи	Без лечения ^b	Исход у лечившихся больных				
				ремиссия, n (%)	улучшение, n (%)	отсутствие изменений, n (%)	ухудшение, n (%)	смерть, n (%)
Kiebow [429]	18	18	18		15 (83)	0	2 (11)	1 (6) ^c
Gdensler [432]	12	12	12	0	9 (75)	0	2 (17)	1 (8) ^d
Scadding [442]	8	8	7	0	5 (71)	2 (29)	0	0
Stack [443]	9	9	9	0	6 (67)	3 (33)	0	0
Patchefsky [444]	13	9	11	3 (27)	3 (27)	1 (9)	1 (9)	3 (27)
Tubbs [438]	26	24	22	3 (14)	7 (32)	0	7 (32)	5 (22) ^a
Carrington [305]	40	34	26	13 (50)	3 (12)	3 (12)	0	7 (27)
Hartman [305, 439]	11	11	11	0	6 (55)	3 (27)	2 (18)	0
Akira [435]	8	8	8	0	7 (88)	0	1 (12)	0
Nicholson [4] ^f	13	13	10	0	8 (80) ^e	2 (20)	0	0
Всего	158	146	134	19 (14)	69 (51)	14 (10)	15 (11)	17 (12)

Примечание: ^a – 2 смерти, не связанные с легочным заболеванием. ^b – пациенты без лечения всегда достигали улучшения или ремиссии. ^c – летальный исход после операции. ^d – смерть через 10 лет после начала заболевания. ^e – 3 случая рецидива заболевания, но 100%-ная выживаемость через 10 лет. ^f – в этом исследовании поражение легких классифицировано как ДИП / РБИЗЛ.

Существует связь между ЛИП и иммунодефицитными состояниями, в частности общим варибельным иммунодефицитом [450]. ЛИП также может развиваться на фоне ЗСТ с поражением сосудов, чаще при синдроме Сьегрена, но также и при системной красной волчанке и ревматоидном артрите [451–454], при аутоиммунных нарушениях, таких как пернициозная анемия [455], аутоиммунная гемолитическая анемия [456], тиреоидит Хашимото [452], хронический активный гепатит [457] и первичный билиарный цирроз [458]. ЛИП также может появляться у больных с ВИЧ; у детей ЛИП сопровождается течением СПИД [459, 460]. Имеются сообщения о ЛИП как об осложнении терапии фенитоином [461] и в сочетании с болезнью Кастельмана [462].

Клинические проявления

Идиопатическая ЛИП чаще встречается у женщин среднего возраста, но может развиваться и в любом возрасте [458, 463, 464]. Симптомы появляются постепенно, но часто в течение нескольких месяцев прогрессирует одышка в сочетании с сухим кашлем. Слабость, недомогание, потеря веса и субфебрилитет появляются на поздних стадиях болезни с развитием фиброза. У больных нередко выявляют умеренную анемию, повышение СОЭ и диспротеинемию [450, 465–467].

Рентгенологические признаки

Рентгенограмма легких чаще обнаруживает 2-сторонние ретикулярные изменения с септальными линиями или без них, но возможна очаговая консолидация, которая может носить переходящий характер [452]. Эти изменения обычно более выражены в нижних отделах легких, но могут присутствовать во всех отделах или только в верхних. Лимфоадено-

патии обычно не бывает, но если она имеется, следует исключать лимфому. При КТ видны участки "матового стекла" с периваскулярными кистами, хотя "сотовая" дегенерация развивается редко [468, 469].

Патоморфологические признаки [446–448]

Гистологическое исследование легочных биоптатов выявляет диффузное утолщение интерстиция с его инфильтрацией "доброкачественными" лимфоцитами малых размеров, плазматическими клетками и макрофагами. Эта инфильтрация преимущественно локализуется в межальвеолярных перегородках. Часто обнаруживают лимфоидные фолликулы с герминативным центром. Этим изменениям сопутствуют гиперплазия клеток II типа и увеличение числа альвеолярных макрофагов. Дыхательные пути не изменены, без признаков васкулита.

Для подтверждения диагноза ЛИП и дифференцирования ее с легочной лимфомой, диффузной или узловой лимфоидной гиперплазией и другими интерстициальными заболеваниями (ГП и НСИП) требуется хирургическая биопсия.

Лечение

Число описанных в литературе случаев ЛИП невелико, контролируемых исследований по лечению не проводилось. Описаны отдельные случаи спонтанного улучшения. Чаще всего лечение проводится ГКС, хотя дозы и продолжительность терапии различны. В 2 обсервационных исследованиях 26 больных лечились ГКС, некоторые дополнительно получали циклофосфамид или хлорамбуцил [458, 463]. У 25 % пациентов произошло значительное улучшение или полное разрешение рентгенологических изменений, у 15 % улучшение было умеренным, и у 25 % состояние не изменилось. В то же время

общая летальность составила 38 %, причинами смерти были прогрессирование заболевания в фиброз, инфекционные осложнения иммуносупрессивной терапии и трансформация в злокачественную лимфому. Эти результаты совпадают с данными 5-летней выживаемости в других сообщениях [470].

Описаны единичные случаи эффективности метотрексата, азатиоприна и циклоспорина [468, 470, 471]. При ЛИП на фоне ВИЧ-инфекции эффективна антиретровирусная терапия [471].

ГП

ГП (также известный под названием экзогенного аллергического альвеолита) — сложный клинико-гистологический синдром, вызванный повторным воздействием сенсibilизирующего фактора. Наиболее частой причиной является ингаляция органических частиц, но ГП может развиваться и после ингаляции неорганических / химических веществ и реже — в ответ на прием лекарственных препаратов [473, 474].

Клинические проявления [70, 475–477]

Традиционно ГП разделяли на острый, подострый и хронический варианты. Поскольку эта классификация отражает динамику одного иммунозависимого процесса, поражающего легочную паренхиму и мелкие дыхательные пути, клинико-рентгенологические проявления у большинства больных соответствуют этим механизмам.

Острый ГП развивается через 4–8 ч после массивного воздействия антигена в виде лихорадки, недомогания, кашля, одышки и стеснения в груди. При прекращении воздействия симптомы исчезают через 24–48 ч.

Подострый и хронический варианты обычно развиваются при продолжающемся воздействии низких доз антигена. При этом одышка, кашель и слабость нарастают постепенно, часто происходит потеря веса. Больные с хроническим ГП обычно не могут указать начало заболевания, и у них обнаруживается диффузный легочный фиброз, который следует дифференцировать с другими состояниями, в т. ч. ИЛФ и фиброзирующей НСИП.

Рентгенологические признаки

При остром и подостром ГП на рентгенограмме грудной клетки обычно видны диффузные мелкие очажки, которые часто образуют нежное затемнение по типу "матового стекла". Типичными изменениями при КТВР являются диффузное или очаговое затемнение по типу "матового стекла", как правило, в средних отделах легких, микроскопические плохо очерченные очаги (< 5 мм в диаметре) и "воздушные ловушки", создающие мозаичный паттерн, лучше видимый при выдохе [478, 479].

Хронический ГП может иметь такие же рентгенологические и КТ-признаки, что и острый и под-

острый варианты, но, кроме того, сопровождается формированием грубых фиброзных изменений, уменьшающих объем легочной паренхимы. На рентгенограмме грудной клетки типично присутствие ретикулярных затемнений, преимущественно в верхних отделах. При КТВР выявляются иррегулярные линейные затемнения, диффузные или локализующиеся в средних отделах легких, часто с "сотовой" дегенерацией и формированием тракционных бронхоэктазов [480–481].

Патоморфологические признаки

Целесообразность проведения БАЛ при ИЗЛ обсуждалась выше. Обычно больные с ГП и продолжающимся воздействием антигена имеют лимфоцитарный характер БАЛ (> 30 % лимфоцитов для некурящих и > 20 % для курильщиков) [213]. Объем биоптатов легочной ткани, получаемой при трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ), как правило, недостаточен для постановки гистологического диагноза ГП, особенно в атипичных случаях или диагностически сложных ситуациях. Пациентам с подострым и хроническим ГП иногда требуется хирургическая биопсия.

Классическими морфологическими чертами являются перибронхиальные воспалительные инфильтраты из разных типов клеток, среди которых преобладают лимфоциты. Характерно присутствие плохо сформированных гранулем в различном количестве, но их наличие не является обязательным для подтверждения диагноза. В зависимости от хронизации процесса выявляется фиброз. Иногда при клинической картине подострого или хронического ГП гистологически могут выявляться изменения, похожие на фиброзирующую НСИП или ОИП [14, 27] при очень стертых чертах — таких как бронхоцентрическая ориентация воспаления, отдельные гигантские клетки или единичные гранулемы, — позволяющих диагностировать ГП.

Диагностика

Для постановки точного диагноза ГП необходимо суммировать клинические, рентгенологические и гистологические данные. Вероятность ГП высока при наличии производственных и экологических воздействий и если исследование условий работы и проживания выявляет новые подобные случаи заболевания [482–484]. ГП следует подозревать у любого пациента с фиброзирующей НСИП в анамнезе или с ОИП, если распределение патологических изменений в легких не типично для ИЛФ. При этом нужно помнить, что выявление преципитирующих антител и лимфоцитарный характер БАЛ означают воздействие, но не болезнь.

Особенно трудной в клиническом отношении является ситуация, когда клинические, рентгенологические и / или гистологические результаты свидетельствуют о ГП, но даже после тщательного анализа всех вероятных воздействий не удается установить

этиологический фактор. В недавно проведенном исследовании 85 больных с ГП, диагноз которым был поставлен по клинико-рентгенологическим или гистологическим результатам, в 25 % случаев этиологический фактор не был идентифицирован [485]. Учитывая такую нечастую, но значимую ситуацию, рабочая группа Национального института сердца, легких и крови и Отделения редких заболеваний пришла к заключению, что диагноз ГП может считаться подтвержденным даже при отсутствии доказанного этиологического фактора [194].

Ведение

Самым эффективным лечением ГП является исключение триггерных факторов окружающей среды. При остром и подостром вариантах устранение контактов с аллергеном должно приводить к клиническому разрешению заболевания. Наоборот, продолжающееся воздействие обычно (хотя и не обязательно [486]) вызывает прогрессирование патологии и развитие легочного фиброза. Если воздействие носит профессиональный характер, работодатель и профпатолог должны выработать стратегию для его эффективного устранения без ущерба для пациента. Средства защиты дыхательных путей снижают уровень циркулирующих антител и уменьшают клинические проявления [487], но при этом необходимо продолжать наблюдение за клиническим состоянием больного и его легочной функцией, поскольку маски даже при правильном использовании могут пропускать частицы < 1 мкм.

Эффективность ГКС трудно оценить с учетом необходимости устранения аллергена. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалась эффективность ГКС при остром варианте "легкого фермера", получено более быстрое улучшение легочной функции у больных, получавших стероиды в течение 1 мес., без какого-либо влияния на отдаленный исход [488]. Сохранение клинической симптоматики, несмотря на устранение контакта с аллергеном, является показанием к началу стероидной терапии (0,5 мг/кг в сутки), которая должна продолжаться до исчезновения клинических и рентгенологических проявлений. Даже при хроническом ГП устранение антигена и стероидная терапия могут привести к ограниченному, но клинически значимому улучшению.

Резюме

- Диагноз ГП устанавливается при высокой вероятности этого заболевания. В трудных случаях необходим комплексный мультидисциплинарный подход (D).
- Наиболее важным и эффективным подходом к ведению больных с ГП является элиминация антигена, вызвавшего заболевание (если таковой определен) (C).
- ГКС могут использоваться в лечении тяжелых и прогрессирующих форм ГП (C).

Диагностические неясные ситуации и пробная терапия ГКС

Пробное лечение ГКС, сначала в высоких дозах (0,5–1 мг/кг преднизолона), и снижение дозы через несколько недель или месяцев, часто используется в ведении больных с ИЗЛ. Такая тактика для пациентов с ИЗЛ, у которых специфический диагноз не может быть установлен, не оценивалась в контролируемых исследованиях необходимого качества. Пробное лечение ГКС не рекомендуется больным с "определенным" или вероятным ИЛФ, как было описано выше. Пробную терапию стероидами можно применять у пациентов с высокой вероятностью, установленной на основании клинических и / или рентгенологических данных заболевания, чувствительного к стероидам, такого как КОП или ГП, но следует помнить, что в некоторых случаях с той же долей вероятности может иметь место ИЛФ с атипичными проявлениями.

Учитывая, что терапия ГКС связана с серьезными побочными эффектами [489], следует тщательно взвесить соотношение риска и пользы в каждом конкретном случае. Рекомендуемая доза преднизолона – 0,5–1 мг/кг с повторной оценкой состояния больного через 8–12 нед. Поддерживающая терапия стероидами назначается в гораздо меньших дозах, если достигнуто объективное улучшение (например, увеличение ФЖЕЛ на 10 % или T_{LCO} – на 15 %) либо при явной стабилизации состояния пациента, у которого легочная функция ранее прогрессивно снижалась. Побочные эффекты ГКС должны своевременно диагностироваться; необходимо проводить профилактику остеопороза в соответствии с принятыми рекомендациями.

ИЗЛ, связанные с ЗСТ

Обзор ведения больных

Многие принципы ведения больных с ИЗЛ, описанные ранее, приложимы к ИЗЛ в сочетании с ЗСТ. Наиболее частым ЗСТ, сопровождающимся ИЗЛ, является ревматоидный артрит (РА), но информация по лечению таких больных ограничена. ССД менее распространена, чем РА, но чаще осложняется развитием ИЗЛ, и доказательная база для такого состояния гораздо более обширна. Следует отметить, что не все современные открытия в области патогенеза ИЗЛ можно экстраполировать на ИЗЛ, связанные с ЗСТ.

Гистологические и КТ-признаки ИЗЛ, связанных с ЗСТ, и их прогностическое значение

Гистологическая картина ИИП, согласно классификации ATS / ERS, сходна с ЗСТ [460]. Как при ИИП, при ЗСТ преобладают фиброзные изменения. Однако отдельные гистологические паттерны существенно различаются.

В единственном крупном исследовании по гистологии легких при ССД выявлены значительное преобладание НСИП (62 / 80, 75 %) и очень низкая частота ОИП (6 / 80, 8 %) [28] – результаты, во многом повторяющие данные мелких исследований [491, 492]. Изменения в легких при КТВР у больных с ССД варьируют от преобладания синдрома "матового стекла" до ретикулярных изменений и во многом аналогичны спектру изменений, обнаруживаемых при идиопатической НСИП. Грубая сетчатость и "сотовая" дегенерация встречаются редко, и в этом отношении биопсия и КТВР значительно совпадают с изменениями, характерными для ССД [493]. У больных с ССД и ОИП легочная функция обычно гораздо хуже, чем у пациентов с ССД и НСИП [28, 491, 492]. Этим, вероятно, объясняется некоторое снижение выживаемости [494]. Однако в целом исходы мало различаются между ОИП и НСИП при ССД даже после коррекции результатов по исходной тяжести заболевания [28]. Таким образом, спектр КТ-признаков при ССД – от "матового стекла" до ретикулярных изменений – не коррелирует с различиями в исходах [495]. Частично это может объясняться тем, что эффект "матового стекла", обнаруживаемый при ССД, нередко сочетается с тракционными бронхоэктазами либо с ретикулярными изменениями, что почти всегда означает наличие фиброза [168, 496]. Более того, ОИП при ССД имеет более благоприятный прогноз, чем ИЛФ, – возможно, благодаря меньшей распространенности фибробластических очагов при ОИП у больных с ССД [497] либо более раннему выявлению легочной патологии.

По сравнению с ССД, легочная патология при РА изучена хуже. Последние исследования предполагают, что НСИП и ОИП встречаются у больных с "ревматоидным легким" одинаково часто [29]. Спектр изменений при КТВР также свидетельствует о том, что паттерны НСИП и ОИП возникают с равной частотой [498, 499], но имеющихся данных недостаточно для окончательных выводов о взаимосвязи между КТВР и гистологическими изменениями при РА. Действительно, эта информация противоречит недавно полученным результатам, согласно которым у больных РА паттерн ОИП при КТВР может быть связан с гистологической картиной НСИП [500], – несоответствие, крайне редко встречающееся при идиопатических заболеваниях легких [22, 23]. Сравнение исходов при ОИП и НСИП у больных с РА также не позволяет прийти к однозначным выводам. Как и при ССД, ОИП у больных с РА, вероятно, имеет более благоприятный прогноз, чем идиопатическая форма той же легочной патологии.

При ПМ / ДМ НСИП превалирует над ОИП, ОП и другими вариантами интерстициальной пневмонии [178]. Изменения при КТВР также подтверждают эту закономерность, чаще будучи характерными для НСИП, хотя нередко выявляется и консолидация легочной ткани [501, 502]. При синдроме Сьегрена, несмотря на традиционную точку зрения, что ЛИП является типичным гистологическим вариантом поражения легких [451], в недавнем крупном

анализе почти у всех больных при биопсии диагностирована фиброзирующая НСИП, и результаты КТВР совпадали с гистологическим диагнозом [503].

Таким образом, превалирующим гистологическим диагнозом при ЗСТ, за вероятным исключением РА, является НСИП. Данные КТВР соответствуют гистологическим, но встречаются особые паттерны КТВР, связанные со специфическими ЗСТ. Другие данные, кроме ССД, по влиянию лечения на картину КТВР пока не анализировались в достаточно крупных исследованиях. Также недостаточно доказательств того, что выявление фиброзных изменений при биопсии или КТВР является адекватным ориентиром при выборе лечебной тактики, поэтому в настоящее время выбор лечения при ИЗЛ, связанных с ЗСТ, не должен зависеть от КТ-картины легочной патологии. Исключения составляют нечастые, но важные в связи с потенциальной обратимостью ДИП или ОП, проявляющиеся при КТВР преобладанием "матового стекла" или консолидацией легочной ткани соответственно и наблюдаемые чаще при РА и ПМ / ДМ.

Каких больных с ИЗЛ, связанными с ЗСТ, следует лечить?

Легочная патология при ЗСТ не изучалась в плацебо-контролируемых исследованиях, поэтому современное ведение таких больных основано на случайных и неубедительных ретроспективных данных. Решение о начале лечения в основном должно опираться на соотношение риска развития побочных эффектов (токсических) и пользы (предотвращение прогрессирования заболевания) у конкретного больного. Помимо небольшого числа пациентов с преобладанием воспалительных изменений на КТВР, лечение обычно направлено на замедление или предотвращение прогрессирования, а не на выраженный, но кратковременный эффект. Раннее вовлечение легких в патологический процесс при ПМ / ДМ является важным исключением из правил, что обсуждается ниже.

Проблемы терапии, в т. ч. вопрос о том, каких пациентов нужно лечить, и выбор лекарственных препаратов, лучше всего изучены для ССД – вероятно, потому что ИЗЛ при этом заболевании встречаются наиболее часто. При ССД начало лечения рекомендуется, когда:

- длительность системного заболевания небольшая (< 4 лет), что означает более высокий риск прогрессирования легочной патологии [504, 505];
- заболевание имеет тяжелое течение, что доказано исследованием легочной функции и распространенностью фиброза при КТВР. Мощным прогностическим фактором летальности является T_{LCO} [28, 506, 507], которая лучше других показателей легочной функции коррелирует с распространенностью патологических изменений в легких при КТВР [508];
- недавно больной перенес ухудшение в виде усиления клинической симптоматики и / или сни-

жения легочной функции при повторных исследованиях. Продолжающееся ухудшение у получающих лечение больных точнее прогнозирует летальность, чем другие клинические признаки [28];

- данные КТВР в значительной мере подтверждают преобладание воспалительных изменений (что встречается в небольшом проценте случаев) [495];
- отношение к БАЛ неоднозначно, и высказываются противоположные точки зрения, что нейтрофильный характер БАЛ означает более высокий риск прогрессирования [509] или течение заболевания просто более тяжелое в момент исследования [494].

При отсутствии сильной доказательной базы данные рекомендации в одинаковой степени применимы и к другим ЗСТ. Таким образом, решение о начале лечения больше определяется тяжестью заболевания и вероятностью прогрессирования (на основании описанных изменений и длительности системного заболевания), чем гистологическими данными и данными КТВР.

Лечение ИЗЛ, связанных с ССД

ГКС давно используются в терапии ИЗЛ на фоне ЗСТ, но убедительные данные по эффективности их высоких доз отсутствуют. Более того, сегодня известно, что при назначении ГКС существенно возрастает риск почечного склеродермического криза. В одном из исследований "случай—контроль" минимальная доза преднизолона, с которой ассоциировался риск почечного склеродермического криза, составляла 20 мг в сутки [510]. В более позднем, но и более крупном исследовании ГКС терапия в целом (в т. ч. такие низкие дозы преднизолона, как 10 мг в сутки) также ассоциировалась с развитием почечного склеродермического криза [511]. Возможно, что более тяжелая системная патология сопровождается как более высоким риском развития почечного склеродермического криза, так и большей вероятностью назначения ГКС, и между этими явлениями существует взаимосвязь [494].

Самой распространенной начальной терапией являются низкие дозы ГКС (например, 10 мг в сутки преднизолона) в сочетании с иммуносупрессивными препаратами, обычно пероральным циклофосфамидом. Широкое использование перорального циклофосфамида, как правило, в дозе 1,0–1,5 мг/кг, в целом основано на результатах открытых обсервационных исследований и ретроспективных сравнениях клинических данных в группах, получавших и не получавших лечение [24, 512–515]. Однако в недавно проведенном многоцентровом исследовании ИЗЛ, связанных с ССД, в котором у большинство пациентов течение заболевания было более легким, чем в предыдущих работах, в группе, принимавшей пероральный циклофосфамид, через 1 год лечения средний ФЖЕЛ был на 2,53 % выше, чем в группе плацебо [516]. ГКС назначались по усмотрению лечащего врача, хотя больные, принимавшие >10 мг в сутки преднизолона, исключались из исследова-

ния, как и пациенты с клинически значимой ЛГ. Различия в легочной функции, хоть и были статистически достоверными, имели умеренное клиническое значение и, учитывая токсичность циклофосфамида при долговременном приеме, не оправдывают использование этого препарата в повседневной практике у любых больных с ССД.

Позже в 3 исследованиях оценивалась эффективность пульс-терапии циклофосфамидом [517–519]. Во всех этих работах лечение было открытым и приводило к частичному регрессу ИЗЛ, подтвержденному при повторных исследованиях легочной функции [517–519] либо при повторных КТВР [518–519], и хорошо переносилось. Режимы лечения варьировали между исследованиями, чаще использовали дозировки 500–1 000 мг и интервалы между приемами 2–4 нед., чаще 1 мес. Во всех исследованиях также назначали ГКС в различных дозах, но осталось неясным, чем объяснялась очевидная эффективность лечения — комбинацией этих препаратов или специфическим эффектом циклофосфамида.

Другие иммуносупрессоры также применяются при ИЗЛ на фоне ССД, но данные по их использованию ограничены. В неконтролируемом ретроспективном анализе сообщалось об успешном назначении комбинации азатиоприна с низкими дозами преднизолона [520]. Эффект такого лечения аналогичен описанному в других исследованиях эффекту перорального циклофосфамида, но токсичность азатиоприна ниже, и многие врачи назначают комбинации перорального азатиоприна и низких доз преднизолона в качестве начальной терапии за исключением случаев очень тяжелого или прогрессирующего течения. Однако рандомизированные контролируемые исследования, которые сравнивали бы эффективность иммуносупрессоров, отсутствуют. В ближайшее время будут опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования, сравнивавшего пероральный и внутривенный циклофосфамид.

Исход ИЗЛ, связанных с ССД, значительно лучше, чем при ИЛФ, даже после коррекции результатов по исходной тяжести заболевания, и это различие устойчиво сохраняется при сравнении только получавших лечение пациентов [76]. Однако с учетом преимущественно фиброзирующей природы заболевания полная ремиссия, подтвержденная повторными КТВР, встречается редко. Даже при агрессивной терапии тяжелый ИЛФ остается самым злокачественным прогностическим показателем.

Лечение ИЗЛ при РА

Данные о ведении больных с ИЗЛ на фоне РА крайне скудны. ИЗЛ может быть как проявлением собственно РА, так и последствием его лечения (например, пневмонит, вызванный метотрексатом), и эти 2 состояния практически неотличимы. Риск развития ИЗЛ значительно повышается у больных с анамнезом курения > 25 пачек / лет [175].

Лечение ревматоидного ИЗЛ (при показаниях) традиционно начинают с пероральных ГКС (например,

преднизолона в дозе 0,5 мг/кг в сутки) в течение 1–3 мес. Если за это время достигнуто улучшение, по физиологическим и / или рентгенологическим критериям, дозу снижают до 10 мг в сутки или 20 мг через сутки. При отсутствии эффекта или ухудшении за время пробного лечения стероидами необходимо заменить их на иммуносупрессанты: циклофосфамид [521], азатиоприн [523], Д-пеницилламин [522] или метотрексат, хотя данные о пользе применения этих препаратов также ограничены. Циклоспорин А успешно применяется при неэффективности других препаратов или прогрессировании заболевания, несмотря на кортикостероидную и иммуносупрессивную терапию [522, 523]. При обсуждении эффективности терапии, направленной на блокаду TNF- α [524], следует учитывать несколько случаев неожиданной быстрой фатальной прогрессии легочной патологии у больных с РА и ИЗЛ, которые лечились блокаторами TNF- α [525, 526].

Циклофосфамид также может применяться в лечении метотрексат-индуцированных пневмонитов, не отвечающих на обычное ведение (отмена метотрексата, кислород и / или ГКС) [527]. КОП при РА с высокой вероятностью чувствительна к ГКС [528].

Лечение ИЗЛ при ПМ / ДМ

Недостаточное количество рандомизированных контролируемых исследований не позволяет выделить оптимальное лечение ИЗЛ, связанных с ПМ. Наиболее распространенным лечением в таких случаях являются ГКС [404, 529–536]. Как правило, терапию начинают с перорального преднизолона 0,75–1,00 мг/кг в сутки (или его эквивалента) с постепенным снижением дозы. Фулминантное течение может потребовать высоких доз внутривенного метилпреднизолона (1,0 г в сутки в течение 3 дней) [535, 537–539].

У больных с субоптимальным ответом на терапию или побочными эффектами ГКС альтернативной терапией являются либо иммуносупрессанты, либо цитотоксические препараты [178, 536, 540, 541]. Данные об их эффективности ограничены небольшими исследованиями и описаниями отдельных случаев, но ответ на лечение получен при использовании циклофосфамида (внутривенного или перорального) [541–551], азатиоприна [537, 541, 545, 551–554], метотрексата [533, 554], циклоспорина А [501, 535, 537, 555–560] и такролимуса [561].

При раннем начале лечения прогноз благоприятен [501, 535, 536, 561]. Кратковременное улучшение наблюдали более чем у 90 % больных [501, 561]. У пациентов с повышением креатинкиназы ответ на ГКС втрое лучше, чем у больных с нормальной креатинкиназой [535]. При более продолжительном наблюдении частота положительного ответа на лечение различна, но в одном исследовании, в котором все больные получали ГКС, а 50 % – дополнительно циклофосфамид или азатиоприн, ИЗЛ разрешилось у 75 % (частично у 56 % и полностью у 19 %) и ухудшилось у оставшихся 25 % [541].

Выживаемость в течение 3 и 5 лет варьируется от 74 до 90 % [178, 541] и от 50 до 87 % [178, 536, 541] соответственно. Важно, что исход мышечной патологии не всегда совпадает с исходом легочного процесса [541].

Рекомендации по лечению ИЗЛ, связанных с ЗСТ

- В целом лечение ГКС для возможного предотвращения прогрессирования легочного фиброза при ИЗЛ, связанных с ЗСТ, начинают при тяжелом заболевании (что подтверждается с помощью КТВР или легочных функциональных тестов), при недавнем прогрессировании или небольшой продолжительности системного заболевания (С). У многих больных потенциальный риск терапии ГКС превышает ее эффективность.
- При большинстве ЗСТ, кроме ССД, начальная терапия ИЗЛ проводится пероральным преднизолоном в дозе 0,5–1,0 мг/кг и дальнейшим ее снижением до поддерживающей дозы ≤ 10 мг в сутки, часто в сочетании с иммуносупрессорами (обычно пероральным или внутривенным циклофосфамидом или пероральным азатиоприном) (С).
- ИЗЛ, связанные с ПМ / ДМ, часто требуют раннего начала терапии пероральным преднизолоном (0,75–1,00 мг/кг) и циклофосфамидом или другими иммуносупрессорами для предотвращения прогрессирования заболевания (С).
- При ИЗЛ, связанных с ССД, рекомендуемое лечение состоит в малых дозах пероральных стероидов (10 мг в сутки) и / или циклофосфамида (перорально или внутривенно) (С). Высоких доз ГКС (> 10 мг в сутки преднизолона) следует по возможности избегать из-за риска почечных осложнений (С).

Саркоидоз

До начала лечения саркоидоза следует принять во внимание множество факторов.

- У 55–90 % больных с I рентгенологической стадией заболевания, 40–70 % – со II стадией и 10–20 % – с III стадией развиваются спонтанные ремиссии [115, 182, 562–565].
- Большинство ремиссий возникают в первые 6 мес. заболевания.
- Течение саркоидоза переменное, поэтому трудно прогнозировать течение и исход.
- Существуют значительные расовые различия в тяжести болезни и вовлечении органов в процесс.
- Долговременное влияние лечения на течение саркоидоза неизвестно.

Лечение ГКС: обзор

ГКС как основное средство лечения саркоидоза применяются с 60-х гг. прошлого века для устранения клинических проявлений и достижения ремиссии

как в контролируемых [566, 567], так и в неконтролируемых исследованиях [568, 569]. Роль ГКС ясна, когда имеются критическое поражение органов, глаз (при этом отсутствует чувствительность к топической терапии), нервной системы и сердца, гиперкальциемия либо выраженное поражение других органов. Такие ситуации в данных рекомендациях не рассматриваются. Подобные процессы в легких обычно протекают менее тяжело, не прогрессируют и часто разрешаются спонтанно, поэтому оценить значение стероидов труднее. Опубликовано много сообщений о кратковременной эффективности стероидов, заключающейся в уменьшении клинических проявлений и воспаления. Вопросы, требующие ответа, — это средняя продолжительность сохранения терапевтического эффекта (в годах) и влияние терапии на течение заболевания в отдаленном периоде.

В систематическом обзоре *Paramothayan* и *Jones* [570] проанализированы 8 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых оценивались исходы заболевания при терапии пероральными или ингаляционными ГКС. В последующие годы не было опубликовано ни одного рандомизированного контролируемого исследования. В суммированных результатах в 4 из 5 рандомизированных контролируемых исследований с использованием пероральных ГКС [566, 571–573] у 407 больных через 6 и 24 мес. выявлено улучшение на рентгенограммах органов грудной клетки (отношение шансов по методу Пето — 2,54; 95%-ный доверительный интервал — 1,69–3,81; $p < 0,001$). Анализ подгрупп выявил, что улучшение наблюдалось у больных со II–III стадиями, но не с I рентгенологической стадией. Данные легочной функции не удалось суммировать, но в большинстве исследований не получено значительного ее улучшения на фоне лечения [573]. В 2 работах наблюдалось небольшое улучшение ФЖЕЛ и T_{LCO} через 3–7 мес. лечения [571, 572]. Данные по динамике симптомов, например кашля, отсутствовали. В 1 исследовании использовали общую шкалу, которая включала в себя легочную функцию, данные рентгенограммы грудной клетки, клинические симптомы. По этой шкале выявлено улучшение через 3 мес. терапии. О побочных эффектах не сообщалось ни в одной работе, но отмечено, что только небольшое число больных прервали исследование из-за нежелательных явлений. В целом у больных с II–III стадиями патологии рентгенологические изменения могут стать менее выраженными на срок до 2 лет при небольшом влиянии на легочную функцию.

Дозы, применявшиеся в исследованиях, варьировались между 15 и 40 мг преднизолона / преднизона [566, 567, 572, 578] и 4–32 мг метилпреднизолона [571], которые назначались в течение 3–24 мес.

Единое мнение о дозах и режимах лечения отсутствовало. Альтернирующий режим так же эффективен, как и каждодневный прием, но не превосходит его [574]. Значительно выражены побочные эффекты [575]. Для профилактики и лечения стероид-индуцированного остеопороза используются бифосфо-

наты [576]: в неслепом рандомизированном контролируемом исследовании алендронат предотвращал потерю костной ткани у 43 пациентов, лечившихся стероидами [577].

Влияние стероидной терапии на течение саркоидоза

Долговременное влияние лечения стероидами на течение саркоидоза неизвестно. В открытом исследовании BTS 58 больным со стабильным состоянием, не требовавшим лечения, на альтернативной основе через 6 мес. наблюдения назначалась длительная кортикостероидная терапия (30 мг в течение 1 мес. с последующим снижением на 5 мг каждый месяц до поддерживающей дозы 10 мг при достижении рентгенологического улучшения) — либо только при клинических симптомах и ухудшении легочной функции [118]. Через 5 лет получено значительное улучшение ЖЕЛ (на 9 %) у больных, получавших длительную стероидную терапию, со слабо выраженными побочными эффектами, из-за которых только 2 больных из 27 прервали лечение. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 198 пациентам при 1-м обращении назначали пероральный преднизолон на 3 мес., который затем заменяли ингаляционным будесонидом в течение 15 мес. Спустя 5 лет наблюдения у 26 % больных из группы преднизолона и 38 % пациентов из группы плацебо по-прежнему имелись изменения на рентгенограмме, и за период наблюдения в группе плацебо больше больных нуждались в стероидной терапии в связи с рецидивами (2 / 74 и 16 / 75 человек; $p < 0,05$). У пациентов со II–III стадиями (в отличие от I стадии), лечившихся стероидами, получено более выраженное улучшение ФЖЕЛ и T_{LCO} , чем в группе плацебо [578]. Это исследование подтверждает эффективность стероидов при II–III стадиях заболевания. Однако следует отметить, что за 5 лет у 24 из 39 больных в группе плацебо состояние спонтанно изменилось со II–III стадии до нулевой (22 человека) или I стадии (2 человека). Улучшение легочной функции было относительно невелико.

Также анализировали потенциально негативное влияние преднизолона на исход саркоидоза. В обсервационном одноцентровом исследовании 337 больных частота рецидивов составила 74 % у пациентов, достигших ремиссии при стероидной терапии, по сравнению с 8 % пациентов, имевших спонтанную клиническую ремиссию ($p < 0,01$) [579]. Многие больные были афро-американцами — популяцией, в которой, как известно, саркоидоз протекает более агрессивно и с более неблагоприятным прогнозом; некоторые из них первоначально лечились по поводу внелегочной локализации процесса. 50 % рецидивов развились в течение 2–4 мес. после прекращения стероидной терапии и 20 % — через 12 мес. и позже. В обсервационном исследовании больных с интраторакальным саркоидозом сравнивали летальность в контрольной и популяционной группах, которая составила 4,8 % и 0,5 % соответственно,

и количество пациентов с III стадией патологии равнялось 17 % и 11 % соответственно. В контрольной группе объем использованных стероидов был в 7 раз выше [67]. Очевидно, что результаты обоих исследований подвержены влиянию многих факторов, в частности, тяжести заболевания. Таким образом, остаются недоказанными негативное влияние стероидной терапии и ее связь с неблагоприятным прогнозом.

Ингаляционная стероидная терапия при саркоидозе

Ингаляционное лечение как терапия выбора

У специально отобранных больных в неконтролируемых [580, 581] и контролируемых [582–584] исследованиях ингаляционные стероиды оказывали положительное воздействие. 2 рандомизированных контролируемых исследования, в которых оценивали эффект монотерапии ингаляционными стероидами, были включены в систематический обзор [570]. Результаты их не удалось объединить. В одной работе у 47 больных не получено улучшения ЖЕЛ, объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и T_{LCO} через 6 мес. лечения будесонидом, хотя балльная оценка симптомов по комбинированной шкале (одышка, кашель, недомогание и утомляемость) улучшилась ($p < 0,03$) [582]. В другом исследовании у 19 больных, лечившихся в течение 8–10 нед., не выявлено улучшения ни по рентгенограмме легких, ни по показателям T_{LCO}, хотя последние, оцененные с точки зрения улучшения или ухудшения (+15 %), значительно улучшились в группе терапии ($p < 0,04$) [583]. Третье рандомизированное контролируемое исследование не было включено в обзор, поскольку данные из него не были доступны [585], но оно продемонстрировало отсутствие эффекта от высоких доз ингаляционных стероидов. Результаты неубедительны и не показывают улучшения, но позволяют предположить, что ингаляционные стероиды могут облегчить клинические проявления у отдельных больных.

Ингаляционное лечение в качестве поддерживающей терапии после отмены пероральных стероидов

В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях сообщается об использовании ингаляционных стероидов после лечения пероральными стероидами в рамках протокола либо до участия в исследовании [572, 586]. Эти работы вошли в систематический обзор [570]. Их результаты нельзя объединить, т. к. дозы стероидов существенно различались. *Du Bois et al.* наблюдали 77 больных саркоидозом в стабильном состоянии, которые получали ингаляционный флутиказона пропионат или плацебо в течение 6 мес. Из них 44 человека в начале исследования принимали пероральные стероиды. Авторы не выявили различий между группами по клиническим проявлениям, пиковой скорости выдоха, ОФВ₁, ФЖЕЛ, T_{LCO}, ОЕЛ и потребности в бронходилататорах [586]. *Pietinalho et al.* назначали 189 пациентам пероральные стероиды в течение 4 мес., после чего в течение 15 мес. — будесонид либо плацебо ингаля-

ционно. В группе активного лечения у больных со II стадией саркоидоза, в отличие от пациентов с I стадией, получено гораздо более выраженное улучшение на рентгенограмме грудной клетки через 3 и 6 мес. лечения, но эти различия исчезли через 18 мес. У больных I стадией как в группе активного лечения, так и в группе плацебо ни ФЖЕЛ, ни T_{LCO} не изменились за период исследования. У больных со II стадией T_{LCO} значительно увеличился, но только через 18 мес., и наиболее выраженными были изменения у пациентов с худшими исходными показателями легочной функции [572]. Еще в одном исследовании у 21 больного не выявлено существенного улучшения после применения ингаляционных стероидов [587]. В целом данные по использованию данной группы препаратов в качестве поддерживающей терапии при саркоидозе неубедительны.

Таким образом, долговременная эффективность стероидов при легочном саркоидозе не доказана. Учитывая значительную частоту спонтанных ремиссий и серьезные побочные эффекты этих лекарственных средств, лечение не показано:

- при бессимптомной I стадии заболевания;
- бессимптомной II стадии с легкими нарушениями легочной функции и стабильным состоянием больного (оцениваемыми 1 раз в 3–6 мес.);
- бессимптомной III стадии с легкими нарушениями легочной функции и стабильным состоянием пациента (оцениваемыми 1 раз в 3–6 мес.).

Лечение целесообразно назначать:

- при ухудшении легочной функции, оцениваемой каждые 3–6 мес.;
- усилении рентгенологических изменений;
- выраженных респираторных симптомах — кашле, одышке, боли в грудной клетке или кровохарканье.

Альтернатива стероидам

Существенные побочные эффекты длительной терапии стероидами либо их высоких доз хорошо известны, и у некоторых больных нежелательные явления делают лечение этими препаратами непереносимым. Более того, у небольшой части пациентов легочный процесс прогрессирует, несмотря на терапию стероидами, эффект начальной терапии стероидами отсутствует, либо имеются тяжелые внелегочные проявления (кожные поражения или саркоидоз центральной нервной системы). В таких ситуациях можно попробовать альтернативное лечение иммуносупрессорами с особым вниманием к препаратам, целенаправленно действующим на лежащее в основе заболевания воспаление. К таким лекарственным средствам относятся метатрексат, циклоспорин А, гидроксихлорохин, азатиоприн, хлорамбуцил, циклофосфамид, лефлуноמיד, пентоксифиллин, талидомид, инфликсимаб, этанерцепт. Большинство исследований небольшие, с высокой вероятностью систематических ошибок. В систематическом обзоре, обобщившем материал до апреля 2004 г., были найдены только 4 рандомизированных контролируемых исследования, в которых

использовались лекарственные препараты, альтернативные ГКС (метотрексат и циклоспорин А, в 2 исследованиях — клорохин); все они добавлялись к ГКС.

Для метотрексата — антагониста фолиевой кислоты — в группах из 14 больных [588], 50 больных [589] и 91 пациента [590] показан некоторый эффект добавления его к стероидам. Единственное рандомизированное контролируемое исследование насчитывает 24 больных и сравнивает метотрексат (у 16 больных) с плацебо (8 пациентов) в дополнение в пероральному преднизолону в течение 1 года [591]. Преднизолон в дозе 40 мг назначался во вводном периоде длительностью 4 нед., после чего дозы были различными в зависимости от ответа. Метотрексат назначался в дозе 10 мг в неделю, и больные, принимавшие этот препарат, в последующие 6 мес. получали значительно меньше преднизолона (медиана — 8,3 мг в сутки (0,83–21,7) по сравнению с 16 мг в сутки (11–22); $p < 0,001$). Однако только 15 больных продолжали участие в исследовании спустя 6 мес., и по анализу всей популяции, которую изначально предполагалось лечить (*intention-to-treat*), метотрексат не отличался от плацебо. Легочная функция, данные рентгенографии легких и клинические проявления были сходными в группах метотрексата и плацебо.

Циклоспорин А — Т-клеточный супрессор, согласно 2 ретроспективным исследованиям [592, 593], эффективен при нейросаркоидозе, но в других работах эти результаты не подтвердились [594, 595]. *Wyser* в течение 18 мес. проводил рандомизированное контролируемое исследование эффективности циклоспорина А как синергиста стероидов у 37 больных с легочным саркоидозом [594, 595]. Не было доказано влияние препарата на легочную функцию и одышку, но в лечебной группе было значительно больше побочных эффектов.

Хлорохин и гидрохлорохин — противомаларийные препараты, которые, как сообщалось, эффективны при кожных и почечных поражениях, нейросаркоидозе и гиперкальциемии [565, 596–599]. В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях оценивали эффект хлорохина в сравнении с плацебо у больных с легочным саркоидозом. В рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании участвовали 52 больных, не получавших стероидов. У каждого из них были либо инфильтраты в легких в течение 6 мес. и одышка, либо прогрессирующие инфильтраты в легких в течение 6 мес., либо инфильтраты в течение 1 года. Из них 24 пациента получали хлорохин (600 мг в сутки в течение 8 нед., 400 мг в течение 8 нед.) и 28 — плацебо [600]. Эффективность такого лечения не доказана, а в группе терапии побочные эффекты были значительно более выраженными, чем в группе плацебо. *Baltzan et al.* [601] провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование среди пациентов с саркоидозом, которые в течение вводного периода (6 мес.) получали хлорохин со снижением дозы и затем тот же препарат по

250 мг в сутки в течение 6–48 мес. (медиана наблюдения — 19,7 мес.). Хлорохин снижал скорость падения $ОФВ_1$ и T_{LCO} в течение 20 мес. Но эти результаты были нестабильны.

Азатиоприн — аналог пуринов — улучшал рентгенологическую картину и уменьшал одышку у больных саркоидозом [602]. Исследование азатиоприна в комбинации со стероидами показало его эффективность [603], но в другом ретроспективном обзоре эффект получен только у 2 из 10 пациентов [604]. Рандомизированные контролируемые исследования по азатиоприну при саркоидозе отсутствуют.

В одной публикации сообщается [605], что у 8 из 10 больных отмечалось вероятное улучшение при лечении хлорамбуцилом. В другой серии случаев показано, что 15 пациентов из 31, рефрактерных к стероидам, достигли значительного улучшения при добавлении к лечению хлорамбуцила, а у 13 улучшение было умеренным. При этом наблюдались серьезные побочные эффекты. Рандомизированные контролируемые исследования эффективности хлорамбуцила при саркоидозе отсутствуют.

Циклофосфамид — алкилирующий препарат — использовался при нейросаркоидозе и в некоторых сериях случаев приводил к улучшению и снижению доз стероидов [606].

Лефлуномид — цитотоксический препарат, применяемый в лечении РА. В ретроспективном анализе использования лефлуномида при хроническом саркоидозе у 32 больных, из которых 15 одновременно получали метотрексат [607], у большинства достигнуто улучшение. Однако рандомизированные контролируемые исследования по лечению саркоидоза лефлуномидом не проводились.

Эффективность пентоксифиллина — ксантина — изучалась у 23 пациентов с саркоидозом, которые принимали препарат в течение 6 мес. Было показано улучшение легочной функции и клинических проявлений [608]. Талидомид также облегчал состояние больных с кожным саркоидозом [609, 610].

Было продемонстрировано, что TNF играет определенную роль в воспалительном процессе, поэтому исследовались его различные ингибиторы. Этанерцепт является двойным белком рецептора $p75$ TNF, который связывает TNF. Исследование II фазы у больных прогрессирующим саркоидозом II и III стадий было прекращено после включения в исследование 17 пациентов в связи с неэффективностью лечения у 11 из них [611]. Инфликсимаб — это гибридные моноклональные антитела, блокирующие TNF. Сообщалось об эффективности этого препарата при отдельных случаях нейросаркоидоза [612–617]. В одной работе у 3 пациентов с резистентным к стероидам заболеванием уменьшились проявления *lupus pernio* и у 1 человека улучшилась легочная функция [618]. В другой статье констатируется, что состояние 5 больных рефрактерным саркоидозом, из которых у 2 человек было поражение легких, улучшилось на фоне лечения инфликсимабом [619]. В настоящее время исследования по блокаторам TNF при саркоидозе продолжаются (<http://www.clinicaltrials.gov/ct>).

В целом сегодня недостаточно высококачественных исследований, чтобы определить роль иммуносупрессивных препаратов в лечении саркоидоза. Некоторые данные свидетельствуют об эффективности метотрексата как синергиста стероидов, но поскольку у этих препаратов выражены побочные эффекты, они должны назначаться с осторожностью, в ситуациях, когда патология прогрессирует и отсутствуют альтернативные варианты лечения.

Трансплантация легких при саркоидозе

Терминальное поражение легких при саркоидозе с исходом в легочный фиброз и IV рентгенологическая стадия развиваются у небольшого числа больных. Общая летальность при саркоидозе составляет 1–5 % за счет поражения легких, сердца или центральной нервной системы. Трансплантация легких при саркоидозе составляет 2,8 % от всех пересадок этого органа в США [620]. Краткосрочные результаты показывают высокую степень отторжения трансплантата (выживаемость после трансплантации по поводу саркоидоза – 83 %, в то время как после трансплантации по другим причинам – 91 %) [620]. Рассчитанная по данным исследований с небольшим числом больных выживаемость составляет 62–72 % в течение 1 года и 46–56 % – в течение 4–5 лет [621–623]. Краткосрочная выживаемость зависит от расы (показатель ниже, если донор или реципиент – афро-американец) [620]. В исходах трансплантации описан облитерирующий бронхиолит с частотой, аналогичной его развитию при трансплантации по поводу других воспалительных заболеваний [622]. Отсутствует единое мнение о том, какая трансплантация (1 или 2 легких) должна проводиться при саркоидозе.

Саркоидоз является самым частым заболеванием, рецидивирующим в трансплантированном легком (в 35–62,5 % случаев) [622–624], однако эти рецидивы обычно бессимптомны и нередко разрешаются спонтанно.

Перед проведением хирургического вмешательства важно оценить степень вовлечения в процесс других органов, особенно сердца. Относительными противопоказаниями к трансплантации являются мицетомы [625, 626] и осложнение заболевания бронхоэктазами. Показателями риска летальности во время ожидания трансплантации являются ЛГ, принадлежность к негроидной расе и потребность в кислороде [126].

Рекомендации по ведению больных с саркоидозом

- В связи с высокой частотой спонтанных ремиссий при бессимптомной I стадии заболевания лечение не показано (B).
- В связи с высокой частотой ремиссий лечение не показано при бессимптомных стадиях II и III с легким нарушением легочной функции и стабильным течением заболевания (D).
- При прогрессировании патологии, которое проявляется рентгенологически, клинически, тре-

бующими лечения выраженными внелегочными поражениями, а также при исследовании легочной функции, терапией выбора являются пероральные ГКС (B).

- Преднизолон (или его эквивалент) назначается в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение 4 нед., затем доза снижается до поддерживающей, которая позволяет контролировать симптомы и прогрессирование заболевания, и применяется в течение 6–24 мес. (D).
- Для минимизации стероидного остеопороза назначаются бифосфонаты (D).
- Ингаляционные ГКС в качестве первоначальной либо поддерживающей терапии не оказывают существенного эффекта (B). Они могут использоваться для устранения симптомов (кашля) у некоторых больных (D).
- Другие иммуносупрессоры или противовоспалительные препараты используются при саркоидозе ограниченно, но могут назначаться пациентам, у которых ГКС не контролируют заболевание или вызывают непереносимые побочные эффекты. В настоящее время средством выбора в таком случае является метотрексат (C).
- В терминальной стадии саркоидоза следует рассмотреть возможность трансплантации легких (D).

ЛГ при ИЗЛ и ЗСТ

Существует множество авторитетных клинических рекомендаций по ведению больных с ЛГ [627, 628]. В Великобритании часто диагноз устанавливается и лечение проводится в сотрудничестве с одним из нескольких специализированных центров (<http://www.pha-uk.com/specialist.asp>). Рекомендации в данном документе концентрируются на ЛГ, связанной с ИЗЛ и ЗСТ и должны применяться с учетом консультаций региональными центрами по ЛГ.

Определение и классификация

ЛГ определяется как среднее давление в легочной артерии (ДЛА) в покое > 25 мм рт. ст. при нормальном давлении в левом предсердии. ЛГ может быть следствием хронических сердечных и легочных заболеваний, вызывающих системную и / или регионарную гипоксию, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) или нарушения легочной микроциркуляции (ЛГ в последнем случае называется легочной артериальной гипертензией – ЛАГ). В недавно принятой международной системе классификации РН, связанная с ЗСТ (включая ССД), рассматривается как подгруппа ЛАГ. ЛГ на фоне ИЗЛ попадает в категорию "других" причин ЛГ, связанных с гипоксией [628]. Данная классификация напоминает, что патофизиология идиопатической ЛАГ отличается от других случаев ЛГ, и это необходимо учитывать при интерпретации результатов клинических исследований, в которых участвуют гетерогенные популяции больных с ЛАГ и ЛГ. Однако такая классификация пред-

полагает сложный генез ЛГ, связанной с другими заболеваниями, такими как ИЛФ или саркоидоз, при которых гипоксия, микротромбоэмболия и васкулопатия могут играть равную роль в повышении ДЛА.

Диагноз ЛГ при ИЗЛ

Клинические проявления и объективные симптомы ЛГ обычно возникают на поздних стадиях ИЗЛ и часто маскируются признаками основного заболевания.

"Золотым стандартом" в оценке ДЛА и, следовательно, диагностике ЛГ является катетеризация правых отделов сердца. Эта инвазивная методика несет небольшой, но постоянный риск для пациента, поэтому необходим простой и надежный неинвазивный метод диагностики ЛГ.

Исследование легочной функции

Снижение T_{LCO} имеет ограниченное значение для диагностики ЛГ у больных с ИЗЛ. При ИЛФ распространенность ЛГ значительно выше у больных с $T_{LCO} < 40\%$ долж. и сатурацией кислорода в покое $< 88\%$ [629]. У больных ССД без признаков сопутствующей легочной патологии $T_{LCO} < 50\%$ долж. или прогрессирующее снижение T_{LCO} в динамике прогнозируют ЛАГ [630, 631]. Роль субмаксимального нагрузочного тестирования для выявления ЛГ при ИЗЛ не изучалась.

Трансторакальная доплер-эхокардиография

Трансторакальная доплер-эхокардиография (доплер-ЭхоКГ) широко распространена для расчета систолического давления в правом желудочке (СДПЖ), которое при отсутствии обструкции выносящего тракта легочного ствола эквивалентно систолическому ДЛА. СДПЖ можно рассчитать только при наличии систолического потока трикуспидальной регургитации. Даже опытные специалисты могут определить трикуспидальную регургитацию только в 70–80 % случаев. В одном исследовании у 347 больных с поздними стадиями легочных заболеваний, в т. ч. ИЗЛ, ДЛА было измерено с помощью доплер-эхокардиографии (доплер-ЭхоКГ) всего у 44 % пациентов [632]. Отсутствие трикуспидальной регургитации, достаточной для измерения, не исключает наличия выраженной ЛГ [633]. Допплер-ЭхоКГ достоверно коррелирует с систолическим ДЛА, измеренным при катетеризации правого желудочка, и имеет высокую чувствительность в диагностике ЛГ ($> 85\%$) [632, 634]. Однако нередко наблюдается существенное расхождение результатов измерения систолического ДЛА при доплер-ЭхоКГ и катетеризации правого желудочка (> 10 мм рт. ст.) [632]. Специфичность и положительное прогностическое значение доплер-ЭхоКГ можно повысить, если принять более высокое пороговое значение ДЛА. У пациентов с ССД, в т. ч. с легочным фиброзом, специфичность и положительное прогностическое значение ЛГ, корректно измеренной посредством доплер-ЭхоКГ, составили 97 % и 98 % соответственно (пороговое систолическое ДЛА ≤ 45 мм рт. ст.) [635]. Одна-

ко в другом крупном исследовании на поздних стадиях ИЗЛ положительное прогностическое значение того же порога равнялось всего 60 % [632].

Таким образом, доплер-ЭхоКГ является неинвазивным, эффективным, экономичным и широко доступным методом скрининга при ЛГ. Идеальное пороговое значение ДЛА, определяемое при доплер-ЭхоКГ, при повышении которого должна проводиться катетеризация правого желудочка, пока не установлено, и если имеются клинические подозрения на ЛГ, всегда следует стремиться к катетеризации правого желудочка.

Мозговой натрий-уретический пептид (*brain natriuretic peptide* – BNP)

BNP в основном секретируется в желудочках сердца при стрессе [636] и повышается у пациентов с хроническими легочными заболеваниями и ЛГ [637, 638]. В проспективном исследовании с участием 176 человек с заболеваниями легких, из которых $1/2$ страдали ИЗЛ, повышение уровня BNP в плазме имело чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностическое значение 0,85; 0,88; 0,73 и 0,92 соответственно, при наличии ЛГ, подтвержденной при катетеризации правого желудочка [639]. Измерение BNP в повседневной практике пока не имеет широкого распространения, и необходимы дальнейшие исследования этого многообещающего теста.

ЛГ при ИЛФ

Эпидемиология

В продольном исследовании 70 больных с ИЛФ, которых не отбирали специально и которым была проведена катетеризация правого желудочка при 1-м обследовании, сообщалось, что ЛГ (среднее ДЛА > 25 мм рт. ст.) присутствовала у 8,1 % пациентов [640]. В ретроспективных исследованиях сообщается о более высокой распространенности ЛГ. В исследовании 136 специально отобранных больных с ИЛФ, которым выполнялась доплер-ЭхоКГ, повышение систолического ДЛА (> 35 мм рт. ст.) наблюдалось у 84 % [641]. В исследовании с участием 118 больных с ИЛФ не старше 65 лет, ожидавших трансплантации легких, у 41 % при катетеризации сердца была обнаружена ЛГ в покое [629]. Возможно, распространенность ЛГ у пациентов с поздними стадиями ИЛФ выше, чем при более легком течении заболевания.

Влияние ЛГ на прогноз ИЛФ

Больные с ИЛФ и расширением тени легочной артерии на прямой рентгенограмме грудной клетки имеют более неблагоприятный прогноз, чем пациенты с нормальными размерами легочной артерии [112]. В нескольких недавних ретроспективных исследованиях получены дополнительные доказательства того, что ЛГ может быть индикатором неблагоприятного прогноза при ИЛФ. В исследовании 88 больных с ИЛФ, у которых систолическое ДЛА при первом обследовании оценивалось по доплер-ЭхоКГ,

летальность пациентов с систолическим ДЛА > 50 мм рт. ст. в течение 1 и 3 лет составила 56 % и 68 % соответственно, по сравнению с 0 % и 36 % у больных с систолическим ДЛА \geq 35 мм рт. ст. [642]. Летальность в течение года среди 48 больных со средним ДЛА \geq 25 мм рт. ст. составила 28 %, по сравнению с 5,5 % среди 70 пациентов с нормальным ДЛА [629, 643]. ЛГ может быть причиной ранней летальности после трансплантации легких [644].

Таким образом, вероятно, что ЛГ, особенно тяжелая (среднее ДЛА > 40 мм рт. ст. или систолическое ДЛА > 50 мм рт. ст.), ассоциируется с высокой ранней летальностью при ИЛФ. Объясняется это тем, что измерение ДЛА оценивает аспект болезни, который не выявляется при оценке легочной функции, однако требуются дальнейшие исследования для установления истинной распространенности и прогностического значения ЛГ при ИЛФ.

ЛГ при саркоидозе

Эпидемиология

ЛГ редко осложняет течение саркоидоза. Обзор регистра Объединенной сети по распределению донорских органов (INOS) показал, что 75 % из 363 больных с саркоидозом, ожидающих трансплантации легких, имеют ЛГ (среднее ДЛА > 25 мм рт. ст.), а $\frac{1}{3}$ из них — тяжелую ЛГ (среднее ДЛА \geq 40 мм рт. ст.) [645]. В проспективном обсервационном исследовании с участием больных с 0–IV стадиями саркоидоза, не отобранных специально, посредством доплер-ЭхоКГ была выявлена ЛГ в покое (систолическое ДЛА \geq 40 мм рт. ст.) у 5,7 % пациентов [646]; эта цифра совпадает с данными предшествующих исследований катетеризации правых отделов сердца [647]. ЛГ более вероятно развивается на III и IV стадиях саркоидоза, но описаны случаи ЛГ при 0 и I стадиях [646, 648] и даже при поражениях сердца, гранулематозной инфильтрации легочных сосудов, в т. ч. капилляров и вен (что приводит к развитию окклюзионной венопатии) либо при повышенной чувствительности к вазоактивным препаратам и компрессии легочной артерии увеличенными лимфоузлами средостения [649].

Влияние ЛГ на прогноз при саркоидозе

Отсутствуют убедительные данные о влиянии ЛГ на течение саркоидоза, но описания отдельных случаев показывают, что такой саркоидоз может быть резистентен к стероидной терапии, и ЛГ будет повышать риск смерти у больных, ожидающих трансплантации легких [126, 621].

ЛГ при ССД

Эпидемиология

В большинстве исследований указывается, что 10–20 % больных с ССД имеют ЛГ, и это часто встречается при отсутствии значимого ИЗЛ (изолированная ЛАГ) [650–653]. В крупном проспективном исследовании, целью которого был скрининг паци-

ентов с ССД без значительного поражения легких для выявления ЛАГ, только 6 % из 570 больных имели ЛАГ по данным доплер-ЭхоКГ, и только у $\frac{1}{2}$ диагноз был подтвержден при катетеризации правых отделов сердца [654]. В большинстве работ (но не во всех) сообщается, что ЛАГ развивается гораздо чаще при ограниченной кожной форме ССД (ассоциированной с антицентромерными антителами), чем при диффузных формах заболевания [631, 651, 655, 656].

Влияние ЛГ на прогноз при ССД

Легочные осложнения, особенно ЛАГ, являются частой причиной смерти при ССД. Медиана выживаемости нелеченной ЛАГ на фоне ССД составила всего 12 мес. — меньше, чем при идиопатической ЛАГ [657, 658].

ЛГ, связанная с другими ЗСТ

Истинная распространенность ЛГ при большинстве ЗСТ неизвестна. Имеющиеся данные в основном носят ретроспективный характер, и методы, применявшиеся для измерения ДЛА и диагностики ЛГ, существенно различаются. Однако ЛГ является хорошо известным осложнением системной волчанки (у 6–14 % больных) [659, 660]. В крупном исследовании больных ЗСТ 8 % из 83 пациентов имели ЛГ, по данным доплер-ЭхоКГ [661]. О сочетании ЛГ с синдромом Сьегрена, ПМ / ДМ и РА сообщается редко.

Лечение ЛГ при ИЗЛ и ЗСТ

Важно понимать, что как доказательная база, так и целесообразность лечения ЛАГ различаются при ЛАГ на фоне ССД и ЛГ на фоне ИЗЛ. В большинстве клинических исследований по лечению ЛГ участвовали больные преимущественно с идиопатической ЛАГ. Пациенты с ЛГ на фоне ССД были представлены в меньшей степени, а больных с ЛГ, связанной с ИЗЛ, было совсем немного. Более того, в этих исследованиях оценивались краткосрочные результаты, в основном улучшение переносимости физических нагрузок через 3–4 мес. Не доказано, что этот показатель является надежным индикатором летальности при ЛГ. Отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, в которых специально оценивалось бы влияние на летальность лечения ЛГ при ИЗЛ или ЗСТ, в т. ч. ЛАГ на фоне ССД.

Основными вариантами лечения ЛГ являются традиционная терапия кислородом и антикоагулянтами и специфическая терапия антагонистами кальция, простаноидами, антагонистами эндотелина и ингибиторами фосфодиэстеразы-5.

Традиционная терапия

Кислородотерапия

Отсутствуют доказательства того, что кислород эффективен в лечении ИЛФ или других ИЗЛ. Стоит назначать его при хронической гипоксемии (напряжение кислорода в артериальной крови < 8,0 кПа) либо легочном сердце, при этом дозу титруют до до-

стижения сатурации > 90 % при дыхании через кислородный концентратор. В отличие от ХОБЛ, не доказано, что длительная кислородотерапия (> 15 ч в сутки) улучшает выживаемость больных с ИЗЛ и хронической гипоксией. Необходимы контролируемые исследования кислородотерапии при ИЗЛ.

Антикоагулянты

Проспективные когортные исследования показали, что длительная терапия варфарином улучшает выживаемость при идиопатической ЛАГ и ЛГ, вызванной хронической тромбоэмболической болезнью [662–664]. Но данных, которые демонстрировали бы соотношение риска и пользы терапии варфарином при ЛГ на фоне ИЗЛ, нет. Рандомизированное контролируемое исследование лечения варфарином ИЛФ показало улучшение выживаемости в группе антикоагулянтной терапии, однако нет информации, что это связано именно с лечением ЛГ [42].

Таким образом, варфарин должен назначаться при ИЛФ или других ИЗЛ на основании четкого клинического, рентгенологического или гистологического подтверждения тромбоэмболии. Требуется дальнейшее изучение эффективности антикоагулянтной терапии при ИЛФ. Экстраполяция данных обсервационных исследований по идиопатической ЛАГ (при отсутствии прямых доказательств) дает основания полагать, что терапия варфарином может использоваться у больных с ЗСТ и изолированной ЛАГ.

Специфическая терапия

Специфическая терапия ЛГ должна проводиться при тесном сотрудничестве с региональными специализированными центрами по ЛГ. Блокаторы кальциевых каналов, простаноиды, антагонисты эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 разрешены к применению у больных с поздними стадиями (III или IV класс, по классификациям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) или ВОЗ) ЛАГ, в т. ч. ЛАГ, связанной с ССД.

Блокаторы кальциевых каналов улучшают выживаемость у больных с идиопатической ЛАГ с выраженной положительной реакцией в остром тесте на вазореактивность [663, 665–667]. Доказательная база для использования блокаторов кальциевых каналов при ЛАГ на фоне ССД менее мощная, поскольку такие больные реже участвуют в крупных клинических исследованиях. Отсутствуют доказательства того, что блокаторы кальциевых каналов снижают летальность у пациентов с ЛГ, связанной с ИЗЛ.

Доказательства использования простаноидов, антагонистов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 суммированы в последних клинических рекомендациях [628], анализе базы данных *Cochrane* [668] и метаанализе [669]. Все 3 класса препаратов в одинаковой степени улучшают переносимость физических нагрузок у больных с идиопатической ЛАГ III и IV функциональных классов, по NYHA или ВОЗ, но их влияние на выживаемость неизвестно. Среди больных, включенных в крупные клинические исследования по ЛАГ, ~30 % имели ЗСТ (в основном

ССД), а у большинства пациентов была идиопатическая ЛАГ [670–678]. Выживаемость в течение 1 года и 3 лет при ЛАГ на фоне ССД была хуже, чем при идиопатической ЛАГ, независимо от лечения [674], что подчеркивает различия в патофизиологических механизмах этих 2 состояний. Проведение плацебо-контролируемого рандомизированного исследования специфической вазодилатационной терапии у больных с III и IV функциональными классами ЛАГ, связанной с ССД, предостановляется спорным из этических соображений. Пациентам с III и IV функциональными классами ЛАГ, связанной с ЗСТ, должны проводиться обследование и подбор лечения в специализированном региональном центре. Больные с менее тяжелой ЛАГ на фоне ЗСТ должны направляться для участия в контролируемых клинических исследованиях.

Больные с ЛГ на фоне ИЗЛ составляют очень небольшую долю пациентов, участвующих в рандомизированных контролируемых исследованиях по лечению, поэтому отсутствуют данные об использовании специфической терапии в этой группе. В нескольких высококачественных, но небольших работах показано, что лечение простаноидами (ингаляционный илопрост) или ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (силденафил) уменьшают легочное сосудистое сопротивление у большинства больных с ЛАГ, связанной с ИЗЛ [675, 676]. Однако вазодилатация легочных артерий может оказывать негативное воздействие, усугубляя вентиляционно-перфузионный дисбаланс [677] либо усиливая шунтирование [675] и, таким образом, утяжеляя гипоксемию при ИЗЛ. Требуются рандомизированные контролируемые исследования по специфической терапии ЛГ при ИЗЛ. Вероятность такого лечения у больных с ИЗЛ и ЛГ должна рассматриваться с учетом результатов высококачественных клинических исследований и после обследования в специализированном региональном центре по ЛГ, если доказано, что ЛГ вносит вклад в клиническую симптоматику, или не соответствует выраженности ИЗЛ, или имеет очень тяжелую степень (систолическое ДЛА > 50 мм рт. ст.).

Рекомендации по ЛГ при ИЗЛ и ЗСТ ЛГ при ИЗЛ

- ЛГ следует подозревать у больных с ИЗЛ, у которых имеются одышка или нарушение легочной функции (снижение T_{LCO} или десатурация при физической нагрузке), несоответствующие выраженности поражения легких (D).
- Трансторакальная эхокардиография является адекватным методом скрининга и выявления ЛГ у больных с ИЗЛ (B).
- При ИЗЛ, хронической гипоксии (< 8 кПа) и легочном сердце следует назначать длительную кислородотерапию (D).
- Больные с ИЗЛ и ЛГ, утяжеляющей симптоматику и не соответствующей выраженности ИЗЛ, либо с тяжелой ЛГ (систолическое ДЛА > 50 мм рт. ст.) должны направляться в региональный специализированный центр для обследования

и вовлечения в высококачественные клинические исследования (D).

Артериальная ЛГ, связанная с ЗСТ

- У больных с ССД следует ежегодно исследовать легочную функцию; при прогрессирующем снижении T_{LCO} или $T_{LCO} < 50\%$ долж. следует выполнять трансторакальную Эхо-КГ (С).
- Пациентам с артериальной ЛГ, связанной с ЗСТ, должна назначаться длительная терапия варфарином (D).

ИЗЛ, осложненные острой дыхательной недостаточностью

Развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН) и направление больного в ОИТ является сложной клинической ситуацией у больных с ИЗЛ. ИЗЛ может осложниться ОДН в 2 случаях: 1) быстро прогрессирующее ухудшение состояния у пациента с установленным диагнозом ИЗЛ; 2) ОДН как дебют патологии с быстрым прогрессированием.

Ухудшение состояния больного с установленным диагнозом ИЗЛ и пограничной ДН либо потребностью в вентилизации

Наиболее частым вариантом является ухудшение состояния пациента, уже получающего лечение по поводу ИЗЛ, у которого появляются новые инфильтраты в легочной ткани. Дифференциальный диагноз при этом всегда включает в себя ухудшение основного заболевания либо инфекцию, в т. ч. оппортунистическую, а также: 1) лекарственно-индуцированное поражение легких; 2) сердечную декомпенсацию, особенно при полисистемных аутоиммунных поражениях с легочным васкулитом или другой патологией сердца; 3) ТЭЛА, хотя она редко сопровождается появлением новых легочных инфильтратов.

Первое проявление острого диффузного ИЗЛ с ДН

Наиболее частые проявления такого варианта – ухудшение в течение нескольких недель состояния человека, который до того момента был практически здоровым. Основным клиническим проявлением при этом будет нарастающая ДН на фоне диффузной инфильтрации легких на рентгенограмме органов грудной клетки. ИЗЛ с таким началом может отражать: 1) прогрессирование ИЗЛ, существовавшего ранее в скрытой форме и потому недиагностированного; 2) дебют острого ИЗЛ.

Прогрессирование ранее существовавшего латентного ИЗЛ

Описанная клиническая картина может означать обострение ИЛФ либо присоединение инфекции, "проявившей" латентное фоновое ИЗЛ и вызвавшее обострение последнего со снижением легочного резерва. Высокоинформативным методом диагностики в подобной ситуации является ретроспективный

анализ прежде выполненных рентгенограмм грудной клетки.

Дебют острого ИЗЛ

К ИЗЛ, которые нередко имеют быстро прогрессирующее начало, относятся острая интерстициальная пневмония, фульминантная ОП, подострое диффузное альвеолярное повреждение при латентном ЗСТ, васкулит и реже агрессивное течение ГП. Иногда после выполнения КТВР дифференциальный диагноз неожиданно расширяется. Тем не менее в него всегда должны включаться заболевания другой природы: инфекции, отек легких, синдром альвеолярной геморагии и лекарственно-индуцированные поражения легких. Клинические проявления и картина КТВР могут сместить диагностическую концепцию в сторону первичного ИЗЛ. При обнаружении при КТВР признаков инфекции или альвеолярной геморагии следует использовать Эхо-КГ и БАЛ для исключения других заболеваний.

Исследования при ИЗЛ с ОДН

Иногда уже при 1-м обращении пациенты с ИЗЛ и ОДН нуждаются в проведении механической, или искусственной, вентилиции легких (ИВЛ), но чаще до этого момента имеется некоторый интервал времени, в течение которого можно провести необходимые исследования.

Простым методом диагностики сердечной декомпенсации или поражения сердечных клапанов является срочная доплер-Эхо-КГ, хотя выявление глобальной дисфункции желудочков, диастолической недостаточности и стресс-индуцированной митральной регургитации во многом зависит от исследователя и иногда бывает неинформативным. Таким образом, на основании клинических проявлений нередко требуется катетеризация правых отделов сердца даже при "спокойных" результатах Эхо-КГ.

При наличии инфильтратов на рентгенограмме легких маловероятен диагноз ТЭЛА. Если же ухудшение состояния не сопровождается появлением новых инфильтратов в легких у больного с установленным диагнозом ИЗЛ и есть подозрения на ТЭЛА, информативным методом является компьютерно-томографическая ангиопульмонография (КТА). При помощи КТА можно эффективно исключить ТЭЛА и получить изображения легочной ткани с высоким разрешением, на которых могут обнаружиться инфильтраты, не видимые при рентгенографии легких.

У большинства больных с установленным диагнозом ИЗЛ, находящихся в ОИТ, основным дифференциальным диагнозом становится инфекция, в т. ч. оппортунистическая, как осложнение иммуносупрессивной терапии по поводу ИЗЛ. Точный диагноз необходим для правильного выбора лечения. Однако существует множество факторов, из-за которых инфекцию редко удается исключить неинвазивными способами – как при прогрессировании заболевания у ранее стабильного пациента, так и при 1-м проявлении ИЗЛ.

1. Аутоиммунные заболевания, инфекции и прогрессирование ИЗЛ нередко имеют одинаковые клинические проявления (лихорадка, кашель, усиление одышки, увеличение затемнений на рентгенограмме легких).
2. При аутоиммунных заболеваниях отсутствуют серологические маркеры, которые тесно коррелировали бы с активностью ЗСТ при ИЗЛ.
3. Неспецифические лабораторные показатели инфекции (лейкоцитоз, СОЭ, СРБ) малочувствительны и малоспецифичны для того, чтобы отражать активность системного заболевания.
4. Известно, что рентгенограмма органов грудной клетки не помогает дифференцировать инфекцию и прогрессирование ИЗЛ у больных в критическом состоянии.
5. Иногда КТВР информативна для диагностики прогрессирования фиброзирующих ИЗЛ в поздних стадиях [678], что устраняет необходимость в инвазивных исследованиях. КТВР также позволяет определить оптимальный участок легкого для бронхоскопической или хирургической биопсии. Однако она не всегда помогает диагностировать оппортунистическую инфекцию у больных с ИЗЛ, находящихся на ИВЛ. Синдром "матового стекла" неспецифичен и присутствует одинаково часто как при оппортунистических инфекциях, так и при быстро прогрессирующем ИЗЛ.

По этим причинам инвазивные исследования обычно необходимы для эффективного исключения инфекции и в отдельных случаях для постановки диагноза.

БАЛ и ТББЛ в ОИТ

Необходимость выполнения БАЛ и ТББЛ всегда оценивается индивидуально. При появлении новых легочных инфильтратов у больного, получающего иммуносупрессивную терапию, роль БАЛ в диагностике оппортунистических инфекций крайне велика [679]. Выявление вероятной инфекционной этиологии зависит от наличия нейтропении [680], природы основного заболевания и иммуносупрессивной терапии [681, 682], предшествующей антибактериальной терапии [688] и сроков выполнения БАЛ от момента госпитализации и начала ИВЛ [684]. Чаще преобладают бактериальные возбудители, но также следует исключать микобактериальную, грибковую и вирусную инфекцию. Клиницисты должны обратить внимание на микробиологическую информацию до проведения БАЛ, если предполагается применение новых диагностических процедур.

БАЛ обычно безопасен для иммунокомпрометированных больных, в т. ч. пациентов с нарушением кроветворения [680] и критически тяжелых, находящихся на ИВЛ [685, 686]. Однако у больных с серьезными респираторными нарушениями, но без ИВЛ необходимо учитывать возможное ухудшение механики дыхания и газообмена [687, 688]. У пациентов с высоким риском БАЛ должен выполняться в ОИТ.

Дополнительная информативность ТББЛ у больных, которым выполнен БАЛ, спорная. У пациентов

с тяжелой иммуносупрессией и с легочными инфильтратами (включая больных с ВИЧ-инфекцией, злокачественной патологией крови и посттрансплантационной иммуносупрессивной терапией) ТББЛ, очевидно, более информативна, чем БАЛ, и серьезные осложнения возникают редко [689]. Неясно, имеет ли ТББЛ те же диагностические преимущества перед БАЛ у больных с обострением уже диагностированного ИЗЛ. Однако риск развития пневмоторакса после ТББЛ у пациентов, получающих ИВЛ, не всегда высокий. В исследовании с участием 71 больного частота пневмотораксов составила 10,4 % (по сравнению с ожидаемой частотой 5 %), но без серьезных осложнений [690]. Однако у пациентов, получающих ИВЛ, особенно в режиме с положительным конечно-эксспираторным давлением, пневмоторакс может привести к катастрофическим ухудшениям газообмена. Таким образом, ТББЛ у отдельных больных с диффузным легочным заболеванием, находящихся на ИВЛ, позволяет выяснить природу новых инфильтратов – как гистологическую, так и микробиологическую – и избежать хирургической биопсии.

Хирургическая биопсия в ОИТ

Хирургическая биопсия иногда необходима некоторым критически тяжелым больным, получающим ИВЛ, с установленным диагнозом ИЗЛ, несмотря на высокий риск и меньшую пользу. Она показана, когда другие исследования не дают достаточной диагностической информации. Польза от хирургической биопсии у пациентов с ИВЛ составляет 46–100 % [691–694]. Однако не всегда легко количественно оценить вклад дополнительной информации в ведение таких больных. В 1 исследовании информация, полученная при хирургической биопсии легких, привела к продолжению проводимого лечения в 33 % случаев, усилению иммуносупрессивной терапии – в 26 %, началу иммуносупрессивной терапии – в 22 % и изменениям антибактериальной терапии – в 19 % [692]. Даже при высокой вероятности отдаленного неблагоприятного исхода хирургическая биопсия легкого может дать полезную информацию. Выявление необратимых легочных процессов может уменьшить избыточный объем поддерживающей терапии [691, 693] или инициировать обсуждение с членами семьи больного вопроса о прекращении лечения [695, 696]. Преимущества хирургической биопсии легкого могут приближаться к риску от ее выполнения. У вентилируемых больных хирургическая биопсия может быть причиной 10 % случаев краткосрочной летальности и 20 % послеоперационных осложнений, которые в отдаленном периоде могут тоже влиять на выживаемость [691–694]. Повышенную летальность после хирургической биопсии среди вентилируемых больных с легочными инфильтратами связывают с их иммунодефицитным состоянием в момент развития ДН или иммуносупрессивной терапией, проводимой в период хирургической биопсии, с тяжелой гипоксией, мультиорганной недостаточностью и пожилым возрастом [691, 693, 694].

Показания к хирургической биопсии расширяются, если диагноз ИЗЛ не установлен. Когда необходимость хирургической биопсии становится очевидной, а диагностическая информация после проведения БАЛ или ТББЛ отсутствует, полуинвазивные исследования могут повысить риск и необоснованно отсрочить постановку диагноза и начала эффективного лечения. Иногда требуется немедленная хирургическая биопсия. Промежуток времени, когда возможно выполнение важнейших диагностических исследований до начала ИВЛ, может быть очень коротким, особенно у больных с высоким риском госпитализации в ОИТ для проведения БАЛ или хирургической биопсии. Иногда ИВЛ начинают заранее для получения возможности выполнения необходимых диагностических мероприятий.

Особые варианты ИЗЛ, которые могут проявляться ОДН

После исключения инфекции и других причин ОДН настолько, насколько возможно, следует рассмотреть 3 формы ИЗЛ, на долю которых приходится большинство случаев ОДН: острая интерстициальная пневмония, обострение ИЛФ и fulминантное течение КОП.

Острая интерстициальная пневмония

Острая интерстициальная пневмония впервые описана *Hamman* и *Rich* [697] и характеризуется гистологической картиной диффузного альвеолярного повреждения, которое также наблюдается при ОРДС [698]. Заболевание может начинаться в разном возрасте, но чаще у людей 50–60 лет, независимо от половой принадлежности [699–703]. Этиология заболевания неизвестна. Возможно, повреждение легких развивается на фоне латентной инфекции или в некоторых случаях других токсических воздействий, но аналогичные гистологические изменения выявляют у некоторых больных с аутоиммунными заболеваниями [703] и обострением ИЛФ [704]. Это позволяет предположить, что острая интерстициальная пневмония может быть атипичным fulминантным проявлением ИИП, которая чаще протекает как хроническое фиброзирующее заболевание.

Острая интерстициальная пневмония обычно проявляется одышкой, быстро прогрессирующей в течение нескольких дней или недель, которая часто сопровождается вирусной продромой. В БАЛ нередко встречается эозинофилия [705]. При КТВР почти всегда выявляются синдром "матового стекла", деформация и тракционные бронхоэктазы, консолидация легочной ткани, утолщение междольковых перегородок и очаговые затемнения [699, 701, 702, 706–708]. "Сотовая" дегенерация легких развивается редко, ее наличие свидетельствует скорее об обострении ИЛФ (см. ниже), а не об острой интерстициальной пневмонии. Рост летальности наблюдается при большей распространенности "матового стекла" или консолидации, особенно если выражены тракционные бронхоэктазы [699].

Несмотря на то, что диагноз острой интерстициальной пневмонии требует типичных клинических проявлений и изменений при КТВР, в нем нельзя быть полностью уверенным без гистологической картины диффузного альвеолярного повреждения, учитывая клинические и компьютерно-томографические "перекресты" с fulминантной ОП. Выживаемость при острой интерстициальной пневмонии составляет < 20 % (от 10 до 50 %, по опубликованным данным) [699, 701, 702, 706, 707].

Обострение ИЛФ

Известно, что у некоторых больных ИЛФ протекает атипично: острые ухудшения состояния чередуются с периодами относительной стабильности [709, 710]. Эти эпизоды, этиология которых неизвестна, лучше всего описываются термином "обострение". Их определение существенно различается в разных публикациях [704, 711, 712], но большей частью включает в себя следующие признаки: 1) диагноз ИЛФ, установленный ранее или в период данного ухудшения; 2) беспричинное усиление либо появление одышки в течение 30 дней; 3) при КТВР появляются билатеральные участки "матового стекла" и / или консолидации, накладывающиеся на фон ретикулярных изменений или сотовой дегенерации, как при ОИП; 4) отсутствуют признаки легочной инфекции при исследовании БАЛ или эндотрахеального аспирата; 5) отсутствуют другие причины для ухудшения, в т. ч. левожелудочковая недостаточность и ТЭЛА. Критерии нарушений газообмена, часто встречаемые при более ранних описаниях подобных случаев, были исключены из последнего согласительного документа [713]. Обострение является крайне редким событием при идиопатической фиброзирующей НСИП [714].

Риск обострений не зависит от тяжести течения ИЛФ, определяемой по легочной функции [715]. Фактором риска может быть хирургическая биопсия легкого [254, 716, 717]. Обычно обострение сопровождается гипоксией и клинической картиной дыхательной недостаточности. Часто требуется быстро принять решение о начале вентиляции легких. Однако ИВЛ редко бывает эффективной из-за неблагоприятных исходов ИЛФ.

При обострении ИЛФ лабораторные данные не имеют диагностического значения, типичная нейтрофилия БАЛ [710, 712] может наблюдаться и при острой интерстициальной пневмонии. На рентгенограмме легких и при КТВР обычно выявляют диффузные затемнения по типу "матового стекла" [704] с консолидацией или без нее, на фоне типичных для ИЛФ изменений (преимущественно базальные субплевральные ретикулярные изменения либо сотовая дегенерация) [710–712]. Летальность выше при диффузных, чем при локальных, затемнениях по типу "матового стекла", которые обычно сопровождаются тяжелой гипоксией [711]. При хирургической биопсии, как правило, выявляется диффузное альвеолярное повреждение в сочетании с картиной ОИП [704, 710–712, 718–720], хотя иногда можно увидеть признаки ОП без диффузного альвеолярного поврежде-

ния [720]. У большинства больных диагноз устанавливается достаточно легко по наличию небольшой давности ухудшения и распространенных изменений по типу "матового стекла" при КТВР, хотя похожая клинико-рентгенологическая картина может сопровождать сердечную недостаточность, оппортунистические инфекции и лекарственно-индуцированные поражения легких при фоновом ИЛФ.

При большой распространенности синдрома "матового стекла" при КТВР и тяжелой гипоксемии выживаемость редко превышает 10 %, несмотря на лечение. Однако у больных с более легкими формами описаны разные исходы, что, вероятно, отражает различия в диагностических критериях.

Фулминантная КОП

Редко встречается КОП с крайне тяжелым началом, прогрессирующая до летального исхода без явных признаков легочного фиброза. Патофизиология фулминантной КОП впервые описана у 5 больных с дыхательной недостаточностью, развившейся на фоне быстрого прогрессирования одышки в течение предшествующих 2 нед. [415]. Из них 3 человека нуждались в ИВЛ, 2 – умерли, у оставшихся 3 пациентов получен хороший ответ на терапию высокими дозами ГКС. При гистологическом обследовании выявлены только признаки ОП. После этого были опубликованы сообщения об отдельных случаях фулминантной КОП с различными, но чаще благоприятными исходами, в отличие от острой интерстициальной пневмонии. Однако, начинаясь с клинической картины ОРДС [721], фулминантная КОП может протекать неотличимо от острой интерстициальной пневмонии как клинически, так и по данным КТВР, хотя тракционные бронхоэктазы, утолщение междольковых перегородок и ретикулярные внутридольковые изменения при КТВР, как правило, более выражены при острой интерстициальной пневмонии [707].

Направление больных с ИЗЛ в ОИТ

Вероятность благоприятного исхода – основная причина, которой руководствуется врач, направляя больного с ИЗЛ в ОИТ для проведения ИВЛ. ИВЛ нередко носит паллиативный характер и иногда начинается после пробной неинвазивной вентиляции. Однако доказательная база, на которую можно ориентироваться при принятии решения, весьма ограничена, и последующие рекомендации должны интерпретироваться с этой точки зрения индивидуально для каждого пациента. Желательно, хотя и не всегда возможно, как можно раньше определить степень обратимости заболевания, опираясь на данные КТВР и клиническую картину. Важным компонентом ведения пациентов с явно необратимым состоянием является ранний выбор наиболее предпочтительного в конкретной ситуации объема помощи – паллиативного лечения или неинвазивной респираторной поддержки либо ИВЛ – по результатам совместного обсуждения врачами и родственниками больного.

Больные с установленным ранее диагнозом ИЗЛ

Очень важно знать, диагностировались ли у больного ИЗЛ прежде. В разных сообщениях об ИЛФ, самом распространенном ИЗЛ, неизменно приводится высокая внутрибольничная летальность у интубированных пациентов и почти 100%-ная летальность в течение короткого времени, даже если они были выписаны из ОИТ [722–726]. При диагностированном ИЗЛ, но не ИЛФ важно иметь информацию о предшествующем обострению течения заболевания. Если патология прогрессировала до развития легочного фиброза, несмотря на лечение, обычно оправдан паллиативный подход к лечению обострения, как и при ИЛФ, даже если у больного фиброзирующая НСИП или фиброзирующий ГП [723, 727].

В целом на поздних стадиях ИЗЛ оптимальным вариантом лечения является ИВЛ, если состояние потенциально обратимо. Но иногда неясно, возможно ли в будущем отменить ИВЛ даже при полной обратимости процесса. Решение о том, что неинвазивная вентиляция более приемлема, чем ИВЛ, должно приниматься совместно специалистами по респираторной медицине и по интенсивной терапии – в идеале до того момента, когда вентиляционная поддержка потребуется немедленно. ИВЛ более целесообразна у больных с ИЗЛ, которых планируется направить на трансплантацию легких. Однако ИВЛ все чаще воспринимается как абсолютное противопоказание к трансплантации легких из-за высокого риска вентиляционных пневмоний и микробной колонизации дыхательных путей и тяжелой дисфункции мышц в связи с постельным режимом, а также такими осложнениями, как сепсис и проблемы питания [371]. Современные данные свидетельствуют о 3-кратном увеличении летальности в течение года после трансплантации легких у больных на ИВЛ [728].

Пациенты с первым проявлением ИЗЛ

В целом, показания для направления в ОИТ в таких ситуациях менее строгие. Крайне важно иметь в виду возможность не диагностированного ранее ИЗЛ, которое можно заподозрить или по анализу предшествующих рентгенограмм или по данным КТВР. Картина распространенных фиброзных изменений, типичная для ИЛФ, обычно означает, что ИВЛ вряд ли приведет к благоприятному исходу.

Ведение больных со специфическими вариантами ИЗЛ в условиях ОИТ

Как указано выше, наиболее частыми вариантами ИЗЛ в описываемой ситуации являются острая интерстициальная пневмония, обострение ИЛФ и фулминантное течение КОП. Лечение сопутствующей инфекции и общее поддерживающее лечение должны осуществляться согласно местной практике и национальным рекомендациям в тесном сотрудничестве с микробиологами. Специфическое лечение ИЗЛ в данном случае заключается в высоких дозах внутривенных ГКС и других иммуносупрессоров.

Однако при отсутствии любых доказательных данных по лечению быстро прогрессирующего ИЗЛ рекомендации преимущественно основаны на конкретном опыте.

- Крайне желательно начинать лечение как можно раньше. Доказательства того, что исход лучше при острой интерстициальной пневмонии с ранним назначением высоких доз ГКС [729], а при наиболее часто обратимых процессах, таких как фулминантная КОП, отсрочка в начале лечения может быть жизнеугрожающей, ограниченные и косвенные. Отсрочка в начале стероидной или иммуносупрессивной терапии может лишить врача того короткого отрезка времени, когда у пациента нет инфекции и можно проводить мощную иммуномодулирующую терапию.
 - Пульс-терапия внутривенным метилпреднизолоном является первоочередным лечением почти при всех быстро прогрессирующих первичных ИЗЛ. Обычно вводится доза 750 мг или 1 г в течение 3 дней подряд. После этого, пока не оценен клинический ответ, продолжают поддерживающую терапию (0,5–1 мг/кг в сутки преднизолона или его эквивалента).
 - Эффективность терапии ГКС обычно оценивают через 5–7 дней после начала лечения и до обсуждения необходимости альтернативной терапии, но в тяжелых случаях иммуносупрессивные препараты должны добавляться раньше. Среди альтернативных иммуносупрессоров явными преимуществами обладает внутривенный циклофосфамид, поскольку он быстро начинает действовать (часто в течение 1-й нед.) и его токсичность в большинстве случаев переносима пациентами. Внутривенный циклофосфамид гораздо менее токсичен, чем пероральный [730]. Обычная доза составляет 600–650 мг/м², как при аутоиммунных заболеваниях, например при ССД [494]. Для профилактики геморрагического цистита рекомендуется меса, если общая доза препарата превышает 1 г. Повторная доза может назначаться не ранее чем через 7–10 дней после подсчета числа лейкоцитов. При менее неотложных обстоятельствах после получения первоначального ответа лечение, как правило, продолжают в течение 2 нед.
 - Одновременное назначение внутривенных ГКС и циклофосфамида повышает риск присоединения инфекции, но бывает оправдано при крайне тяжелом течении заболевания. Такая необходимость чаще возникает при васкулитах, например гранулематозе Вегенера, при которых циклофосфамид более эффективен, чем высокие дозы ГКС [730], и является средством выбора. Если прогрессирующий тяжелый васкулит подозревается, но не подтвержден, рекомендуется раннее пробное назначение циклофосфамида.
- Наконец, существуют 3 клинических ситуации, в которых особенно велика вероятность ложного диагноза и, как следствие, неверного лечения.
- Даже при клинических проявлениях и признаках на КТВР, свидетельствующих об острой интерсти-

циальной пневмонии или фулминантном течении КОП, жизненно важно исключить лекарственно-индуцированное поражение легких, которое может протекать под маской обоих вышеперечисленных заболеваний. В настоящее время в Интернете доступна обширная база данных известных и предполагаемых лекарственно-индуцированных пневмопатий, включая многие лекарства, которые редко, но достоверно вызывают лекарственное поражение (www.pneumotox.com). Продолжение лечения препаратом, который является предполагаемой причиной ухудшения, — критическая ошибка, оно допустимо, только если это назначение клинически необходимо.

- Острое течение ИЗЛ длительностью несколько недель может симулировать диффузные злокачественные заболевания легких. Так, на КТВР может проявляться классический карциноматозный лимфоангиит, но это происходит у значительного количества больных с распространенным прогрессирующим заболеванием и высоковариабельной картиной инфильтрации при КТВР. Злокачественное заболевание может быть пропущено, особенно если лечащий врач получил заключение о ранней стадии первичного ИЗЛ. Злокачественное заболевание всегда следует иметь в виду в случае неоднозначной и трудной интерпретации результатов КТВР.
- Иногда хроническая прогрессирующая инфекция может симулировать быстро прогрессирующее течение ИЗЛ. Это часто бывает при туберкулезе, но грибковые и другие хронические инфекции также могут протекать под маской прогрессирующего ИЗЛ.

Резюме

ДН, связанная с ИЗЛ, может либо сопровождать скорое ухудшение состояния пациента с ранее диагностированным ИЗЛ, либо быть 1-м проявлением быстро прогрессирующей формы этого заболевания. В обоих случаях необходимо исключать инфекции, что обычно требует инвазивных исследований.

Решение о выполнении БАЛ или ТББЛ принимается индивидуально, но БАЛ, в частности, безопасен у больных на ИВЛ. Хирургическая биопсия легких необходима отдельным пациентам, несмотря на потенциальный риск, и оснований для ее выполнения больше в случаях, если диагноз ИЗЛ ранее не выставлялся.

В целом больных с ИЛФ не следует направлять в ОИТ для оказания респираторной поддержки из-за крайне высокой летальности. Контролируемые исследования по лечению острых ИЗЛ, дебютирующих с ОДН, отсутствуют. Опираясь на отдельные случаи и исследования, целесообразно проводить лечение высокими дозами ГКС в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами или без них.

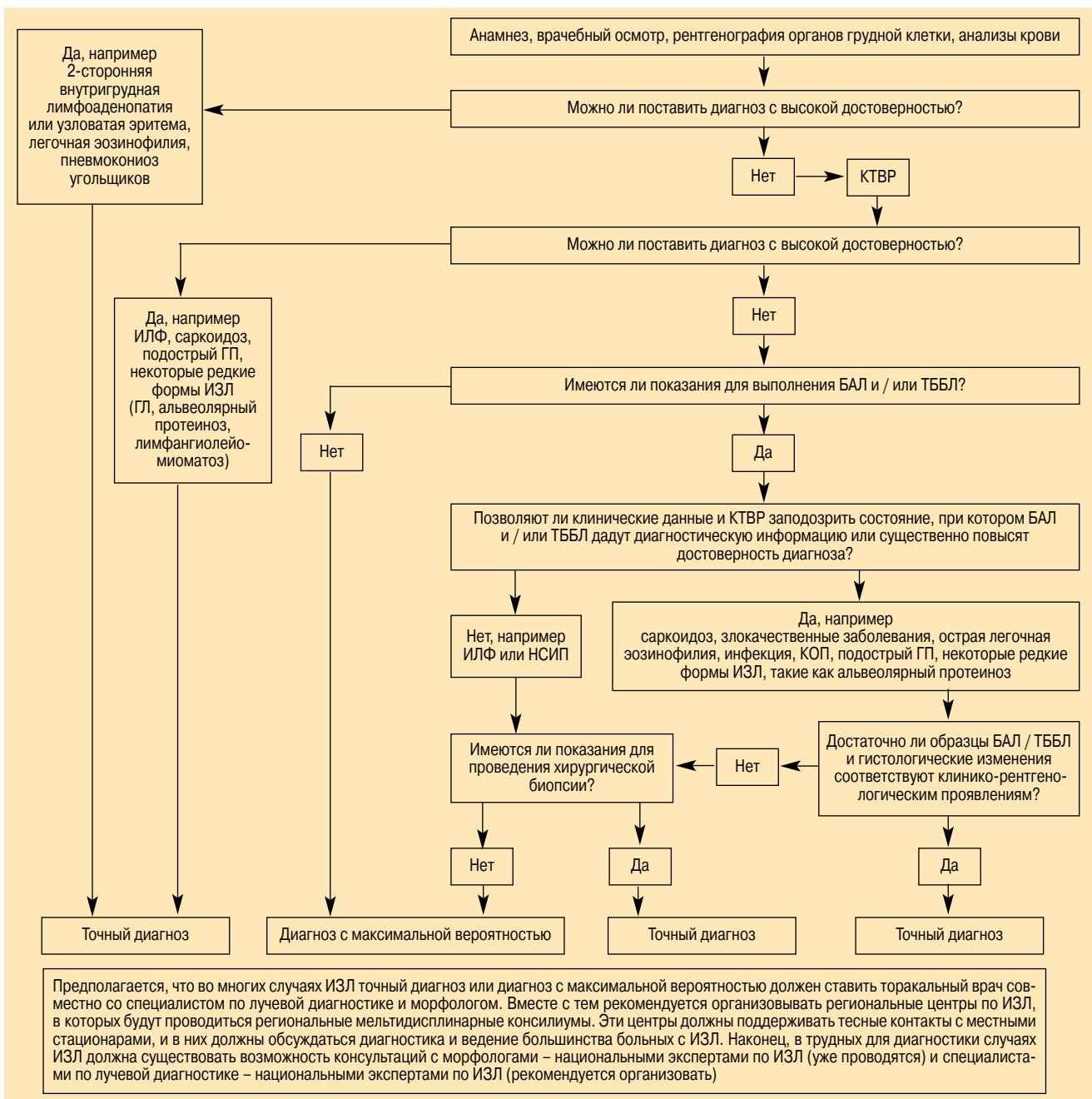
Алгоритм диагностики ИЗЛ и ведения больных с ИЗЛ, дебютирующими с ОДН, представлен в приложениях 1 и 2.

Резюме

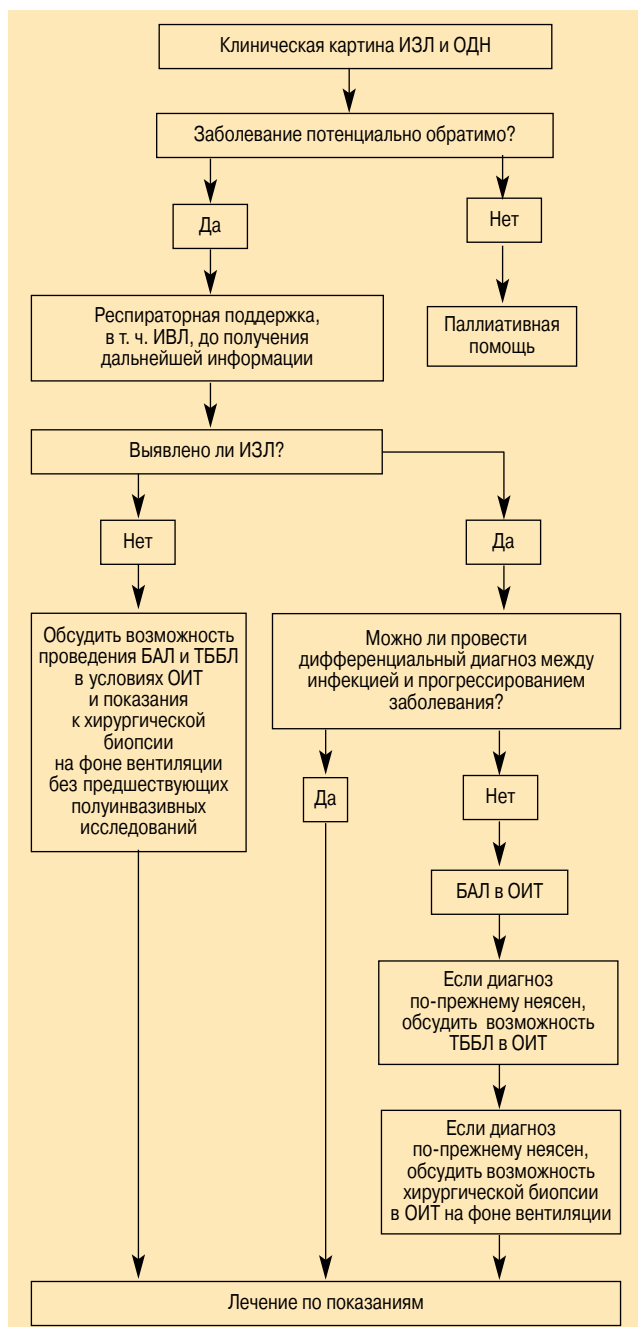
- Ранняя точная и надежная диагностика зависит от широты дифференциально-диагностического спектра, включающего впервые возникшее ИЗЛ, прогрессирование ИЗЛ и состояния, не связанные с ИЗЛ: отек легких, злокачественные заболевания, лекарственно-индуцированные поражения легких, инфекции (D).
- Точный диагноз ИЗЛ у больного с пограничной дыхательной недостаточностью часто требует БАЛ для исключения инфекции. В этой ситуации лучше всего выполнять эту процедуру в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) до того, как больному понадобится вентиляция легких, либо при готовности к немедленному ее проведению (D).

- Решение о трансбронхиальной или хирургической биопсии легкого должно приниматься индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Несмотря на высокий риск осложнений, обе процедуры нередко оправданы, если полученная в результате информация повлияет на ведение пациента (D).
- Лечение больных с ИЛФ и ДН в ОИТ обычно не эффективно из-за крайне высокой летальности (C).
- При быстром прогрессировании ИЗЛ с ДН терапией выбора являются внутривенные ГКС. Больным, не отвечающим на лечение парентеральными ГКС, назначают внутривенный циклофосфамид (D).
- В случаях подтвержденного или предполагаемого васкулита терапией выбора является внутривенный циклофосфамид (C).

Приложение 1. Диагностический алгоритм при ИЗЛ



Приложение 2. Алгоритм ведения больных с ИЗЛ и ОДН



Литература

1. *Cushley M.J., Davison A.G., du Bois R.M. et al.* The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999; 54: S1–S30.
2. American Thoracic Society / European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277–304.
3. *Katzenstein A.L., Fiorelli R.F.* Nonspecific interstitial pneumonia / fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994; 18: 136–147.
4. *Nicholson A.G., Colby T.V., du Bois R.M. et al.* The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2213–2217.

5. *Flaherty K.R., Thwaite E.L., Kazerooni E.A. et al.* Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58: 143–148.
6. *Flaherty K.R., King T.E. Jr., Raghu G. et al.* Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 904–910.
7. *Latsi P.I., du Bois R.M., Nicholson A.G. et al.* Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 531–537.
8. *Azuma A., Nukiwa T., Tsuboi E. et al.* Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1040–1047.
9. *Demedts M., Behr J., Buhl R. et al.* High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2229–2242.
10. *Raghu G., Brown K.K., Bradford W.Z. et al.* A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 125–133.
11. *Harbour R., Miller J.* A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *Br. Med. J.* 2001; 323: 334–336.
12. *Guyatt G., Vist G., Falck-Ytter Y. et al.* An emerging consensus on grading recommendations? *ACP J. Club* 2006; 144: A8–A9.
13. *Bjoraker J.A., Ryu J.H., Edwin M.K. et al.* Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 199–203.
14. *Cottin V., Donsbeck A.V., Revel D. et al.* Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1286–1293.
15. *Daniil Z.D., Gilchrist F.C., Nicholson A.G. et al.* A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 899–905.
16. *Nagai S., Kitaichi M., Itoh H. et al.* Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia / fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1010–1019.
17. *Schwartz D.A., Van Fossen D.S., Davis C.S. et al.* Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 444–449.
18. *Travis W.D., Matsui K., Moss J. et al.* Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 19–33.
19. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 646–664.
20. *Wells A.U., Hansell D.M., Nicholson A.G.* What is this thing called CFA? *Thorax* 2007; 62: 3–4.
21. *Nicholson A.G., Addis B.J., Bharucha H. et al.* Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax* 2004; 59: 500–505.
22. *Hunninghake G.W., Zimmerman M.B., Schwartz D.A. et al.* Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 193–196.
23. *Raghu G., Mageto Y.N., Lockhart D. et al.* The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary

- fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest* 1999; 116: 1168–1174.
24. Wells A.U. Histopathologic diagnosis in diffuse lung disease: an ailing gold standard. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 828–829.
 25. Wells A.U., Nicholson A.G., Hansell D.M. Challenges in pulmonary fibrosis 4: Smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax* 2007; 62: 904–910.
 26. Vourlekis J.S., Schwarz M.I., Cool C.D. et al. Nonspecific interstitial pneumonitis as the sole histologic expression of hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Med.* 2002; 112: 490–493.
 27. Churg A., Muller N.L., Flint J. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30: 201–208.
 28. Bouros D., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1581–1586.
 29. Yoshinouchi T., Ohtsuki Y., Fujita J. et al. Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement of rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2005; 26: 121–125.
 30. Selman M., Pardo A., Barrera L. et al. Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 188–198.
 31. Yang I.V., Burch L.H., Steele M.P. et al. Gene expression profiling of familial and sporadic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 45–54.
 32. MacDonald S.L., Rubens M.B., Hansell D.M. et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001; 221: 600–605.
 33. Kim T.S., Lee K.S., Chung M.P. et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *Am. J. Roentgenol.* 1998; 171: 1645–1650.
 34. Park J.S., Lee K.S., Kim J.S. et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology* 1995; 195: 645–648.
 35. Wiggins J., Strickland B., Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir. Med.* 1990; 84: 365–369.
 36. Doherty M.J., Pearson M.G., O'Grady E.A. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax* 1997; 52: 998–1002.
 37. Collard H.R., King T.E. Jr., Bartelson B.B. et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 538–542.
 38. Flaherty K.R., Mumford J.A., Murray S. et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 543–548.
 39. Jegal Y., Kim D.S., Shim T.S. et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 639–644.
 40. King T.E. Jr., Safrin S., Starko K.M. et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 127: 171–177.
 41. King T.E. Jr. Interferon gamma-1b for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 974–975.
 42. Kubo H., Nakayama K., Yanai M. et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475–1482.
 43. Hunninghake G.W. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2285–2287.
 44. Wells A.U. Antioxidant therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: hope is kindled. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 664–666.
 45. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 136–151.
 46. Lok S.S. Interstitial lung disease clinics for the management of idiopathic pulmonary fibrosis: a potential advantage to patients. Greater Manchester Lung Fibrosis Consortium. *J. Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 884–890.
 47. Hubbard R., Johnston I., Coultas D.B. et al. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax* 1996; 51: 711–716.
 48. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C. et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 967–972.
 49. Thomeer M.J., Costabe U., Rizzato G. et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur. Respir. J. (suppl.)* 2001; 32: 114s–118s.
 50. von Plessen C., Grinde O., Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir. Med.* 2003; 97: 428–435.
 51. Hansell A., Hollowell J., Nichols T. et al. Use of the General Practice Research Database (GPRD) for respiratory epidemiology: a comparison with the 4th Morbidity Survey in General Practice (MSGP4). *Thorax* 1999; 54: 413–419.
 52. Hubbard R., Johnston I., Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. *Chest* 1998; 113: 396–400.
 53. Hubbard R., Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 676–679.
 54. Johnston I., Britton J., Kinnear W. et al. Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *Br. Med. J.* 1990; 301: 1017–1021.
 55. Baumgartner K.B., Samet J.M., Coultas D.B. et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Collaborating Centers. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 152: 307–315.
 56. Iwai K., Mori T., Yamada N. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 670–675.
 57. Palwatwichai A., Tiyanon W., Chaoprasong C. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis, clinical features in Thai patients. *J. Med. Assoc. Thai* 2000; 83: 1248–1252.
 58. Smith C., Feldman C., Levy H. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis. A study of an indigenous African population. *Respiration* 1990; 57: 364–371.
 59. Mapel D.W., Hunt W.C., Utton R. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: survival in population based and hospital based cohorts. *Thorax* 1998; 53: 469–476.
 60. Hubbard R., Venn A., Lewis S. et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 5–8.
 61. Turner-Warwick M., Lebowitz M., Burrows B. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980; 35: 496–499.
 62. Pietinalho A., Hiraga Y., Hosoda Y. et al. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. *Sarcoidosis* 1995; 12: 61–67.

63. Rybicki B.A., Major M., Popovich J. Jr. et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 234–241.
64. Baughman R.P., Teirstein A.S., Judson M.A. et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1885–1889.
65. Byg K.E., Milman N., Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 46–52.
66. Kajdasz D.K., Judson M.A., Mohr L.C. Jr. et al. Geographic variation in sarcoidosis in South Carolina: its relation to socioeconomic status and health care indicators. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 150: 271–278.
67. Reich J.M. Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. *Chest* 2002; 121: 32–39.
68. Gideon N.M., Mannino D.M. Sarcoidosis mortality in the United States 1979–1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am. J. Med.* 1996; 100: 423–427.
69. Xaubet A., Ancochea J., Morell F. et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21: 64–70.
70. Bourke S.J., Dalphin J.C., Boyd G. et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 81–92s.
71. Hendrick D.J., Faux J.A., Marshall R. Budgerigar-fancier's lung: the commonest variety of allergic alveolitis in Britain. *Br. Med. J.* 1978; 2: 81–84.
72. Vourlekis J.S., Schwarz M.I., Cherniack R.M. et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Med.* 2004; 116: 662–668.
73. Tukiainen P., Taskinen E., Holsti P. et al. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983; 38: 349–355.
74. Dawson J.K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 2001; 56: 622–627.
75. Dawson J.K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 517–521.
76. Wells A.U., Cullinan P., Hansell D.M. et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1583–1590.
77. Donaghy M., Rees A.J. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983; 2: 1390–1393.
78. Baumgartner K.B., Samet J.M., Stidley C.A. et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 242–248.
79. Kusaka H., Homma Y., Ogasawara H. et al. Five-year follow-up of Micropolyspora faeni antibody in smoking and nonsmoking farmers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 695–699.
80. Valeyre D., Soler P., Clerici C. et al. Smoking and pulmonary sarcoidosis: effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease. *Thorax* 1988; 43: 516–524.
81. Brennan N.J., Crean P., Long J.P. et al. High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population. *Thorax* 1984; 39: 14–18.
82. McGrath D.S., Daniil Z., Foley P. et al. Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 751–754.
83. Schurmann M., Lympany P.A., Reichel P. et al. Familial sarcoidosis is linked to the major histocompatibility complex region. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 861–864.
84. Barzo P. Familial idiopathic fibrosing alveolitis. *Eur. J. Respir. Dis.* 1985; 66: 350–352.
85. Cooper J.A. Jr., White D.A., Matthay R.A. Drug-induced pulmonary disease. Part 2: Noncytotoxic drugs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 488–505.
86. Cooper J.A. Jr., White D.A., Matthay R.A. Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 321–340.
87. Johnston I.D., Prescott R.J., Chalmers J.C. et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. Thorax* 1997; 52: 38–44.
88. Kanematsu T., Kitaichi M., Nishimura K. et al. Clubbing of the fingers and smoothmuscle proliferation in fibrotic changes in the lung in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1994; 105: 339–342.
89. Turner-Warwick M., Burrows B., Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980; 35: 171–180.
90. Coutts I.I., Gilson J.C., Kerr I.H. et al. Significance of finger clubbing in asbestosis. *Thorax* 1987; 42: 117–119.
91. Sansores R., Salas J., Chapela R. et al. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1849–1851.
92. Grathwohl K.W., Thompson J.W., Riordan K.K. et al. Digital clubbing associated with polymyositis and interstitial lung disease. *Chest* 1995; 108: 1751–1752.
93. Epler G.R., Carrington C.B., Gaensler E.A. Crackles (rales) in the interstitial pulmonary diseases. *Chest* 1978; 73: 333–339.
94. Harrison N.K., Glanville A.R., Strickland B. et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and 99mTc-DTPA clearance. *Respir. Med.* 1989; 83: 403–414.
95. Baughman R.P., Shipley R.T., Loudon R.G. et al. Crackles in interstitial lung disease. Comparison of sarcoidosis and fibrosing alveolitis. *Chest* 1991; 100: 96–101.
96. Earis J.E., Marsh K., Pearson M.G. et al. The inspiratory “squawk” in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibroses. *Thorax* 1982; 37: 923–926.
97. Panos R.J., Mortenson R.L., Niccoli S.A. et al. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am. J. Med.* 1990; 88: 396–404.
98. Sharma O.P., Johnson R. Airway obstruction in sarcoidosis. A study of 123 nonsmoking black American patients with sarcoidosis. *Chest* 1988; 94: 343–346.
99. Harrison B.D., Shaylor J.M., Stokes T.C. et al. Airflow limitation in sarcoidosis—a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir. Med.* 1991; 85: 59–64.
100. Crausman R.S., Jennings C.A., Tuder R.M. et al. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 426–435.
101. Delobbe A., Durieu J., Duhamel A. et al. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis

- (histiocytosis X). Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Societe de Pathologie Thoracique du Nord. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2002–2006.
102. *Kitaichi M., Nishimura K., Itoh H. et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 527–533.
 103. *Taylor J.R., Ryu J., Colby T.V. et al.* Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1254–1260.
 104. *Hanley M.E., King T.E. Jr., Schwarz M.I. et al.* The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 1102–1106.
 105. *Schwartz D.A., Merchant R.K., Helters R.A. et al.* The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 504–506.
 106. *Wells A.U., Desai S.R., Rubens M.B. et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 962–969.
 107. *Schwartz D.A., Helters R.A., Galvin J.R. et al.* Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 450–454.
 108. *Gay S.E., Kazerooni E.A., Toews G.B. et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1063–1072.
 109. *Mogulkoc N., Brutsche M.H., Bishop P.W. et al.* Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 103–108.
 110. *Egan J.J., Martinez F.J., Wells A.U. et al.* Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005; 60: 270–273.
 111. *Watters L.C., King T.E., Schwarz M.I. et al.* A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 97–103.
 112. *King T.E. Jr, Toozé J.A., Schwarz M.I. et al.* Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1171–1181.
 113. *Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–68.
 114. *Hanson D., Winterbauer R.H., Kirtland S.H. et al.* Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995; 108: 305–310.
 115. *Neville E., Walker A.N., James D.G.* Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Quart. J. Med.* 1983; 52: 525–533.
 116. *Sharma O.P.* Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1598–1600.
 117. *Lynch J.P. III, Kazerooni E.A., Gay S.E.* Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 1997; 18: 755–785.
 118. *Gibson G.J., Prescott R.J., Muers M.F. et al.* British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238–247.
 119. *Lin Y.H., Haslam P.L., Turner-Warwick M.* Chronic pulmonary sarcoidosis: relationship between lung lavage cell counts, chest radiograph, and results of standard lung function tests. *Thorax* 1985; 40: 501–507.
 120. *Muller N.L., Mawson J.B., Mathieson J.R. et al.* Sarcoidosis: correlation of extent of disease at CT with clinical, functional, and radiographic findings. *Radiology* 1989; 171: 613–618.
 121. *Muers M.F., Middleton W.G., Gibson G.J. et al.* A simple radiographic scoring method for monitoring pulmonary sarcoidosis: relations between radiographic scores, dyspnoea grade and respiratory function in the British Thoracic Society Study of Long-Term Corticosteroid Treatment. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1997; 14: 46–56.
 122. *Hansell D.M., Milne D.G., Wilsher M.L. et al.* Pulmonary sarcoidosis: morphologic associations of airflow obstruction at thin-section CT. *Radiology* 1998; 209: 697–704.
 123. *Drent M., De V.J., Lelters M. et al.* Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT. *Eur. Radiol.* 2003; 13: 2462–2471.
 124. *Alhamad E.H., Lynch J.P. III, Martinez F.J.* Pulmonary function tests in interstitial lung disease: what role do they have? *Clin. Chest Med.* 2001; 22: 715–750, ix.
 125. *Lieberman J., Schleissner L.A., Nosal A. et al.* Clinical correlations of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) in sarcoidosis. A longitudinal study of serum ACE, 67gallium scans, chest roentgenograms, and pulmonary function. *Chest* 1983; 84: 522–528.
 126. *Shorr A.F., Davies D.B., Nathan S.D.* Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2003; 124: 922–928.
 127. *Goldstein D.S., Williams M.H.* Rate of improvement of pulmonary function in sarcoidosis during treatment with corticosteroids. *Thorax* 1986; 41: 473–474.
 128. *Johns C.J., Schonfeld S.A., Scott P.P. et al.* Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy. Outcome and complications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1986; 465: 702–712.
 129. *Odlum C.M., Fitzgerald M.X.* Evidence that steroids alter the natural history of previously untreated progressive pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1986; 3: 40–46.
 130. *Judson M.A., Baughman R.P., Thompson B.W. et al.* Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 204–211.
 131. *Keogh B.A., Crystal R.G.* Clinical significance of pulmonary function tests. Pulmonary function testing in interstitial pulmonary disease. What does it tell us? *Chest* 1980; 78: 856–865.
 132. *Keogh B.A., Lakatos E., Price D. et al.* Importance of the lower respiratory tract in oxygen transfer. Exercise testing in patients with interstitial and destructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: S76–S80.
 133. *Miller A., Brown L.K., Sloane M.F. et al.* Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest* 1995; 107: 323–329.
 134. *Marciniuk D.D., Gallagher C.G.* Clinical exercise testing in interstitial lung disease. *Clin. Chest Med.* 1994; 15: 287–303.
 135. *Fulmer J.D., Roberts W.C., von Gal E.R. et al.* Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1979; 63: 665–676.
 136. *Wells A.U., King A.D., Rubens M.B. et al.* Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1367–1375.
 137. *Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al.* Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthr. and Rheum.* 1997; 40: 1229–1236.

138. Agusti C., Xaubet A., Agusti A.G. et al. Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 643–50.
139. Risk C., Epler G.R., Gaensler E.A. Exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest* 1984; 85: 69–74.
140. Flaherty K.R., Andrei A.C., Murray S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 803–809.
141. Hallstrand T.S., Boitano L.J., Johnson W.C. et al. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 96–103.
142. Lama V.N., Flaherty K.R., Toews G.B. et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1084–1090.
143. Lettieri C.J., Nathan S.D., Browning R.F. et al. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2006; 100: 1734–1741.
144. Eaton T., Young P., Milne D. et al. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1150–1157.
145. Kawut S.M., O'Shea M.K., Bartels M.N. et al. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir. Med.* 2005; 99: 1431–1439.
146. Moloney E.D., Clayton N., Mukherjee D.K. et al. The shuttle walk exercise test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2003; 97: 682–687.
147. Epler G.R., McLoud T.C., Gaensler E.A. et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 934–939.
148. Gaensler E.A., Carrington C.B. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1980; 30: 411–426.
149. Mathieson J.R., Mayo J.R., Staples C.A. et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989; 171: 111–116.
150. McLoud T.C., Carrington C.B., Gaensler E.A. Diffuse infiltrative lung disease: a new scheme for description. *Radiology* 1983; 149: 353–363.
151. Schaefer-Prokop C., Uffmann M., Eisenhuber E. et al. Digital radiography of the chest: detector techniques and performance parameters. *J. Thorac. Imag.* 2003; 18: 124–137.
152. Mayo J.R., Webb W.R., Gould R. et al. High-resolution CT of the lungs: an optimal approach. *Radiology* 1987; 163: 507–510.
153. Johkoh T., Muller N.L., Nakamura H. Multidetector spiral high-resolution computed tomography of the lungs: distribution of findings on coronal image reconstructions. *J. Thorac. Imag.* 2002; 17: 291–305.
154. Remy-Jardin M., Campistron P., Amara A. et al. Usefulness of coronal reformations in the diagnostic evaluation of infiltrative lung disease. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2003; 27: 266–273.
155. Mayo J.R., Aldrich J., Muller N.L. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2003; 228: 15–21.
156. Muller N.L., Kullnig P., Miller R.R. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients. *Am. J. Roentgenol.* 1989; 152: 1179–1182.
157. Padley S.P., Adler B., Muller N.L. High-resolution computed tomography of the chest: current indications. *J. Thorac. Imag.* 1993; 8: 189–199.
158. Padley S.P., Hansell D.M., Flower C.D. et al. Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin. Radiol.* 1991; 44: 222–226.
159. Lynch D.A., Rose C.S., Way D. et al. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *Am. J. Roentgenol.* 1992; 159: 469–472.
160. Orens J.B., Kazerooni E.A., Martinez F.J. et al. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study. *Chest* 1995; 108: 109–115.
161. Dalal P.U., Hansell D.M. High-resolution computed tomography of the lungs: the borderlands of normality. *Eur. Radiol.* 2006; 16: 771–780.
162. Remy-Jardin M., Remy J., Boulenguez C. et al. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 1993; 186: 107–115.
163. Remy-Jardin M., Edme J.L., Boulenguez C. et al. Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 2002; 222: 261–270.
164. Grenier P., Chevret S., Beigelman C. et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis. *Radiology* 1994; 191: 383–390.
165. Hartman T.E., Swensen S.J., Hansell D.M. et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology* 2000; 217: 701–705.
166. Aziz Z.A., Wells A.U., Hansell D.M. et al. HRCT diagnosis of diffuse parenchymal lung disease: inter-observer variation. *Thorax* 2004; 59: 506–511.
167. Wells A.U., Rubens M.B., du Bois R.M. et al. Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern. *Am. J. Roentgenol.* 1993; 161: 1159–1165.
168. Remy-Jardin M., Giraud F., Remy J. et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993; 189: 693–698.
169. Sheehan R.E., Wells A.U., Milne D.G. et al. Nitrofurantoin-induced lung disease: two cases demonstrating resolution of apparently irreversible CT abnormalities. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000; 24: 259–261.
170. Muller N.L., Miller R.R., Webb W.R. et al. Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1986; 160: 585–588.
171. Dawson J.K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 517–521.
172. Harrison B.J. Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2002; 14: 93–97.
173. Klareskog L., Stolt P., Lundberg K. et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthr. and Rheum.* 2006; 54: 38–46.
174. McDonagh J., Greaves M., Wright A.R. et al. High resolution computed tomography of the lungs in patients with

- rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br. J. Rheumatol.* 1994; 33: 118–122.
175. *Saag K.G., Kolluri S., Koehnke R.K. et al.* Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthr. and Rheum.* 1996; 39: 1711–1719.
 176. *Stolt P., Bengtsson C., Nordmark B. et al.* Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 835–841.
 177. *Hesselstrand R., Scheja A., Shen G.Q. et al.* The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 534–540.
 178. *Douglas W.W., Tazelaar H.D., Hartman T.E. et al.* Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1182–1185.
 179. *Costabel U., Hunninghake G.W.* ATS / ERS / WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 735–737.
 180. *Gupta D., Chetty M., Kumar N. et al.* Anergy to tuberculin in sarcoidosis is not influenced by high prevalence of tuberculin sensitivity in the population. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 40–45.
 181. *Morell F., Levy G., Orriols R. et al.* Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. *Chest* 2002; 121: 1239–1244.
 182. *Newman L.S., Rose C.S., Maier L.A.* Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1224–1234.
 183. *Leung A.N., Brauner M.W., Caillat-Vigneron N. et al.* Sarcoidosis activity: correlation of HRCT findings with those of ⁶⁷Ga scanning, bronchoalveolar lavage, and serum angiotensin-converting enzyme assay. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1998; 22: 229–234.
 184. *Shorr A.F., Torrington K.G., Parker J.M.* Serum angiotensin converting enzyme does not correlate with radiographic stage at initial diagnosis of sarcoidosis. *Respir. Med.* 1997; 91: 399–401.
 185. *Takada K., Ina Y., Noda M. et al.* The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. *J. Clin. Epidemiol.* 1993; 46: 359–366.
 186. *Marshall B.G., Shaw R.J.* Association between angiotensin II receptor gene polymorphism and serum angiotensin converting enzyme (SACE) activity in patients with sarcoidosis. *Thorax* 1998; 53: 439–440.
 187. *Stokes G.S., Monaghan J.C., Schrader A.P. et al.* Influence of angiotensin converting enzyme (ACE) genotype on interpretation of diagnostic tests for serum ACE activity. *Aust. N. Z. J. Med.* 1999; 29: 315–318.
 188. *Tahmoush A.J., Amir M.S., Connor W.W. et al.* CSF-ACE activity in probable CNS neurosarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19: 191–197.
 189. *Sharma O.P.* Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6: 442–447.
 190. *Larsen F., Pehrsson S.K., Hammar N. et al.* ECG-abnormalities in Japanese and Swedish patients with sarcoidosis. A comparison. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2001; 18: 284–288.
 191. *Burrell R., Rylander R.* A critical review of the role of precipitins in hypersensitivity pneumonitis. *Eur. J. Respir. Dis.* 1981; 62: 332–343.
 192. *Marcer G., Simioni L., Saia B. et al.* Study of immunological parameters in farmer's lung. *Clin. Allergy* 1983; 13: 443–449.
 193. *Husman K., Vohlonen I., Terho E.O. et al.* Precipitins against microbes in mouldy hay in the sera of farmers with farmer's lung or chronic bronchitis and of healthy farmers. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1987; 152: 122–127.
 194. *Fink J.N., Ortega H.G., Reynolds H.Y. et al.* Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 792–798.
 195. *Ohtani Y., Kojima K., Sumi Y. et al.* Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 2000; 118: 1382–1389.
 196. *Ramirez-Venegas A., Sansores R.H., Perez-Padilla R. et al.* Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon breeder's disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 862–869.
 197. *Yoshida K., Ando M., Sakata T. et al.* Environmental mycological studies on the causative agent of summer-type hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 81: 475–483.
 198. British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56 (suppl. 1): i1–i21.
 199. *Credle W.F. Jr., Smiddy J.F., Elliott R.C.* Complications of fiberoptic bronchoscopy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 109: 67–72.
 200. *Pue C.A., Pacht E.R.* Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995; 107: 430–432.
 201. *Zavala D.C.* Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: techniques and results of biopsy in 600 patients. *Chest* 1975; 68: 12–19.
 202. *Herf S.M., Suratt P.M., Arora N.S.* Deaths and complications associated with transbronchial lung biopsy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 115: 708–711.
 203. *Andersen H.A.* Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases. Results in 939 patients. *Chest* 1978; 73: 734–736.
 204. *Simpson F.G., Arnold A.G., Purvis A. et al.* Postal survey of bronchoscopic practice by physicians in the United Kingdom. *Thorax* 1986; 41: 311–317.
 205. *Descobes E., Gardiol D., Leuenberger P.* Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 324–329.
 206. *Mitchell D.M., Emerson C.J., Collins J.V. et al.* Transbronchial lung biopsy with the fiberoptic bronchoscope: analysis of results in 433 patients. *Br. J. Dis.* 1981; 75: 258–262.
 207. *Zavala D.C.* Pulmonary hemorrhage in fiberoptic transbronchial biopsy. *Chest* 1976; 70: 584–588.
 208. *Papin T.A., Lynch III J.P., Weg J.G.* Transbronchial biopsy in the thrombocytopenic patient. *Chest* 1985; 88: 549–552.
 209. *Herth F.J., Becker H.D., Ernst A.* Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy. *Chest* 2002; 122: 1461–1464.
 210. *Haponik E.F., Summer W.R., Terry P.B. et al.* Clinical decision making with transbronchial lung biopsies. The value of nonspecific histologic examination. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125: 524–529.
 211. *Haslam P.L., Baughman R.P.* Report of ERS Task Force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 245–248.
 212. Anon. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (VBAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 561–285.

213. Anon. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: S169–S202.
214. Garcia J.G., Wolven R.G., Garcia P.L. et al. Assessment of interlobar variation of bronchoalveolar lavage cellular differentials in interstitial lung diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 444–449.
215. Peterson M.W., Nugent K.M., Jolles H. et al. Uniformity of bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 79–84.
216. Frigieri L., Mormile F., Grillie N. et al. Bilateral bronchoalveolar lavage in progressive systemic sclerosis: interlobar variability, lymphocyte subpopulations and functional correlations. *Respiration* 1991; 58: 132–140.
217. Agusti C., Xaubert A., Luburich P. et al. Computed tomography-guided bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 841–845.
218. Baughman R.P. Use of bronchoscopy in the diagnosis of infection in the immunocompromised host. *Thorax* 1994; 49: 3–7.
219. Betsuyaku T., Munakata M., Yamaguchi E. et al. Establishing diagnosis of pulmonary malignant lymphoma by gene rearrangement analysis of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 526–529.
220. Martin R.J., Coalson J.J., Rogers R.M. et al. Pulmonary alveolar proteinosis: the diagnosis by segmental lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121: 819–825.
221. Winterbauer R.H., Lammert J., Selland M. et al. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; 104: 352–361.
222. Kantrow S.P., Meyer K.C., Kidd P. et al. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2716–2721.
223. Costabel U., Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7: 255–261.
224. Drent M., van Nierop M.A., Gerritsen F.A. et al. A computer program using BALF analysis results as a diagnostic tool in interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 736–741.
225. Drent M., Grutters J.C., Mulder P.G. et al. Is the different T helper cell activity in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis also reflected by the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile? *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1997; 14: 31–38.
226. Drent M., Jacobs J.A., De V.J. et al. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1338–1344.
227. Ziegenhagen M.W., Rothe M.E., Schlaak M. et al. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 407–413.
228. Park C.S., Chung S.W., Ki S.Y. et al. Increased levels of interleukin-6 are associated with lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluids of idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1162–1168.
229. Veeraraghavan S., Latsi P.I., Wells A.U. et al. BAL findings in idiopathic non-specific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 239–244.
230. Drent M., du Bois R.M., Poletti V. Recent advances in the diagnosis and management of nonspecific interstitial pneumonia. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9: 411–417.
231. Gabbay E., Tarala R., Will R. et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 528–535.
232. Wallaert B., Hatron P.Y., Grosbois J.M. et al. Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. Relationship between alveolitis and subsequent changes in lung function. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 574–580.
233. Silver R.M., Miller K.S., Kinsella M.B. et al. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am. J. Med.* 1990; 88: 470–476.
234. White B., Moore W.C., Wigley F.M. et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 947–954.
235. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 462–468.
236. Wells A.U., Hansell D.M., Haslam P.L. et al. Bronchoalveolar lavage cellularity: lone cryptogenic fibrosing alveolitis compared with the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1474–1482.
237. Fechner R.E., Greenberg S.D., Wilson R.K. et al. Evaluation of transbronchial biopsy of the lung. *Am. J. Clin. Pathol.* 1977; 68: 17–20.
238. Wall C.P., Gaensler E.A., Carrington C.B. et al. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123: 280–285.
239. Poletti V., Patelli M., Ferracini R. et al. Transbronchial lung biopsy in infiltrative lung disease. The importance of the pathologic approach. *Sarcoidosis* 1988; 5: 43–50.
240. Mitchell D.M., Mitchell D.N., Collins J.V. et al. Transbronchial lung biopsy through fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sarcoidosis. *Br. Med. J.* 1980; 280: 679–681.
241. Puar H.S., Young Jr. R.C., Armstrong E.M. Bronchial and transbronchial lung biopsy without fluoroscopy in sarcoidosis. *Chest* 1985; 87: 303–306.
242. Glaspole I.N., Wells A.U., du Bois R.M. Lung biopsy in diffuse parenchymal lung disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2001; 56: 225–232.
243. Gilman M.J., Wang K.P. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis. An approach to determine the optimal number of biopsies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 721–724.
244. Curley F.J., Johal J.S., Burke M.E. et al. Transbronchial lung biopsy: can specimen quality be predicted at the time of biopsy? *Chest* 1998; 113: 1037–1041.
245. Bjermer L., Thunell M., Rosenhall L. et al. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir. Med.* 1991; 85: 229–234.
246. Shorr A.F., Torrington K.G., Hnatiuk O.W. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest* 2001; 120: 109–114.
247. Armstrong J.R., Radke J.R., Kyale P.A. et al. Endoscopic findings in sarcoidosis. Characteristics and correlations with radiographic staging and bronchial mucosal biopsy yield. *Ann. Otol. St. Louis.* 1981; 90: 339–343.
248. Shorr A.F., Torrington K.G., Hnatiuk O.W. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest* 2001; 120: 881–886.
249. Neuhaus S.J., Matar K.S. The efficacy of open lung biopsy. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1997; 67: 181–184.
250. Qureshi R.A., Soorae A.A. Efficacy of thoracoscopic lung biopsy in interstitial lung diseases: comparison with open lung biopsy. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2003; 13: 600–603.

251. Ray J.F. III, Lawton B.R., Myers W.O. et al. Open pulmonary biopsy. Nineteen-year experience with 416 consecutive operations. *Chest* 1976; 69: 43–47.
252. Shah S.S., Tsang V., Goldstraw P. Open lung biopsy: a safe, reliable and accurate method for diagnosis in diffuse lung disease. *Respiration* 1992; 59: 243–246.
253. Daniil Z., Gilchrist F.C., Marciniak S.J. et al. The effect of lung biopsy on lung function in diffuse lung disease. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 67–73.
254. Utz J.P., Ryu J.H., Douglas W.W. et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 175–179.
255. Carrillo G., Estrada A., Pedroza J. et al. Preoperative risk factors associated with mortality in lung biopsy patients with interstitial lung disease. *J. Invest. Surg.* 2005; 18: 39–45.
256. Lettieri C.J., Veerappan G.R., Helman D.L. et al. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 1600–1605.
257. Kramer M.R., Berkman N., Mintz B. et al. The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients with diffuse lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65: 198–202.
258. Qureshi R.A., Ahmed T.A., Grayson A.D. et al. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21: 621–626.
259. Sedrakyan A., van der M.J., Lewsey J. et al. Variation in use of video assisted thoracic surgery in the United Kingdom. *Br. Med. J.* 2004; 329: 1011–1012.
260. Ayed A.K., Raghunathan R. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *J. Roy. Coll. Surg. Edinb.* 2000; 45: 159–163.
261. Miller J.D., Urschel J.D., Cox G. et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 1647–1650.
262. Santambrogio L., Nosotti M., Bellaviti N. et al. Videothoracoscopy versus thoracotomy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59: 868–870.
263. Carnochan F.M., Walker W.S., Cameron E.W. Efficacy of video assisted thoracoscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax* 1994; 49: 361–363.
264. Hazelrigg S.R., Nunchuck S.K., Landreneau R.J. et al. Cost analysis for thoracoscopy: thoracoscopic wedge resection. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 56: 633–635.
265. Molin L.J., Steinberg J.B., Lanza L.A. VATS increases costs in patients undergoing lung biopsy for interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 58: 1595–1698.
266. Sugi K., Kaneda Y., Nawata K. et al. Cost analysis for thoracoscopy: thoracoscopic wedge resection and lobectomy. *Surg. Today* 1998; 28: 41–45.
267. Kramer M.R., Berkman N., Mintz B. et al. The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients with diffuse lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65: 198–202.
268. Newman S.L., Michel R.P., Wang N.S. Lingular lung biopsy: is it representative? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 1084–1086.
269. Chechani V., Landreneau R.J., Shaikh S.S. Open lung biopsy for diffuse infiltrative lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54: 296–300.
270. Miller R.R., Nelems B., Muller N.L. et al. Lingular and right middle lobe biopsy in the assessment of diffuse lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 1987; 44: 269–273.
271. Temes R.T., Joste N.E., Allen N.L. et al. The lingula is an appropriate site for lung biopsy. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 1016–1018.
272. Weststein L. Sensitivity and specificity of lingular segmental biopsies of the lung. *Chest* 1986; 90: 383–386.
273. Katzenstein A.L., Zisman D.A., Litzky L.A. et al. Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 1567–1577.
274. Flaherty K.R., Travis W.D., Colby T.V. et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1722–1727.
275. Monaghan H., Wells A.U., Colby T.V. et al. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004; 125: 522–526.
276. Yung R.C., Weinacker A.B., Steiger D.J. et al. Upper and middle lobe bronchoalveolar lavage to diagnose *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1563–1566.
277. Taylor I.K., Coker R.J., Clarke J. et al. Pulmonary complications of HIV disease: 10 year retrospective evaluation of yields from bronchoalveolar lavage, 1983–1993. *Thorax* 1995; 50: 1240–1245.
278. Unger E.R., Budgeon L.R., Myerson D. et al. Viral diagnosis by in situ hybridization. Description of a rapid simplified colorimetric method. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986; 10: 1–8.
279. Turner-Warwick M., Lebowitz M., Burrows B. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980; 35: 496–499.
280. West R., McNeill A., Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority. *Thorax* 2000; 55: 987–999.
281. Arima K., Ando M., Ito K. et al. Effect of cigarette smoking on prevalence of summer-type hypersensitivity pneumonitis caused by *Trichosporon cutaneum*. *Arch. Environ. / Hlth* 1992; 47: 274–278.
282. Baldwin C.I., Todd A., Bourke S. et al. Pigeon fanciers' lung: effects of smoking on serum and salivary antibody responses to pigeon antigens. *Clin. Exp. Immunol.* 1998; 113: 166–172.
283. Dalphin J.C., Debieuvre D., Pernet D. et al. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers. *Br. J. Industr. Med.* 1993; 50: 941–944.
284. Depierre A., Dalphin J.C., Pernet D. et al. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. *Thorax* 1988; 43: 429–435.
285. Douglas J.G., Middleton W.G., Gaddie J. et al. Sarcoidosis: a disorder commoner in non-smokers? *Thorax* 1986; 41: 787–791.
286. Harf R.A., Ethevenaux C., Gleize J. et al. Reduced prevalence of smokers in sarcoidosis. Results of a case-control study. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1986; 465: 625–631.
287. McSharry C., Banham S.W., Boyd G. Effect of cigarette smoking on the antibody response to inhaled antigens and the prevalence of extrinsic allergic alveolitis among pigeon breeders. *Clin. Allergy* 1985; 15: 487–494.
288. Ohtsuka Y., Munakata M., Tanimura K. et al. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome. *Intern. Med.* 1995; 34: 966–971.
289. Jastrzebski D., Gumola A., Gawlik R. et al. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six

- weeks of respiratory rehabilitation. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 57 (suppl. 4): 139–148.
290. *Naji N.A., Connor M.C., Donnelly S.C. et al.* Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2006; 26: 237–243.
 291. *Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W. et al.* Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP / AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 4S–42S.
 292. *De Vries J., Kessels B.L., Drent M.* Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 954–961.
 293. *Crockett A.J., Cranston J.M., Antic N.* Domiciliary oxygen for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001: CD002883.
 294. *Clark M., Cooper B., Singh S. et al.* A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2001; 56: 482–486.
 295. *Polosa R., Simidchiev A., Walters E.H.* Nebulised morphine for severe interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002: CD002872.
 296. *Doherty M.J., Mister R., Pearson M.G. et al.* Capsaicin induced cough in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2000; 55: 1028–1032.
 297. *Hope-Gill B.D., Hilldrup S., Davies C. et al.* A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 995–1002.
 298. *Hansen-Flaschen J.* Advanced lung disease. Palliation and terminal care. *Clin. Chest Med.* 1997; 18: 645–655.
 299. *Tobin R.W., Pope C.E., Pellegrini C.A. et al.* Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1804–1808.
 300. *Raghu G., Freudenberger T.D., Yang S. et al.* High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 136–142.
 301. *Raghu G., Yang S.T., Spada C. et al.* Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129: 794–800.
 302. *Franquet T., Gimenez A., Torrubia S. et al.* Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in IPF. *Eur. Radiol.* 2000; 10: 108–113.
 303. *Kumar P., Goldstraw P., Yamada K. et al.* Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 1321–1327.
 304. *Raghu G., Nyberg F., Morgan G.* The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 91 (suppl. 2): S3–S10.
 305. *Carrington C.B., Gaensler E.A., Coutu R.E. et al.* Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 801–809.
 306. *Scadding J.G.* Chronic diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Br. Med. J.* 1960; 1: 443–450.
 307. *Mapel D.W., Samet J.M., Coultas D.B.* Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present, and future. *Chest* 1996; 110: 1058–1067.
 308. *Millar A.* Anti-cytokine therapy in fibrosing alveolitis: where are we now? *Respir. Res.* 2000; 1: 3–5.
 309. *Nagai S., Kitaichi M., Hamada K. et al.* Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF. *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 209–214.
 310. *Douglas W.W., Ryu J.H., Schroeder D.R.* Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1172–1178.
 311. *Magro C.M., Allen J., Pope-Harman A. et al.* The role of microvascular injury in the evolution of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2003; 119: 556–567.
 312. *Lynch J.P. III, White E., Flaherty K.* Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7: 298–308.
 313. *Richeldi L., Davies H.R., Ferrara G. et al.* Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003: CD002880.
 314. *Winterbauer R.H., Hammar S.P., Hallman K.O. et al.* Diffuse interstitial pneumonitis. Clinicopathologic correlations in 20 patients treated with prednisone / azathioprine. *Am. J. Med.* 1978; 65: 661–672.
 315. *Raghu G., DePaso W.J., Cain K. et al.* Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 291–296.
 316. *Cantin A.M., Hubbard R.C., Crystal R.G.* Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 370–372.
 317. *Behr J., Maier K., Degenkolb B. et al.* Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1897–1901.
 318. *Clark J.G., Dedon T.F., Wayner E.A. et al.* Effects of interferon-gamma on expression of cell surface receptors for collagen and deposition of newly synthesized collagen by cultured human lung fibroblasts. *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 1505–1511.
 319. *Narayanan A.S., Whitney J., Souza A. et al.* Effect of gamma-interferon on collagen synthesis by normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Chest* 1992; 101: 1326–1331.
 320. *Ulloa L., Doody J., Massague J.* Inhibition of transforming growth factor-beta / SMAD signalling by the interferon-gamma / STAT pathway. *Nature* 1999; 397: 710–713.
 321. *Okada T., Sugie I., Aisaka K.* Effects of gamma-interferon on collagen and histamine content in bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Lymphokine Cytokine Res.* 1993; 12: 87–91.
 322. *Ziesche R., Hofbauer E., Wittmann K. et al.* A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1264–1269.
 323. *Kalra S., Utz J.P., Ryu J.H.* Interferon gamma-1b therapy for advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 1082–1087.
 324. *Antonioni K.M., Nicholson A.G., Dimadi M. et al.* Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 496–504.
 325. *Ziesche R., Hofbauer E., Wittmann K. et al.* A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1264–1269.
 326. *Bajwa E.K., Ayas N.T., Schulzer M. et al.* Interferon-gamma-1b therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a metaanalysis. *Chest* 2005; 128: 203–206.
 327. *Honore I., Nunes H., Groussard O. et al.* Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy of end-stage pul-

- monary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 953–957.
328. Johnson M.A., Kwan S., Snell N.J. et al. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989; 44: 280–288.
 329. Zisman D.A., Lynch J.P. III, Toews G.B. et al. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids. *Chest* 2000; 117: 1619–1626.
 330. Collard H.R., Ryu J.H., Douglas W.W. et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004; 125: 2169–2174.
 331. Baughman R.P., Lower E.E. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1992; 102: 1090–1094.
 332. Dayton C.S., Schwartz D.A., Helters R.A. et al. Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy. Implications for further studies. *Chest* 1993; 103: 69–73.
 333. Kolb M., Kirschner J., Riedel W. et al. Cyclophosphamide pulse therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1409–1414.
 334. Lynch J.P. III, McCune W.J. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 395–420.
 335. Iyer S.N., Gurujeyalakshmi G., Giri S.N. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 291: 367–373.
 336. Iyer S.N., Wild J.S., Schiedt M.J. et al. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. *J. Lab. Clin. Med.* 1995; 125: 779–785.
 337. Gahl W.A., Brantly M., Troendle J. et al. Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. *Mol. Genet. Metab.* 2002; 76: 234–242.
 338. Raghu G., Johnson W.C., Lockhart D. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1061–1069.
 339. Nagai S., Hamada K., Shigematsu M. et al. Open-label compassionate use one year treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2002; 41: 1118–1123.
 340. Carignano G.E., Kharitonov S.A., Wells A.U. et al. Increased vitronectin and endothelin-1 in the breath condensate of patients with fibrosing lung disease. *Respiration* 2003; 70: 154–160.
 341. Giaid A., Michel R.P., Stewart D.J. et al. Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1993; 341: 1550–1554.
 342. Hochar B., Schwarz A., Fagan K.A. et al. Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000; 23: 19–26.
 343. Mutsaers S.E., Marshall R.P., Goldsack N.R. et al. Effect of endothelin receptor antagonists (BQ-485, Ro 47-0203) on collagen deposition during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1998; 11: 221–225.
 344. Park S.H., Saleh D., Giaid A. et al. Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 600–608.
 345. Shahar I., Fireman E., Topilsky M. et al. Effect of endothelin-1 on alpha-smooth muscle actin expression and on alveolar fibroblasts proliferation in interstitial lung diseases. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 759–775.
 346. Miyazaki Y., Araki K., Vesin C. et al. Expression of a tumor necrosis factor-alpha transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis. A mouse model of progressive pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 250–259.
 347. Piguet P.F., Vesin C. Treatment by human recombinant soluble TNF receptor of pulmonary fibrosis induced by bleomycin or silica in mice. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 515–518.
 348. Thrall R.S., Vogel S.N., Evans R. et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in the spontaneous development of pulmonary fibrosis in viable moth-eaten mutant mice. *Am. J. Pathol.* 1997; 151: 1303–1310.
 349. Freeburn R.W., Armstrong L., Millar A.B. Cultured alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) show dysregulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-10 (IL-10) inductions. *Eur. Cytokine Netw* 2005; 16: 5–16.
 350. Zhang Y., Lee T.C., Guillemin B. et al. Enhanced IL-1 beta and tumor necrosis factor alpha release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure. *J. Immunol.* 1993; 150: 4188–4196.
 351. Chambers R.C. Role of coagulation cascade proteases in lung repair and fibrosis. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 44: 33s–35s.
 352. Hernandez-Rodriguez N.A., Cambrey A.D., Harrison N.K. et al. Role of thrombin in pulmonary fibrosis. *Lancet* 1995; 346: 1071–1073.
 353. Imokawa S., Sato A., Hayakawa H. et al. Tissue factor expression and fibrin deposition in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 631–636.
 354. Adrizzo-Harris D.J., Harkin T.J., Tchou-Wong K.M. et al. Mechanisms of colchicine effect in the treatment of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2002; 180: 61–72.
 355. Entzian P., Schlaak M., Seitzer U. et al. Antiinflammatory and antifibrotic properties of colchicine: implications for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 1997; 175: 41–51.
 356. Rennard S.I., Bitterman P.B., Ozaki T. et al. Colchicine suppresses the release of fibroblast growth factors from alveolar macrophages in vitro. The basis of a possible therapeutic approach to the fibrotic disorders. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 181–185.
 357. Douglas W.W., Ryu J.H., Swensen S.J. et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. Members of the Lung Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 220–225.
 358. Selman M., Carrillo G., Salas J. et al. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. *Chest* 1998; 114: 507–512.
 359. Fedullo A.J., Karlinsky J.B., Snider G.L. et al. Lung statics and connective tissues after penicillamine in bleomycin-treated hamsters. *J. Appl. Physiol.* 1980; 49: 1083–1090.
 360. Geismar L.S., Hennessey S., Reiser K.M. et al. D-penicillamine prevents collagen accumulation in lungs of rats given bleomycin. *Chest* 1986; 89: 153S–154S.

361. Meier-Sydow J., Rust M., Kronenberger H. et al. [Long-term follow-up of lung function parameters in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with prednisone and azathioprin or d-penicillamine]. *Prax. Klin. Pneumol.* 1979; 33 (suppl. 1): 680–688.
362. Borel J.F. Pharmacology of cyclosporine (sandimmune). IV. Pharmacological properties in vivo. *Pharmacol. Rev.* 1990; 41: 259–371.
363. Eickelberg O., Pansky A., Koehler E. et al. Molecular mechanisms of TGF-(beta) antagonism by interferon (gamma) and cyclosporine A in lung fibroblasts. *FASEB J.* 2001; 15: 797–806.
364. Alton E.W., Johnson M., Turner-Warwick M. Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respir. Med.* 1989; 83: 277–279.
365. Venuta F., Rendina E.A., Ciriaco P. et al. Efficacy of cyclosporine to reduce steroids in patients with idiopathic pulmonary fibrosis before lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12: 909–914.
366. Orens J.B., Shearon T.H., Freudenberger R.S. et al. Thoracic organ transplantation in the United States, 1995–2004. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 1188–1197.
367. Meyers B.F., Lynch J.P., Trulock E.P. et al. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 120: 99–107.
368. De Meester J., Smits J.M., Persijn G.G. et al. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 518–524.
369. Charman S.C., Sharples L.D., McNeil K.D. et al. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 226–232.
370. Thabut G., Mal H., Castier Y. et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 469–475.
371. American Society for Transplant Physicians (ASTP) / American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) / International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 335–339.
372. Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S. et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update: a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 745–755.
373. Flaherty K.R., Toews G.B., Travis W.D. et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 275–283.
374. Mueller H.M., Theegarten D., Costabel U. BAL cell differentials in newly defined subgroups of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2007; 18: 507S.
375. Fujita J., Yamadori I., Suemitsu I. et al. Clinical features of non-specific interstitial pneumonia. *Respir. Med.* 1999; 93: 113–118.
376. Riha R.L., Duhig E.E., Clarke B.E. et al. Survival of patients with biopsy-proven usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 1114–1118.
377. Davison A.G., Heard B.E., McAllister W.A. et al. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q. J. Med.* 1983; 52: 382–394.
378. Epler G.R., Colby T.V., McLoud T.C. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 152–158.
379. Alasaly K., Muller N., Ostrow D.N. et al. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 201–211.
380. Cazzato S., Zompatori M., Baruzzi G. et al. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience. *Respir. Med.* 2000; 94: 702–708.
381. Cordier J.F., Loire R., Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989; 96: 999–1004.
382. Costabel U., Teschler H., Schoenfeld B. et al. BOOP in Europe. *Chest* 1992; 102: 14–20S.
383. Guerry-Force M.L., Muller N.L., Wright J.L. et al. A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia, and small airways disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 705–712.
384. Izumi T., Kitaichi M., Nishimura K. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. *Chest* 1992; 102: 715–719.
385. Katzenstein A.L., Myers J.L., Prophet W.D. et al. Bronchiolitis obliterans and usual interstitial pneumonia. A comparative clinicopathologic study. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986; 10: 373–381.
386. King T.E. Jr., Mortenson R.L. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992; 102: 8S–13S.
387. Lohr R.H., Boland B.J., Douglas W.W. et al. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1323–1329.
388. Yamamoto M., Ina Y., Kitaichi M. et al. Clinical features of BOOP in Japan. *Chest* 1992; 102: 21S–25S.
389. Yousem S.A., Lohr R.H., Colby T.V. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia/cryptogenic organizing pneumonia with unfavorable outcome: pathologic predictors. *Mod. Pathol.* 1997; 10: 864–871.
390. Cordier J.F. Organising pneumonia. *Thorax* 2000; 55: 318–328.
391. Haddock J.A., Hansell D.M. The radiology and terminology of cryptogenic organizing pneumonia. *Br. J. Radiol.* 1992; 65: 674–680.
392. Lee K.S., Kullnig P., Hartman T.E. et al. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *Am. J. Roentgenol.* 1994; 162: 543–546.
393. Muller N.L., Staples C.A., Miller R.R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. *Am. J. Roentgenol.* 1990; 154: 983–987.
394. Nishimura K., Kitaichi M., Izumi T. et al. [CT pathologic correlative study of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia]. *Rinsho Hoshasen* 1989; 34: 127–136.
395. Preidler K.W., Szolar D.M., Moelleken S. et al. Distribution pattern of computed tomography findings in patients with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Invest. Radiol.* 1996; 31: 251–255.
396. Colby T.V. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992; 102: 38S–43S.
397. Cordier J.F. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 422–446.
398. Dina R., Sheppard M.N. The histological diagnosis of clinically documented cases of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic features in transbronchial biopsies. *Histopathology* 1993; 23: 541–545.

399. Poletti V., Cazzato S., Minicuci N. et al. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2513–2516.
400. Camus P., Piard F., Ashcroft T. et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 151–183.
401. Gul A., Yilmazbayhan D., Buyukbabani N. et al. Organizing pneumonia associated with pulmonary artery aneurysms in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 1285–1289.
402. Ippolito J.A., Palmer L., Spector S. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.* 1993; 23: 70–78.
403. Stey C., Truninger K., Marti D. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with polymyalgia rheumatica. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 926–929.
404. Tazelaar H.D., Viggiano R.W., Pickersgill J. et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 727–733.
405. Watanabe K., Senju S., Maeda F. et al. Four cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with thyroid disease. *Respiration* 2000; 67: 572–576.
406. Bayle J.Y., Nesme P., Bejui-Thivolet F. et al. Migratory organizing pneumonitis “primed” by radiation therapy. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 322–326.
407. Camus P., Lombard J.N., Perrichon M. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in patients taking acebutolol or amiodarone. *Thorax* 1989; 44: 711–715.
408. Romero S., Martin C., Massuti B. et al. Malignant lymphoma in a patient with relapsing bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992; 102: 1895–1897.
409. White D.A., Wong P.W., Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 723–729.
410. Allen J.N., Wewers M.D. HIV-associated bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1989; 96: 197–198.
411. Cohen A.J., King T.E. Jr., Downey G.P. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1670–1675.
412. Gosink B.B., Friedman P.J., Liebow A.A. Bronchiolitis obliterans. Roentgenologic pathologic correlation. *Am. J. Roentgenol.* 1973; 117: 816–832.
413. Lazor R., Vandevenne A., Pelletier A. et al. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies “Orphelines” Pulmonaires (GERM“O”P). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 571–577.
414. Bellomo R., Finlay M., McLaughlin P. et al. Clinical spectrum of cryptogenic organising pneumonitis. *Thorax* 1991; 46: 554–558.
415. Nizami I.Y., Kissner D.G., Visscher D.W. et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. An acute and life-threatening syndrome. *Chest* 1995; 108: 271–277.
416. Schwarz M.I. Diffuse pulmonary infiltrates and respiratory failure following 2 weeks of dyspnea in a 45-year-old woman. *Chest* 1993; 104: 927–929.
417. Bartter T., Irwin R.S., Nash G. et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 273–279.
418. Alegre-Martin J., Fernandez de Sevilla T., Garcia F. et al. Three cases of idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 902–904.
419. Wells A.U. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 22: 449–460.
420. Fraig M., Shreesha U., Savici D. et al. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 647–653.
421. Moon J., du Bois R.M., Colby T.V. et al. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999; 54: 1009–1014.
422. Myers J.L., Veal C.F. Jr., Shin M.S. et al. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 880–884.
423. Sadikot R.T., Johnson J., Loyd J.E. et al. Respiratory bronchiolitis associated with severe dyspnea, exertional hypoxemia, and clubbing. *Chest* 2000; 117: 282–285.
424. King T.E. Jr. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Clin. Chest Med.* 1993; 14: 693–698.
425. Gotway M.B., Freemer M.M., King T.E. Jr. Challenges in pulmonary fibrosis. 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2007; 62: 546–553.
426. Hidalgo A., Franquet T., Gimenez A. et al. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur. Radiol.* 2006; 16: 2463–2470.
427. Park J.S., Brown K.K., Tuder R.M. et al. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2002; 26: 13–20.
428. Yousem S.A., Colby T.V., Gaensler E.A. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: 1373–1380.
429. Liebow A.A., Steer A., Billingsley J.G. Desquamative interstitial pneumonia. *Am. J. Med.* 1965; 39: 369–404.
430. Carrington C.B., Gaensler E.A., Coutu R.E. et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 801–809.
431. Davies G., Wells A.U., du Bois R.M. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia. *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 717–726, vi.
432. Gaensler E.A., Goff A.M., Prowse C.M. Desquamative interstitial pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1966; 274: 113–128.
433. Kitaichi M. Desquamative interstitial pneumonia: an idiopathic interstitial pneumonia with a possibility of spontaneous regression. *Intern. Med.* 1997; 36: 672–673.
434. Ryu J.H., Myers J.L., Capizzi S.A. et al. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178–184.
435. Akira M., Yamamoto S., Hara H. et al. Serial computed tomographic evaluation in desquamative interstitial pneumonia. *Thorax* 1997; 52: 333–337.
436. Hartman T.E., Primack S.L., Swensen S.J. et al. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993; 187: 787–790.
437. Heyneman L.E., Ward S., Lynch D.A. et al. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173: 1617–1622.

438. *Tubbs R.R., Benjamin S.P., Reich N.E. et al.* Desquamative interstitial pneumonitis. Cellular phase of fibrosing alveolitis. *Chest* 1977; 72: 159–165.
439. *Hartman T.E., Primack S.L., Kang E.Y. et al.* Disease progression in usual interstitial pneumonia compared with desquamative interstitial pneumonia. Assessment with serial CT. *Chest* 1996; 110: 378–382.
440. *Hunter A.M., Lamb D.* Relapse of fibrosing alveolitis (desquamative interstitial pneumonia) after twelve years. *Thorax* 1979; 34: 677–679.
441. *Lipworth B., Woodcock A., Addis B. et al.* Late relapse of desquamative interstitial pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1253–1255.
442. *Scadding J.G., Hinson K.F.* Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs). Correlation of histology at biopsy with prognosis. *Thorax* 1967; 22: 291–304.
443. *Stack B.H., Choo-Kang Y.F., Heard B.E.* The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972; 27: 535–542.
444. *Patchefsky A.S., Framow W., Hoch W.S.* Desquamative interstitial pneumonia. Pathological findings and follow-up in 13 patients. *Arch. Intern. Med.* 1973; 132: 222–225.
445. *Carrington C., Liebow A.A.* Lymphocytic interstitial pneumonitis [abstract]. *Am. J. Pathol.* 1966; 48: 36a.
446. *Addis B.J., Hyjek E., Isaacson P.G.* Primary pulmonary lymphoma: a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988; 13: 1–17.
447. *Kradin R.L., Young R.H., Kradin L.A. et al.* Immunoblastic lymphoma arising in chronic lymphoid hyperplasia of the pulmonary interstitium. *Cancer* 1982; 50: 1339–1343.
448. *Teruya-Feldstein J., Temeck B.K., Sloas M.M. et al.* Pulmonary malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) arising in a pediatric HIV-positive patient. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19: 357–363.
449. *Nicholson A.G., Wotherspoon A.C., Diss T.C. et al.* Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology* 1995; 26: 405–412.
450. *Liebow A.A., Carrington C.B.* Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med. Clin. N. Am.* 1973; 57: 809–843.
451. *Strimlan C.V., Rosenow E.C. III, Divertie M.B. et al.* Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354–361.
452. *Julstrup P.R., Brown L.R., Li C.Y. et al.* Pulmonary processes of mature-appearing lymphocytes: pseudolymphoma, well-differentiated lymphocytic lymphoma, and lymphocytic interstitial pneumonitis. *Radiology* 1978; 127: 289–296.
453. *Benisch B., Peison B.* The association of lymphocytic interstitial pneumonia and systemic lupus erythematosus. *Mt. Sinai J. Med.* 1979; 46: 398–341.
454. *Yood R.A., Steigman D.M., Gill L.R.* Lymphocytic interstitial pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 161–163.
455. *Levinson A.I., Hopewell P.C., Stites D.P. et al.* Coexistent lymphoid interstitial pneumonia, pernicious anemia, and agammaglobulinemia. *Arch. Intern. Med.* 1976; 136: 213–216.
456. *DeCoteau W.E., Tourville D., Ambrus J.L. et al.* Lymphoid interstitial pneumonia and autoerythrocyte sensitization syndrome. A case with deposition of immunoglobulins on the alveolar basement membrane. *Arch. Intern. Med.* 1974; 134: 519–522.
457. *Helman C.A., Keeton G.R., Benatar S.R.* Lymphoid interstitial pneumonia with associated chronic active hepatitis and renal tubular acidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 115: 161–164.
458. *Koss M.N., Hochholzer L., Langloss J.M. et al.* Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology* 1987; 19: 178–185.
459. *Grieco M.H., Chinoy-Acharya P.* Lymphocytic interstitial pneumonia associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 952–955.
460. *Solal-Celigny P., Couderc L.J., Herman D. et al.* Lymphoid interstitial pneumonitis in acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 956–960.
461. *Chamberlain D.W., Hyland R.H., Ross D.J.* Diphenylhydantoin-induced lymphocytic interstitial pneumonia. *Chest* 1986; 90: 458–460.
462. *Johkoh T., Muller N.L., Ichikado K. et al.* Intrathoracic multicentric Castleman disease: CT findings in 12 patients. *Radiology* 1998; 209: 477–481.
463. *Strimlan C.V., Rosenow E.C. III, Weiland L.H. et al.* Lymphocytic interstitial pneumonitis. Review of 13 cases. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 616–621.
464. *Swigris J.J., Berry G.J., Raffin T.A. et al.* Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest* 2002; 122: 2150–2164.
465. *Vath R.R., Alexander C.B., Fulmer J.D.* The lymphocytic infiltrative lung diseases. *Clin. Chest Med.* 1982; 3: 619–634.
466. *Kradin R.L., Mark E.J.* Benign lymphoid disorders of the lung, with a theory regarding their development. *Hum. Pathol.* 1983; 14: 857–867.
467. *Malamou-Mitsi V., Tsai M.M., Gal A.A. et al.* Lymphoid interstitial pneumonia not associated with HIV infection: role of Epstein-Barr virus. *Mod. Pathol.* 1992; 5: 487–491.
468. *Johkoh T., Muller N.L., Pickford H.A. et al.* Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999; 212: 567–572.
469. *Ichikawa Y., Kinoshita M., Koga T. et al.* Lung cyst formation in lymphocytic interstitial pneumonia: CT features. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1994; 18: 745–748.
470. *Nicholson A., Wotherspoon A., Diss T.* Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology* 1995; 26: 405–412.
471. *Davies C.W., Juniper M.C., Gray W. et al.* Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax* 2000; 55: 88–90.
472. *Dufour V., Wislez M., Bergot E. et al.* Improvement of symptomatic human immunodeficiency virus-related lymphoid interstitial pneumonia in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: e127–e130.
473. *Matusiewicz S.P., Wallace W.A., Crompton G.K.* Hypersensitivity pneumonitis associated with co-proxamol (paracetamol + dextropropoxyphene) therapy. *Postgrad Med. J.* 1999; 75: 475–476.
474. *Savage R.L., Highton J., Boyd I.W. et al.* Pneumonitis associated with leflunomide: a profile of New Zealand and Australian reports. *Intern. Med. J.* 2006; 36: 162–169.
475. *Agostini C., Trentin L., Facco M. et al.* New aspects of hypersensitivity pneumonitis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10: 378–382.
476. *Lacasse Y., Selman M., Costabel U. et al.* Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 952–958.
477. *Sansores R., Salas J., Chapela R. et al.* Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1849–1851.

478. Remy-Jardin M., Remy J., Wallaert B. et al. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 189: 111–118.
479. Small J.H., Flower C.D., Traill Z.C. et al. Air-trapping in extrinsic allergic alveolitis on computed tomography. *Clin. Radiol.* 1996; 51: 684–688.
480. Adler B.D., Padley S.P., Muller N.L. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology* 1992; 185: 91–95.
481. Patel R.A., Sellami D., Gorway M.B. et al. Hypersensitivity pneumonitis: patterns on high-resolution CT. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000; 24: 965–970.
482. Embil J., Warren P., Yakrus M. et al. Pulmonary illness associated with exposure to Mycobacterium-avium complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection? *Chest* 1997; 111: 813–816.
483. Koschel D., Stark W., Karmann F. et al. Extrinsic allergic alveolitis caused by misting fountains. *Respir. Med.* 2005; 99: 943–947.
484. Haitjema T., van Velzen-Blad H., van den Bosch J.M. Extrinsic allergic alveolitis caused by goose feathers in a duvet. *Thorax* 1992; 47: 990–991.
485. Hanak V., Golbin J.M., Ryu J.H. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 812–816.
486. Bourke S.J., Banham S.W., Carter R. et al. Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeders. *Thorax* 1989; 44: 415–418.
487. Hendrick D.J., Marshall R., Faux J.A. et al. Protective value of dust respirators in extrinsic allergic alveolitis: clinical assessment using inhalation provocation tests. *Thorax* 1981; 36: 917–921.
488. Kokkarinen J.I., Tukiainen H.O., Terho E.O. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 3–5.
489. Flaherty K.R., Toews G.B., Lynch J.P. III. et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am. J. Med.* 2001; 110: 278–282.
490. Nicholson A.G., Colby T.V., Wells A.U. Histopathological approach to patterns of interstitial pneumonia in patient with connective tissue disorders. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19: 10–17.
491. Fujita J., Yoshinouchi T., Ohtsuki Y. et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60: 281–283.
492. Kim D.S., Yoo B., Lee J.S. et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19: 121–127.
493. Desai S.R., Veeraraghavan S., Hansell D.M. et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and non-specific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004; 232: 560–567.
494. Latsi P.I., Wells A.U. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003; 15: 748–755.
495. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1076–1082.
496. Wells A.U., Hansell D.M., Corrin B. et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 1992; 47: 738–742.
497. Flaherty K.R., Colby T.V., Travis W.D. et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1410–1415.
498. Kocheril S.V., Appleton B.E., Somers E.C. et al. Comparison of disease progression and mortality of connective tissue disease-related interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonia. *Arthr. and Rheum.* 2005; 53: 549–557.
499. Zrour S.H., Touzi M., Bejia I. et al. Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 41–47.
500. Tanaka N., Kim J.S., Newell J.D. et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004; 232: 81–91.
501. Arakawa H., Yamada H., Kurihara Y. et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation. *Chest* 2003; 123: 1096–1103.
502. Bonnefoy O., Ferretti G., Calaque O. et al. Serial chest CT findings in interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Eur. J. Radiol.* 2004; 49: 235–244.
503. Ito I., Nagai S., Kitaichi M. et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 632–638.
504. Greenwald G.I., Tashkin D.P., Gong H. et al. Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progressive systemic sclerosis. Prospective study. *Am. J. Med.* 1987; 83: 83–92.
505. Steen V.D., Conte C., Owens G.R. et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthr. and Rheum.* 1994; 37: 1283–1289.
506. Scussel-Lonzetti L., Joyal F., Raynauld J.P. et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 154–167.
507. Simeon C.P., Armadans L., Fonollosa V. et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 71–75.
508. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthr. and Rheum.* 1997; 40: 1229–1236.
509. White B. Evaluation and management of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2002; 4: 108–112.
510. Steen V.D., Medsger T.A. Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthr. and Rheum.* 1998; 41: 1613–1619.
511. DeMarco P.J., Weisman M.H., Seibold J.R. et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis. Rheum.* 2002; 46: 2983–2989.
512. Behr J., Vogelmeier C., Beinert T. et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 400–406.
513. Akesson A., Scheja A., Lundin A. et al. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthr. and Rheum.* 1994; 37: 729–735.

514. Steen V.D., Lanz J.K. Jr., Conte C. et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthr. and Rheum.* 1994; 37: 1290–1296.
515. Silver R.M., Warrick J.H., Kinsella M.B. et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 838–844.
516. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2655–2666.
517. Giacomelli R., Valentini G., Salsano F. et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 731–736.
518. Griffiths B., Miles S., Moss H. et al. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 2371–2378.
519. Pakas I., Ioannidis J.P., Malagari K. et al. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 298–304.
520. Dheda K., Laloo U.G., Cassim B. et al. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin. Rheumatol.* 2004; 23: 306–309.
521. Nanki N., Fujita J., Yamaji Y. et al. Nonspecific interstitial pneumonia / fibrosis completely recovered by adding cyclophosphamide to corticosteroids. *Intern. Med.* 2002; 41: 867–870.
522. Chang H.K., Park W., Ryu D.S. Successful treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine: a case report. *J. Korean Med. Sci.* 2002; 17: 270–273.
523. Puttick M.P., Klinkhoff A.V., Chalmers A. et al. Treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 2163–2165.
524. Vassallo R., Matteson E., Thomas C.F. Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest* 2002; 122: 1093–1096.
525. Hagiwara K., Sato T., Takagi-Kobayashi S. et al. Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2007; 34: 1151–1154.
526. Lindsay K., Melsom R., Jacob B.K. et al. Acute progression of interstitial lung disease: a complication of etanercept particularly in the presence of rheumatoid lung and methotrexate treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1048–1049.
527. Suwa A., Hirakata M., Satoh S. et al. Rheumatoid arthritis associated with methotrexate-induced pneumonitis: improvement with i.v. cyclophosphamide therapy. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1999; 17: 355–358.
528. Anaya J.M., Diethelm L., Ortiz L.A. et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.* 1995; 24: 242–254.
529. Duncan P.E., Griffin J.P., Garcia A. et al. Fibrosing alveolitis in polymyositis. A review of histologically confirmed cases. *Am. J. Med.* 1974; 57: 621–626.
530. Frazier A.R., Miller R.D. Interstitial pneumonitis in association with polymyositis and dermatomyositis. *Chest* 1974; 65: 403–407.
531. DeVere R., Bradley W.G. Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality. *Brain* 1975; 98: 637–666.
532. Schwarz M.I., Matthay R.A., Sahn S.A. et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: analysis of six cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 89–104.
533. Songcharoen S., Raju S.F., Pennebaker J.B. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1980; 7: 353–360.
534. Salmeron G., Greenberg S.D., Lidsky M.D. Polymyositis and diffuse interstitial lung disease. A review of the pulmonary histopathologic findings. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 1005–1010.
535. Nawata Y., Kurasawa K., Takabayashi K. et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis / polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J. Rheumatol.* 1999; 26: 1527–1533.
536. Cottin V., Thivolet-Bejui F., Reynaud-Gaubert M. et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 245–250.
537. Sauty A., Rochat T., Schoch O.D. et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2907–2912.
538. Hirakata M., Nagai S. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000; 12: 501–508.
539. Oddis C.V. Current approach to the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000; 12: 492–497.
540. Yamadori I., Fujita J., Kajitani H. et al. Lymphocyte subsets in lung tissues of interstitial pneumonia associated with untreated polymyositis / dermatomyositis. *Rheumatol. Int.* 2001; 21: 89–93.
541. Marie I., Hachulla E., Cherin P. et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthr. and Rheum* 2002; 47: 614–622.
542. al-Janadi M., Smith C.D., Karsh J. Cyclophosphamide treatment of interstitial pulmonary fibrosis in polymyositis / dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1989; 16: 1592–1596.
543. Maccioni F.J., Colebatch H.J. Management of fibrosing alveolitis with polymyositis dermatomyositis. *Aust. N. Z. J. Med.* 1990; 20: 806–810.
544. Shinohara T., Hidaka T., Matsuki Y. et al. Rapidly progressive interstitial lung disease associated with dermatomyositis responding to intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Intern. Med.* 1997; 36: 519–523.
545. Marie I., Hatron P.Y., Hachulla E. et al. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1998; 25: 1336–1343.
546. Schnabel A., Reuter M., Gross W.L. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthr. and Rheum.* 1998; 41: 1215–1220.
547. Knoell K.A., Hook M., Grice D.P. et al. Dermatomyositis associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 40: 328–330.
548. Yoshida T., Koga H., Saitoh F. et al. Pulse intravenous cyclophosphamide treatment for steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with polymyositis. *Intern. Med.* 1999; 38: 733–738.
549. Tanaka F., Origuchi T., Migita K. et al. Successful combined therapy of cyclophosphamide and cyclosporine for acute exacerbated interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. *Intern. Med.* 2000; 39: 428–430.
550. Sugisaki K., Takeda I., Iwadate H. et al. Prevention of progression of interstitial lung lesions by early combination therapy with corticosteroids and cyclosporine / cyclophos-

- phamide in two patients with amyopathic dermatomyositis. *Fukushima J. Med. Sci.* 2002; 48: 103–110.
551. Mok C.C., To C.H., Szeto M.L. Successful treatment of dermatomyositis-related rapidly progressive interstitial pneumonitis with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Scand. J. Rheumatol.* 2003; 32: 181–183.
 552. Rowen A.J., Reichel J. Dermatomyositis with lung involvement, successfully treated with azathioprine. *Respiration* 1983; 44: 143–146.
 553. Grau J.M., Miro O., Pedrol E. et al. Interstitial lung disease related to dermatomyositis. Comparative study with patients without lung involvement. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 1921–1926.
 554. Chang H.K., Lee D.H. Successful combination therapy of cyclosporine and methotrexate for refractory polymyositis with anti-Jo-1 antibody: a case report. *J. Korean Med. Sci.* 2003; 18: 131–134.
 555. Gruhn W.B., az-Buxo J.A. Cyclosporine treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis / polymyositis. *J. Rheumatol.* 1987; 14: 1045–1047.
 556. Mehregan D.R., Su W.P. Cyclosporine treatment for dermatomyositis / polymyositis. *Cutis* 1993; 51: 59–61.
 557. Maeda K., Kimura R., Komuta K. et al. Cyclosporine treatment for polymyositis / dermatomyositis: is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis? *Scand. J. Rheumatol.* 1997; 26: 24–29.
 558. Oddis C.V., Sciurba F.C., Elmagd K.A. et al. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999; 353: 1762–1763.
 559. Miyake S., Ohtani Y., Sawada M. et al. Usefulness of cyclosporine A on rapidly progressive interstitial pneumonia in dermatomyositis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19: 128–133.
 560. Kuroda T., Morikawa H., Satou T. et al. A case of dermatomyositis complicated with pneumomediastinum successfully treated with cyclosporin A. *Clin. Rheumatol.* 2003; 22: 45–48.
 561. Mino M., Noma S., Taguchi Y. et al. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis: sequential evaluation with CT. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169: 83–87.
 562. Sharma O.P., Maheshwari A. Lung diseases in the tropics. Part 1: Tropical granulomatous disorders of the lung: diagnosis and management. *Tuberc. Lung Dis.* 1993; 74: 295–304.
 563. Reich J.M., Johnson R.E. Course and prognosis of sarcoidosis in a nonreferral setting. Analysis of 86 patients observed for 10 years. *Am. J. Med.* 1985; 78: 61–67.
 564. Scadding J.G. Calcification in sarcoidosis. *Tubercle* 1961; 42: 121–135.
 565. Siltzbach L.E., James D.G., Neville E. et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am. J. Med.* 1974; 57: 847–852.
 566. James D.G., Carstairs L.S., Trowell J. et al. Treatment of sarcoidosis. Report of a controlled therapeutic trial. *Lancet* 1967; 2: 526–528.
 567. Israel H.L., Fouts D.W., Beggs R.A. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 107: 609–614.
 568. Eule H., Roth I., Ehrke I. et al. Corticosteroid therapy of intrathoracic sarcoidosis stages I and II: results of a controlled clinical trial. *Z. Erkr. Atmungsorgane* 1977; 149: 142–147.
 569. Hunninghake G.W., Gilbert S., Pueringer R. et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 893–898.
 570. Paramothayan S., Jones P.W. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *J. A. M. A.* 2002; 287: 1301–1307.
 571. Selroos O., Sellergren T.L. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. A prospective evaluation of alternate day and daily dosage in stage II disease. *Scand. J. Respir. Dis.* 1979; 60: 215–221.
 572. Pietinalho A., Tukiainen P., Haahtela T. et al. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Chest* 1999; 116: 424–431.
 573. Zaki M.H., Lyons H.A., Leilop L. et al. Corticosteroid therapy in sarcoidosis. A five year, controlled follow-up study. *N. Y. St. J. Med.* 1987; 87: 496–499.
 574. Spratling L., Tenholder M.F., Underwood G.H. et al. Daily vs alternate day prednisone therapy for stage II sarcoidosis. *Chest* 1985; 88: 687–690.
 575. Reich J.M. Adverse long-term effect of corticosteroid therapy in recent-onset sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 227–234.
 576. Homik J.E., Cranney A., Shea B. et al. A metaanalysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid induced osteoporosis. *J. Rheumatol.* 1999; 26: 1148–1157.
 577. Gonnelli S., Rottoli P., Cepollaro C. et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int.* 1997; 61: 382–385.
 578. Pietinalho A., Tukiainen P., Haahtela T. et al. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002; 121: 24–31.
 579. Gottlieb J.E., Israel H.L., Steiner R.M. et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623–631.
 580. Selroos O.B. Use of budesonide in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1986; 465: 713–721.
 581. Spiteri M.A. Inhaled corticosteroids in pulmonary sarcoidosis. *Postgrad. Med. J.* 1991; 67: 327–329.
 582. Alberts C., van der Mark T.W., Jansen H.M. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *Dutch Study Group on Pulmonary Sarcoidosis. Eur. Respir. J.* 1995; 8: 682–688.
 583. Erkkila S., Froseth B., Hellstrom P.E. et al. Inhaled budesonide influences cellular and biochemical abnormalities in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988; 5: 106–110.
 584. Milman N., Graudal N., Grode G. et al. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Intern. Med.* 1994; 236: 285–290.
 585. Milman N. Oral and inhaled corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis: a critical reappraisal. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1998; 15: 150–157.
 586. du Bois R.M., Greenhalgh P.M., Southcott A.M. et al. Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1345–1350.
 587. Baughman R.P., Iannuzzi M.C., Lower E.E. et al. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19: 198–204.
 588. Baughman R.P., Lower E.E. The effect of corticosteroid or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1268–1271.
 589. Lower E.E., Baughman R.P. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 846–851.

590. *Vucinic V.M.* What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8: 470–476.
591. *Baughman R.P., Winget D.B., Lower E.E.* Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000; 17: 60–66.
592. *Stern B.J., Schonfeld S.A., Sewell C. et al.* The treatment of neurosarcoidosis with cyclosporine. *Arch. Neurol.* 1992; 49: 1065–1072.
593. *York E.L., Kovithavongs T., Man S.F. et al.* Cyclosporine and chronic sarcoidosis. *Chest* 1990; 98: 1026–1029.
594. *Martinet Y., Pinkston P., Saltini C. et al.* Evaluation of the in vitro and in vivo effects of cyclosporine on the lung T-lymphocyte alveolitis of active pulmonary sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 1242–1248.
595. *Wyser C.P., van Schalkwyk E.M., Alheit B. et al.* Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A. A randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1371–1376.
596. *Zic J.A., Horowitz D.H., Arzubigi C. et al.* Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. Review of the literature. *Arch. Dermatol.* 1991; 127: 1034–1040.
597. *Adams J.S., Diz M.M., Sharma O.P.* Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short-course chloroquine therapy. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 437–438.
598. *Barre P.E., Gascon-Barre M., Meakins J.L. et al.* Hydroxychloroquine treatment of hypercalcemia in a patient with sarcoidosis undergoing hemodialysis. *Am. J. Med.* 1987; 82: 1259–1262.
599. *O'Leary T.J., Jones G., Yip A. et al.* The effects of chloroquine on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 727–730.
600. British Tuberculosis Association. Chloroquine in the treatment of sarcoidosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. *Tubercle* 1967; 48: 257–272.
601. *Baltzan M., Mehta S., Kirkham T.H. et al.* Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 192–197.
602. *Pacheco Y., Douss T., Pujol B. et al.* [Respiratory function and alveolar biological changes under the effect of CDP-choline in pulmonary interstitial pathology: pulmonary fibrosis and sarcoidosis]. *Rev. Pneumol. Clin.* 1985; 41: 91–100.
603. *Muller-Quernheim J., Kienast K., Held M. et al.* Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine / prednisolone regimen. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 1117–1122.
604. *Lewis S.J., Ainslie G.M., Bateman E.D.* Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 87–92.
605. *Kataria Y.P.* Chlorambucil in sarcoidosis. *Chest* 1980; 78: 36–43.
606. *Demeter S.L.* Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. *Chest* 1988; 94: 202–203.
607. *Baughman R.P., Lower E.E.* Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21: 43–48.
608. *Zabel P., Entzian P., Dalhoff K. et al.* Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1665–1669.
609. *Baughman R.P., Judson M.A., Teirstein A.S. et al.* Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122: 227–232.
610. *Oliver S.J., Kikuchi T., Krueger J.G. et al.* Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin. Immunol.* 2002; 102: 225–236.
611. *Utz J.P., Limper A.H., Kalra S. et al.* Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 177–185.
612. *Sollberger M., Fluri F., Baumann T. et al.* Successful treatment of steroid-refractory neurosarcoidosis with infliximab. *J. Neurol.* 2004; 251: 760–761.
613. *Pettersen J.A., Zochodne D.W., Bell R.B. et al.* Refractory neurosarcoidosis responding to infliximab. *Neurology* 2002; 59: 1660–1661.
614. *Katz J.M., Bruno M.K., Winterkorn J.M. et al.* The pathogenesis and treatment of optic disc swelling in neurosarcoidosis: a unique therapeutic response to infliximab. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 426–430.
615. *Mallbris L., Ljungberg A., Hedblad M.A. et al.* Progressive cutaneous sarcoidosis responding to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48: 290–293.
616. *Ulbricht K.U., Stoll M., Bierwirth J. et al.* Successful tumor necrosis factor alpha blockade treatment in therapy-resistant sarcoidosis. *Arthr. and Rheum.* 2003; 48: 3542–3543.
617. *Yee A.M., Pochapin M.B.* Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab antitumor necrosis factor-alpha therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 27–31.
618. *Baughman R.P., Lower E.E.* Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2001; 18: 70–74.
619. *Roberts S.D., Wilkes D.S., Burgett R.A. et al.* Refractory sarcoidosis responding to infliximab. *Chest* 2003; 124: 2028–2031.
620. *Shorr A.F., Helman D.L., Davies D.B. et al.* Sarcoidosis, race, and short-term outcomes following lung transplantation. *Chest* 2004; 125: 990–996.
621. *Arcasoy S.M., Christie J.D., Pochettino A. et al.* Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest* 2001; 120: 873–880.
622. *Nunley D.R., Hattler B., Keenan R.J. et al.* Lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 93–100.
623. *Hosenpud J.D., Bennett L.E., Keck B.M. et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fourteenth official report—1997. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 691–712.
624. *Collins J., Hartman M.J., Warner T.F. et al.* Frequency and CT findings of recurrent disease after lung transplantation. *Radiology* 2001; 219: 503–509.
625. *Wollschlager C., Khan F.* Aspergillomas complicating sarcoidosis. A prospective study in 100 patients. *Chest* 1984; 86: 585–588.
626. *Judson M.A.* Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 738–744.
627. Anon. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001; 86 (suppl. 1): 11–13.
628. *Galie N., Torbicki A., Barst R. et al.* Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 2243–2278.
629. *Nathan S.D., Shlobin O.A., Ahmad S. et al.* Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 657–663.

630. *Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al.* New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 199–203.
631. *Steen V., Medsger T.A. Jr.* Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthr. and Rheum.* 2003; 48: 516–522.
632. *Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A. et al.* Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 735–740.
633. *Borgeson D.D., Seward J.B., Miller F.A. Jr. et al.* Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9: 832–837.
634. *Denton C.P., Cailles J.B., Phillips G.D. et al.* Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br. J. Rheumatol.* 1997; 36: 239–243.
635. *Mukerjee D., Knight G.D. StC., Davar C. et al.* Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 461–466.
636. *Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K. et al.* Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 1402–1412.
637. *Ishii J., Nomura M., Ito M. et al.* Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin. Chim. Acta* 2000; 301: 19–30.
638. *Leuchte H.H., Neurohr C., Baumgartner R. et al.* Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2004; 170: 360–365.
639. *Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al.* Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
640. *Hamada K., Nagai S., Tanaka S. et al.* Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650–656.
641. *Nadrous H.F., Pellikka P.A., Krowka M.J. et al.* Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393–2399.
642. *Nadrous H.F., Pellikka P.A., Krowka M.J. et al.* The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 616–617S.
643. *Lettieri C.J., Nathan S.D., Barnett S.D. et al.* Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752.
644. *Whelan T.P., Dunitz J.M., Kelly R.F. et al.* Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1269–1274.
645. *Shorr A.F., Helman D.L., Davies D.B. et al.* Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 783–788.
646. *Handa T., Nagai S., Miki S. et al.* Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129: 1246–1252.
647. *Rizzato G., Pezzano A., Sala G. et al.* Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; 64: 121–128.
648. *Sulica R., Teirstein A.S., Kakarla S. et al.* Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 1483–1489.
649. *Nunes H., Humbert M., Capron F. et al.* Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68–74.
650. *Cox S.R., Walker J.G., Coleman M. et al.* Isolated pulmonary hypertension in scleroderma. *Intern. Med. J.* 2005; 35: 28–33.
651. *MacGregor A.J., Canavan R., Knight C. et al.* Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 453–459.
652. *Mukerjee D., St G.D., Coleiro B. et al.* Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 1088–1093.
653. *Ungerer R.G., Tashkin D.P., Furst D. et al.* Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am. J. Med.* 1983; 75: 65–74.
654. *Hachulla E., Gressin V., Guillemin L. et al.* Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthr. and Rheum.* 2005; 52: 3792–3800.
655. *Grigolo B., Mazzetti I., Meliconi R. et al.* Anti-topoisomerase II alpha autoantibodies in systemic sclerosis-association with pulmonary hypertension and HLA-B35. *Clin. Exp. Immunol.* 2000; 121: 539–543.
656. *Murata I., Takenaka K., Yoshinoya S. et al.* Clinical evaluation of pulmonary hypertension in systemic sclerosis and related disorders. A Doppler echocardiographic study of 135 Japanese patients. *Chest* 1997; 111: 36–43.
657. *Kawut S.M., Taichman D.B., Archer-Chicko C.L. et al.* Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344–350.
658. *Koh E.T., Lee P., Gladman D.D. et al.* Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br. J. Rheumatol.* 1996; 35: 989–993.
659. *Pan T.L., Thumboo J., Boey M.L.* Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 338–342.
660. *Shen J.Y., Chen S.L., Wu Y.X. et al.* Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 1999; 18: 147–151.
661. *Wigley F.M., Lima J.A., Mayes M. et al.* The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthr. and Rheum.* 2005; 52: 2125–2132.
662. *Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al.* Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–587.
663. *Rich S., Kaufmann E., Levy P.S.* The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 76–81.
664. *Johnson S.R., Granton J.T., Mehta S.* Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 545–552.
665. *Badesch D.B., Abman S.H., Ahearn G.S. et al.* Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP

- evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 35–62S.
666. *Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al.* A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 296–302.
667. *Sitbon O., Humbert M., Jais X. et al.* Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
668. *Liu C., Chen J.* Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3 CD004434.
669. *Macchia A., Marchioli R., Marfisi R. et al.* A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am. Heart J.* 2007; 153: 1037–1047.
670. *Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2148–2157.
671. *Kuhn K.P., Byrne D.W., Arbogast P.G. et al.* Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 580–586.
672. *Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 322–329.
673. *Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 896–903.
674. *Fisher M.R., Mathai S.C., Champion H.C. et al.* Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthr. and Rheum.* 2006; 54: 3043–3050.
675. *Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al.* Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900.
676. *Olschewski H., Ghofrani H.A., Walrath D. et al.* Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 600–607.
677. *Strange C., Bolster M., Mazur J. et al.* Hemodynamic effects of epoprostenol in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 118: 1077–1082.
678. *Primack S.L., Hartman T.E., Hansell D.M. et al.* End-stage lung disease: CT findings in 61 patients. *Radiology* 1993; 189: 681–686.
679. *Stover D.E., Zaman M.B., Hajdu S.I. et al.* Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann. Intern. Med.* 1984; 101: 1–7.
680. *Saito H., Anaissie E.J., Morice R.C. et al.* Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in patients with acute leukemia. *Chest* 1988; 94: 745–749.
681. *Ewig S., Torres A., Riquelme R. et al.* Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 116–122.
682. *Dunagan D.P., Baker A.M., Hurd D.D. et al.* Bronchoscopic evaluation of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation. *Chest* 1997; 111: 135–141.
683. *Hohenadel I.A., Kiworr M., Genitsariotis R. et al.* Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax* 2001; 56: 115–120.
684. *Mehta R., Niederman M.S.* Adequate empirical therapy minimizes the impact of diagnostic methods in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 3092–3094.
685. *Steinberg K.P., Mitchell D.R., Maunder R.J. et al.* Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 556–561.
686. *Montravers P., Gauzit R., Dombret M.C. et al.* Cardio-pulmonary effects of bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Chest* 1993; 104: 1541–1547.
687. *Klein U., Karzai W., Zimmermann P. et al.* Changes in pulmonary mechanics after fiberoptic bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 1998; 24: 1289–1293.
688. *Verra F., Hmouda H., Rauss A. et al.* Bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients. Clinical and functional consequences. *Chest* 1992; 101: 1215–1220.
689. *Cazzadori A., Di P.G., Todeschini G. et al.* Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1995; 107: 101–106.
690. *O'Brien J.D., Ettinger N.A., Shevlin D. et al.* Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 440–446.
691. *Flabouris A., Myburgh J.* The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 1999; 115: 811–817.
692. *Canver C.C., Mentzer R.M. Jr.* The role of open lung biopsy in early and late survival of ventilator-dependent patients with diffuse idiopathic lung disease. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 1994; 35: 151–155.
693. *Warner D.O., Warner M.A., Divertie M.B.* Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 90–94.
694. *Poe R.H., Wahl G.W., Qazi R. et al.* Predictors of mortality in the immunocompromised patient with pulmonary infiltrates. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 1304–1308.
695. *Abbott K.H., Sago J.G., Breen C.M. et al.* Families looking back: one year after discussion of withdrawal or withholding of life-sustaining support. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 197–201.
696. *Ferrand E., Robert R., Ingrand P. et al.* Withholding and withdrawal of life support in intensive-care units in France: a prospective survey. French LATAREA Group. *Lancet* 2001; 357: 9–14.
697. *Hamman L., Rich A.R.* Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am. Clin. Climatol. Assoc.* 1935; 51: 154–163.
698. *Katzenstein A.L.* Idiopathic interstitial pneumonia: classification and diagnosis. *Monogr. Pathol.* 1993: 1–31.
699. *Ichikado K., Suga M., Muller N.L. et al.* Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1551–1556.
700. *Vourlekis J.S., Brown K.K., Cool C.D. et al.* Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 369–378.
701. *Johkoh T., Muller N.L., Taniguchi H. et al.* Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 1999; 211: 859–863.
702. *Primack S.L., Hartman T.E., Ikezoe J. et al.* Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology* 1993; 188: 817–820.

703. Olson J., Colby T.V., Elliott C.G. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin. Proc.* 1990; 65: 1538–15348.
704. Kondoh Y., Taniguchi H., Kawabata Y. et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808–1812.
705. Bonaccorsi A., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute interstitial pneumonia: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 187–191.
706. Tomiyama N., Muller N.L., Johkoh T. et al. Acute respiratory distress syndrome and acute interstitial pneumonia: comparison of thin-section CT findings. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2001; 25: 28–33.
707. Mihara N., Johkoh T., Ichikado K. et al. Can acute interstitial pneumonia be differentiated from bronchiolitis obliterans organizing pneumonia by high-resolution CT? *Radiat. Med.* 2000; 18: 299–304.
708. Ichikado K., Johkoh T., Ikezoe J. et al. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168: 333–338.
709. Martinez F.J., Safrin S., Weycker D. et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 963–967.
710. Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 143–150.
711. Akira M., Hamada H., Sakatani M. et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168: 79–83.
712. Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 821–826.
713. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 636–643.
714. Park I.N., Kim D.S., Shim T.S. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 214–220.
715. Crowley S.P., Kelly P., Egan J.J. Acute exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 218–219.
716. Kondoh Y., Taniguchi H., Kitaichi M. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir. Med.* 2006; 100: 1753–1759.
717. Allen M.S., Deschamps C., Jones D.M. et al. Video-assisted thoracic surgical procedures: the Mayo experience. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71: 351–359.
718. Parambil J.G., Myers J.L., Ryu J.H. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005; 128: 3310–3315.
719. Rice A.J., Wells A.U., Bouros D. et al. Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias. An autopsy study. *Am. J. Clin. Pathol.* 2003; 119: 709–714.
720. Churg A., Muller N.L., Silva C.I. et al. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31: 277–284.
721. Perez de Llano L.A., Soilan J.L., Garcia Pais M.J. et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia presenting with adult respiratory distress syndrome. *Respir. Med.* 1998; 92: 884–886.
722. Blivet S., Philit F., Sab J.M. et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001; 120: 209–212.
723. Fumeaux T., Rothmeier C., Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1868–1874.
724. Stern J.B., Mal H., Groussard O. et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001; 120: 213–219.
725. Saydain G., Islam A., Afessa B. et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 839–842.
726. Al-Hameed F.M., Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can. Respir. J.* 2004; 11: 117–122.
727. Shalev T., Haviv Y., Segal E. et al. Outcome of patients with scleroderma admitted to intensive care unit. A report of nine cases. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006; 24: 380–386.
728. O'Brien G., Criner G.J. Mechanical ventilation as a bridge to lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 255–265.
729. Suh G.Y., Kang E.H., Chung M.P. et al. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest* 2006; 129: 753–761.
730. Haubitz M., Schellong S., Gobel U. et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthr. and Rheum.* 1998; 41: 1835–1844.

Поступила 03.06.09
УДК 616.24-002.17

Дышать легко возможно

БЕКЛОСПИР®




беклометазон
аэрозоль для ингаляций дозированных

*Препарат не содержит
озоноразрушающего фреона*



ИЗ ПРАВАХ РЕГИСТРАЦИИ
Свидетельство № 342969
№ ЛСР-000189/09 от 16.01.2009

Разработано
и произведено
в России 
в кооперации
с компаниями

Великобритании 
Швейцарии 
Испании 

- 50 мкг/доза, 200 доз
- 100 мкг/доза, 200 доз
- 250 мкг/доза, 200 доз

ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга»
193144, Санкт-Петербург, ул. Моисеенко 24-а,
тел/факс: (812) 271 4434, 275 7666.

 **Галено Фарм®**

www.galenopharm.ru

Е.А.Байгозина¹, В.И.Совалкин², И.В.Куликов³, Т.А.Потапова⁴, М.И.Воевода³, А.Г.Ромашченко⁴

Роль полиморфизма C(-260)→T гена CD14 в течении и исходе нозокомиальной пневмонии

1 – отделение пульмонологии ГУЗ Омской обл. "Областная клиническая больница": 644111, Омск, ул. Березовая, 3;

2 – кафедра госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия": 644043, Омск, ул. Ленина, 12;

3 – ГУ НИИ терапии СО РАМНЗ: 630089, Новосибирск, ул. Б.Богаткова, 175/1;

4 – Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН: 630090, Новосибирск, пр-т Ак. Лаврентьева, 10

E.A.Baygozina, V.I.Sovalkin, I.V.Kulikov, T.A.Potapova, M.I.Voevoda, A.G.Romashchenko

A role of C(-260)→T CD14 gene polymorphism for clinical course and outcomes of nosocomial pneumonia

Summary

The article has introduced analysis of a common functional C(-260)→T polymorphism within the promoter region of CD14 lipopolysaccharide receptor in patients with nosocomial pneumonia (NP). Associations between CD14 gene polymorphism and clinical course of NP were found in 75 patients: the TT genotype, but not T allele, correlated with increased risk of NP, its severity and prognosis. These genetic disorders require further investigation to explain metabolic and immunology disorders in patients with NP.

Key words: nosocomial pneumonia, CD14 gene polymorphism, outcomes.

Резюме

Изучена ассоциация полиморфизма гена рецептора CD14 в позиции C(-260)→T с частотой возникновения, тяжестью течения и исходом нозокомиальной пневмонии (НП). Установлены ассоциации между исследованным полиморфизмом гена CD14 и клиническими проявлениями НП у 75 пациентов: генотип TT (но не аллель T) коррелирует с повышенным риском развития НП, тяжестью ее проявлений и прогнозом. Выявленные ассоциации требуют дальнейшего изучения для объяснения метаболических и иммунологических нарушений у пациентов с НП.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, полиморфизм гена CD14, исход.

Нозокомиальная пневмония (НП) занимает 2-е место среди всех нозокомиальных инфекций (13–18 %), является самой частой госпитальной инфекцией (46,9 %) в отделениях интенсивной терапии [1] и характеризуется высоким уровнем летальности – от 30 до 70 % [2].

Инициальный иммунный ответ при пневмонии заключается в первичном распознавании грамотрицательных бактерий клетками миеломоноцитарного ряда структур различных патогенов, называемых молекулярными паттернами, например липополисахаридов (ЛПС). Лейкоциты, в свою очередь, экспрессируют соответствующие паттерн-распознающие рецепторы (ПРР). К последним относится рецептор CD14 [3], функция которого заключается в активации начальных этапов неспецифических защитных реакций, повышении уровня фагоцитирующих клеток и удалении апоптотических клеток [4].

Регуляция уровня растворимого CD14 (sCD14) контролируется известным на сегодняшний день полиморфизмом промоторной области гена CD14 [5]. Данный полиморфизм локализуется внутри Sp1 транскрипционной фактор-связывающей области [4] и содержит единичную замену нуклеотида (C→T) в позиции -260 [6]. C(-260)→T полиморфизм гена CD14 ассоциируется с регуляцией плотности экспрессии рецепторов CD14 на моноцитах [7].

Цель данного исследования – изучить распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма C(-260)→T гена CD14 в контрольной выборке и в группе пациентов с НП и оценить ассоциацию полиморфизма промотора гена CD14 с особенностями возникновения, течения и исхода заболевания.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 75 больных НП, находившихся на стационарном лечении в Омской областной клинической больнице. Среди них было 40 мужчин (53,33 %) и 35 женщин (46,67 %). Средний возраст пациентов составил $43,96 \pm 0,94$ года. Диагноз НП был установлен на основании данных клинико-лабораторных исследований и рентгенографии органов грудной клетки. В качестве контроля использовали ДНК 409 здоровых, не находящихся в родстве жителей Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта ВОЗ "МОНИКА", статистически значимо не различавшихся по полу, возрасту и этнической принадлежности (русские) с группой больных. Среди них было 204 мужчины (49,87 %) и 205 женщин (50,13 %), средний возраст – $48,58 \pm 0,32$ года.

Выделение ДНК из крови проводилось стандартным фенол-хлороформным методом. Выявление

полиморфного сайта гена CD14 C(-260)→T осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с последующей рестрикцией ее фрагмента [8]. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием критерия χ^2 по Пирсону с поправкой Йетса на непрерывность. Для сравнения частот аллелей дополнительно использовался 2-сторонний точный критерий Фишера. Расчеты проводились в статистической программе SPSS 11.5.

Результаты

Частоты генотипов полиморфизма C(-260)→T гена CD14 в контрольной группе в целом и в группе больных НП находились в равновесии Харди–Вайнберга. При сравнении частот генотипов полиморфизма гена CD14 между группами было выявлено статистически значимое повышение частоты генотипа ТТ у больных НП (33,33 %) по сравнению с контрольной группой (18,09 %; $p = 0,008$). Генотип СТ достоверно чаще встречался в контрольной группе (54,03 %), по сравнению с группой пациентов с НП (40,0 %; $p = 0,012$), как показано в таблице.

При сравнении частот аллелей гена CD14 между группами статистически значимых различий получено не было. Выявленная закономерность может свидетельствовать о том, что гомозиготы по Т-аллелю более восприимчивы к развитию НП. Обращают на себя внимание различия в тяжести течения НП у пациентов с генотипами СС, СТ и ТТ: в 1-м случае тяжесть пневмонии по шкале CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*) составила $7,81 \pm 1,32$ балла, во 2-м – $8,93 \pm 1,48$ балла ($p < 0,05$). В исследовании прослеживалась позитивная корреляция между временем разрешения НП с генотипом гена CD14: наличие генотипа ТТ ассоциировалось с затяжным, осложненным течением пневмонии и необходимостью пролонгированной респираторной поддержки в случае НП, связанной с искусственной вентиляцией легких, по сравнению с течением заболевания у пациентов с генотипами СС и СТ ($r = 0,70$; $p = 0,01$). По-видимому, это объясняется более высокой концентрацией sCD14 у лиц с Т-аллелем и приводит к персистенции возбудителей НП [7]. Необходимо отметить, что количество неблагоприятных исходов НП было наибольшим среди пациентов с генотипом ТТ (27,9 % случаев).

Таблица
Частота аллелей и генотипов полиморфизма гена CD14 C(-260)→T у больных НП и в контрольной группе

Аллельный вариант	Пациенты с НП (n = 75)	Контрольная группа (n = 409)
Аллель С, n (%)	50 (47,62)	335 (53,17)
Аллель Т, n (%)	55 (52,38)	295 (46,83)
Генотип СС, n (%)	20 (26,67)	114 (27,87)
Генотип СТ, n (%)	30 (40,00)*	221 (54,03)*
Генотип ТТ, n (%)	25 (33,33)**	74 (18,09)**

Примечание: * – статистические различия по генотипу СТ между группами больных НП и здоровых ($\chi^2 = 8,87$; $p = 0,012$); ** – статистические различия по генотипу ТТ у пациентов в этих же группах ($\chi^2 = 9,63$; $p = 0,008$).

Обсуждение

Полученные данные подтверждаются результатами других исследований, согласно которым у больных с генотипом ТТ чаще развивалась пневмония, вызванная *Chlamydomphila pneumoniae*, хотя отличия по полу отсутствовали [3]. При этом уровень sCD14 в сыворотке крови был выше у гомозигот по аллелю Т гена CD14. Можно предположить, что значительная часть случаев НП в обследованной популяции с генотипом ТТ связана с особенностями иммунного ответа, модулированного рецептором CD14. Генетически детерминированное повышение экспрессии гена CD14 ассоциируется с повышенной восприимчивостью к ЛПС у больных с НП, вызванной грамотрицательной микрофлорой. В настоящем исследовании косвенным доказательством отсутствия влияния генотипа СС на возникновение НП является почти одинаковая частота встречаемости данного генотипа у пациентов с НП (26,67 %) и в контрольной группе (27,87 %; $p > 0,05$).

Различия в тяжести НП по шкале CPIS у лиц с генотипом ТТ и СС или СТ, по-видимому, связаны с повышением синтеза провоспалительных цитокинов, кислородных радикалов и нитрита азота [9]. Увеличение секреции данных медиаторов приводит к цитокин-опосредованному повреждению легких при НП. Подтверждают это экспериментальные данные *S.J.Ebong et al.*, указавших на повышение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у мышей с сепсисом при высоком содержании sCD14 [10].

Согласно данным литературы, ассоциация генотипа ТТ промоторного региона гена CD14 с возникновением бактериальных осложнений, в т. ч. НП, остается противоречивой. *S.Gibot et al.* продемонстрировали, что генотип ТТ гена CD14 существенно чаще встречался у больных с септическим шоком и достоверно чаще был связан с риском гибели от этого заболевания [5]. Напротив, *J.A.Hubacek* и *M.Heesen et al.* не выявили различий между аллелем Т гена CD14 и тяжестью инфекции [11, 12]. Возможно, одной из причин подобных разногласий является то, что мутация гена CD14 может происходить не только в регионе -260, но и в других локусах гена, что приводит к вариабельной экспрессии mCD14 и, следовательно, различной чувствительности к инфекционным агентам [8]. Кроме того, ЛПС грамотрицательных возбудителей НП могут стимулировать продукцию цитокинов путем активации не только CD14-, но и TLR-зависимого пути [13].

Заключение

Таким образом, установлены ассоциации между полиморфизмом гена регуляторной молекулы воспаления CD14 и клиническими проявлениями НП: генотип ТТ (но не аллель Т) коррелирует с повышенным риском развития НП, тяжестью ее проявлений и прогнозом заболевания. Выявленные генетические изменения требуют дальнейших исследований

для объяснения метаболических и иммунологических нарушений при НП.

Литература

1. Eggimann P., Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001; 120: 2059–2093.
2. Синопальников А.И. Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии. *Рос. мед. вести* 2005; 3: 4–21.
3. Eng H.L., Chen C.H., Kuo C.C. et al. Association of CD14 promoter gene polymorphism and Chlamydia pneumoniae infection. *J. Infect. Dis.* 2003; 188: 90–97.
4. Lin S.M., Frevert C.W., Kajikawa O. et al. Differential regulation of membrane CD14 expression and endotoxin – tolerance in alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2004; 31: 162–170.
5. Gibot S., Cariou A., Drouet L. Association between a genomic polymorphism within the CD14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 969–973.
6. Hubacek J.A., Pit'ha J., Skodova Z. C(–260)→T polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 3218–3220.
7. Karhukorpi J., Yan Y., Niemela S. et al. Effect of CD14 promoter polymorphism and H. pylori infection and its clinical outcomes on circulating CD14. *Clin. Exp. Immunol.* 2002; 128: 326–332.
8. Ito D., Murata M., Tanahashi N. et al. Polymorphism in the promoter of lipopolysaccharide receptor CD14 and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 2000; 31: 2661–2664.
9. Da Silva Correia J., Soldau K., Christen U. et al. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the protein in its membrane receptor complex: transfer from CD14 to TLR4 and MD2. *J. Biol. Chem.* 2000; 276: 21129–21135.
10. Ebong S.J., Goyert S.M., Nemzek J.A. et al. Critical role of CD14 for production of proinflammatory cytokines and cytokine inhibitors during sepsis with failure to alter morbidity or mortality. *Infect. and Immun.* 2001: 2099–2106.
11. Hubacek J.A., Stuber F., Frohlich D. et al. The common functional C(–159)→T polymorphism within the promoter region of the lipopolysaccharide receptor CD14 is not associated within sepsis development or mortality. *Genes Immun.* 2000; 1: 405–407.
12. Heesen M., Bloemeke B., Obertacke U. et al. The –260 C→T promoter polymorphism of the lipopolysaccharide receptor CD14 and severe sepsis in trauma patients. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1161–1163.
13. Netea M.G., Kullberg B.J., Galama J.M.D. et al. Non-LPS components of Chlamydia pneumoniae stimulate cytokine production through Toll-like receptor 2-dependent pathways. *Eur. J. Immunol.* 2002; 32: 1188–1195.

Информация об авторах

Байгозина Евгения Александровна – к. м. н., врач-пульмонолог ГУЗ Омской обл. "Областная клиническая больница"; тел.: (3812) 24-42-37; e-mail: pulmonology55@mail.ru

Совалкин Валерий Иванович – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 Омской государственной медицинской академии; тел.: (3812) 23-32-89; e-mail: rector@omsk-osma.ru

Куликов Игорь Вячеславович – к. м. н., старший научный сотрудник НИИ терапии СО РАМН; тел.: (383) 264-25-16; e-mail: office@iimed.ru

Ромашенко Аида Герасимовна – к. б. н., зав. лабораторией Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; тел.: (383) 333-31-18; e-mail: vomasch@bionet.nsc.ru

Потапова Татьяна Абрамовна – к. б. н., старший научный сотрудник Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; тел.: (393) 333-31-18; e-mail: vomasch@bionet.nsc.ru

Воевода Михаил Иванович – член-корр. РАМН, д. м. н., проф., директор НИИ терапии СО РАМН; тел.: (383) 264-25-16; e-mail: office@iimed.ru

Поступила 25.05.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-002-022.36-092

Оценка эффективности и безопасности применения селективных β -адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста

Кафедра госпитальной терапии № 2 Дагестанской государственной медицинской академии: 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1

Д.А.Кадаева, К.А.Масуев, М.И.Ибрагимова

Evaluation of efficacy and safety of selective β -adrenoblockers nebivolol and bisoprolol in elderly patients with cardiac arrhythmia and COPD

Summary

Efficacy and safety of cardioselective β -adrenoblockers nebivolol and bisoprolol were evaluated in 32 elderly and senile patients with COPD and concomitant cardiac arrhythmias with regards to lung function and quality of life. In patients with COPD, no deterioration in bronchial obstruction was found during the treatment with nebivolol (FEV₁ 57.2 ± 2.4 % at the baseline and 64.1 ± 1.1 % at the end of the study) or bisoprolol (FEV₁ 56.3 ± 1.3 %, and 66.7 ± 1.7 %, respectively). Both the drugs reduced ventricular and supraventricular premature complexes and episodes of supraventricular tachycardia. The number of episodes of supraventricular tachycardia decreased from 56.25 % to 31.25 % in nebivolol group, from 56.25 % to 37.5 % in bisoprolol group and from 57.2 % to 50 % in the control group. Frequency of premature ventricular complexes did not change in the control group, decreased from 477.15 ± 4.21 to 101.6 ± 2.7 in nebivolol group and from 564.12 ± 3.6 to 103.3 ± 2.8 in bisoprolol group ($p < 0.05$). In conclusion, administration of cardioselective β -adrenoblockers in complex therapy of patients with COPD and concomitant cardiac arrhythmias could reduce heart beat rate, improve heart rhythm and quality of life.

Key words: COPD, cardiac arrhythmia, nebivolol, bisoprolol, lung function.

Резюме

Проведено исследование эффективности и безопасности применения высокоселективных β -адреноблокаторов (небиволола и бисопролола) у 32 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) пожилого и старческого возраста с сопутствующими нарушениями ритма сердца на основании изменения параметров функции внешнего дыхания и качества жизни. У пациентов с ХОБЛ пожилого возраста бронхиальная проходимость не ухудшилась вследствие приема небиволола (исходно объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – 57,2 ± 2,4 %, в конце периода наблюдения – 64,1 ± 1,1 %) и бисопролола (исходно ОФВ₁ – 56,3 ± 1,3 %, в конце периода наблюдения – 66,7 ± 1,7 %). На фоне приема обоих препаратов количество эпизодов наджелудочковой тахикардии уменьшилось: в группе принимавших небиволол – с 56,25 до 31,25 %, в группе принимавших бисопролол – с 56,25 до 37,5 %, а в контрольной группе практически не изменилось – с 57,2 всего до 50 %. Частота желудочковой экстрасистолы в контрольной группе оставалась прежней (465,03 ± 2,10 до лечения, 463,14 ± 3,80 – после), у пациентов, принимавших небиволол, – уменьшилась с 477,15 ± 4,21 до 101,6 ± 2,7; у больных, получавших бисопролол, – с 564,12 ± 3,60 до 103,3 ± 2,8 ($p < 0,05$). Включение в комплексную терапию больных ХОБЛ с нарушениями ритма сердца высокоселективных β -адреноблокаторов позволяет снизить частоту сердечных сокращений, скорректировать нарушения ритма, улучшить качество жизни пациентов и не сопровождается ухудшением бронхиальной проходимости.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, нарушения ритма сердца, небиволол, бисопролол, функция внешнего дыхания.

Многие клинико-эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в пожилом и старческом возрасте происходит "накопление болезней": после 60 лет почти у каждого человека имеются 4–6 заболеваний, а с каждым последующим 10-летием их количество увеличивается [1]. Среди пациентов старшей возрастной группы частота сочетания хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) составляет 62 % [2].

Кроме резкого снижения качества жизни ХОБЛ приводит к стойкой утрате трудоспособности. По мере прогрессирования ХОБЛ у больного развиваются патологические состояния, вызывающие электрическую нестабильность миокарда и развитие нарушений сердечного ритма, нередко с фатальным

исходом [3, 4]. По данным ряда исследователей, у больных с ХОБЛ выявляется высокая частота нарушений ритма сердца, особенно если ХОБЛ сочетается с ИБС (от 80,1 до 96,7 %) [5–7].

Выбор оптимальной тактики лечения аритмии при ХОБЛ нередко вызывает большие трудности. Одними из ключевых препаратов, позволяющих достоверно снизить уровень летальности при аритмии, ИБС, артериальной гипертензии являются β -адреноблокаторы [8, 9]. В то же время наличие ХОБЛ резко ограничивает применение β -блокаторов в терапевтической практике в связи с их неблагоприятным влиянием на параметры функции внешнего дыхания (ФВД). Однако полученные в последние годы данные позволяют утверждать, что это

положение верно лишь для неселективных или малоселективных β -адреноблокаторов [10, 11].

Высокоселективным представителем β -адреноблокаторов II поколения является бисопролол (Конкор, "Никомед", Австрия). Перспективным препаратом III поколения β -адреноблокаторов является суперселективный β -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами небиволол (Небилет, "Берлин-Хеми", Германия; "Менарини", Италия). Оба этих лекарственных средства характеризуются меньшим риском развития нежелательных явлений, что определяет возможность их применения при сопутствующих заболеваниях, в первую очередь при ХОБЛ [2].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности небиволола и бисопролола, применяемых у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста с сопутствующими нарушениями ритма сердца.

Материалы и методы

Исследование выполнено на кафедре госпитальной терапии № 2 Дагестанской государственной медицинской академии на базе Госпиталя ветеранов Республиканского медицинского центра МЗ Республики Дагестан. В открытом рандомизированном исследовании в параллельных группах участвовали 50 амбулаторных и стационарных больных мужского и женского пола в возрасте от 65 до 85 лет с подтвержденным на момент начала исследования диагнозом ХОБЛ (по классификации Европейского респираторного общества) и нарушениями ритма сердца (обязательное условие). Среди включенных в обследование пациентов было 38 мужчин и 12 женщин. 32 больных курили, из них стаж курения > 40 лет имели 16 человек.

Критерии исключения из исследования были следующими:

- 1) заболевания в стадии декомпенсации, которые могли повлиять на проведение исследования;
- 2) индивидуальная непереносимость предназначенных для терапии препаратов;
- 3) брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) < 55 мин⁻¹);
- 4) атриовентрикулярная блокада II–III степени, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла;
- 5) сопутствующие тяжелые заболевания печени и почек;
- 6) отрицательный опыт применения β -адреноблокаторов в прошлом (анамнестически ухудшение бронхиальной проходимости).

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты с органическими поражениями печени, почек, системными коллагенозами, онкопатологией, сахарным диабетом, мерцательной аритмией, бронхиальной астмой (БА). Рандомизация групп проводилась методом случайной выборки.

У обследованных больных диагноз ХОБЛ впервые был установлен в среднем 7,86 года назад, а дли-

тельность заболевания по анамнестическим данным составила 28,7 года. Причем все пациенты недооценивали тяжесть своего состояния, и в связи с этим установить точное начало заболевания не представлялось возможным.

4 больных выбыли на этапе вводного периода, из них 2 – из-за неявки на 2-й визит (не связанной с изменением состояния здоровья), 1 – вследствие индивидуальной непереносимости β -блокаторов. Остальные больные (46 человек) в связи с задачами исследования были разделены на 3 группы: 16 человек получали небиволол (1-я группа), 16 человек принимали бисопролол (2-я группа), 14 больных не получали β -адреноблокаторы (3-я, контрольная, группа). Средний возраст пациентов в 1-й группе составил $72,70 \pm 2,97$ года, во 2-й – $74,70 \pm 2,45$ года, в 3-й – $72,9 \pm 2,1$ года.

У всех обследованных диагноз был подтвержден данными клинико-инструментального и лабораторного исследований. Кроме того, были проведены эхокардиография на эхокардиографе *Toshiba* (*Toshiba*, Япония), ЭКГ-мониторирование по Холтеру ("Инкарт", Россия), исследование ФВД на аппарате *Superspiro* (*Micro Medical Ltd*, Великобритания). Исследование проводилось в 1-й половине дня до принятия пациентами пищи. Изучали следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), максимальную объемную скорость в момент выдоха 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). Для исключения БА всем больным на предварительном этапе обследования проводился тест с сальбутамолом, чтобы выявить обратимость бронхоспазма. Величина прироста ОФВ₁ ≥ 15 %_{долж.} или ≥ 200 мл признана маркером положительного бронходилатационного ответа, и при получении такого прироста бронхиальная обструкция считалась обратимой [12].

Дизайн исследования

Данное исследование являлось открытым, рандомизированным, сравнительным, проводилось в параллельных группах и длилось 12 нед. Оно содержало 2 последовательных периода:

1. В течение 7 дней 1-го, вводного, периода проводилась традиционная терапия ХОБЛ.
2. Во время 2-го периода (12 нед.) больные получали β -блокаторы.

2-й этап исследования включал в себя 5 последовательных амбулаторных визитов, во время которых выполняли физикальное исследование, спирометрию, ЭКГ-мониторирование по Холтеру, измеряли артериальное давление, ЧСС, оценивали соответствие пациентов критериям отбора, выдавали больным пикфлоуметры и дневники самонаблюдения, назначали небиволол и бисопролол в дозе 2,5–5 мг.

В течение 2-го визита опрашивали пациентов, проводили физикальное обследование, анализировали данные дневника, определяли показатели ФВД и ЭКГ, больные заполняли опросники качества жизни EQ-5D, SF-36.

Дозу препарата титровали во время контрольных визитов, начиная с 2,5 мг в сутки (на 14-й день, через 4–6 нед., через 8–12 нед.), в течении которых производили клинический осмотр больных, регистрацию ЭКГ с оценкой ЧСС, оценивали показатели ФВД, суточной пикфлоуметрии. При отсутствии брадикардии, гипотонии, ухудшения бронхиальной проходимости доза препарата увеличивалась до 5 мг в сутки. Повторный полный комплекс обследования, включая мониторирование ЭКГ по Холтеру, осуществлялся через 12 нед.

Исследование качества жизни

В исследовании использовались опросник общего состояния здоровья SF-36 (36 пунктов, 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье) и опросник EQ-5D (*EuroQoL*). Показатели каждой шкалы этих опросников колеблются от 0 до 100, где 100 – полное здоровье.

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием пакета программ *Statistica 6.0 (StatSoft Russia)*. Количественные признаки представлялись в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (m). Достоверность различий определяли по t -критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Для корреляционного анализа применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, Гамма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После включения в исследование пациенты были рандомизированы на статистически сравнимые 3 группы. Больные 1-й группы ($n = 16$) получали в составе комплексной терапии ХОБЛ небиволол 1-кратно в дозе 2,5–5 мг в сутки. Пациенты 2-й группы ($n = 16$) принимали бисопролол в дозе 2,5–5 мг в сутки. В контрольную, 3-ю, группу вошли 14 человек с ХОБЛ, в терапии которых β -блокаторы не применялись. Тяжесть течения ХОБЛ у участников исследования представлена в табл. 1.

Базисная терапия ХОБЛ корректировалась в зависимости от показателей ФВД и самочувствия пациентов.

При ЭКГ-мониторировании по Холтеру были выявлены разнообразные по локализации и характеру виды аритмии (табл. 2).

По мере прогрессирования и утяжеления ХОБЛ не только увеличивалось число пациентов с наруше-

Таблица 1
Тяжесть течения ХОБЛ у больных

Тяжесть течения ХОБЛ	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 16)	3-я группа (n = 14)
Легкая, n (%)	2 (12,5)	1 (6,25)	2 (14,3)
Средняя, n (%)	8 (50)	9 (56,25)	7 (50)
Тяжелая, n (%)	6 (37,5)	6 (37,5)	5 (35,7)

Таблица 2
Характер нарушений сердечного ритма у больных ХОБЛ в сравниваемых группах до проводимой терапии

Показатель	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 16)	3-я группа (n = 14)
ЧСС _{тах} , мин ⁻¹	138,32 ± 5,21	129,15 ± 4,32	140,46 ± 5,32
ЧСС _{средн.} , мин ⁻¹	81,50 ± 1,32	84,2 ± 1,4	78,40 ± 2,32
Эпизоды синусовой брадикардии, n (%)	4 (25)	2 (12,5)	2 (14,3)
Эпизоды синусовой тахикардии, n (%)	9 (56,25)	8 (50)	8 (57,2)
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, n (%)	5 (31,25)	3 (18,75)	2 (14,3)
Максимальное кол-во НЖЭ в час	216,41 ± 1,80	244,06 ± 3,23	189,09 ± 5,76
Максимальное кол-во ЖЭ в час	50,05 ± 2,20	58,34 ± 3,10	412,1 ± 3,6
Кол-во парных НЖЭ	11,20 ± 0,98	8,07 ± 1,10	12,05 ± 1,21
Кол-во групповых НЖЭ	1,89 ± 1,20	–	2,1 ± 0,8
Пароксизмальная НЖТ, n (%)	9 (56,25)	9 (56,25)	8 (57,2)
Кол-во НЖЭ по типу бигеминии	2,3 ± 0,8	1,10 ± 0,43	1,20 ± 0,15
Кол-во НЖЭ по типу тригеминии	0	1,3 ± 1,1	0
Кол-во единичных ЖЭ	447,7 ± 6,4	541,12 ± 3,10	447,23 ± 3,80
Кол-во парных ЖЭ	21,63 ± 2,80	18,51 ± 2,90	14,6 ± 3,1
Кол-во групповых ЖЭ	1,70 ± 0,86	1,09 ± 1,10	0
Кол-во ЖЭ по типу бигеминии	6,12 ± 1,10	3,4 ± 1,2	1,81 ± 1,09
Кол-во ЖЭ по типу тригеминии	0	0	1,20 ± 1,01
Общее кол-во ЖЭ	477,15 ± 4,21	564,12 ± 3,60	465,03 ± 2,10

Примечание: НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия.

ниями ритма сердца, но и возрастала тяжесть выявленной аритмии. Анализ нарушений ритма при ХОБЛ свидетельствует, что у больных преобладают наджелудочковые нарушения ритма, а желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) регистрируется преимущественно у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и при развитии хронического легочного сердца. Выявлена четкая прямая корреляционная связь между увеличением ЖЭ и тяжестью ХОБЛ ($r = 0,06$).

Одним из направлений исследования была оценка ФВД до и после лечения. Исходно у пациентов всех 3 групп имелись тяжелые нарушения бронхиальной проходимости, существенные различия между показателями ФВД в группах до начала лечения отсутствовали (табл. 3).

Таблица 3
Исходные показатели ФВД в сравниваемых группах

Показатель ФВД, %дож.	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 16)	3-я группа (n = 14)
ЖЕЛ	74,09 ± 2,50	69,32 ± 2,70	74,8 ± 9,1
ФЖЕЛ	59,3 ± 2,1	62,3 ± 1,2	54,2 ± 3,1
ОФV ₁	57,2 ± 2,4	56,3 ± 1,3	58,4 ± 1,2
МОС ₂₅	50,2 ± 3,1	51,1 ± 1,7	56,3 ± 3,5
МОС ₅₀	43,6 ± 1,8	46,8 ± 2,4	47,4 ± 2,6
МОС ₇₅	39,9 ± 2,8	32,1 ± 3,1	38,5 ± 1,7

Таблица 4

Динамика показателей ФВД в ходе терапии в течение 8 нед.

Показатель ФВД, % додж.	1-я группа (n=16)		2-я группа (n=14)		3-я группа (n=14)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ	74,09 ± 2,50	82,1 ± 1,2*	69,32 ± 2,70	76,3 ± 0,9*	74,8 ± 9,1	86,7 ± 1,4*
ФЖЕЛ	59,3 ± 2,1	63,0 ± 2,1	62,3 ± 1,2	64,1 ± 1,3	54,2 ± 3,1	57,7 ± 0,9
ОФВ ₁	57,2 ± 2,4	64,1 ± 1,1*	56,3 ± 1,3	66,7 ± 1,7*	58,4 ± 1,2	69,4 ± 2,3*
МОС ₂₅	50,2 ± 3,1	59,6 ± 2,9*	51,1 ± 1,7	53,3 ± 1,4	56,3 ± 3,5	67,3 ± 3,6*
МОС ₅₀	43,6 ± 1,8	47,3 ± 2,0	46,8 ± 2,4	51,0 ± 1,9	47,4 ± 2,6	51,2 ± 1,7
МОС ₇₅	39,9 ± 2,8	42,6 ± 1,8	32,1 ± 3,1	36,2 ± 1,1	38,5 ± 1,7	41,6 ± 2,1

Примечание: * – $p < 0,05$.

При клинической оценке переносимости и безопасности применения небиволола и бисопролола в дозе 5 мг в сутки в течение первых 4 нед. применения у 2 больных 2-й группы было отмечено першение в горле, усиление кашля и одышки, в связи с чем эти пациенты отказались от приема препарата и были исключены из дальнейшего исследования. Изменения показателей ФВД на фоне проводимой терапии представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, у больных 1-й группы достоверно повысились показатели ЖЕЛ, ОФВ₁, МОС₂₅, а у пациентов 2-й группы – ЖЕЛ и ОФВ₁; проходимость по средним и мелким бронхам достоверно не увеличилась. В контрольной группе зарегистрировано достоверное повышение ЖЕЛ с 74,8 до 86,7 %, ОФВ₁ – с 58,4 до 69,4 %, проходимость по крупным бронхам увеличилась с 56,3 до 67,3 %.

Полученные результаты, как и данные других исследований [13], показывают, что применение небиволола и бисопролола у больных ХОБЛ не ухудшает бронхиальную проходимость, хотя во 2-й группе у 2 больных в начале исследования и у 1 больного через 6 нед. после начала исследования отмечалось усиление кашля и одышки.

Средние утренние значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) за недельный период, предшествующий рандомизации, составили: в 1-й группе – 257,0 ± 18,5 л/мин, во 2-й – 244,29 ± 16,20 л/мин, в 3-й – 259,0 ± 2,9 л/мин. Через 4 нед. обнаружилась тенденция к росту средних утренних значений ПСВ во всех группах: в 1-й группе – 264,5 ± 19,0 л/мин ($p > 0,05$), во 2-й – 274,8 ± 18,0 л/мин ($p > 0,05$), в 3-й – 278,0 ± 2,5 л/мин.

На момент завершения исследования средние утренние значения ПСВ во всех группах превышали исходный уровень. Статистически значимый прирост ПСВ был зафиксирован в группе контроля – 278,0 ± 2,5 л/мин ($p < 0,05$), как показано на рисунке.

По результатам суточного мониторинга ЭКГ, у больных основных групп отмечалось снижение ЧСС, по сравнению с группой контроля, что имеет важное клиническое значение. На фоне приема обоих препаратов регрессировали ЖЭ, НЖЭ, а также НЖТ. Число случаев НЖТ уменьшилось в 1-й группе с 56,25 до 31,25 %, во 2-й – с 56,25 до 37,50 %, в 3-й – с 57,2 до 50 %. Частота ЖЭ в контрольной группе оставалась на прежнем уровне (465,03 ± 2,10 до лечения, 463,14 ± 3,80 – после), в 1-й группе –

Таблица 5

Характер нарушений сердечного ритма у больных ХОБЛ в 1-й и 2-й группах до и после проводимой терапии, по данным суточного мониторинга ЭКГ

Показатель	1-я группа (n=16)		2-я группа (n=14)		3-я группа (n=14)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЧСС _{макс.} , мин ⁻¹	138,32 ± 5,21	119,15 ± 4,32*	129,15 ± 4,32	87,12 ± 2,90*	140,46 ± 5,32	134,1 ± 2,8
ЧСС _{средн.} , мин ⁻¹	81,50 ± 1,32	68,2 ± 2,4*	84,2 ± 1,4	71,3 ± 3,1*	78,40 ± 2,32	76,2 ± 3,1
Эпизоды синусовой брадикардии, n (%)	4 (25)	2 (12,5)	2 (12,5)	1 (6,25)	2 (14,3)	–
Эпизоды синусовой тахикардии, n (%)	9 (56,25)	4 (25)*	8 (50)	4 (25)*	8 (57,2)	7 (50)
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, n (%)	5 (31,25)	3 (18,75)	3 (18,75)	2 (12,5)	2 (14,3)	2 (14,3)
Пароксизмальная НЖТ, n (%)	9 (56,25)	5 (31,25)*	9 (56,25)	6 (37,5)*	8 (57,2)	7 (50)
Кол-во НЖЭ по типу бигеминии	2,3 ± 0,8	1,10 ± 0,43	1,10 ± 0,43	0	1,20 ± 0,15	1,10 ± 0,18
Кол-во ЖЭ по типу бигеминии	6,12 ± 1,1	2,6 ± 1,3*	3,4 ± 1,2	1,01 ± 0,90*	1,81 ± 1,09	2,1 ± 1,1
Кол-во ЖЭ по типу тригеминии	0	0	0	0	1,20 ± 1,01	1,4 ± 0,7
Общее кол-во ЖЭ	477,15 ± 4,21	101,6 ± 2,7*	564,12 ± 3,60	103,3 ± 2,8*	465,03 ± 2,10	463,14 ± 3,80

Примечание: * – $p < 0,05$; НЖТ – наджелудочковая тахикардия.

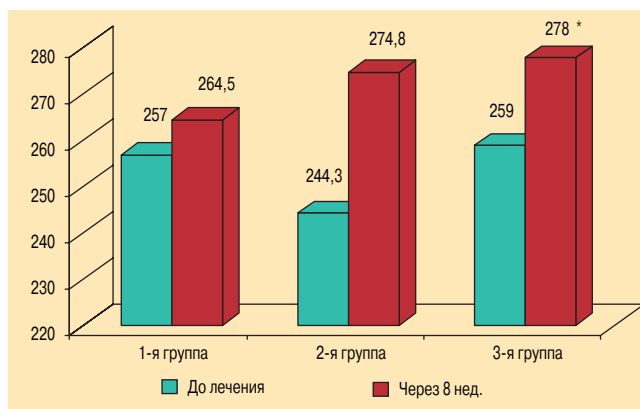


Рисунок. Динамика средних утренних значений ПСВ
Примечание: * – $p < 0,05$.

уменьшилась с $477,15 \pm 4,21$ до $101,6 \pm 2,7$; во 2-й группе – с $564,12 \pm 3,60$ до $103,3 \pm 2,8$ ($p < 0,05$; табл. 5). Разница по сравнению с контрольной группой была достоверной.

Оценка качества жизни

Значения показателей визуально-аналоговой шкалы (самооценка симптомов) в 1-й группе составили $61,7 \pm 4,0$ балла; во 2-й – $60,5 \pm 3,8$ балла. Таким образом, группы были исходно идентичны.

По завершении исследования при анализе визуально-аналоговой шкалы опросника EQ-5D был отмечен статистически достоверный прирост значений во 2-й группе до $68,7 \pm 4,0$ балла ($p < 0,05$). Показатель в 1-й группе составил $65,5 \pm 3,3$ балла ($p > 0,05$).

При анализе шкал опросника SF-36 статистические различия в исследуемых группах не выявлены ($p > 0,05$). Показатель ролевого функционирования, отражающий влияние физического состояния на повседневную деятельность (работу, выполнение различных обязанностей), был значительно снижен ($31,3$ балла и $37,5$ балла в 1-й и 2-й группах соответственно). Низкие показатели этой шкалы свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента вследствие имеющейся тяжелой легочно-сердечной патологии.

Заключение

Включение в комплексную терапию больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста с различными нарушениями ритма сердца высокоселективных β -адреноблокаторов небивола и бисопролола приводит к сокращению ЧСС, коррекции нарушений ритма сердца, улучшению качества жизни. Отсутствие ухудшений показателей ФВД и клинического течения ХОБЛ позволяет сделать вывод, что для пациентов с ХОБЛ и сопутствующими нарушениями ритма сердца небивола и бисопролол в терапевтических дозах являются безопасными, высокоэффективными препаратами. Это расширяет возможности

их применения при нарушении бронхиальной проходимости у данной категории больных.

Литература

1. Лазебник Л.Б. Практическая гериатрия. Избранные клинические и организационные аспекты. М.; 2002.
2. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Литвинова И.В. Возможность применения β -адреноблокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях, сочетающихся с болезнями легких. Тер. арх. 2008; 8: 86–89.
3. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. Пульмонология 2008; 1: 5–13.
4. Buch P., Friberg J., Scharling H. et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. Eur. Respir. J. 2003; 21 (6): 1012–1016.
5. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Рус. мед. журн. 2003; 9: 535–538.
6. Shih H.T., Webb C.R., Conway W.A. et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in COPD. Chest 1988; 94 (1): 44–48.
7. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология 2001; 2: 9–12.
8. Aronow W.S., Frishman W.H., Cheng-Lai A. Cardiovascular drug therapy in the elderly. Cardiol. Rev. 2007; 15: 195–215.
9. ACC / AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina – summary article. A report of the ACC / AHA Task Force on Practice Guidelines. [Committee on management of patients with chronic stable angina]. Circulation 2003; 107: 149–158.
10. Цветкова О.А., Веселовская М.В. Эффективность применения кардиоселективного β_1 -адреноблокатора бисопролола у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Тер. арх. 2007; 3: 25–29.
11. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными заболеваниями легких. Тер. арх. 2003; 8: 43–47.
12. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.; СПб.; 1998.
13. Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β -блокатора небивола в комплексной терапии больных ИБС с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Бюл. Сиб. отд-ния РАМН 2003; 3 (109): 36–41.

Информация об авторах

Кадаева Джаминат Арсеновна – очный аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 ДГМА; тел. / факс: (8722) 68-12-80; e-mail: djama.k@mail.ru
Масуев Кубатай Аскандарович – д. м. н., проф., проректор по научной части, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ДГМА; тел.: (8722) 68-31-80; e-mail: dgma-nauka@mail.ru
Ибрагимова Мадина Ибрагимовна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 ДГМА; тел.: (8722) 67-08-36; e-mail: madina_ibr@mail.ru

Поступила 14.04.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-036.12-053.9-06+616.12-008.318-085.22

Т.К.Ердакова, Л.В.Саламатина, А.А.Буганов

Взаимосвязь показателей систолического артериального давления в системе легочных сосудов и эндотелиальной дисфункции у жителей Крайнего Севера

ГУ "НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН": 629730, Ямало-Ненецкий автономный округ, Надым, 107 км

T.K.Erdakova, L.V.Salamatina, A.A.Buganov

Relations between pulmonary arterial systolic pressure and endothelial dysfunction in subjects living at the Far North

Summary

One hundred and thirteen patients with essential hypertension (EH) stage I or II (44 men and 69 women, age 20–59 yrs) were examined. Most patients with EH living in the Far North (66.3 %) were diagnosed to have pulmonary hypertension (PH), of them, 46 % had mild PH, 14.2 % had moderate PH and 6.2 % had severe PH. The longer living at the Far North, the higher pulmonary arterial systolic pressure in patient with EH. Systemic endothelial dysfunction in patients with EH could probably be a switching mechanism for development of haemodynamic abnormalities in pulmonary circulation and pulmonary hypertension.

Key words: Far North, essential hypertension, endothelial dysfunction, pulmonary hypertension.

Резюме

Обследованы 113 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I–II стадий (44 мужчины и 69 женщин) в возрасте от 20 до 59 лет. Установлено, что у большинства (66,3 %) больных АГ на Крайнем Севере имеет место легочная гипертензия (ЛГ) различной степени тяжести: у 46 % пациентов регистрировалась незначительная, у 14,2 % – умеренная и у 6,2 % – выраженная ЛГ. С увеличением длительности проживания в данном регионе повышаются показатели систолического артериального давления в системе легочной артерии у лиц с АГ в условиях высоких широт. Системная эндотелиальная дисфункция у больных АГ на Крайнем Севере может приводить к изменениям гемодинамики в сосудах малого круга кровообращения и формированию ЛГ.

Ключевые слова: Крайний Север, артериальная гипертензия, эндотелиальная функция, легочная гипертензия.

Сердечно-сосудистые патологии, среди которых удельный вес артериальной гипертензии (АГ) составляет > 60,0 %, во всем мире остаются ведущей причиной заболеваемости, инвалидности и смертности [1]. Они являются проблемой и в районах Крайнего Севера, в частности в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО). Более того, как показывают исследования, в регионах высоких широт медицинская, социальная и экономическая проблематика АГ приобретает особую остроту. По данным *А.А.Буганова*, распространенность АГ в ЯНАО достигает 47 % [2]. Существенно, что заболевание часто встречается среди лиц молодого возраста и занимает одно из первых мест по темпам роста инвалидизации и смертности населения [3]. Медико-социальная проблематика АГ на Крайнем Севере не ограничивается высокой распространенностью этой патологии. Последствия действия экстремальных факторов проявляются не только частой заболеваемостью АГ среди некоренных жителей Севера, но и тем, что патология протекает значительно тяжелее, она специфична по своей клинике, по развивающимся в организме осложнениям. Отмечается также скоротечность заболевания, сопровождаемая частыми кризами и инсультами [4, 5]. На основании данных особенностей *А.П.Авцин* выделил особый, северный, вариант течения АГ [4].

В настоящее время высказывается предположение, что одной из причин северного варианта АГ

является раннее формирование артериальной легочной гипертензии (ЛГ). Физиологическая роль ЛГ, развивающейся у человека в условиях высоких широт, заключается в увеличении объемной перфузии легочных капилляров за счет включения в газообмен структурных и функциональных резервов органов дыхания. Основная биологическая цель развития ЛГ у лиц, проживающих в условиях высоких широт, – выравнивание вентиляционно-перфузионных отношений и оптимизация кислородного режима организма. При дизадаптивной ЛГ возникает скрытая дыхательная недостаточность – "полярная одышка" – и снижается работоспособность.

По-новому осмыслить особенности патогенеза АГ в условиях Крайнего Севера помогает изучение эндотелиальной дисфункции. В настоящее время дисфункция эндотелия определяется как нарушение равновесия релаксирующих и констрикторных факторов. Возможно, напряжение кислородного режима в условиях высоких широт может изменять сосудистый тонус путем влияния на эндотелий-зависимые вазодилатирующие механизмы за счет повышения выработки эндотелина, тромбксана и снижения секреции оксида азота. Оксид азота присутствует во всех типах эндотелия независимо от размера, принадлежности и предназначения сосуда и выполняет важнейшие функции, в т. ч. является наиболее мощным из известных эндогенных вазодилататоров,

Таблица

Клинико-лабораторная характеристика больных АГ

Показатели	$M \pm \sigma$ (n = 113)
Возраст, лет	49,0 ± 8,2
Стаж заболевания, лет	7,1 ± 5,3
Длительность северного стажа, лет	23,3 ± 8,7
САД, мм рт. ст.	132,0 ± 9,4
ДАД, мм рт. ст.	100,00 ± 5,54
ЧСС, мин ⁻¹	64,50 ± 2,67
Общий холестерин, моль/л	4,2 ± 0,9
ФВ, %	64,94 ± 7,65
КСР, см	2,75 ± 2,56
КДР, см	4,22 ± 3,13
ТМЖП, см	1,29 ± 3,07
ТЗСЛЖ, см	1,11 ± 0,16
ММЛЖ, г	169,5 ± 24,5
ИММЛЖ, г/м ²	129,3 ± 19,4
ЖЕЛ	85,20 ± 0,46
ФЖЕЛ	80,40 ± 0,69
ОФВ ₁	79,20 ± 0,78
МОС ₂₅	60,40 ± 0,56
МОС ₅₀	58,50 ± 0,83
МОС ₇₅	32,40 ± 0,95
МОС ₂₅₋₇₅	41,90 ± 0,49

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ – фракция выброса, КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ – максимальные объемные скорости потоков при выдохе 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ.

регулирует периферическое сопротивление и осуществляет перераспределение кровотока, тем самым способствуя формированию адекватных компенсаторно-приспособительных реакций к неблагоприятным климатогеографическим факторам Крайнего Севера. Напряжение кислородного режима организма, возникающее в условиях высоких широт, сопровождается нарушением эндотелиальной функции, а потеря эндотелий-зависимой вазодилатации и состояние хронической вазоконстрикции в системе легочной артерии приводят к структурной перестройке стенок легочных сосудов. Дефицит оксида азота в эндотелии стимулирует пролиферацию клеток сосудистой стенки. В результате за счет гипертрофии мышечного слоя увеличивается количество сосудов замыкательного типа, что приводит к необратимости изменений и ЛГ. В эксперименте показано, что подобные изменения происходят уже через 1 ч после возникновения гипоксии [6]. Однако исследования дисфункции эндотелия у больных АГ, проживающих в условиях Крайнего Севера, немногочисленны и посвящены лишь отдельным ее проявлениям.

Цель настоящей работы – изучить взаимосвязь показателей систолического артериального давления (САД) в системе легочной артерии и эндотелиальной дисфункции у лиц, проживающих на Крайнем Севере.

Материалы и методы

Обследованы 113 больных АГ I–II стадий (44 мужчины и 69 женщин) в возрасте от 20 до 59 лет (средний возраст – 49,0 ± 8,2 года), стаж заболевания – 7,1 ± 5,3 года, длительность проживания на Крайнем Севере – 23,3 ± 8,7 года. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице.

Критериями исключения из исследования были: вторичная АГ; диастолическое АД > 110 мм рт. ст. и / или САД > 180 мм рт. ст.; любые тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (нарушение функции печени или почек, заболевания сердца, в т. ч. застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, декомпенсированный сахарный диабет, хронические неспецифические заболевания легких и др.); любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения; беременность и лактация; злоупотребление алкоголем и употребление наркотиков; повышенная чувствительность к исследуемым препаратам в анамнезе; нежелание участвовать в исследовании.

У всех обследованных определяли уровень САД в системе легочной артерии (СДЛА), рассчитывая его по систолическому градиенту между правыми желудочком и предсердием с учетом давления в правом предсердии [7]. Диагностика первичной ЛГ проводилась методом исключения других заболеваний [8].

В зависимости от индивидуальных значений СДЛА все обследованные были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли 38 человек с нормальными показателями СДЛА, во 2-ю – 52 больных АГ с незначительной ЛГ (СДЛА – 30–39 мм рт. ст.), в 3-ю – 16 пациентов с АГ и умеренной ЛГ (СДЛА – 40–50 мм

рт. ст.), в 4-ю – 7 больных с выраженной ЛГ (СДЛА > 50 мм рт. ст.).

Эндотелиальную функцию анализировали по стандартной методике [9], используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Изменения диаметра правой плечевой артерии оценивали с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы *Vivid-7* (США). Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба. Исследование проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот).

Статистическая обработка данных осуществлялась посредством программы *Biostat*. Определялись средние величины полученных данных (M) и их дисперсия (σ). Применялись следующие непараметрические критерии: при определении ранговой корреляции – Спирмена, при оценке межгрупповых различий – критерий Крускала–Уоллиса. При наличии корреляционной связи определялись достоверность (p) и сила этой связи (r). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе СДЛА установлено, что только у 33,6 % лиц с АГ, проживающих в условиях Крайнего Севера, его показатели являются нормальными (< 30 мм рт. ст.),

у 46 % больных АГ выявлена незначительная ЛГ (СДЛА – 30–39 мм рт. ст.), у 14,2 % пациентов с АГ – умеренная ЛГ (СДЛА – 40–50 мм рт. ст.) и у 6,2 % – выраженная ЛГ (СДЛА > 50 мм рт. ст.), как показано на рисунке.

Было выявлено, что у больных АГ средние значения эндотелий-зависимой вазодилатации достоверно уменьшались при повышении показателей СДЛА. Так, в 1-й группе средние показатели эндотелий-зависимой вазодилатации составили $9,23 \pm 4,01$ %, во 2-й – $7,29 \pm 3,21$ %, в 3-й – $5,45 \pm 2,15$ %, в 4-й – $3,22 \pm 1,77$ %.

При сравнении скоростных показателей кровотока у больных АГ с различным уровнем СДЛА установлено, что в 1-й и 2-й группах изменение скорости кровотока при реактивной гиперемии составило $108,32 \pm 5,32$ % и $114,98 \pm 5,24$ % соответственно, а в 3-й и 4-й группах – $143,26 \pm 6,14$ % и $151,3 \pm 9,4$ % соответственно.

Было выявлено увеличение исходного напряжения сдвига на эндотелии у больных АГ: в 1-й группе данный показатель составил $63,58 \pm 2,01$ дин/см², во 2-й – $72,41 \pm 2,78$ дин/см², в 3-й – $84,55 \pm 3,21$ дин/см², в 4-й – $95,90 \pm 4,14$ дин/см² ($p < 0,05$). Следовательно, напряжение сдвига у больных АГ с незначительным повышением СДЛА (2-я группа) было в 1,13 раза выше, чем у пациентов с нормальными показателями СДЛА (1-я группа), и на 32,9 % ниже, чем у больных АГ с умеренным повышением СДЛА (3-я группа). Самые высокие показатели напряжения сдвига на эндотелии до проведения пробы с реактивной гиперемией получены у пациентов со значительным повышением СДЛА (4-я группа): они были в 1,5 раза больше, чем у больных АГ с нормальными показателями СДЛА.

При анализе коэффициента чувствительности к напряжению сдвига (КЧ) было установлено, что у больных 1-й группы его значение составило $0,034 \pm 0,002$ у. е. и достоверно отличалось от показателей 2-й группы ($0,032 \pm 0,001$ у. е.) и 3-й группы ($0,024 \pm 0,002$ у. е.). Наименьшим показателем КЧ был у пациентов 4-й группы – $0,024 \pm 0,001$ у. е.

Была изучена частота различных вариантов ответа плечевой артерии на реактивную гиперемию и, прежде всего, выраженных нарушений вазорелаксирующей функции эндотелия, отражающих наиболее неблагоприятное состояние эндотелиоцитов, в зависимости от уровня СДЛА. Оказалось, что

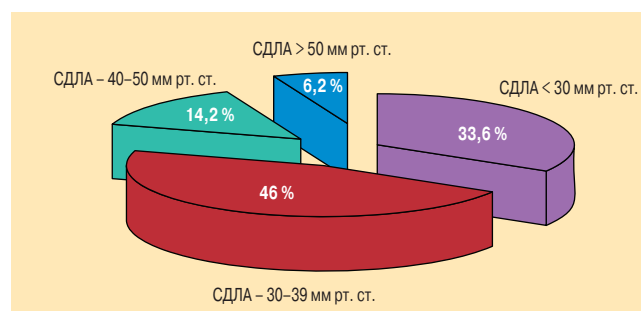


Рисунок. Частота различных вариантов показателей СДЛА у лиц с АГ на Крайнем Севере

с прогрессированием нарушений легочной гемодинамики у пациентов с АГ возрастала не только частота эндотелиальной дисфункции в виде снижения средней величины вазодилатационного ответа, но и выраженность этих нарушений. Так, значительные нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации встречались у пациентов 4-й группы в 43,5 % случаев, в 3-й группе – в 32,4 %, во 2-й – в 28,2 % ($p < 0,05$).

Выявлено достоверное повышение показателей СДЛА, связанное с увеличением длительности проживания на Крайнем Севере. Так, у пациентов, проживших в данном регионе < 5 лет, СДЛА составило $28,41 \pm 3,89$ %, от 5 до 10 лет – $35,03 \pm 4,12$ %, > 10 лет – $43,21 \pm 6,15$ % ($p < 0,05$). Установлена тесная связь показателей СДЛА с длительностью проживания на Крайнем Севере, причем сила и выраженность этой связи достоверно возрастала с увеличением срока проживания в высоких широтах ($r = 0,74$; $p < 0,05$).

Обсуждение

В условиях высоких широт и холодного воздействия постоянно наблюдается напряжение кислородного режима организма, которое закономерно ведет к развитию ЛГ. Повышение АД в малом круге кровообращения у северян возникает на уровне моря в условиях нормального барометрического давления и содержания кислорода в воздухе, без признаков патологии легких, протекает бессимптомно. Следует подчеркнуть, что гипоксическая легочная вазоконстрикция в ответ на напряжение кислородного режима наиболее выражена в верхних отделах легких. Это позволяет снизить эффект гидростатического (гравитационного) давления крови, направить ее в верхние отделы легких и тем самым равномернее распределить кровоток в данном органе и улучшить соотношение перфузии и альвеолярной вентиляции [10].

Согласно современным представлениям, гипоксическая легочная вазоконстрикция является важным физиологическим механизмом, направленным на перераспределение кровотока от гипоксических альвеол. Такое перераспределение кровотока от плохо вентилируемых участков легких к лучше вентилируемым улучшает равновесие между вентиляцией и перфузией и минимизирует артериальную гипоксемию. При распространенной гипоксии перераспределение кровотока из гиповентилируемых участков легких становится менее эффективным, однако продолжает способствовать увеличению перфузии верхушек легких посредством повышения легочного АД. Верхушки легких перфузируются хуже, чем их основания, при более низком АД в легочной артерии, чем объясняется эффект гравитации. При повышении давления в легочной артерии увеличивается перфузия верхушек легких, в результате чего дополнительные альвеолы вовлекаются в эффективный газообмен и, таким образом, улучшается оксигенация артериальной крови [11, 12]. Следовательно, гипоксическая легочная вазоконстрикция, возникающая при воздействии неблагоприятных климатогеографических факторов

Крайнего Севера, может рассматриваться как защитно-приспособительный механизм, обеспечивающий соответствие между легочной вентиляцией и перфузией в условиях гипоксии. Тем не менее, если легочная вазоконстрикция сохраняется на протяжении достаточно длительного времени, она вызывает повышение давления в легочной артерии, приводит к структурным изменениям легочных сосудов и стойкой ЛГ [13].

А.Г. Агаджанян и соавт. выделяли 3 основных варианта приспособительных реакций легочного кровообращения, встречающихся у северян [10]. При реакции 1-го типа СДЛА и общее легочное сопротивление имеют нормальные значения. Такой вариант реакций легочного кровообращения встречается примерно у 20–60 % населения Крайнего Севера. При реакции 2-го типа (адаптивная форма ЛГ) величина СДЛА не превышает 40 мм рт. ст. Этот вариант свойственен 20–50 % некоренных жителей Крайнего Севера. 3-й вариант реакции легочного кровообращения (дизадаптивная форма ЛГ) встречается при длительном проживании на Севере (> 10 лет). Он не может считаться физиологическим, т. к. подобные изменения гемодинамики характеризуют состояние, предшествующее заболеванию, с явными признаками истощения дыхательной и сердечно-сосудистой систем, т. е. декомпенсированной формы первичной северной ЛГ.

По данным настоящего исследования, у большинства (66,3 %) больных АГ на Крайнем Севере имеет место ЛГ различной тяжести: у 46 % пациентов она была незначительной, у 14,2 % – умеренной и у 6,2 % – выраженной. Вместе с тем с увеличением показателей СДЛА снижался вазодилатационный потенциал эндотелия, а выраженность ЛГ нарастала с увеличением длительности проживания в данном регионе.

Механизмы снижения эндотелий-зависимой вазодилатации при ЛГ окончательно не изучены, но уже доказано, что торможение образования оксида азота с помощью аналогов L-аргинина значительно усиливает легочную прессорную реакцию на острую гипоксию. Кроме того, при хронической гипоксической вазоконстрикции нарушается выработка оксида азота (или его высвобождения) в эндотелиальных клетках. Оксид азота является вазоактивным медиатором с мощным сосудорасширяющим действием. Он вызывает вазодилатацию как системных, так и легочных артерий. Кроме того, оксид азота тормозит митогенез и пролиферацию клеток внутри сосудистой стенки, поэтому его недостаточное образование эндотелиальными клетками в условиях гипоксии может облегчать митогенез и пролиферацию гладкомышечных и других клеток внутри сосудистой стенки. Известно также, что недостаточное образование оксида азота усиливает эффекты вазоактивных медиаторов (таких как тромбоксан А₂ и эндотелин-1), которые вызывают легочную вазоконстрикцию, а также гиперкоагуляцию и пролиферацию гладкомышечных клеток стенок легочных артерий. Можно предположить, что ослабление эндотелий-зависимой вазодилатации может проявляться не только легочной ва-

зоконстрикцией, но и агрегацией тромбоцитов, образованием пристеночных тромбов, пролиферацией эндотелиальных, гладкомышечных клеток сосудистой стенки и в целом приводит к сужению просвета легочной артерии и активации процессов структурно-функционального ремоделирования сосудов всего легочного ложа [6].

Можно сделать вывод, что у больных АГ на Крайнем Севере в основе развития ЛГ лежит возникающее в условиях высоких широт и вызванное длительным напряжением кислородного режима организма нарушение равновесия между вазоактивными медиаторами в пользу вазоконстрикции, тромбообразования и пролиферации клеток сосудистой стенки. Изучение всех этих механизмов позволяет объяснить, почему при длительной гипоксии первоначально функциональные нарушения легочного кровообращения сменяются структурными изменениями в стенках легочных артерий, ведущими к облитерации легочного русла, и преходящее повышение давления в легочной артерии переходит в стойкую ЛГ. Также следует предположить, что в условиях Крайнего Севера ЛГ у больных АГ носит первичный характер, т. е. является первичной северной легочной АГ и может не зависеть от механизмов развития АГ.

Заключение

1. У большинства (66,3 %) больных АГ на Крайнем Севере имеет место ЛГ различной тяжести: у 46 % пациентов ЛГ была незначительной, у 14,2 % – умеренной, у 6,2 % – выраженной.
2. С возрастанием длительности проживания в данном регионе увеличиваются показатели СДЛА у пациентов с АГ.
3. Системная эндотелиальная дисфункция у больных АГ на Крайнем Севере может вызывать изменения гемодинамики в сосудах малого круга кровообращения и формирование ЛГ.

Литература

1. Щепин О.П., Белов В.Б., Щепин В.О. Состояние и динамика смертности населения Российской Федерации. В кн.: Сборник материалов XVII (80) сессии Общего собрания Российской академии медицинских наук "Снижение смертности – стратегическое направление демографической политики". М.: Медицина; 2007. 80.
2. Буганов А.А., Зверев Г.А. Здоровье человека на Севере. Стратегия и тактика. В кн.: Сборник тезисов и докладов международной медицинской конференции "Проблемы охраны здоровья и социальные аспекты освоения газовых и нефтяных месторождений в Арктических регионах". Надым: Медицина; 1993. 42.
3. Астахова Т.И. Кардиология на Крайнем Севере: особенности заболеваний, факторы риска, принципы организации неотложной и специализированной помощи в современных условиях. В кн.: Сборник тезисов и докладов "Диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний". Новосибирск: Медицина; 1996. 9–10.
4. Авцин А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина; 1985. 46.

5. Поликарпов Л.С. Особенности течения гипертонической болезни Крайнего Севера. В кн.: Поликарпов Л.С. (ред.). Физиологические и клинические аспекты адаптации систем кровообращения и дыхания на Крайнем Севере. Новосибирск: Медицина; 1981. 24–27.
6. Черейская Н.К. Гемодинамика и сократительная функция миокарда у больных хроническим обструктивным бронхитом с легочной гипертензией. Тер. арх. 1991; 3: 51–57.
7. Gaine S. Pulmonary hypertension. J. A. M. A 2000; 284: 3160–3168.
8. Gelermajer D.S., Sorensen K. E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–1115.
9. Агаджанян Н.А., Марачев А.Г., Бобков Г.А. Экологическая физиология человека. М.: КРУК; 1999. 46.
10. Dinb-Xuan A.T., Higgenbottam T.W., Clelland C. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. N. Engl. J. Med. 1991; 324: 1539–1547.
11. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 214–221.
12. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N. Engl. J. Med. 1993; 328: 1732–1739.
13. Gelermajer D.S., Sorensen K. E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–1115.

Информация об авторах

Ердакова Татьяна Константиновна – к. м. н., руководитель лаборатории инструментальных методов исследования ГУ НИИ МПКС РАМН; тел.: (34995) 9-71-48

Саламатина Людмила Викторовна – д. м. н., проф., заместитель директора по научной работе ГУ НИИ МПКС РАМН; тел.: (34995) 9-71-48
Буганов Анатолий Алексеевич – член-корр. РАМН, д. м. н., проф., директор ГУ НИИ МПКС РАМН; тел.: (34995) 9-71-48; e-mail: nii_mprks@mail.ru

Поступила 12.05.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.131-008.331-06:616-018.7

Е.А.Геренг¹, И.В.Суходоло¹, Л.М.Огородова², Р.И.Плешко¹, Л.И.Волкова³, О.В.Козина², П.А.Селиванова², А.Н.Дзюман¹, О.Е.Акбашева⁴

Роль клеточных и молекулярных мишеней в формировании различных паттернов воспаления при гетерогенных фенотипах тяжелой бронхиальной астмы

1 – кафедра морфологии и общей патологии ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Росздрава": 634050, Томск, Московский тракт, 2, стр. 7;

2 – кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Росздрава": 634050, Томск, ул. К.Маркса, 44;

3 – кафедра внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Росздрава": 634000, Томск, пер. Нахимова, 3;

4 – кафедра биохимии и молекулярной биологии ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Росздрава": 634050, Томск, Московский тракт, 2, стр. 7

E.A.Gereng, I.V.Suhodolo, L.M.Ogorodova, R.I.Pleshko, L.I.Volkova, O.V.Kozina, P.A.Selivanova, A.N.Dzyuman, O.E.Akbasheva

Role of cellular and molecular markers in development of different inflammation patterns in heterogeneous phenotypes of severe bronchial asthma

Summary

A comparative morphological investigation of bronchial biopsies and biochemistry of bronchial lavage fluid were performed in patients with different phenotypes of severe bronchial asthma. Severe difficult-to-treat "brittle" asthma had atopic features with eosinophilic inflammation in the bronchial mucosa and increased activity of alpha-1-proteinase inhibitor. Prevalent morphological and biochemical markers of asthma with poorly reversed obstruction were atrophy and neutrophilic type of inflammation with increased activity of elastase and decreased function of elastase inhibitor.

Key words: severe bronchial asthma, morphological investigation, inflammation patterns, biochemical markers.

Резюме

В работе проводилось сравнительное морфологическое исследование бронхобиоптатов слизистой оболочки бронхов и биохимический анализ бронхиальных смывов у пациентов с различными клиническими фенотипами тяжелой бронхиальной астмы (БА). Тяжелая терапевтически-резистентная БА *brittle*-фенотипа сопровождается развитием атопической формы заболевания с эозинофильным паттерном воспаления в слизистой оболочке бронхов и повышением функционирования эластазы и α_1 -протеиназного ингибитора. Доминирующими морфологическими и биохимическими маркерами БА с фиксированной обструкцией являются атрофия эпителиального пласта с развитием нейтрофильного типа воспаления, а также повышением активности эластазы и снижением функциональных свойств ее ингибитора.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, морфологическое исследование, паттерны воспаления, биохимические маркеры.

Проблеме бронхиальной астмы (БА) посвящено множество работ, однако вопросы патогенетической и биохимической основ данного заболевания продолжают дискутироваться. Особое внимание уделяется тяжелой терапевтически резистентной форме. Существуют несколько вариантов тяжелой БА: гормонозависимая, сопровождающаяся фиксированной бронхиальной обструкцией (*asthma with fixed obstruction*); нестабильная (или "хрупкая"; *brittle asthma*); фатальная (*fatalis asthma*) [1]. Эти фенотипы различаются как клиническими, так и функциональными показателями. Можно предположить, что подобная гетерогенность опосредована разными тканевыми, клеточными и молекулярными механизмами, определяющими специфичность развития данных форм заболевания.

Особое значение в развитии эпителиального повреждения и легочного фиброза при БА имеет нейт-

рофильная эластаза. Функционирование этого фермента зависит от структурной организации и активности α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) [2, 3]. Участие этих биохимических маркеров в развитии гетерогенных воспалительных реакций в слизистой оболочке бронхов при различных клинических фенотипах БА остается малоизученным.

До сих пор не определены окончательно морфологические и биохимические критерии формирования тяжелых терапевтически резистентных форм БА. Остается открытым вопрос о существовании и значимости взаимосвязи между морфологическими особенностями слизистой оболочки бронхов и биохимическими маркерами в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и их значение при БА фенотипа *brittle* и БА с фиксированной бронхиальной обструкцией.

Цель данного исследования заключается в изучении и сопоставлении морфологических параметров

бронхиопатий и биохимического профиля бронхиальных смывов при различных фенотипах тяжелой терапевтически-резистентной формы БА.

Материалы и методы

Проведено одномоментное сравнительное исследование пациентов обоего пола с БА фенотипа *brittle* ($n = 10$) и хронической БА с фиксированной бронхиальной обструкцией ($n = 8$) в возрасте от 28 до 62 лет (средний возраст – $54,30 \pm 8,22$ года). Длительность заболевания составила $9,89 \pm 5,12$ года. Диагноз и степень тяжести БА верифицировали согласно критериям GINA (2006). Группу сравнения составили больные с БА средней степени тяжести ($n = 10$). Все пациенты на момент обследования находились в стационаре и соответствовали следующим критериям отбора:

1. Среднетяжелая БА: на фоне базисной терапии беклометазона дипропионатом или эквивалентом в дозе ≤ 500 мкг в сутки симптомы соответствовали персистирующей БА (дневные – чаще 1 раза в нед., но реже 1 раза в день, ночные – чаще 2 раз в месяц, но реже 1 раза в нед.).
2. БА фенотипа *brittle*, подтвержденная медицинскими документами (диагноз лабильной формы заболевания должен был быть подтвержден не ранее чем за 1 год до участия пациента больного в исследовании): суточная вариабельность уровня пиковой скорости выдоха (ПСВ) с амплитудой $> 40\%$ в течение более половины 5-месячного периода на фоне максимально интенсивного лечения с применением высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС): прием беклометазона в дозе $> 1,5$ мг в сутки, или будесонида $> 1,0$ мкг в сутки, или флутиказона пропionato $> 0,75$ мг в сутки, частые ингаляции бронхолитиков).
3. БА с "фиксированной обструкцией": постоянная персистенция симптомов БА, низкие показатели функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю с – ФВД $\leq 60\%$ долж., ПСВ $< 60\%$ долж.) с эпизодами внезапного ухудшения, требующими назначения системных ГКС (50–20 мг в сутки по преднизолону в течение не менее 1 года), или без них. При этом терапевтический ответ должен быть неполным.
4. До проведения любых процедур, связанных с данным исследованием, каждый больной подписывал информированное согласие (одобрено локальным комитетом по этике ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава № 877 от 10.11.08).

Чтобы получить образцы бронхов и бронхиальных смывов (БС), всем больным выполняли бронхофиброскопию по стандартной методике гибким фиброскопом BF1T20 (*Olympus Corporation*, Япония) [4]. Биоптаты слизистой оболочки бронхов (2–3 фрагмента) забирали методом щипковой биопсии из среднедолевого бронха правого легкого. Процедуру бронхиального лаважа осуществляли через тубус бронхоскопа путем дробного введения изото-

нического раствора хлорида натрия (общим объемом 40–60 мл) с последующей аспирацией в стерильный силиконизированный контейнер [4]. Гистологический материал фиксировали в 10%-ном забуференном формалине, обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин по стандартной методике, препараты окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Морфометрическое исследование выполняли с использованием компьютерной программы *ImageJ 3.16*. С помощью метода точечного счета Автандилова в бронхиоптатах определяли объемную плотность покровного эпителия и отдельных клеточных форм ($\text{мм}^3/\text{см}^3$), высоту эпителия и толщину базальной мембраны (мкм), относительный объем соединительной ткани и желез (%). В 1 мм^2 среза подсчитывали плотность воспалительного инфильтрата и различных клеточных популяций. Для биохимических исследований 1 мл БС смешивали с 1 мл физиологического раствора, подвергали 1-кратному замораживанию и оттаиванию, центрифугировали 15 мин при 3 000 об./мин. В надосадочной жидкости определяли активность эластазы и α_1 -ПИ. Активность эластазы измеряли по скорости гидролиза N-бутилоксикарбонил-L-алинин- ρ -нитрофенилового эфира (БАНЭ) и выражали в нмоль БАНЭ в минуту на 1 мл БС. Активность α_1 -ПИ определяли по торможению гидролиза N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира трипсином и выражали в условных ингибиторных единицах (ИЕ/мл) [5].

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ *Statistica 6.0*. с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Данные представляли в виде медианы (*Me*), меры рассеивания – в виде квартильного интервала ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Оценку взаимосвязи между различными морфологическими и биохимическими параметрами осуществляли с помощью подсчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты

При бронхоскопическом исследовании у всех пациентов со среднетяжелой БА и с *brittle*-фенотипом тяжелой БА констатировали наличие хронического катарального эндобронхита, с морфологическими признаками гиперсекреции и дистонии среднедолевых бронхов. Хроническая БА с фиксированной бронхиальной обструкцией отличалась развитием катарально-склеротической или атрофической формы бронхита.

В клеточном инфильтрате слизистой оболочки бронхов у пациентов с тяжелой формой БА *brittle*-фенотипа преобладали макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки и эозинофилы. Вместе с тем общее число данных клеточных форм у этих пациентов было ниже, чем при среднетяжелой форме заболевания. У больных БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, по сравнению со среднетяжелой формой и *brittle*, в бронхиоптатах обнаружено достоверное ($p = 0,0008$) повышение уровня нейтрофилов

Таблица 1
Клеточный состав инфильтрата слизистой оболочки бронхов у больных с различными фенотипами тяжелой БА, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)

Плотность инфильтрата в 1 мм ²	БА средней тяжести, n = 10	БА фенотипа brittle, n = 10	Хроническая БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, n = 8
Макрофаги	62,5 (43,6–72,4)	52,8 (49,5–60,5)	25,0 (18,7–26,7)**,*
Лимфоциты	52,5 (34,8–62,5)	44,5 (37,5–68,5)*	64,2 (52,5–69,5)**
Плазмоциты	18,5 (16,5–22,5)	23,7 (21,6–32,8)	10,4 (8,7–13,5)**,*
Нейтрофилы	28,9 (23,5–47,8)	24,6 (13,5–28,6)	97,4 (85,5–118,3)**,*
Эозинофилы	21,7 (23,5–35,7)	15,9 (15,5–17,5)*	4,7 (2,6–7,5)**,*

Примечание: здесь и в табл. 2 и 3 * – достоверность различий ($p < 0,05$) параметров у пациентов со среднетяжелой формой БА и с тяжелой БА фенотипа brittle; ** – достоверность различий ($p < 0,05$) параметров пациентов со среднетяжелой формой БА и больных хронической БА с постоянной бронхиальной обструкцией; *** – достоверность различий ($p < 0,05$) параметров пациентов с тяжелой БА фенотипа brittle и больных хронической БА с постоянной бронхиальной обструкцией.

на фоне снижения общего количества гистио-макрофагальных клеточных элементов (табл. 1).

При морфометрическом исследовании биоптатов слизистой оболочки бронхов у пациентов с тяжелой формой БА brittle-фенотипа, по сравнению со среднетяжелой формой заболевания, выявлено достоверное ($p = 0,0015$) увеличение высоты эпителиального пласта и относительного объема соединительной ткани в подслизистой оболочке бронхов. БА с фиксированной бронхиальной обструкцией отличалась от среднетяжелой и от brittle-фенотипа достоверным ($p = 0,0006$) снижением объемной плотности покровного эпителия и отдельных клеточных представителей на фоне уменьшения высоты эпителия. В бронхобиоптатах при БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, по сравнению с 2 другими фенотипами, отмечалось утолщение базальной мембраны при увеличении относительного объема соединительной и снижении относительного объема железистой ткани в подслизистой оболочке бронхов (табл. 2).

При биохимическом анализе БС у больных тяжелой БА brittle, по сравнению со среднетяжелой, установлено статистически значимое ($p = 0,0012$) повы-

шение функциональной активности эластазы и ее ингибитора (табл. 3). Результаты биохимического исследования лаважной жидкости у пациентов, страдающих БА с фиксированной обструкцией, по сравнению со среднетяжелой формой и brittle-фенотипом, продемонстрировали выраженное усиление протеолитических свойств эластазы до 4,43 (3,62–7,36) нмоль БАНЭ мин/мл и падение α_1 -ПИ до 0,08 (0,07–0,09) ИЕ/мл.

При оценке взаимосвязи морфологических и биохимических параметров у пациентов с brittle-фенотипом тяжелой БА обнаружены статистически значимые ($p = 0,009$) прямые корреляционные связи между плотностью эозинофилов и толщиной базальной мембраны, активностью эластазы и объемной плотностью бокаловидных эпителиоцитов (рисунок). Результаты корреляционного анализа показали, что у больных БА с фиксированной обструкцией активность эластазы находится в статистически значимой ($p = 0,001$) положительной взаимосвязи с объемной плотностью покровного эпителия, высотой эпителиального пласта и количеством нейтрофилов. Общее число макрофагов у этой группы пациентов

Таблица 2
Морфометрические показатели слизистой оболочки бронхов при различных клинических фенотипах тяжелой формы БА, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)

Показатель	БА средней тяжести, n = 10	БА фенотипа brittle, n = 10	Хроническая БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, n = 8
Объемная плотность покровного эпителия, мм ³ /см ³	346,2 (322,5–400,8)	318,2 (294,7–224,5)	213,4 (197,3–257,6)**,*
Объемная плотность реснитчатых эпителиоцитов, мм ³ /см ³	180,3 (148,9–220,9)	158,9 (147,8–152,6)	104,5 (102,7–108,6)**,*
Объемная плотность бокаловидных эпителиоцитов, мм ³ /см ³	110,3 (87,3–123,4)	97,5 (97,4–107,5)	69,2 (56,4–89,4)**,*
Объемная плотность базальных эпителиоцитов, мм ³ /см ³	62,4 (43,2–73,4)	57,5 (51,2–63,5)	39,0 (36,4–56,8)**
Относительный объем желез, %	56,2 (46,3–63,5)	46,4 (45,5–50,3)*	17,7 (15,5–24,5)**,*
Относительный объем соединительной ткани, %	43,8 (36,4–53,6)	53,5 (49,7–54,5)*	82,2 (74,5–84,5)**,*
Высота эпителиального пласта, мкм	54,5 (43,5–63,5)	75,7 (68,7–79,6)*	20,2 (18,6–27,6)**,*
Толщина базальной мембраны, мкм	10,5 (9,5–15,4)	15,6 (9,2–16,5)	16,7 (12,5–17,8)**

Таблица 3
Активность эластазы и ее ингибитора в лаважной жидкости при различных клинических фенотипах тяжелой формы БА, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)

Показатель	БА средней тяжести, n = 10	БА фенотипа brittle, n = 10	Хроническая БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, n = 8
Активность эластазы, нмоль БАНЭ мин/мл	0,56 (0,46–0,54)	0,83 (0,64–0,85)*	4,43 (3,62–7,36)**,*
α_1 -ПИ, ИЕ/мл	0,27 (0,14–0,28)	0,43 (0,39–0,47)*	0,08 (0,07–0,09)**,*

статистически значимо ($p = 0,007$) коррелировало с активностью α_1 -ПИ (рисунок).

Обсуждение

Клинико-функциональная гетерогенность тяжелой формы БА во многом обусловлена воспалительной реакцией в дыхательных путях с последующей структурной перестройкой стенки бронха. В соответствии с данными последних исследований выделено 2 паттерна воспаления, определяющих развитие тяжелой неконтролируемой (терапевтически-резистентной) БА [1]. Фенотип *brittle* тяжелой БА отличается развитием эозинофильной модели воспаления в слизистой оболочке бронхов, что в настоящем исследовании подтверждается увеличением общего количества лимфоцитов и эозинофилов (табл. 1). Значимая роль эозинофильных гранулоцитов в патогенезе тяжелой нестабильной формы БА *brittle*-фенотипа связана как с токсическим влиянием основного протеина, продуцируемого эозинофилами, на эпителий и базальную мембрану, так и с выработкой профиброзных ростовых факторов, которые стимулируют пролиферацию и дифференцировку фибробластов и коллагеногенез [1, 6, 7]. На это указывает выявленная положительная корреляция между плотностью эозинофилов и толщиной базальной мембраны ($r = 0,57$). У пациентов с *brittle*-фенотипом тяжелой БА установлено параллельное повышение функциональной активности нейтрофильной эластазы и ее ингибитора. Известно, что эластаза стимулирует бокаловидноклеточную гиперплазию, что подтверждается в данном исследовании положительной корреляцией между активностью эластазы и объемной плотностью бокаловидных эпителиоцитов. Вероятно, совокупность фибропластических и протеолитических процессов приводит к развитию нестабильной формы БА с формированием выраженного бронхообструктивного синдрома [1, 2].

БА с фиксированной обструкцией характеризуется увеличением общего количества нейтрофилов с одновременным повышением функциональной активности эластазы. Нейтрофильная эластаза может снижать пролиферативную и метаболическую активность базальных эпителиоцитов, что приводит к развитию деструктивных нарушений слизистой оболочки бронхов с атрофией эпителиального пласта [2, 4]. В настоящем исследовании это подтверждается снижением высоты покровного эпителия с одновременным снижением его объемной плотности. Можно предположить, что эластаза при данном фенотипе тяжелой БА усиливает выработку макрофагами лейкотриена В4. Это вносит существенный вклад в развитие бронхиальной гиперреактивности и резистентности к терапии ГКС. Повышенная активность эластазы у больных с фенотипом БА с фиксированной обструкцией также может быть связана с падением функционирования ее ингибитора. Известно, что α_1 -ПИ поступает в бронхиальное дерево как путем пассивной диффузии из плазмы, так и секретируется местно гистиомакрофагальными клеточными элементами [3]. Последнее подтверждается положительной корреляцией между количеством макрофагов и активностью ингибитора ($r = 0,56$; $p = 0,007$). Таким образом, снижение ингибиторных свойств α_1 -ПИ при БА может быть связано и с нарушением его образования в макрофагах, количество которых меньше у больных БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, по сравнению с *brittle*-фенотипом тяжелой терапевтически-резистентной БА.

Заключение

Тяжелая терапевтически-резистентная БА *brittle*-фенотипа сопровождается развитием атопической формы заболевания с формированием эозинофильного паттерна воспаления в слизистой оболочке бронхов

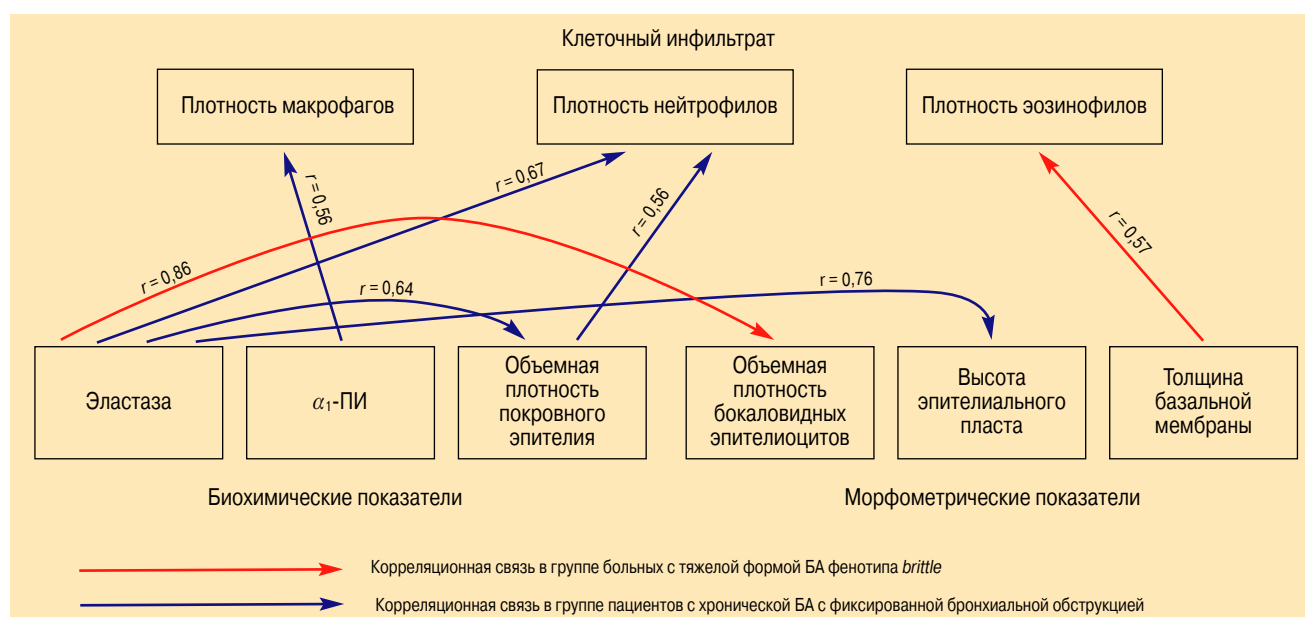


Рисунок. Результаты корреляционных взаимосвязей между клинико-функциональными, цитологическими и биохимическими показателями индуцированной мокроты при тяжелой форме БА фенотипа *brittle* и с постоянной бронхиальной обструкцией

и повышением функционирования эластазы и α_1 -ПИ. Доминирующими морфологическими и биохимическими маркерами БА с фиксированной обструкцией являются атрофия эпителиального пласта с развитием нейтрофильного типа воспаления, а также повышением активности эластазы и снижением функциональных свойств ее ингибитора.

Данное исследование выполнено при частичной финансовой поддержке грантов ФЦП (госконтракты 02.740.11.0083; 02.512.11.2281), 6-й рамочной программы Евросоюза (GABRIEL Proposal 018996).

Литература

1. Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L. et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1001–1008.
2. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания. Цитокины и воспаление 2007; 6 (4): 3–8.
3. Aldonyte R., Hutchinson E., Jin B. et al. Endothelial alpha-1-antitrypsin attenuates cigarette smoke induced apoptosis in vitro. *Eur. Respir. J.* 2008; 5 (3): 153–162.
4. Непомнящих Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких. М.; 2005.
5. Нартикова В.Ф. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. Вопросы медицинской химии 1979; 25 (4): 494–499.

6. Boulet L.P., Sterk P.J. Airway remodelling: the future. *Eur. Respir. J.* 2007; 306 (2): 831–834.
7. DiCamillo S.J., Shenghong Y., Panchenko M. et al. Neutrophil elastase-initiated EGFR/MEK/ERK signaling counteracts stabilizing effect of autocrine TGF- β on tropoelastin mRNA in lung fibroblasts. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006; 291: 8: 232–243.

Информация об авторах

Геренг Елена Андреевна – к. м. н., доцент кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ, старший научный сотрудник ЦНИЛ СибГМУ; тел.: (3822) 42-64-43; e-mail: e-gereng@mail.ru

Суходоло Ирина Владимировна – д. м. н., проф., зав. кафедрой морфологии и общей патологии СибГМУ; тел.: (3822) 42-64-43; e-mail: suhodolo@sibmail.com

Огородова Людмила Михайловна – д. м. н., проф., заслуженный деятель науки РФ, проректор СибГМУ по НР и ПП, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ, член-корр. РАМН; тел.: (3822) 53-23-04; e-mail: lm-ogorodova@mail.ru

Плешко Раиса Ивановна – д. м. н., проф. кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ; тел.: (3822) 42-64-43; e-mail: raisaP57@mail.ru

Волкова Людмила Ивановна – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета; тел.: (3822) 41-98-44; e-mail: volkova@mail.ru

Козина Ольга Владимировна – к. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ; тел.: (3822) 51-49-67; e-mail: okozina@mail.ru

Селиванова Полина Александровна – к. м. н.; ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета; тел.: (3822) 51-49-67; e-mail: polina_selivanova@mail.ru

Дзюман Анна Николаевна – к. м. н., доцент кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ; тел.: (3822) 42-64-43; e-mail: dzyman@mail.ru

Акбашева Ольга Евгеньевна – к. м. н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ; тел.: (3822) 42-09-22; e-mail: akbashova@jandex.ru

Поступила 06.07.09
© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.248-036.17-092

Е.М.Углева

Возможности раннего прогнозирования риска развития бронхиальной астмы

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова: 199101, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6/8

Е.М. Ugleva

Opportunities for early prediction of risk of bronchial asthma

Summary

Primary prevention of bronchial asthma and selection of subjects at high-risk of asthma require feasible screening methods. This study was designed to estimate risk of asthma in adults and involved 212 patients with asthma and 311 healthy controls who did not have parental relationship with asthmatic patients. The most significant factors considered were as follows: having parental relationship to asthma patient; susceptibility to respiratory infections; chronic rhinitis; nasal polyposis; skin allergic disease; intolerance to foods and / or to non-steroid anti-inflammatory medications including aspirin; history of occupational hazards affecting respiratory tract. These factors contributed to risk of asthma differently. Sensitization (to indoor allergens, dust, pollen), intolerance to non-steroid anti-inflammatory drugs, and parental relationship to asthma patient were found significantly more often ($p < 0.01$) and considered as the most detrimental factors. Based on the diagnostic value of premorbid factors, a mathematic model was developed to quantify the risk of asthma and an algorithm was constructed to estimate likelihood of asthma occurrence in a certain person.

Key words: bronchial asthma, prediction of risk, risk factors, quantification of risk, algorithm of estimating risk of asthma, GSTT1, GSTM1.

Резюме

Для первичной профилактики бронхиальной астмы (БА) и выявления лиц с риском возникновения БА необходимы доступные скрининговые методы исследования. Целью работы явилось определение риска возникновения БА у взрослых в группе пациентов с БА ($n = 212$) и контрольной группе здоровых лиц, не связанных кровным родством с больными БА ($n = 311$). Наиболее значимыми признаками следующие факторы: наличие кровных родственников с БА, подверженность респираторным инфекциям, хронический ринит, полипоз носа, аллергические кожные заболевания, непереносимость пищевых продуктов, нестероидных противовоспалительных средств (в т. ч. аспирина), профессиональные воздействия в анамнезе, оказывающие негативное влияние на органы дыхания. Участие этих факторов в формировании риска БА различно. Достоверно чаще ($p < 0,01$) встречались и считались наиболее неблагоприятными признаки сенсибилизации (бытовой, пылевой, пыльцевой), непереносимость нестероидных противовоспалительных средств, наличие кровных родственников, страдающих БА. На основе диагностической ценности преморбидных факторов создана математическая модель расчета количественного риска возникновения БА и алгоритм расчета вероятности ее развития у конкретного человека.

Ключевые слова: прогнозирование риска развития бронхиальной астмы, факторы риска при бронхиальной астме, расчет риска развития бронхиальной астмы, алгоритм диагностики риска развития бронхиальной астмы, GSTT1 и GSTM1 при бронхиальной астме.

Бронхиальная астма (БА) является национальной проблемой для многих государств, и ее медико-социальная значимость в ближайшие годы будет возрастать [1, 2]. Доклиническая диагностика и первичная профилактика позволяют снизить распространенность и тяжесть течения БА. Так как задачей первичной профилактики БА является выявление лиц с признаками угрозы возникновения БА, в рамках развития предиктивной медицины, ведутся многочисленные генетические исследования с целью выявления генов, ответственных за развитие БА [3–8]. Поскольку возможность создания генетического паспорта в настоящее время весьма ограничена трудностями проведения соответствующих исследований, необходимы более доступные методы, позволяющие выявлять лиц, у которых вероятность развития БА велика. С помощью скрининговых методов можно определить группу высокого риска, в которой следует проводить более глубокое, в частности генетическое, обследование. В результате станет возможной реализация всего спектра мер по первичной профилактике БА.

Материалы и методы

Целью работы являлось определение комплекса признаков риска возникновения БА взрослых, для чего были выбраны наиболее значимые прогностически факторы развития БА и произведено сопоставление их удельного веса в группе пациентов с БА (212 человек) и контрольной группе здоровых лиц, не связанных кровным родством с больными БА (311 человек). Наиболее значимыми были признаны следующие факторы: наличие кровных родственников, больных БА; наличие родственников I степени, страдающих БА; подверженность респираторным инфекциям; признаки хронического ринита, полипоза носа; аллергические кожные заболевания; наличие аллергии, непереносимость пищевых продуктов, нестероидных противовоспалительных средств (в т. ч. аспирина); профессиональные вредности, оказывающие негативное воздействие на органы дыхания.

Влияние данных факторов на риск возникновения БА было различным. Статистически значимо

Таблица
Алгоритм расчета вероятности возникновения БА на основе опроса пациента

№	Признак	Ответ "Да"
Присвоить результату значение "1"		
1	Есть ли родственники, страдающие БА?	Умножить на 9
2	Число больных родственников > 2?	Умножить на 6
3	Подверженность респираторным инфекциям (болеет 2 и более раз в году)?	Умножить на 4
4	Страдает ли вазомоторным ринитом?	Умножить на 7
5	Есть ли атопический дерматит, экзема, крапивница или другие аллергические синдромы?	Умножить на 3
6	Есть ли заболевания желудочно-кишечного тракта или печени?	Умножить на 2
7	Имеются ли пыльцевая или пылевая аллергия?	Умножить на 20
8	Имеется ли пищевая аллергия?	Умножить на 6
9	Имеется ли непереносимость антибиотиков?	Умножить на 2
10	Имеется ли непереносимость анальгетиков или аспирина?	Умножить на 15
11	Имеется ли профессиональная вредность?	Умножить на 3
12	Результат умножить на 0,0526	
13	Результат разделить на (результат + 1)	
14	Результат умножить на 100 %	
Полученное число является степенью вероятности БА, выраженной в %, без учета этиологии		

чаще встречались ($p < 0,01$) и были признаны наиболее неблагоприятными лишь некоторые из них: признаки сенсибилизации (бытовой, пылевой, пыльцевой), непереносимость нестероидных противовоспалительных средств, наличие кровных родственников, страдающих БА. С учетом полученных различий диагностической ценности преморбидных факторов была создана математическая модель для расчета количественного риска возникновения БА в каждом конкретном случае. На ее основе был разработан алгоритм, посредством которого можно определить вероятность формирования заболевания, выраженную в %, без учета этиологии (таблица).

Результаты и обсуждение

При оценке риска формирования БА по предложенному алгоритму у большинства здоровых лиц, не имеющих кровных родственников с БА (78,0 %), риск развития заболевания был низким (рис. 1). У 14 % прогнозировался высокий, а у 9 % — очень высокий риск ($p = 0,0005$). Эти результаты сопоставимы с данными эпидемиологических исследований, в которых частота БА в популяции составляет 6–10 % [9]. Таким образом, в отношении группы высокого риска формирования БА все меры по первичной профилактике БА были бы наиболее рентабельны и эффективны.

При ретроспективной оценке степени риска развития БА в группе пациентов с БА (100 человек) выяснилось, что у 77 % обследованных (без учета формы и тяжести течения заболевания) имелся изначально высокий риск развития заболевания. У 72 %

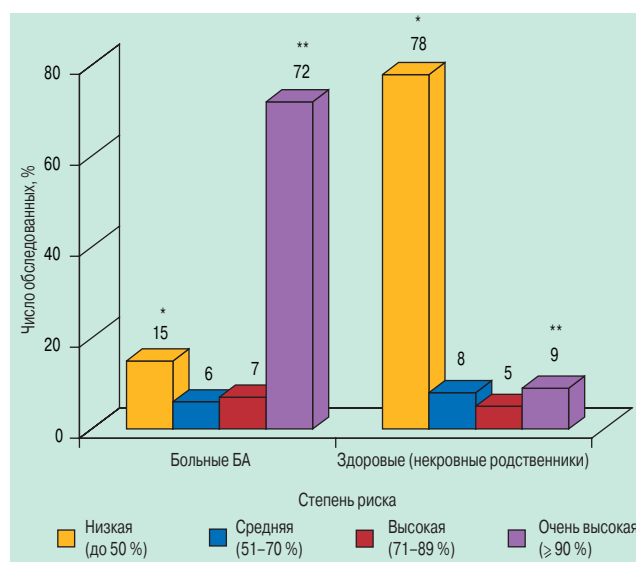


Рис. 1. Сопоставление степени риска развития БА в группах здоровых лиц и больных БА

Примечание: здесь и далее *, ** – статистически значимо ($p < 0,01$) отличающиеся показатели.

больных БА риск превышал 90 %, у 7 % — составил 70–89 %; низкий риск развития БА отмечался лишь у 15 % пациентов ($p < 0,01$). Были выявлены статистически значимые различия между группами больных БА и здоровых лиц ($\chi^2 = 11,42$ при $p < 0,01$; критерий Фишера (F) — 0,007). Риск развития заболевания у пациентов с БА (оцененный ретроспективно) был значительно выше: группа высокого риска составила 77 % опрошенных больных, по сравнению с 14 % здоровых.

Была проанализирована диагностическая ценность предлагаемого метода обследования. Его чувствительность составила 90,3 %, специфичность — 84,5 %, диагностическая точность — 87,4 %, априорная вероятность заболевания — 50,7 %, прогностическая ценность положительного теста — 85,7 %, прогностическая ценность отрицательного теста — 89,4 %.

До настоящего времени не существовало способа доклинической диагностики, основанного на анамнестическом методе исследования и позволяющего определить риск развития заболевания в количественном выражении [10]. На разработанный диагностический алгоритм был выдан патент на изобретение № 2275863 (зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 мая 2006 г.).

При анализе риска развития БА в зависимости от формы заболевания было выявлено, что алгоритм обладает более высокой чувствительностью в случаях аллергической БА (рис. 2). Так, при аллергической БА высокий риск прогнозировался у всех 27 обследованных (у 25 человек $> 90\%$; $p = 0,0001$). При прогнозировании заболевания у пациентов с неаллергической формой (аспириновая, инфекционно-зависимая) у всех обследованных риск, рассчитанный по алгоритму, был низким или средним.

Выявленные изменения, вероятно, связаны с низкой частотой наследования и скудной клинической

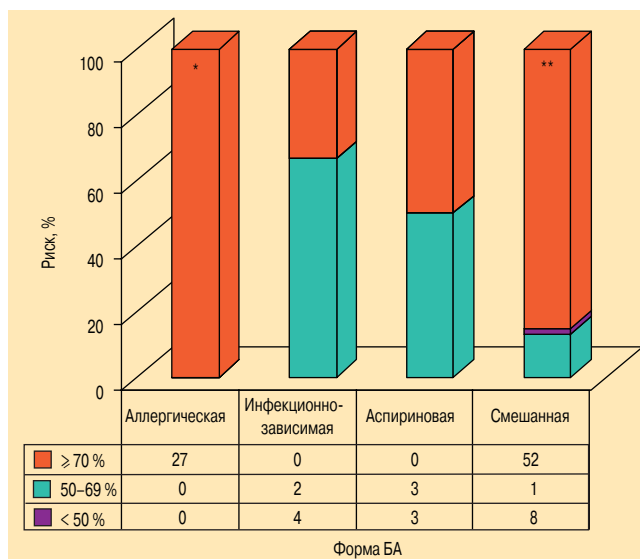


Рис. 2. Распределение по степени риска развития БА, рассчитанного по алгоритму, с учетом формы заболевания лиц, страдающих БА

картиной в преморбидном периоде, а также с отсутствием ярких проявлений сенсибилизации. Поскольку при прогнозировании БА по алгоритму учитываются главным образом эти факторы, полученный результат оценки риска оказывается невысоким.

При оценке риска в сопоставлении с тяжестью заболевания было выявлено, что у большинства обследованных с легкой ($\chi^2 = 17,01$ при $p < 0,01$; $F = 0,007$) и среднетяжелой БА ($\chi^2 = 21,01$ при $p < 0,01$; $F = 0,008$) риск изначально был высоким (рис. 3). У лиц с тяжелым течением в 1/4 случаев риск был оценен как средний или низкий. Обращало на себя внимание, что при низком риске и тяжелом течении заболевания у всех обследованных была неаллергическая БА: у 3 – инфекционно-зависимая, у 6 – аспириновая ($p = 0,0008$).

Полученные результаты позволяют судить о невысокой прогностической ценности данного алгоритма при оценке риска возникновения неаллерги-

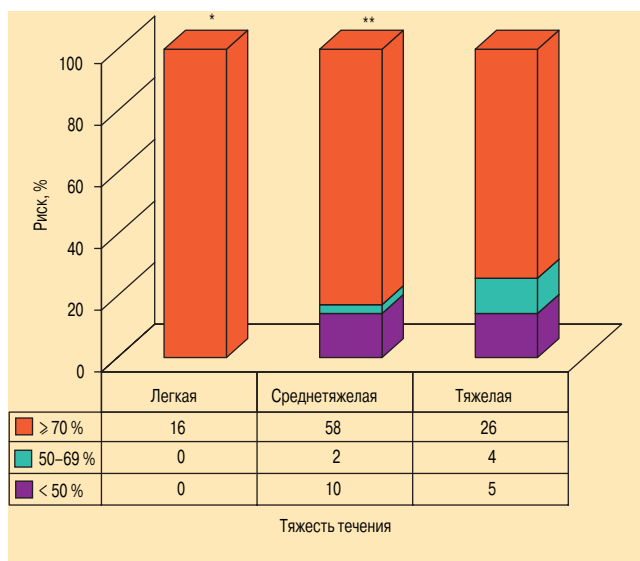


Рис. 3. Распределение по степени риска развития БА с учетом степени тяжести течения заболевания в группе больных БА

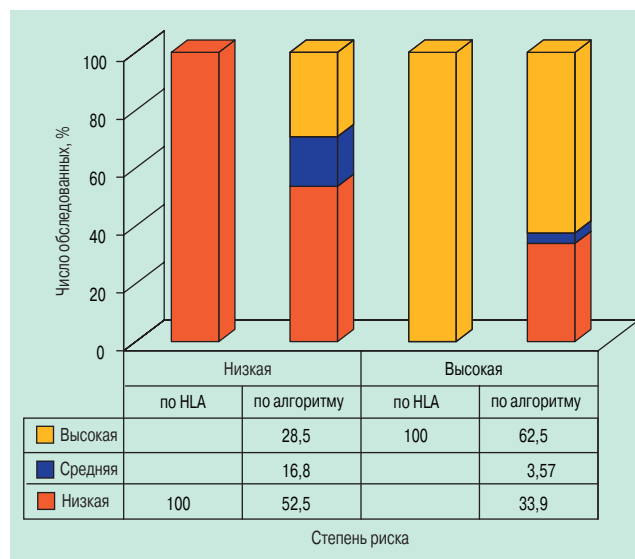


Рис. 4. Распределение по степени риска возникновения БА в группах высокого и низкого риска, рассчитанного по системе HLA и по алгоритму

ческой формы заболевания и о высокой ценности при прогнозировании аллергической. Таким образом, низкая чувствительность алгоритма в отношении тяжелого течения БА объясняется скорее формами БА, скудно проявляющимися в преморбидном периоде, но склонными к тяжелому течению. У больных БА одним из доминирующих является фактор наследственности, особенно наличие кровных родственников I степени, что подтверждается данными литературы [11, 12].

Предлагаемый алгоритм был апробирован в группе практически здоровых лиц, являющихся кровными родственниками больных БА (156 человек), для сравнения его прогностической ценности с другими методами донозологической диагностики, в частности генетическим. Длительность наблюдения позволила не только ретроспективно оценить риск развития БА, но и выявить повышение степени риска на протяжении диспансерного наблюдения (у 3 человек)

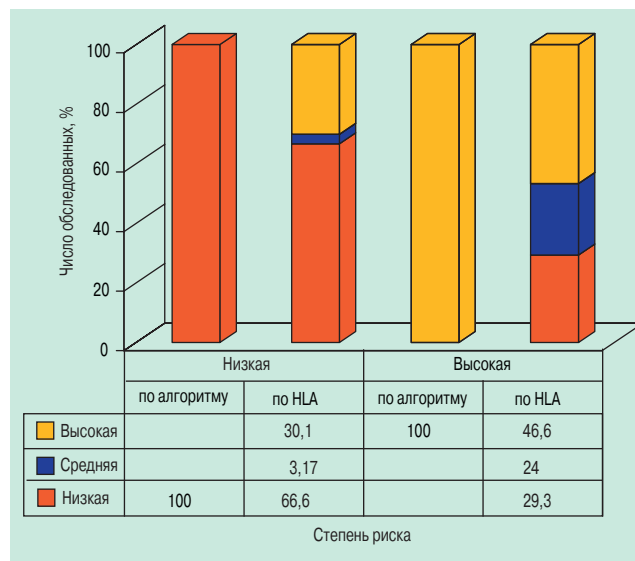


Рис. 5. Распределение по степени риска возникновения БА в группах низкого риска, рассчитанного по системе HLA и по алгоритму

в виде аллергического ринита на фоне бытовой и эпидермальной сенсибилизации, что может рассматриваться как проявление имеющегося биологического дефекта. При постановке на диспансерный учет среди всех здоровых лиц было проведено исследование антигенов тканевой совместимости (HLA), а впоследствии риск развития БА был оценен по алгоритму. Риск, рассчитанный по генетическим маркерам, был сопоставлен с результатами, определенными посредством алгоритма. Группу высокого риска составили 36 % (по антигенам HLA) и 48 % (по алгоритму) обследованных, низкого – 49,3 % и 40,5 % соответственно. Несмотря на то, что по алгоритму прогнозировался риск у большего количества лиц, чем при расчете по генам HLA (48 % vs 36 %), достоверных различий выявлено не было ($p = 0,06$).

У лиц из группы высокого "генетического" риска такой же высокий риск, рассчитанный по алгоритму, присутствовал в 62,5 % случаев, у остальных же он был оценен как средний и даже низкий (рис. 4). В генотипах обследованных с низким риском, оцененным по алгоритму, статистически значимо чаще присутствовали такие антигены, как В 7, 13, 16, 35 ($p = 0,0005$).

Наличие этих антигенов ассоциировано с риском возникновения аспириновой БА [13]. Известно, что ее клинические проявления крайне скудны в преморбидном периоде и начальной фазе [14] и не могут быть спрогнозированы посредством анамнестического метода исследования. В группе высокого риска, рассчитанного по алгоритму, также высоким риск, определенный по антигенам системы HLA, оказался у 35 человек (46,6 %; рис. 5). Низкий риск по антигенам системы HLA прогнозировался у 29,3 %, средний – у 24 %. В группе низкого риска, рассчитанного по алгоритму, у 66,6 % обследованных риск оказался также низким при расчете по HLA антигенам, средним у 3,17 %, у 30,1 % – высоким.

Было выявлено, что совпадения вероятности развития БА в группах низкого или высокого риска, рассчитанного по разным методикам, встречаются только в $\sim 1/2$ случаев. У остальных лиц риск оценивается как средний или низкий, по одной методике, в группе высокого риска, определенного иным способом, и, соответственно, высокий – в группе низкого. Чаще высокий риск определялся на основании алгоритма – в 75 случаях против 56 (по антигенам HLA), но достоверные статистические отличия отсутствовали ($p = 0,06$).

При анализе риска развития заболевания, прогнозируемого по обеим методикам, статистически значимых корреляционных связей выявлено не было ($p = 0,05$) – вероятно потому, что при расчете риска по антигенам учитывается только совокупность генетических факторов. При определении риска по алгоритму учитывается и влияние факторов внешней среды. У лиц с высоким риском, выявленным по алгоритму, присутствовали предрасполагающие факторы: аллергические реакции (в анамнезе) и положительный бронхопровокационный тест ($p < 0,01$). Кроме того, в этой группе обследованных статистически

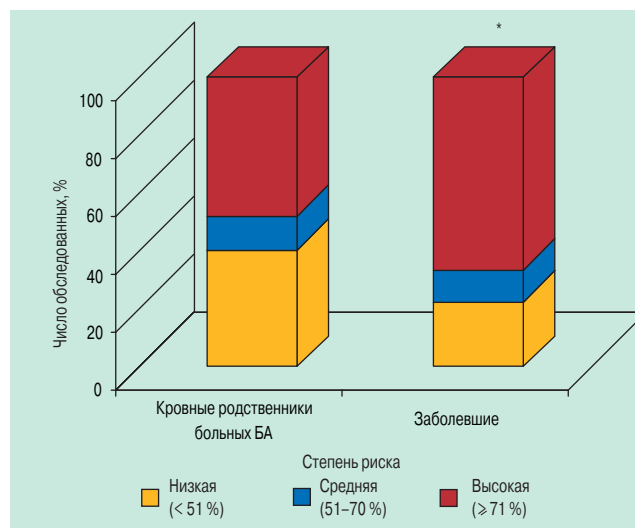


Рис. 6. Сравнение степени риска развития БА в группах заболевших и практически здоровых родственников лиц, больных БА

значимо чаще встречались эозинофилия периферической крови и повышенный уровень иммуноглобулина Е ($p < 0,01$), что соответствует результатам других исследований [15, 16]. Таким образом, алгоритм высокочувствителен в отношении лиц, у которых имеются функциональные маркеры предрасположенности к БА, а также клинические проявления аллергии.

За время наблюдения за здоровыми кровными родственниками больных БА в течение 15 лет заболевание возникло у 18 человек (11,5 %) – 6 мужчин и 12 женщин. У 17 из них диагностирована аллергическая БА (94,4 %), у 1 обследованного – неаллергическая, инфекционно-зависимая (5,6 %). Средний возраст заболевших составил $37,4 \pm 0,8$ года. В среднем заболевание развилось через $7,2 \pm 0,2$ года от момента диспансеризации.

При анализе риска БА, рассчитанного по алгоритму, были выявлены статистически значимые различия между группами группы практически здоровых кровных родственников и в группе заболевших кровных родственников пациентов с БА, т. е. большинство заболевших (67 %) изначально имели высокий риск развития БА ($p = 0,009$; рис. 6).

Разработанный алгоритм имеет высокую прогностическую ценность. Данный вывод подтверждается тем, что из 75 обследованных группы высокого риска, рассчитанного по алгоритму, у 12 человек (16 %) развилась аллергическая БА. У 15 человек с БА (83,3 %) при постановке на диспансерный учет в 1989 г. бронхопровокационный тест был положительным. Динамическое наблюдение за клинически здоровыми родственниками больных БА показало, что признаки доклинической формы заболевания встречались с высокой частотой. Полученные результаты также подтверждаются данными других исследований [15, 16]. У 138 родственников заболевание за время наблюдения не развилось. Высокий риск прогнозировался у 43,5 % обследованных, у 11,6 % – средний риск, у 44,9 % – низкий.

Результаты наблюдения свидетельствуют, что группа практически здоровых лиц, являющихся

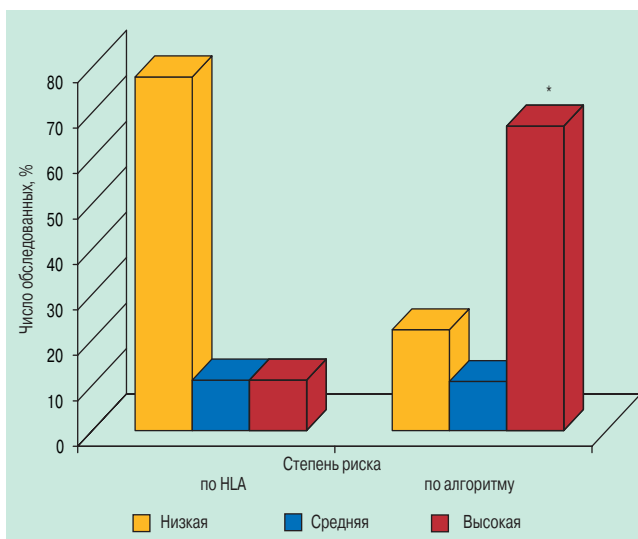


Рис. 7. Сопоставление степени риска развития БА в группах риска, рассчитанного антигенам HLA и по алгоритму

кровными родственниками больных БА, гетерогенна. У 48 % опрошенных по алгоритму риск формирования БА был высоким, однако он реализуется не в каждом случае. Здесь велико влияние факторов окружающей среды, поэтому оправданными будут меры первичной профилактики БА у предрасположенных лиц. Риск, рассчитанный по антигенам HLA, у большинства заболевших (77 %) оказался низким, статистически достоверных отличий по сравнению с группой здоровых родственников выявлено не было ($p = 0,06$; рис. 7).

В группе заболевших риск развития БА, рассчитанный анамнестически по алгоритму, оказался выше, чем выявленный по HLA (67 % vs 11,1 %), что позволяет судить о явных преимуществах алгоритма как прогностического метода ($p = 0,0009$). Такие различия можно объяснить тем, что анализ HLA учитывает совокупность генетических факторов, без возможности учета влияния внешних факторов на реализацию того или иного биологического дефекта. Расчет по алгоритму в меньшей степени учитывает совокупность генетического "груза" и больше ориентирован на фенотипические изменения в онтогенезе и влияние внешних факторов на реализацию биологических дефектов. Наиболее информативным было бы совместное применение этих методов: алгоритма для прогнозирования аллергической БА, анализа HLA – для неаллергической.

Показатели риска у практически здоровых кровных родственников пациентов с БА и больных БА, не имеющих родственников, статистически значимо различаются. У 48 % кровных родственников риск возникновения БА, рассчитанный по алгоритму, оценен как высокий, и заболевают в основном именно они, что подтверждается результатами динамического наблюдения, ретроспективного анализа и бронхопровокационного теста. Не все кровные родственники имеют высокий риск развития БА, поскольку генетическая предрасположенность зависит от обоих родителей, и важное значение имеет, чей генотип окажется доминирующим. Практически здоровые родственни-

ки – гетерогенная группа: у части ее представителей четко выражена предрасположенность к БА, подтвержденная анамнестическим исследованием (алгоритм) в случае аллергической формы и анализом HLA – при неаллергической. У практически здоровых кровных родственников выявлялась предрасположенность к бронхообструкции, не зависящая от природы БА.

Достижения молекулярной генетики позволяют выполнять прогностическую диагностику различных мультифакториальных заболеваний, в т. ч. БА. В данном исследовании изучали гены глутатион-S-трансферазы (GST) M1 и T1 (GSTM1 и GSTT1), т. н. генов детоксикации (ГД), у 100 больных БА, и риск, оцененный генетически, был сопоставлен с риском, полученным при анализе преморбида у данных пациенток.

Результаты исследования [17, 18] доказывают, что изменение активности GST участвует в формировании аллергической БА на различных патогенетических этапах. Мутации в генах, контролирующих GST, приводят к изменению активности соответствующих ферментов и повышенному риску развития заболевания [19].

При анализе делеции гена GSTT1 было выявлено статистически значимое повышение частоты гомозигот по нулевому аллелю у больных БА, по сравнению с контрольной группой – 44,7 % vs 22,9 % соответственно ($\chi^2 = 7,75$; $p < 0,01$). Относительный риск (ОР) развития заболевания у гомозиготных носителей нулевого аллеля GSTT1 был повышен в 2,7 раза (ОР = 2,7; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 2,02–5,54).

По результатам анализа делеции гена GSTM1, у больных БА частота гомозигот статистически не отличалась от контрольной группы. Частота гомозигот по нулевому аллелю GSTM1 у женщин с БА была несколько повышена, по сравнению с контрольной группой, – 55 % vs 42,9 % ($p = 0,046$), однако полученные различия статистически недостоверны.

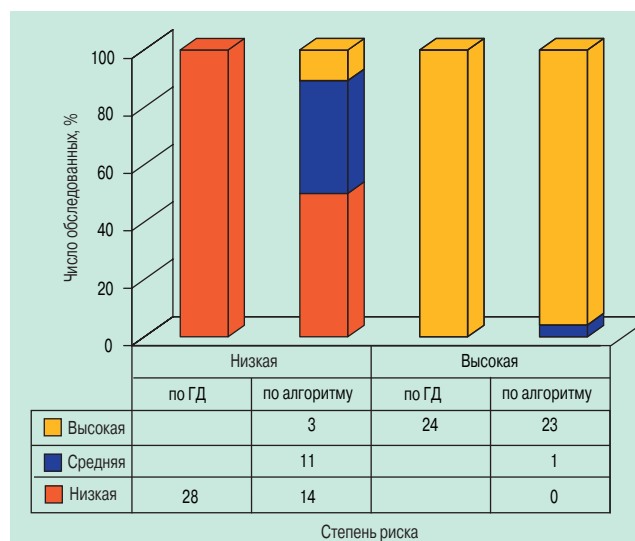


Рис. 8. Распределение по степени риска возникновения БА в группах высокого и низкого риска, рассчитанного по ГД и по алгоритму

Для больных БА оказалась характерной гомозиготность по нулевым аллелям 2 изученных генов: их частота составила 28,5 %, тогда как в контрольной группе делеции в 2 генах встречались сравнительно редко – в 7,1 % случаев ($\chi^2 = 11,5$; $p < 0,01$). ОР развития БА у гомозиготных носителей нулевых аллелей генов GSTM1 и GSTT1 повышен в 5,3 раза (ОР = 5,3; 95%-ный ДИ – 2,02–13,8). Прослеживалась четкая 2-сторонняя положительная корреляционная связь результатов ($r = 0,556$; $\rho = 0,555$; $p < 0,01$).

В 55 % случаев риск развития заболевания, оцененный по алгоритму, был изначально высоким, у 15 % – низким, что статистически значимо отличало эту группу от здоровой популяции ($p < 0,01$). При анализе вероятности развития заболевания по ГД высокий риск (делеции по 2 генам – GSTT1 0\0 + GSTM1 0\0) прогнозировался у 24 % обследованных, средний (делеция по 1 гену) – у 48 %, низкий (гетерозиготы по 2 генам) – у 28 % (рис. 8). В группе высокого риска, рассчитанного по ГД, низкая вероятность заболевания на основании алгоритма не прогнозировалась, средняя – определялась у 1 человека, а высокая – у 23 обследованных (95,8 %). В группе низкого риска, выявленного по ГД, эти показатели выявлялись у 3, 11 и 14 (50 %) человек соответственно. Таким образом, в большинстве случаев оценка риска, рассчитанного по обоим методикам, была сходной.

В группе высокого риска, выявленного по алгоритму, у 23 обследованных (48 %) отмечался высокий риск формирования БА и по ГД, у 29 – средний (52,7 %), у 3 – низкий (5,5 %). В группе низкого риска, рассчитанного по алгоритму, высокий риск по ГД не регистрировался, средний встречался у 1 человека (6,7 %), низкий – у 14 (93,3 %; рис. 9).

Таким образом, прослеживалась 2-сторонняя положительная корреляционная связь между 2 методами – генетическим и анамнестическим, что доказывает высокую прогностическую ценность алго-

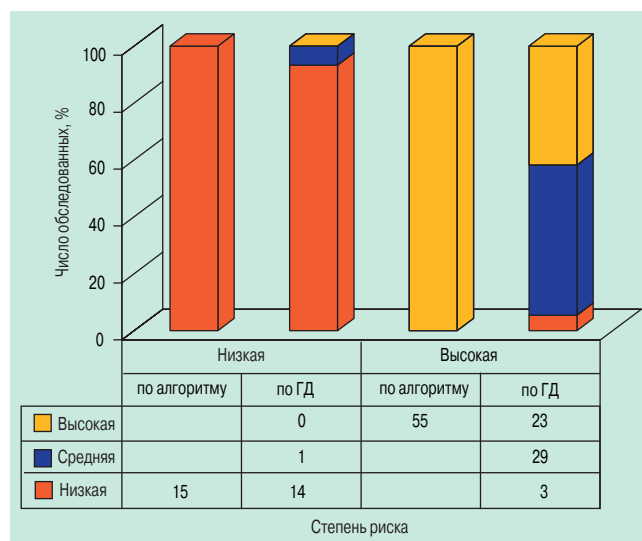


Рис. 9. Распределение по степени риска возникновения БА в группах низкого риска, рассчитанного по алгоритму и по ГД

ритма в определении вероятности развития БА. Большая частота совпадений при оценке риска по алгоритму и генам GST объясняется тем, что, по данным литературы [18–20], делеции в генах GSTT1 и GSTM1 определяют высокий риск развития аллергической БА. По результатам проведенных исследований, наибольшей прогностической ценностью алгоритм обладает также в отношении аллергической формы БА.

Высокая прогностическая ценность алгоритма подтверждается результатами ретроспективной оценки риска формирования БА в группе больных и данными динамического наблюдения в группе здоровых кровных родственников больных БА, а также результатами бронхопровокационной пробы – клинического маркера, указывающего на высокий риск развития БА у лиц с положительным тестом [21]. Обращает на себя высокая чувствительность и специфичность алгоритма при прогнозировании аллергической БА. В случае неаллергической природы заболевания более высокой ценностью обладают генетические методы (HLA). Высокая частота совпадений результатов позволяет применять алгоритм как предварительный более дешевый метод отбора лиц для углубленного обследования, в т. ч. и с применением методик молекулярно-генетического обследования (GST).

Заключение

В настоящее время реализуется национальная программа "Здоровье", приоритетными направлениями которой являются профилактическая работа и развитие амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения в Российской Федерации с целью обеспечения доступности медицинской помощи. Разработанный алгоритм не только позволяет проводить обследования в семьях больных БА, но и может использоваться в качестве скринингового метода. Он имеет практическую ценность для доклинической диагностики:

- алгоритм прост и удобен в применении;
- может применяться не только специалистами торакальной медицины, но и врачами общей практики, медицинским персоналом среднего звена в кабинетах доврачебного осмотра, при диспансерных и профилактических осмотрах;
- позволяет из большого числа опрашиваемых выделить группу лиц с высоким риском развития и субклиническими признаками БА.

Литература

1. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В. Факторы, влияющие на качество жизни детей, больных бронхиальной астмой. Аллергология 2003; 4: 3–11.
2. Емельянов А.В., Черняк Б.А., Княжеская Н.П. и др. Бронхиальная астма. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина; М.; 2007; т. 1: 665–693.
3. Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Пузырев В.П., Салюкова О. А. Кандидатные гены подверженности к бронхиальной астме в популяциях и семьях. В кн.: Второй (четвертый) Российский съезд медицинских генети-

- ков, 17–19 мая 2000, Курск: Тезисы докладов. Курск; 2000; т. 2: 183–184.
4. *Videira P.A., Borrego L.M., Trindade H.* Asthma genetic factors. *Rev. Port. Pneumol.* 2006; 12 (6): 683–708.
 5. *Martinez F.D.* Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (1): 179–184.
 6. *Асанов А.Ю., Намазова Л.С., Пинелис В.Г. и др.* Генетические основы бронхиальной астмы. *Педиатр. фармакол.* 2008; 5 (4): 31–37.
 7. *Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Лаврова О.В., Федосеев Г.Б.* Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза атопической бронхиальной астмы *Мед. генетика* 2008; 7 (10): 3–13.
 8. *Ober C., Hoffjan S.* Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes. Immun.* 7 (2): 95–100.
 9. *Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева Г.Р. и др.* Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. *Аллергология* 2002; 2: 10–15.
 10. *Лолор Г.-мл., Фишер Т.* Бронхиальная астма. В кн.: Лолор Г.-мл., Фишер Т., Адельман Д. (ред.). *Клиническая иммунология и аллергология.* М.: Практика; 2000. 173–252.
 11. *Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И.* Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. М.: Медицина; 1990.
 12. *Centner J., de Weck A.L.* Atlas of immuno-allergy. Seattle, etc.: Hogrefe and Huber publ.; 2000.
 13. *Петрова М.А.* Клинико-патогенетические "портреты" больных бронхиальной астмой – носители определенных HLA-антигенов. *Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова* 2001; 8 (1): 32–34.
 14. *Евсюкова Е.В.* Аспириновая бронхиальная астма. *Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости* 2003; 4: 11–17.
 15. *Петрова М.А., Щемелинина Т.М., Алешина Л.А.* Анализ состояния здоровья родственников больных бронхиальной астмой. *Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова* 2001; 8 (1): 45–48.
 16. *Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Успенская Е.П., Крякунов К.Н.* Очерк развития учения о бронхиальной астме на кафедре госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова – Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. *Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости* 2004; 3: 84–96.
 17. *Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В.* Геном человека и гены "предрасположенности". (Введение в предиктивную медицину). СПб.: Интермедика; 2000. 136–160.
 18. *Сардарян И.С., Желенина Л.А., Коростовцев Д.С., Галустян А.Н.* Фенотипические особенности атопической бронхиальной астмы у детей с различными генотипами ферментов системы глутатион-трансферазы (GST) и ангиотензин-превращающего фермента (ACE). *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2008; 1: 35–40.
 19. *Желенина Л.А., Иващенко Т.Э., Ефимова Н.С. и др.* Полиморфизм генов семейства GST при БА у детей. *Аллергология* 2003; 2: 13–16.
 20. *Иващенко Т.Э., Швед Н.Ю., Крамарева Н.А.* Анализ полиморфных аллелей генов, кодирующих ферменты 1-й и 2-й фазы детоксикации. *Генетика* 2003; 39 (4): 525–529.
 21. *Федосеев Г.Б., Баранов В.С., Лаврова О.В. и др.* Первые итоги и перспективы донозологической диагностики и первичной профилактики бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний. *Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости* 2007; 2: 54–60.

Информация об авторе

Углева Елена Михайловна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. М.В.Черноруцкого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; тел.: 8 (812) 499-71-88; e-mail: uglevaem@mail.ru

Поступила 24.07.08
© Углева Е.М., 2009
УДК 616.248-037

Чрезкожная дилатационная трахеостомия

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи: 100107, Узбекистан, Ташкент, ул. Фархадская, 2

A.Ya.Zakhidov

Percutaneous dilatational tracheostomy

Summary

In spite of the fact that tracheostomy is widely applied in resuscitating practice, the safety of tracheostomy remains an actual issue due to a high rate of complications after the traditional tracheostomy. Currently, one of the safest methods of tracheostomy is percutaneous dilatational tracheostomy. In this article, results of percutaneous dilatational tracheostomy performed in 250 patients with long-term mechanical lung ventilation have been given. The tracheostomy set "Sims Portex" (Great Britain) was used for this procedure. The results showed a significant decrease in intra- and post-operative complications after the percutaneous dilatational tracheostomy in comparison with the traditional tracheostomy. The percutaneous dilatational tracheostomy is less invasive, less traumatic and safe. Our experience makes it possible to consider the percutaneous dilatational tracheostomy as an alternative to the traditional method.

Key words: acute respiratory failure, percutaneous dilatational tracheostomy.

Резюме

Несмотря на то, что трахеостомия прочно вошла в повседневную реанимационно-анестезиологическую практику, проблема наиболее безопасного метода этой процедуры остается актуальной, что связано с высокой частотой осложнений при традиционном ее выполнении. В настоящее время одним из наиболее безопасных представляется метод чрезкожной дилатационной трахеостомии (ЧДТ). В работе представлены результаты ЧДТ у 250 больных, которые находились на пролонгированной искусственной вентиляции легких. Для ЧДТ использовали набор фирмы *Sims Portex Ltd* (Великобритания). Результаты исследований показали значительное снижение различных интра- и послеоперационных осложнений ЧДТ, по сравнению с традиционной трахеостомией. Методика ЧДТ малоинвазивна, менее травматична и достаточно безопасна, и накопленный опыт позволяет рекомендовать ее как альтернативу традиционной трахеостомии.

Ключевые слова: острая дыхательная недостаточность, трахеостомия.

Несмотря на то, что в настоящее время трахеостомия прочно вошла в повседневную реанимационно-анестезиологическую практику, сохраняют свою актуальность вопросы о наиболее безопасном методе ее проведения, сроках перехода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) через трахеостомическую трубку, об оптимальных конструктивных особенностях современных трахеостомических трубок, что связано с высокой частотой осложнений при традиционном выполнении этой процедуры. Частота интраоперационных и послеоперационных осложнений после традиционной трахеостомии, по данным отечественных и зарубежных исследователей, составляет 5–67 % [1–6]. В связи с этим весьма перспективной представляется методика чрезкожной дилатационной трахеостомии (ЧДТ).

Хотя 1-е современное описание ЧДТ было сделано *Шелдоном* в 1957 г., популяризация современной ее методики началась с 1985 г., когда *P. Ciaglia* описал технику ЧДТ с использованием модифицированного набора для нефротомии [4]. Процедура выполняется через проводник, введенный в трахею между перстневидным и 1-м трахеальным кольцом, отверстие в трахее последовательно расширяется дилататорами разного размера с последующей установкой трахеостомической трубки. Эта методика стала довольно популярной и оказалась достаточно безопасной: общий процент осложнений ЧДТ с использованием множественных дилататоров составил 13,2 %.

Следующий способ ЧДТ был описан в 1989 г. *A. Schachener* и известен как набор "Рапитрак" [5].

В этой методике проводник служит для продвижения острого режущего металлического трахеостома. Трахеостомическая трубка вставляется при разведенном инструменте, который используется как расширитель для ее установки. Однако из-за достаточно частых осложнений, констатированных разными авторами, "Рапитрак" перестали применять.

В 1990 г. *W. M. Griggs* описал специальную методику ЧДТ, при которой дилатирующим инструментом стал модифицированный зажим Ховарда–Келли с внутренним каналом для проводника [6]. Эта методика быстро стала популярной. Проводник используется не только для введения зажима, но и для установки трахеостомической трубки на конечном этапе. Набор для выполнения этой процедуры с 1994 г. производится фирмой *Sims Portex Ltd* (Великобритания). Она безопасна, как и методика *Сигли*, и, по данным некоторых авторов, сопровождается меньшим количеством общих осложнений (7,1 %).

Целью настоящего исследования явилось уточнение безопасности и преимуществ ЧДТ.

Материалы и методы

В период 2003–2008 гг. в отделении терапевтической реанимации РНЦЭМП (Ташкент) ЧДТ по методике *W. M. Griggs* была выполнена 500 больным, которые находились на пролонгированной ИВЛ в связи с тяжелыми формами пневмонии и острым респираторным дистресс-синдромом, пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения, сопровождавшимся

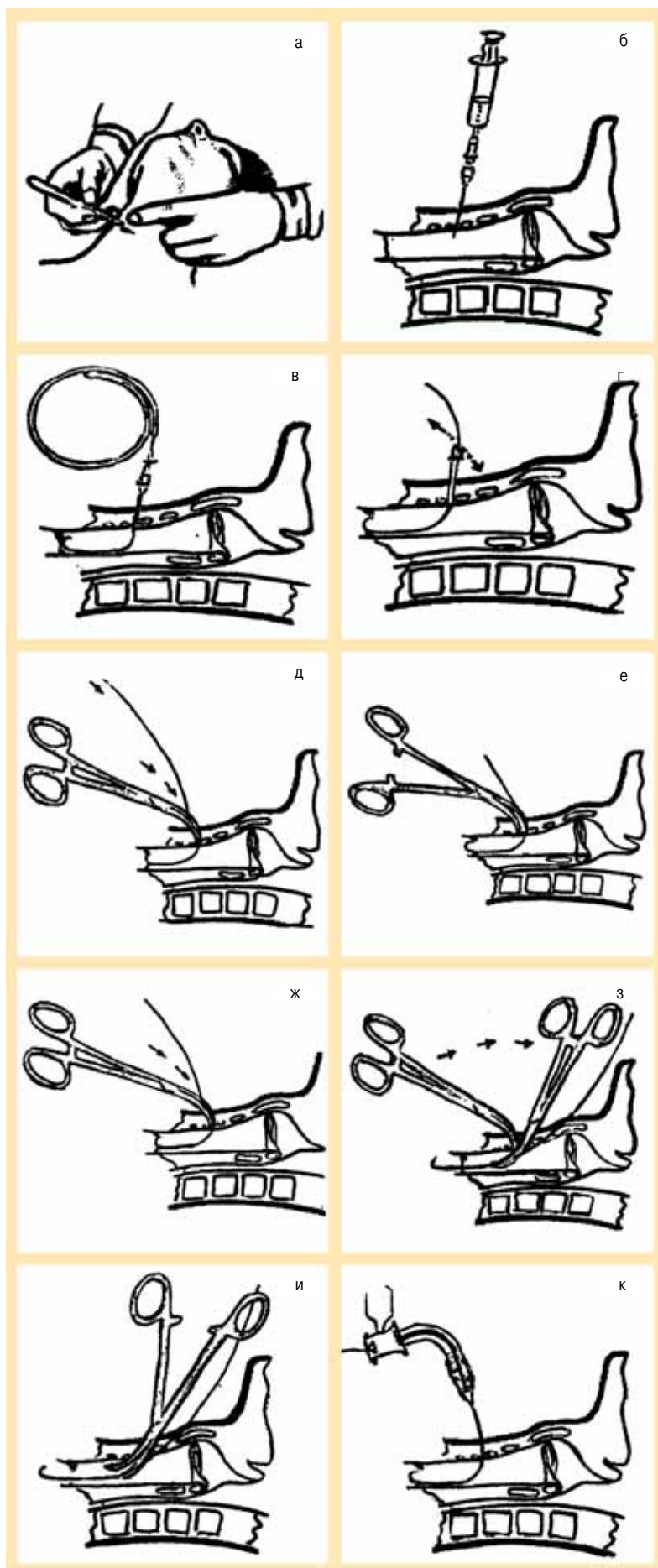


Рисунок. Схема осуществления ЧДТ

выраженными проявлениями глоссофаринголарингеального пареза и нарушением дренажной функции легких, при длительном коматозном состоянии, когда возникала необходимость длительной вспомогательной вентиляции легких и постоянной санации трахеобронхиального дерева. Для ЧДТ использовали набор фирмы *Sims Portex Ltd* (Великобритания). ЧДТ осуществлялась по схеме, представленной на рисунке.

Прежде всего, больных укладывали в положение для трахеостомии. Интубационную трубку подтягивали несколько вверх. В проекции промежутка между I и II либо II и III кольцами трахеи проводили горизонтальный разрез кожи длиной 1,0 см (а). В зоне разреза иглой-канюлей со шприцем, заполненным жидкостью, пунктировали трахею, направляя конец иглы несколько каудально с последующей верификацией ее попадания в трахею по появлению воздуха в шприце, потягивая поршень на себя. Иглу из канюли извлекали (б). Затем через канюлю вводили в трахею проводник, после чего канюлю удаляли (в). По проводнику вводили в трахею буж, продвигая его вперед вращательными движениями и бужировали отверстие. При этом ткани и стенка трахеи несколько растягивались (г). Затем буж удаляли. Нанизывали на проводник зажим Ховарда–Келли, продвигали их вперед до достижения передней стенки трахеи (д). Открывая зажим, растягивали претрахеальные ткани, а затем удаляли зажим в открытой позиции (е). Затем повторно нанизывали зажим Ховарда–Келли на проводник и продвигали их до трахеальной стенки. Переводили рукоятки зажима в вертикальное положение так, чтобы его конец, продвигаясь вперед, пенетрировал трахеальную стенку и расположился в трахее продольно (ж). Расширяли отверстие в трахее, открывая зажим и извлекая в открытой позиции (и). Затем нанизывали на проводник обтуратор с трубкой и продвигали их в трахею (к). Обтуратор и проводник удаляли, манжету раздували. Только после этого интубационную трубку извлекали полностью.

В отдельных случаях методика ЧДТ была модифицирована. Так, у больных с достаточно короткой и толстой шейей определить место расположения перешейки щитовидной железы весьма трудно, и пунктирование трахеи и установка трахеостомической трубки чрезкожно могут быть связаны с осложнениями. В связи с этим после разреза кожи и подкожной клетчатки с рассечением поверхностной мышцы шеи до глубокой фасции, тупым путем раздвигали мягкие ткани и определяли

ширину перешейка щитовидной железы. При выявлении нижнего ее края тупо отделяли ее от трахеи и смешали кверху. После обнажения трахею осуществляли ее пункцию. В дальнейшем трахеостомическую трубку устанавливали по описанной выше схеме.

Результаты и обсуждение

Продолжительность выполнения ЧДТ на начальном этапе составила 12–30 мин, а в последующем, после приобретения достаточного опыта, она сократилась до 7–10 мин.

С целью уточнения безопасности и преимуществ ЧДТ над традиционной трахеостомией проведен анализ различных интра- и послеоперационных осложнений при ЧДТ, которые возникали у больных. Небольшие кровотечения из мелких сосудов при выполнении ЧДТ возникали у 50 больных (10,0 %). Эти кровотечения не представляли опасности и были достаточно быстро ликвидированы. Довольно часто развивались воспалительные изменения в области трахеостомической трубки у 81 больного (16,4 %). Трахео-пищеводные свищи формировались у 10 больных (2,0 %). Следует особо отметить низкий процент такого достаточно частого осложнения при традиционной трахеостомии, как посттрахеостомический стеноз трахеи, который развился лишь у 8 больных (1,6 %), что было связано с неадекватным уходом за трахеостомической трубкой и развитием язвенно-некротического трахеита в области надувной манжетки.

Таблица
Сравнительный анализ частоты осложнений при ЧДТ

Осложнения	ЧДТ, %	Традиционная трахеостомия, %	Литературные данные, %
Кровотечение при выполнении процедуры	10,0	19,2	16–24
Пневмоторакс	–	–	0,6–1,2
Воспалительные изменения в области трахеостомы	16,4	23,2	15–42
Стеноз трахеи	1,6	16,8	16–64
Трахео-пищеводные свищи	2,0	5,6	3–7

В дальнейшем проведен сравнительный анализ частоты различных осложнений при ЧДТ и традиционном выполнении процедуры, установленных у 125

больных, которые находились на пролонгированной ИВЛ по разным показаниям, и данных литературы по частоте осложнений традиционной трахеостомии. Результаты представлены в таблице.

Результаты анализа демонстрируют значительное снижение различных интра- и послеоперационных осложнений трахеостомии при применении ЧДТ. В частности, следует особо отметить резкое снижение такого грозного и наиболее частого послеоперационного осложнения, как стеноз трахеи, которое может потребовать проведения в последующем пластических операций.

В целом преимуществами ЧДТ, выполняемой по методике *W.M. Griggs*, над традиционной трахеостомией являются быстрота выполнения процедуры, минимальная инвазивность, низкий процент различных осложнений.

Заключение

Таким образом, методика ЧДТ по *W.M. Griggs* малоинвазивна, менее травматична и достаточно безопасна, и накопленный опыт позволяет рекомендовать ее как альтернативу традиционной трахеостомии.

Литература

1. *Сухоруков В.П.* Трахеостомия – современные технологии: Учеб. пособие. М.; 2000.
2. *Царенко С.В.* Нейрореаниматология. В кн.: Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. М.; 2006.
3. *Эпштейн С.Л., Романовский Ю.Я., Назаров В.В.* Чрезкожная трахеостомия – оптимальная альтернатива стандартной методике. Вестн. интенсив. тер. 1997; 4: 33.
4. *Ciaglia P., Firsching R.N., Synies C.* Elective percutaneous dilational tracheostomy. Chest 1985; 87: 715–719.
5. *Schachener A., Ovil Y., Sidi J. et al.* Percutaneous tracheostomy – a new method. Crit. Care Med. 1989; 17: 1052–1056.
6. *Griggs W.M., Worthley L.I.G., Gilligan J.E. et al.* A simple percutaneous tracheostomy technique. Surg. Gynecol. Obstetr. 1990; 170: 543–545.

Информация об авторе

Захидов Абдурахман Якубович – к. м. н., старший научный сотрудник, руководитель отделения терапевтической реанимации Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи; тел.: (998-71) 277-95-70; e-mail: doc.zakhidov@mail.ru

Поступила 03.08.09

© Захидов А.Я., 2009

УДК 616.231-089.86-031:611.77

С.Ю. Чикина

Фармакодинамические эффекты фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

S.U. Chikina

Pharmacodynamic effects of fixed combination of beclomethasone dipropionate and formoterol

По материалам статьи: Bousquet J. Systemic exposure and implications for lung deposition with an extra-fine hydrofluoroalkane beclomethasone dipropionate / formoterol fixed combination. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48 (6): 347–358.

Ключевые слова: Модулит, экстрамелкодисперсные частицы, беклометазона дипропионат, формотерол, фиксированная комбинация, астма, депонирование в легких, фармакокинетика, переносимость.

Key words: Modulit, ultra-fine particles, fixed combination, beclomethasone dipropionate, formoterol, asthma, lung deposition, pharmacokinetics, tolerability.

Согласно международным клиническим рекомендациям "Глобальная стратегия по ведению и профилактике астмы" (GINA), в случаях, когда монотерапии ингаляционными кортикостероидами (иГКС) недостаточно для достижения контроля над бронхиальной астмой (БА), следует назначать комбинированное лечение иГКС и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА).

В соответствии с Монреальским протоколом, запрещающим использование хлорфторуглерода (ХФУ), компания *Chiesi Farmaceutici SpA* (Италия) разработала дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) с гидрофторалканом-134а (ГФА) в качестве пропеллента с применением технологии Модулит®. Эта технология позволила создать лекарственную форму с экстрамелкодисперсными частицами (средний массовый аэродинамический диаметр (СМАД) ~1,5 мкм), которые равномерно распределяются в легких и обеспечивают там высокую концентрацию вещества.

На основе этой технологии выпущены 2 препарата: беклометазона дипропионат (Кленил; 250 мкг в одной ингаляционной дозе), — единственная ингаляционная форма этого лекарственного средства в виде ДАИ на основе ГФА, который без изменения дозировок может использоваться вместо ХФУ-содержащего беклометазона дипропионата (250 мкг в одной ингаляционной дозе), и Фостер — экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация беклометазона дипропионата / формотерола (100 / 6 мкг в 1 ингаляционной дозе). Сегодня Фостер является единственной в Европе экстрамелкодисперсной фиксированной комбинацией иГКС и ДДБА в виде ДАИ.

Сравнительные исследования показали, что у больных со среднетяжелой и тяжелой БА ГФА-содержащий ДАИ беклометазона дипропионата / формотерола обладает более высокой эффективностью в пересчете на 1 мкг стероида, по сравнению с другими фиксированным комбинациям. Экстрамелкодисперсный беклометазона дипропионат в дозе 100 мкг в составе фиксированной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола эквивалентен 250 мкг беклометазона дипропионата в неэкстрамелкодисперсном ХФУ-содержащем ДАИ. Доказано, что у взрослых пациентов с БА, в т. ч. пожилых, при одинаковом контроле над заболеванием необходимая доза экстрамелкодисперсного беклометазона дипропионата в 2,5 раза ниже, чем ХФУ-содержащего.

Для изучения фармакокинетических и фармакодинамических характеристик экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола в виде ГФА-содержащего ДАИ и возможных корреляций их с параметрами депонирования в легких было проведено фармакокинетическое и фармакодинамическое исследование с участием здоровых добровольцев. Его целью было сравнение системного воздействия беклометазона дипропионата, его активного метаболита беклометазона-17-монопропионата (Б-17-МП) и формотерола при использовании ГФА-содержащего ДАИ беклометазона дипропионата / формотерола или отдельных ингаляторов ХФУ-содержащего беклометазона дипропионата и ГФА-содержащего формотерола. Также оценивали системные фармакодинамические эффекты и их взаимосвязь с фармакокинетическими показателями.

Материалы и методы

Аэродинамические характеристики препарата

СМАД, геометрическое стандартное отклонение и долю экстрамелкодисперсных частиц (респираторную дозу, или фракцию частиц $< 4,7$ мкм) беклометазона дипропионата измеряли с помощью каскадного импактора Андерсена. Депонирование препарата в легких оценивали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием.

Пациенты и дизайн исследования

Исследование было открытым, рандомизированным, плацебо-контролируемым, перекрестным, 3-сторонним, клинико-фармакологическим с 1-кратным приемом препарата. Оно состояло из 3 лечебных периодов с 1-недельными "отмывочными" интервалами между ними.

В исследовании участвовали здоровые добровольцы — мужчины в возрасте от 18 до 55 лет с индексом массы тела 18–28 кг/м². Участники не курили, имели хорошее физическое и психическое состояние, нормальные артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиографические (ЭКГ) и лабораторные показатели.

Критериями исключения были сердечно-сосудистые, респираторные, эндокринологические, почечные, желудочно-кишечные, неврологические заболевания в настоящем или прошлом, способные повлиять на абсорбцию, метаболизм, распределение или элиминацию исследуемых препаратов, а также наркомания, алкоголизм, аллергия на исследуемые препараты или пропелленты либо клинически значимые аллергические реакции любого генеза в анамнезе, язва желудка, глаукома или герпетическое поражение глаз в анамнезе, недавно перенесенные инфекционные заболевания, прием любых лекарств в течение 14 дней или ферментосодержащих лекарств в течение 2 мес. до 1-го назначения исследуемых препаратов, участие в других клинических исследованиях, наличие ВИЧ, вирусов гепатита В и С, нарушения легочной функции.

Во время скринингового визита участников обучили ингаляционной технике при использовании ХФУ- и ГФА-содержащих ДАИ. В день приема препаратов пациенты получали либо плацебо, либо 4 ингаляции по 100 / 6 мкг беклометазона дипропионата / формотерола в виде ГФА-содержащего ДАИ (общая доза — 400 / 24 мкг), либо 4-кратно по 1 ингаляции (250 мкг) ХФУ-содержащего беклометазона дипропионата (Бекотид™, Glaxo) и 1 ингаляции (6 мкг) ГФА-содержащего формотерола (Атимос®, Chiesi Farmaceutici) до получения общей дозы в 1 000 мкг беклометазона дипропионата и 24 мкг формотерола.

В течение каждого лечебного периода до и через 10, 20, 30 и 45 мин, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 ч после ингаляций брали пробы венозной крови.

Биохимические анализы

Концентрацию беклометазона дипропионата, Б-17-МП и формотерола в плазме определяли с помощью tandemной масс-спектрометрии и жидкостной хроматографии.

Фармакокинетические показатели

Фармакокинетические показатели включали в себя максимальную концентрацию препарата в плазме (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (t_{max}), площадь под кривой концентрация—время от нулевого отсчета до времени последнего обнаружения препарата в плазме крови (AUC_t), AUC от 0 до 30 мин ($AUC_{30 \text{ мин}}$), AUC от нуля до бесконечности (AUC_{∞}) и окончательное время полужизни ($t_{1/2\beta}$).

Эти параметры рассчитывали по логарифмической трансформации данных.

Фармакодинамические показатели

Концентрации кортизола и калия в сыворотке крови оценивали через разные интервалы времени после приема лекарств, рассчитывали минимальную концентрацию в плазме (C_{min}), время ее достижения (t_{min}) и площадь под кривой от 0 до 24 ч (AUC_{24}).

Кортизол определяли в крови и суточной моче с помощью радиоиммунного анализа.

До и через 12 ч после приема препаратов измеряли пиковую скорость выдоха (ПСВ), до и через 24 ч после приема препаратов регистрировали ЭКГ, ЧСС и АД.

Статистика

Непрерывные показатели, относящиеся к беклометазону дипропионату, Б-17-МП, формотеролу, кортизолу и калию, анализировали с помощью 1-вариантной модели ANOVA, для t_{min} и t_{max} — непараметрического анализа ANOVA по Фридману. Сравнивали фармакодинамические параметры, рассчитанные для сердечно-сосудистых эффектов, и ПСВ при разных видах лечения, используя ту же модель ANOVA, что и для беклометазона дипропионата, Б-17-МП и формотерола.

Переносимость оценивали по терминологии нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения (WHO-ART) и анализировали с помощью описательной статистики.

Результаты

В исследовании участвовали 12 человек.

Аэродинамические характеристики

Респираторная доза для 100 мкг беклометазона дипропионата при применении экстрамелкодисперсного ГФА-содержащего ДАИ беклометазона дипропионата / формотерола была сравнима с таковой для 250 мкг беклометазона дипропионата в виде ХФУ-содержащего ДАИ (36,1 мкг и 45,1 мкг соответственно).

ФОСТЕР

Беклометазон+Формотерол

Первая экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация для эффективного контроля бронхиальной астмы



- ▶ Достижение высокой легочной депозиции в центральных и периферических респираторных путях¹⁻²
- ▶ Эффективное улучшение ФВД* и контроля над симптомами бронхиальной астмы¹
- ▶ Более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией Салметерол/Флутиказон³

* ФВД – функция внешнего дыхания

1 Paggiaro et al. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2(2):161-166

2 Marzilli et al. *Poster presented at APO 2007*

3 Papi A, Paggiaro P, Nicolini G et al. *Allergy* 2007; 62(10):1182-1188

ООО «Къези фармасьютикалс»

Chiesi
Люди, идеи, инновации

тэл. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11,

www.chiesi.ru

Фармакокинетические характеристики

Беклометазона дипропионат. У большинства пациентов беклометазона дипропионат в плазме определялся в течение 45 мин после ингаляции, у всех больных максимальная концентрация соответствовала времени взятия 1-го образца крови. Средняя концентрация в 1-м после приема препаратов образце крови ($1\ 120 \pm 369$ и 872 ± 540 пг/мл) и AUC_t (231 ± 71 и 187 ± 119 пг \times ч/мл) были достоверно выше при фиксированной комбинации, чем при отдельных препаратах. 90%-ный доверительный интервал (ДИ) соотношения C_{max} беклометазона дипропионата / формотерола ГФА к C_{max} беклометазона дипропионата ХФУ и AUC_t для беклометазона дипропионата показали высокую интраиндивидуальную вариабельность (от 0,94 до 2,41 и от 0,93 до 2,43 соответственно). Таким образом, различия в C_{max} и AUC_t при разных лечебных режимах не достигли статистической достоверности.

Б-17-МП. После ингаляции фиксированной комбинации C_{max} для Б-17-МП была на 19 % ниже ($1\ 000 \pm 357$ по сравнению с $1\ 240 \pm 289$ пг/мл), системное воздействие Б-17-МП (AUC_∞) на 35 % меньше ($5\ 280 \pm 619$ по сравнению с $8\ 120 \pm 2\ 070$ пг \times ч/мл), но $AUC_{30\ мин}$ была на 80 % больше (353 по сравнению с 190 пг \times ч/мл), чем после отдельных ингаляций препаратов (в 2 последних случаях различия достоверны). Время t_{max} варьировалось от 10 мин до 1 ч (медиана – 30 мин) для фиксированной комбинации и от 45 мин до 3 ч (медиана – 2 ч) для отдельных ингаляций препаратов, $t_{1/2\beta}$ составляло в среднем 3,6 и 4,3 ч соответственно.

90%-ный ДИ для C_{max} беклометазона дипропионата / формотерола ГФА, C_{max} беклометазона дипропионата ХФУ и AUC_∞ для Б-17-МП составляли от 0,63 до 0,97 и от 0,57 до 0,78 соответственно; $t_{1/2\beta}$ не различалось достоверно между лечебными режимами.

Формотерол. Средняя C_{max} для формотерола была одинаковой как после ингаляции фиксированной комбинации, так и после ингаляций отдельных препаратов ($38,5 \pm 13,3$ и $38,2 \pm 12,8$ пг/мл соответственно). Время t_{max} у всех пациентов было достигнуто к моменту 1-го после ингаляций забора крови (10–12 мин) независимо от вида лечения (у 1 пациента – через 20 мин после отдельных ингаляций препаратов). Средняя AUC_{24} была достоверно выше после назначения фиксированной комбинации, по сравнению с ингаляциями отдельных препаратов (159 ± 34 и 151 ± 36 пг \times ч/мл соответственно). Фаза элиминации для формотерола отсутствовала, поэтому $t_{1/2\beta}$ и AUC_∞ не определены. 90%-ный ДИ для C_{max} беклометазона дипропионата / формотерола ГФА, C_{max} формотерола ГФА и AUC_{24} для формотерола составил от 0,82 до 1,26 и от 0,84 до 1,37 соответственно, с клинически незначимой разницей.

Кортизол. C_{min} кортизола была значительно ниже в группах с активным лечением, по сравнению с плацебо ($25,0 \pm 15,4$ нг/мл в группе беклометазона дипропионата / формотерола, $17,2 \pm 10,2$ нг/мл при

ингаляциях отдельных препаратов и $38,8 \pm 15,3$ нг/мл в группе плацебо). После назначения фиксированной комбинации подавление секреции кортизола было гораздо менее выраженным, чем после отдельных ингаляций ($C_{min} - 25,0$ и $17,2$ нг/мл, $AUC_{24} - 2,26$ и $1,90$ мкг \times ч/мл соответственно). В группах активного лечения концентрация кортизола в течение 4 ч после ингаляций снижалась быстрее, чем в группе плацебо, и сохранялась на более низком уровне до 12 ч; позже различия между группами исчезали. Минимальная концентрация кортизола наблюдалась в период 12–20 ч после ингаляции активных препаратов.

Экскреция кортизола с мочой, нормализованная по креатинину, также была достоверно выше в группе плацебо ($61,7 \pm 11,1$ мкг/г), чем при активном лечении, но в группах фиксированной комбинации и отдельных препаратов она не отличалась ($48,8 \pm 35,4$ мкг/г и $46,4 \pm 16,5$ мкг/г соответственно).

Калий. Средняя концентрация калия была одинаковой во всех группах: $C_{min} - 3,88-3,89$ мЭкв/л, $t_{min} - 0-12$ ч после ингаляций, $AUC_{24} - 102-103$ мЭкв \times ч/л.

Сердечно-сосудистые и спирометрические показатели. По сравнению с группой плацебо, диастолическое давление снизилось в среднем на 2,7 мм рт. ст. после ингаляции фиксированной комбинации и на 1,3 мм рт. ст. после отдельных ингаляций препаратов, ЧСС повысилась в среднем на 2,2 и 3,6 мин⁻¹ соответственно. Систолическое АД и скорректированный интервал QT достоверно не различались между группами с разными видами лечения. ЭКГ была сходной во всех группах.

ПСВ достоверно различалась между группами плацебо и активного лечения, но была сходной в обеих лечебных группах.

Переносимость

За время исследования у 7 пациентов обнаружены 10 нежелательных эффектов, связанных с лечением (12 эпизодов), все маловыраженные. Лабораторные показатели были одинаковыми в группах плацебо и активного лечения. Все нежелательные явления исчезли после прекращения лечения. Оба вида активного лечения переносились хорошо.

Серьезных побочных эффектов не выявлено.

Выводы и обсуждение

Данное исследование показало, что применение экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола даже в меньших дозах приводит к большему депонированию в легких и меньшим системным воздействиям, чем ХФУ-содержащий беклометазона дипропионат. Недостовверное повышение концентрации беклометазона дипропионата в плазме крови после ингаляции препарата может свидетельствовать об улучшении депонирования его в легких, т. к. биодоступность беклометазона дипропионата при пероральном пути введения ничтожна. Об уменьшении системных эффектов экстрамелкодисперсной фик-

сированной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола свидетельствует и менее выраженное снижение сывороточного кортизола, что в клинической практике означает снижение риска развития отдаленных побочных эффектов.

Возможным недостатком данного исследования может быть то, что оно проведено среди здоровых добровольцев, однако, согласно современным данным, распределение в легких и фармакокинетика фиксированной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола у здоровых лиц и пациентов с БА и хронической обструктивной болезнью легких не имеют существенных различий.

Фармакокинетические особенности данного препарата приводят к тому, что при неадекватном конт-

роле БА монотерапией иГКС и показаниях к комбинированной терапии иГКС и ДДБА ступенькой вверх при переходе от неэкстремелкодисперсного или ХФУ-содержащего беклометазона дипропионата к экстремелкодисперсной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола будет снижение дозы беклометазона дипропионата в 2,5 раза.

Влияние формотерола в составе фиксированной комбинации было аналогичным таковому в виде ГФА-содержащего отдельного препарата.

Информация об авторе

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 903-89-91; e-mail: svch@list.ru.

Поступила 11.09.09
УДК 615.234.015.4

Безопасность и эффективность новой формы джозамицина при инфекциях дыхательных путей у взрослых: результаты проспективного наблюдательного исследования

1 – Городская поликлиника № 210: 115211, Каширское ш., 57, к. 1;

2 – ФГУ "9 лечебно-диагностический центр Министерства обороны Российской Федерации": 103160, Москва, Комсомольский пр-т, 13а;

3 – ГКБ № 31: 119415, Москва, ул. Лобачевского, 42;

4 – ГКБ № 63: 129090, Москва, ул. Дурова, 26

Yu. Ya. Karagodina, N. K. Zakharova, O. L. Kholod, S. V. Michurina

Safety and efficacy of a novel form of josamycin in adult patients with respiratory infections: results of a prospective observational study

Summary

Macrolide antibiotic josamycin is highly effective against the most prevalent pathogens of respiratory infections. Currently, josamycin is available in a dispersible formulation (Solutab). The aim of the present work was to evaluate clinical efficacy, tolerability and convenience of dispersible oral tablets of josamycin in adults with non-severe community-acquired respiratory infections in routine clinical practice. This open prospective observational study was performed in primary healthcare facilities of Moscow and Moscow region. Eligible patients (age > 18 years, clinical and radiological signs of community-acquired pneumonia (CAP) or clinical signs of acute presumably streptococcal tonsillopharyngitis (OTP) rated ≥ 4 by Centor's score) received dispersible tablets of josamycin (Wilprafen® Solutab) 1 000 mg b.i.d. for 7 to 14 days in CAP and 10 days in OTP until clinical improvement and apyrexia ($\leq 37^\circ\text{C}$) was achieved during at least 3 days. Clinical efficacy, compliance, adverse events (AEs), tolerability and convenience for the patient were assessed. The study involved 81 patients (56 patients (69.1 %) with CAP and 25 patients (30.9 %) with OTP). The mean length of the disease before presentation was 4.6 ± 3.5 days in CAP and 2.3 ± 0.6 days in OTP. The length of antibacterial therapy was 10.9 ± 1.6 and 10.0 ± 0 days, respectively. All the patients completed the study. Three cases of AEs have been registered, such as abdominal discomfort, normochromic anemia and nausea. None of the AEs required changes of the therapy. Compliance was 100 % in both groups. Therefore, the results suggest that a novel formulation of josamycin is highly effective, safe, and ensure high compliance with antibacterial therapy in adult patients with respiratory infections.

Key words: josamycin, community-acquired pneumonia, acute tonsillopharyngitis, clinical efficacy, safety profile.

Резюме

Макролидный антибиотик джозамицин обладает высокой активностью в отношении наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций. В настоящее время джозамицин выпускается в виде диспергируемых таблеток (Солютаб).

Цель настоящей работы заключалась в оценке клинической эффективности, переносимости и удобства приема диспергируемых пероральных таблеток джозамицина у взрослых пациентов с нетяжелыми внебольничными инфекциями дыхательных путей в повседневной клинической практике. Открытое проспективное несравнительное наблюдательное исследование проводилось на базе амбулаторных лечебно-профилактических учреждений Москвы и Московской обл. Пациентам, соответствующим критериям включения (возраст >18 лет, с клинико-рентгенологической картиной внебольничной пневмонии (ВП) или с острым тонзиллофарингитом (ОТФ) предположительно стрептококковой этиологии с оценкой по шкале Сентора ≥ 4 балла), назначались диспергируемые таблетки джозамицина (Вильпрафен® Солютаб) в дозе 1 000 мг 2 раза в сутки в течение 7–14 дней при ВП и 10 дней при ОТФ до клинического улучшения и стойкого афебрилитета ($\leq 37^\circ\text{C}$) в течение ≥ 3 суток. Оценивали клиническую эффективность, комплаентность, частоту нежелательных явлений (НЯ), переносимость, удобство приема препарата. В исследование был включен 81 пациент: 56 (69,1 %) с ВП, 25 (30,9 %) с ОТФ. Средняя продолжительность заболевания до момента обращения за медицинской помощью составила $4,6 \pm 3,5$ дня при ВП и $2,3 \pm 0,6$ дня при ОТФ. Длительность антибактериальной терапии составила $10,9 \pm 1,6$ и $10,0 \pm 0$ дней соответственно. Все пациенты завершили курс антибактериальной терапии. Зарегистрировано 3 НЯ: дискомфорт в животе, нормохромная анемия, подташнивание. Ни одно из НЯ не потребовало изменений терапии. Комплаентность терапии в обеих группах составила 100 %. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что новая лекарственная форма джозамицина у взрослых пациентов с респираторными инфекциями высокоэффективна, безопасна, обеспечивает высокую комплаентность и удобство приема.

Ключевые слова: джозамицин, внебольничная пневмония, острый тонзиллофарингит, клиническая эффективность, профиль безопасности.

Внебольничные респираторные инфекции являются ведущим поводом для обращения за медицинской помощью, а также наиболее частой причиной назначения системных антимикробных препаратов (АМП). В структуре этих заболеваний преобладают острые инфекции верхних дыхательных путей вирусной этиологии, однако значительный процент регистрируемых случаев приходится и на такие нозологии,

как внебольничная пневмония (ВП) и острый тонзиллофарингит (ОТФ). Так, по данным государственной статистики, в США ежегодно выявляются 4–5 млн случаев ВП и около 1–1,4 млн случаев ОТФ стрептококковой этиологии [1, 2].

Основным бактериальным возбудителем ОТФ является *Streptococcus pyogenes* или β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) [3–5]. В этиологии

ВП у взрослых ведущее место занимает *Streptococcus pneumoniae* (встречается в 30–50 % случаев), у пациентов с сопутствующими заболеваниями и факторами риска (курение, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, алкоголизм, пожилой возраст и др.) – грамотрицательные бактерии и *Staphylococcus aureus*; кроме того, у лиц молодого и среднего возраста в 10–30 % случаев возможна атипичная этиология пневмонии, вызываемая *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Частота выделений *Legionella pneumophila* у амбулаторных пациентов в целом достаточно низка, однако легионеллезная пневмония занимает 2-е место по частоте летальности после пневмококковой [6].

Ключевыми препаратами в лечении как ВП, так и ОТФ у взрослых остаются пенициллины [5–12]. Альтернативой последним, особенно в таких ситуациях, когда у пациента в анамнезе присутствует аллергия на β -лактамы АМП, а также при подозрении на атипичную этиологию ВП, являются макролидные АМП [5–12].

Один из перспективных препаратов данной группы – 16-членный природный макролид джозамицин, который обладает высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* (в т. ч. ряда штаммов, устойчивых к эритро-, кларитро-, рокситро- и азитромицину), а также атипичных микроорганизмов (хламидии, микоплазмы, легионеллы) [13–21]. По сравнению с эритромицином, джозамицин характеризуется улучшенными фармакокинетическими параметрами [22]. По сравнению с 14-членными макролидами (например, кларитромицином), джозамицин отличается низкой частотой лекарственных взаимодействий, а также лучшим профилем безопасности и возможностью его использования во время беременности [23–26].

В настоящее время джозамицин выпускается в новой форме диспергируемых таблеток (Вильпрафен® Солютаб), что позволяет выбрать удобный способ приема для различных категорий пациентов.

Цель настоящей работы – оценить клиническую эффективность, переносимость и удобство приема диспергируемых таблеток джозамицина при назначении внутрь в дозе 1 000 мг 2 раза в день в течение 7–14 дней взрослым больным с нетяжелыми внебольничными инфекциями дыхательных путей (ИДП) в повседневной клинической практике.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Открытое проспективное несравнительное наблюдательное исследование проводилось на базе амбулаторных лечебно-профилактических учреждений Москвы и Московской области.

Пациентам, соответствующим критериям включения (возраст ≥ 18 лет; клинически и рентгенологически подтвержденный диагноз ВП или ОТФ предположительно стрептококковой этиологии; оценка по шкале Сентора ≥ 4 балла), назначались дисперги-

руемые таблетки джозамицина в дозе 1 000 мг 2 раза в сутки независимо от приема пищи. Способ применения определялся индивидуально: таблетка либо проглатывалась целиком, либо предварительно растворялась в 30–100 мл воды.

Планируемая длительность антибактериальной терапии (АТ) составляла 7–14 дней при ВП и при ОТФ – 10 дней. Условиями отмены препарата в 1-м случае являлись клиническое улучшение и стойкий афебрилитет ($\leq 37^\circ\text{C}$) длительностью ≥ 3 сут.

Критериями исключения были: аллергические реакции на макролиды в анамнезе; тяжелые заболевания печени и почек; тяжелое течение заболевания и / или наличие других факторов, определяющих целесообразность парентерального введения АМП; потребность в одновременном назначении других системных АМП и / или более продолжительной АТ; госпитализации по любому поводу в предшествующие 14 дней; предшествующая системная АТ в течение 1 мес. до участия в исследовании, в т. ч. применение антибактериальных препаратов по поводу настоящего эпизода ИДП.

В данной работе использовались стандартные методы лечения и обследования, в связи с чем не требовались разрешение этического комитета и информированное согласие.

Оценка эффективности и переносимости

Рутинные процедуры, необходимые для подтверждения диагноза и оценки эффективности лечения (сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови, рентгенография органов грудной клетки у пациентов с ВП и т. д.) выполнялись до начала терапии, на 2–4-й дни и через 1–3 дня после завершения лечения.

Клиническая эффективность оценивалась в 1–3-й дни после завершения лечения как выздоровление, улучшение или отсутствие эффекта.

Состояние пациента считалось выздоровлением в случае полного разрешения клинических симптомов и признаков ВП или ОТФ, улучшением – при значительном уменьшении выраженности клинических симптомов ИДП; при этом пациент не нуждался в продолжении системной АТ и / или назначении других АМП. Неэффективность терапии констатировалась при отсутствии положительной динамики, и / или прогрессировании основных симптомов ИДП, и / или развитии осложнений.

Оценка комплаентности проводилась лечащим врачом в 1–3-й дни после завершения терапии, а также в этот день с помощью специально разработанной анкеты у части пациентов проводилась оценка удобства приема препарата. Расчет комплаентности проводился на основании подсчета принятых пациентом таблеток джозамицина и вычисления показателя комплаентности по формуле: количество принятых таблеток джозамицина / количество таблеток джозамицина, которые пациент должен был принять согласно назначениям врача $\times 100\%$.

Частота нежелательных явлений (НЯ) оценивалась на основании жалоб, данных лабораторного

Таблица 1
Демографические и анамнестические характеристики пациентов с ИДП, получавших диспергируемые таблетки джозамицина

Характеристика	ВП	ОТФ
<i>n</i> (% от общего количества пациентов)	56 (69,1)	25 (30,9)
<i>n</i> (%) пациенток женского пола	31 (55,4)	12 (48,0)
Средний возраст, лет; <i>SD</i>	45,4; 14,1	30,8; 13,8
Возрастной диапазон	20,1–89,1	18,7–88,7
Количество пациентов с ИДП в течение предшествующих 3 мес., <i>n</i> (%)	5 (8,9)	1 (4,0)
Острый риносинусит, <i>n</i>	0	1
ОРВИ, <i>n</i>	3	0
Обострение хронического бронхита, <i>n</i>	1	0
Острый бронхит, <i>n</i>	1	0
Количество пациентов, получавших системные АМП в течение предшествующих 3 мес., <i>n</i> (%)	2 (3,6)	0

и физического обследования (общеклинический анализ крови). НЯ регистрировались ежедневно с начала терапии и по 1–3-й дни после ее завершения включительно. Переносимость анализировалась лечащим врачом и регистрировалась как очень хорошая (при отсутствии НЯ на фоне терапии и наблюдения за пациентом), удовлетворительная (при наличии легких транзиторных НЯ, которые не потребовали отмены препарата), плохая (при наличии умеренно выраженных или выраженных НЯ, которые потребовали отмены исследуемого препарата и / или назначения дополнительных методов обследования, корригирующей терапии).

Статистический анализ

Описательная статистика, включая частоты и проценты для качественных показателей, минимальное и максимальное значения, среднее арифметическое и стандартное отклонение (*SD*) для количественных показателей, применялась ко всем регистрируемым показателям. Статистический анализ выполнялся в системе *SAS* (программный пакет *SAS Institute*, США, версия 8.02 для *Windows XP*).

Результаты

Общее количество пациентов, включенных в наблюдательное исследование, составило 81 человек. Основную долю составили пациенты с диагнозом ВП – 56 пациентов (69,1 %), количество пациентов с диагнозом ОТФ составило 25 человек (30,9 %). Демографические и анамнестические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Средняя продолжительность заболевания (с момента появления симптомов до момента обращения за медицинской помощью) в группе пациентов с ВП составила 4,6 дня (*SD* = 3,5), в группе пациентов с ОТФ – 2,3 дня (*SD* = 0,6).

В группе пациентов с диагнозом ВП наиболее частыми симптомами, зарегистрированными на момент начала терапии, были кашель и одышка – у 56 (100,0 %) и 39 (69,6 %) пациентов соответственно; в группе пациентов с диагнозом ОТФ – боль в горле при глотании и слабость – у 24 (96,0 %) и 20 (80,0 %) пациентов соответственно. Характеристика основных клинических симптомов и признаков ИДП на момент начала лечения представлена в табл. 2. На

Таблица 2
Характеристика основных симптомов ИДП на момент начала терапии

Симптом	Степень, <i>n</i> (%)				
	легкая	умеренная	выраженная	очень выраженная	не указана
ВП					
Кашель	2 (3,6)	8 (14,3)	34 (60,7)	12 (21,4)	–
Одышка	4 (7,1)	15 (26,8)	17 (30,4)	3 (18,6)	–
Слабость	1 (1,8)	5 (8,9)	16 (28,6)	13 (23,2)	–
Температура > 38 °С	–	6 (10,7)	19 (33,9)	9 (16,1)	–
Боль в груди	1 (1,8)	4 (7,1)	24 (42,9)	3 (6,8)	–
Потливость	–	7 (12,5)	16 (28,6)	3 (5,1)	–
Хрипы	–	2 (3,6)	14 (25,0)	–	–
Утомляемость	–	1 (1,8)	3 (5,1)	4 (7,1)	–
Снижение аппетита	–	–	6 (10,7)	1 (1,8)	–
Укорочение перкуторного звука	–	–	6 (10,7)	–	–
ОТФ					
Боль в горле при глотании	–	1 (4,0)	9 (36,0)	14 (56,0)	–
Слабость	1 (4,0)	5 (20,0)	4 (16,0)	10 (40,0)	–
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов	–	5 (20,0)	5 (20,0)	7 (28,0)	–
Отек миндалин	–	2 (8,0)	6 (24,0)	6 (24,0)	1 (4,0)
Потливость	–	2 (8,0)	5 (20,0)	7 (28,0)	–
Температура > 38 °С	–	–	8 (32,0)	1 (4,0)	–
Озноб	–	–	1 (4,0)	8 (32,0)	–
Гиперемия зева	–	1 (4,0)	3 (12,0)	2 (8,0)	–
Головная боль	1 (4,0)	3 (12,0)	2 (8,0)	–	–

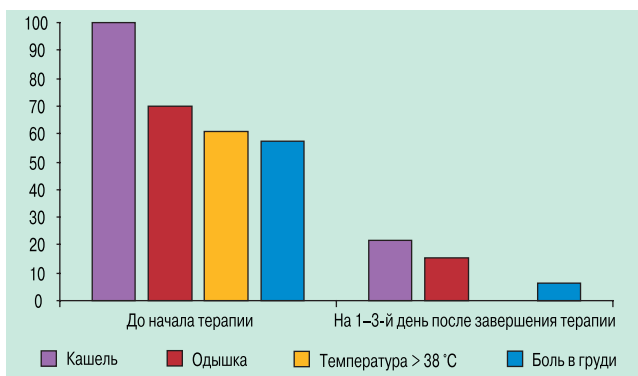


Рис. 1. Динамика наиболее значимых клинических симптомов / признаков у пациентов с ВП (частота встречаемости, % от общего количества пациентов)

Примечание: интенсивность кашля, одышки и болей в груди значительно уменьшилась по сравнению с началом терапии и не требовала ее продолжения.

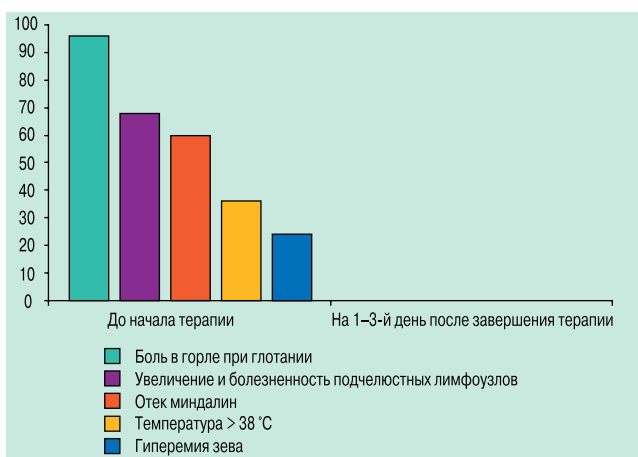


Рис. 2. Динамика наиболее значимых клинических симптомов / признаков у пациентов с ОТФ (частота встречаемости, % от общего количества пациентов)

рис. 1 и 2 представлена динамика наиболее значимых симптомов / признаков ИДП в процессе лечения.

Значимые изменения в общем анализе крови были зарегистрированы до начала терапии у 33,6 % и 29,2 % пациентов с ВП и ОТФ соответственно; в абсолютном большинстве случаев они касались изменений лейкоцитарной формулы (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево).

Эффективность терапии

Длительность АТ составила $10,9 \pm 1,6$ дня (от 8 до 14) и $10,0 \pm 0$ дней для пациентов с ВП и ОТФ соответственно. Все пациенты завершили планировавшийся курс приема диспергируемых таблеток джозами-

цина. Результаты анализа клинической эффективности препарата представлены на рис. 3.

Безопасность терапии

В обеих группах были зарегистрированы 3 НЯ: 2 НЯ (дискомфорт в животе, нормохромная анемия) у пациентов с ВП и 1 НЯ (подташнивание) в группе ОТФ. Средняя длительность НЯ составила 4 ± 0 и 8 ± 0 сут. для больных ВП и ОТФ, соответственно. Ни одно из них не было определено как "серьезное" и не потребовало принятия каких-либо мер (уменьшения дозы, отмены джозамицина, назначения корректирующей терапии), степень тяжести всех зарегистрированных НЯ была легкой. Для такой НЯ, как "дискомфорт в животе", была определена вероятная степень связи с исследуемым препаратом, для нормохромной анемии – возможная и для НЯ "подташнивание" – сомнительная. Во всех случаях НЯ разрешились без каких-либо остаточных изменений.

Результаты анализа переносимости диспергируемых таблеток джозамицина приведены на рис. 3 и 4.

Комплаентность в обеих группах составила 100 %. Результаты дополнительного анкетирования больных представлены в табл. 3.

Обсуждение

Принимая во внимание серьезный прогноз, а также сложности этиологической диагностики, в абсолютном большинстве случаев при бактериальных ИДП АМП назначаются эмпирически. При этом необходимо учитывать спектр наиболее частых возбудителей, региональные / локальные данные по их антибиотикорезистентности, результаты контролируемых клинических исследований.

У взрослых пациентов большинство случаев ОТФ имеют вирусную этиологию, и только 15–25 % вызваны БГСА [3–5]. Однако и этот, кажущийся на первый взгляд незначительным, процент имеет важное значение в связи с возможностью развития серьезных осложнений, сопровождающихся высоким процентом неблагоприятных исходов [27].

В настоящее время в отношении БГСА высокую активность сохраняют β -лактамы АМП, в частности пенициллины. Одной из проблем лечения БГСА-инфекций в мире, связанных с данным возбудителем, является растущая резистентность к макролидам, которая в ряде регионов мира превышает

Таблица 3
Результаты дополнительного анкетирования пациентов с ИДП, получивших диспергируемые таблетки джозамицина

№	Вопрос	Диагноз	n (%)		
			Да	Нет	Затрудняюсь ответить
1	Имеет ли для Вас значение возможность выбора способа приема антибиотика (в виде таблетки или суспензии)?	ВП	22 (95,7)	1 (4,3)	0
		ОТФ	18 (81,8)	1 (4,5)	3 (13,6)
2	Удобен ли для Вас режим приема антибиотика – 2 раза в день независимо от приема пищи?	ВП	23 (100)	0	0
		ОТФ	22 (100)	0	0
3	Если в будущем Вам понадобится антибиотик, хотели бы Вы, чтобы врач снова назначил этот препарат?	ВП	20 (87,0)	1 (4,3)	2 (8,7)
		ОТФ	18 (81,8)	1 (4,5)	3 (13,6)

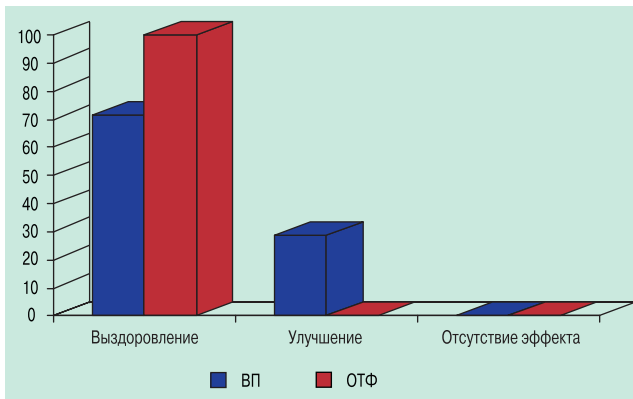


Рис. 3. Клиническая эффективность диспергируемых таблеток джозамицина при ИДП у взрослых (% от общего количества пациентов в соответствующей группе)

30 % [15, 18, 29]. В то же время в РФ ситуация с устойчивостью *S. pyogenes* к данной группе препаратов остается весьма благоприятной. Так, по результатам многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС-II в 2004–2005 гг. резистентность *S. pyogenes* к 14- и 15-членным макролидам не превышала 10 % (к эритромицину – 8,8 %, азитромицину – 9,6 %, кларитромицину – 4,5 %), к 16-членным макролидам она составила 0,3 % [30]. По данным С.В.Сидоренко и соавт. резистентность (общая доля резистентных и умеренно-резистентных штаммов) *S. pyogenes* к эритромицину в 2004–2007 гг. в 4 городах РФ (Москва, Санкт-Петербург, Томск и Иркутск) составила 12,7 %, в то же время к джозамицину нечувствительными были только 2,3 % БГСА [31].

Как уже упоминалось, в этиологии ВП наиболее важную роль также играют стрептококки, а именно *S. pneumoniae* [6]. Что касается российских данных о чувствительности данного возбудителя к АМП, то по результатам многоцентровых исследований была продемонстрирована высокая активность β -лактамов в отношении клинических штаммов данного возбудителя: в 1999–2003 гг. резистентными к пенициллину, амоксициллину, амоксициллину / клавуланату и цефтриаксону (цефотаксиму) были 9,7; 0,1; 0 и 1,8 % штаммов, в 2004–2005 гг. – соответственно 8,1; 0,3; 0,3 и 2 % штаммов. В различных регионах РФ для 14- и 15-членных макролидов (эритромицин, азитромицин, кларитромицин) эти показатели (общая доля резистентных и умеренно-резистентных штаммов) колебались от 0 до 11,7 % в 1999–2003 гг. и от 2,9 до 11,3 % в 2004–2005 гг.; 16-членные макролиды в отношении пневмококков демонстрировали несколько более высокую активность как в 1999–2003 гг., так и в 2004–2005 гг. [32].

В то же время настораживающие данные в отношении роста устойчивости стрептококков к макролидам нельзя экстраполировать на все антибактериальные препараты этой группы: для клинической практики достаточно важно, что полная перекрестная резистентность между отдельными представителями этой группы отсутствует.

Первым известным механизмом устойчивости стрептококков и многих других микроорганизмов к эритромицину стала модификация мишени дейст-

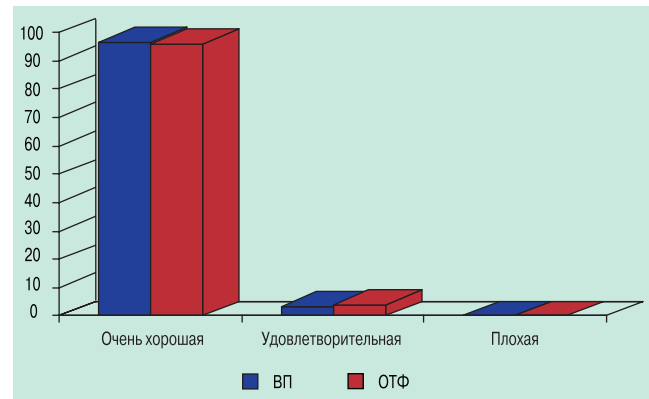


Рис. 4. Переносимость диспергируемых таблеток джозамицина при ИДП у взрослых (% от общего количества пациентов в соответствующей группе)

вия, заключающаяся в метилировании 23S-субъединицы рРНК, что снижает их способность связываться с макролидами, кетолидами и линкозамидами [33]. Однако джозамицин в сравнении с традиционными макролидами индуцирует значительно меньшую резистентность в отношении бактерий, обладающих механизмом резистентности, кодируемой *erm*-геном (*erm* – *erythromycin ribosome methylation*) [25].

Другой механизм резистентности стрептококков к макролидам – эффлюкс, или активное выведение из бактериальных клеток, кодируемое *mef*-геном (*mef* – *macrolide efflux*). В результате данного механизма с помощью специального белка-транспортера из клетки выводятся 14- и 15-членные макролиды. В свою очередь 16-членные макролиды, к которым относится джозамицин, и линкозамиды сохраняют свою активность в отношении данных возбудителей [16, 17].

Одной из существенных характеристик АМП, которую необходимо учитывать при проведении эмпирической АТ, является способность создавать высокие концентрации в определенных тканях организма, необходимые для эрадикации потенциальных возбудителей. Степень связывания джозамицина с белками сыворотки крови составляет 15 % (для эритромицина данный показатель составляет 40–90 %), поэтому он способен хорошо проникать в различные ткани и клетки организма, в т. ч. легочную ткань и миндаины; при этом его уровень превышает минимальные подавляющие концентрации для таких возбудителей, как *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *M. pneumoniae* [22, 34–36]. Помимо этого джозамицин в сравнении с эритромицином гораздо более кислотоустойчив, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте; пища несколько замедляет скорость всасывания джозамицина, но биодоступность при этом может даже увеличиваться [22].

В современных руководствах по ведению взрослых пациентов с внебольничными ИДП макролиды занимают одну из ключевых позиций. Так, в частности, в рекомендациях Американского торакального общества, Американского общества инфекционных болезней, Центра по контролю и профилактике заболеваний США, канадских руководствах по эмпирической терапии ВП макролиды рекомендуются

в качестве препаратов выбора при проведении эмпирической терапии нетяжелой ВП [9–12]. Также предлагается использовать макролиды в качестве альтернативной терапии ОТФ, вызванного БГСА, особенно у пациентов с аллергией на β -лактамы АМП [5, 7, 8]. В перечисленных рекомендациях в основном фигурируют такие АМП, как эритромицин, азитромицин и кларитромицин. Однако, исходя из аспектов антибиотикорезистентности основных патогенов ВП и ОТФ, а также фармакокинетических особенностей препарата, в качестве эмпирической терапии нетяжелой ВП и ОТФ, вызванного БГСА, абсолютно оправданным в РФ является более широкое использование 16-членных макролидов, в частности джозамицина.

Результаты настоящего исследования также свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата при ИДП у взрослых. Так, во время финального визита у всех пациентов с ВП и ОТФ отмечалась 100 % клиническая эффективность. Эти данные согласуются с таковыми, полученными в зарубежных клинических исследованиях. В постмаркетинговых исследованиях клиническая эффективность джозамицина при тонзиллите и фарингите составила 97,7 % и 96,3 % соответственно [37]. По данным *R. Lozano et al.*, клиническая эффективность препарата при пневмонии превышала 95,0 %; в исследовании, выполненном российскими учеными во главе с *Ю.Б. Белоусовым*, клиническая эффективность джозамицина при нетяжелой ВП составила 93 % [38,39].

Помимо клинической и микробиологической эффективности одним из важных критериев выбора современного лекарственного средства является профиль безопасности. В настоящем исследовании очень хорошая переносимость диспергируемых таблеток джозамицина регистрировалась у 96 % пациентов. Необходимо напомнить, что макролиды в целом рассматриваются как одна из самых безопасных групп АМП. Чаще всего встречаются реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта [40]. В то же время при сопоставлении степени негативного влияния на желудочно-кишечный тракт разных препаратов были выявлены существенные различия. Оказалось, что при применении джозамицина диспептические явления наблюдаются значительно реже, чем при использовании эритромицина [24]. Это обусловлено стимулирующим действием эритромицина на моторику желудочно-кишечного тракта, не свойственным джозамицину [41]. Также в литературе описаны редкие случаи развития холестатического гепатита при использовании "старых" макролидов (эритромицин, тролеандомицин) [42, 43]. Риск поражения печени при применении 16-членных макролидов в целом ниже, т. к. они, в отличие от 14-членных, не метаболизируются до нитрозоалкановых форм, которые могут оказывать гепатотоксическое действие [44]. В целом в клинических исследованиях НЯ были зарегистрированы всего у 4,9 % из > 27 тыс. пациентов, получавших джозамицин [37]. В настоящей работе были зарегистрированы 3 НЯ, которые характеризовались как легкие и не требовали отмены препарата.

стрированы 3 НЯ, которые характеризовались как легкие и не требовали отмены препарата.

Помимо показателей безопасности и эффективности терапии, большое значение имеет удобство приема лекарственного средства, которое влияет на приверженность проводимой терапии [45, 46]. Комплаентность к приему диспергируемых таблеток джозамицина дважды в день на протяжении 7–14 сут. составила 100 %. При этом, по результатам дополнительного анкетирования, большинство пациентов были довольны удобством приема, наличием возможности выбрать способ применения диспергируемых таблеток джозамицина – целиком или в виде раствора – и сообщили о своем желании принимать препарат в дальнейшем при назначении врачом.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного наблюдательного исследования свидетельствуют о том, что новая лекарственная форма джозамицина – диспергируемые таблетки – при использовании в дозировке 1 000 мг 2 раза в день в течение 7–14 дней у взрослых пациентов с ИДП характеризуется высокой эффективностью, благоприятным профилем безопасности, обеспечивает высокую комплаентность к проводимой терапии и удобство приема.

Литература

1. National Center for health Statistics. Health, United States, 2006, with chartbook on trends in the health of Americans. Available at: www.cdc.gov/nchs/data/health/health06/pdf.
2. Инфекции, вызываемые бета-гемолитическим стрептококком группы А: тонзиллофарингит, ревматическая лихорадка, рожа. Доступно по адресу www.antibiotic.ru/index.php?article=828.
3. *Pichichero M.E.* Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment. *Ann. Emerg. Med.* 1995; 25: 390–403.
4. *Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M. et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35: 113–125.
5. *Каманин Е.И., Стецюк О.У.* Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 248–257.
6. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Рачина С.А.* Инфекции нижних дыхательных путей. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 258–266.
7. *Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M. et al.* Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. *Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis.* 1997; 25: 574–583.
8. *Bisno A.L.* Acute pharyngitis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (3): 205–211.
9. *Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al.* American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–1754.

10. Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F. et al. Infectious Diseases Society of America. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin. Infect. Dis. 2003; 37: 1405–1433.
11. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H. et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Working Group. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 1399–1408.
12. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F. et al., for the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 383–421.
13. Klugman K., Moser W. MIC-testing of 40 multi-resistant (erythromycin and penicillin) strains of Streptococcus pneumoniae and 40 erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes isolates against 6 different macrolides. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon; 1996: abstr. 3.01.
14. Klugman K.P., Capper T., Widdowson C.A. et al. Increased activity of 16-membered lactone ring macrolides against erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes and Streptococcus pneumoniae: characterization of South African isolates. J. Antimicrob. Chemother. 1998; 42 (6): 729–734.
15. Sauermann R., Gattringer R., Graninger W. et al. Phenotypes of macrolides resistance of group A streptococci isolated from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 51: 53–57.
16. Giovanetti E., Brenciani A., Burioni R., Varaldo P.E. A novel efflux system in inducibly erythromycin-resistant strains of Streptococcus pyogenes. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46: 3750–3755.
17. Nikaïdo H., Zgur'skaya H.I. Antibiotic efflux mechanisms. Curr. Opin. Inf. Dis. 1999; 12: 529–536.
18. Buxbaum A., Forsthuber S., Graninger W., Georgopoulos A. on behalf of The Austrian Bacterial Surveillance Network. Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in Austria. J. Antimicrob. Chemother. 2004; 54: 247–250.
19. Tait-Kamradt A., Davies T., Appelbaum P.C. et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of Streptococcus pneumoniae from Eastern Europe and North America. Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44 (12): 3395–3401.
20. Suzaki K., Miyaji T., Niitu Y. Susceptibility of Mycoplasma pneumoniae isolates to josamycin. Jpn. J. Antibiot. 1982; 35 (2): 318–324.
21. Bornstein R., Roudier C., Fleurette J. Determination of the activity on Legionella of eight macrolides and related agents by comparative testing on three media. J. Antimicrob. Chemother. 1985; 15 (1): 17–22.
22. Periti P., Mazzei T., Mini E. et al. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states (part I). Clin. Pharmacokin. 1989; 16: 193–214.
23. Fraschini F. Clinical efficacy and tolerance of two new macrolides, clarithromycin and josamycin, in the treatment of patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. J. Int. Med. Res. 1990; 18: 171–176.
24. Sefton A.M., Maskell J.P., Kerawala C. et al. Comparative efficacy and tolerance of erythromycin and josamycin in the prevention of bacteraemia following dental extraction. J. Antimicrob. Chemother. 1990; 25: 975–984.
25. Страчунский Л.С., Козлова С.Н. (ред.). Джозамицин. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998. 229–236.
26. Straneo G., Scarpazza G. Efficacy and safety of clarithromycin versus josamycin, in the treatment of hospitalized patients with bacterial pneumonia. J. Int. Med. Res. 1990; 18: 164–170.
27. Eriksson B.K.G., Andersson J., Holm S.E., Norgren M. Epidemiological and clinical aspects of invasive group A streptococcal infections and the streptococcal toxic shock syndrome. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 1428–1436.
28. Jenkins S.G., Brown S.D., Farrell D.J. Trends in antibacterial resistance among Streptococcus pneumoniae isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1–4. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2008; 7: 1.
29. Bergman M., Huikko S., Huovinen P. et al. Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae. Antimicrob. Agents Chemother. 2006; 50 (11): 3646–3650.
30. Kozlov P., Sivaja O. Antimicrobial resistance of S. pyogenes in Russia: results of prospective multicenter study PEHASus. In: Proceedings of the 17th ECCMID; Munich, Germany, March 31–April 3, 2007. Munich; 2007: abstr. P757.
31. Сидоренко С.В., Грудина С.А., Филимонова О.Ю. и др. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди Streptococcus pneumoniae и Streptococcus pyogenes в Российской Федерации. Клини. фармакол. и тер. 2008; 17 (2): 1–4.
32. Решедько Г.К., Козлов П.С. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 32–46.
33. Leclercq R., Courvalin P. Resistance to macrolides, azalides, and streptogramins. In: Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F., eds. New Macrolides, azalides, and streptogramins in clinical practice. New York etc.; 1995. 31–40.
34. Wildfeuer A., Laufen H., Rider K. Activity of Josamycin in human tissue and neutrophils. In: Proceedings of 14th ICC. Kyoto; 1985.
35. Wildfeuer A., Laufen H., Muller-Wening D. et al. The effect of antibiotics on the intracellular survival of bacteria in human phagocytic cells. Arznei.-Forsch. / Drug Res. 1987; 37: 1367–1370.
36. Wildfeuer A., Bockmeyer M. Penetration of Josamycin into the sinus mucosa after oral treatment of patients with chronic maxillary sinusitis. In: Proceedings of 15th ICC. Istanbul; 1987.
37. Osono T. Efficacy rates and side effects in Josamycin treatment. Post-marketing surveillance of 27090 cases covering 1971–1978. Basis information Josalid; 1979.
38. Lozano R., Balaguer A. Josamycin in the treatment of broncho-pulmonary infections. Clin. Ther. 1991; 13 (2): 281–288.
39. Белоусов Ю.Б., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии: результаты многоцентрового клинического исследования. Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2007; 9 (1): 48–56.
40. Рачина С.А., Судилова Н.Н. Группа макролидов. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н.

НАСЛАЖДАЯСЬ
ЗДОРОВЬЕМ



Вильпрафен®

джозамицин

- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях урогенитального тракта¹⁻⁵
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных согласно национальным и международным рекомендациям^{6,7}
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий⁸



1. Юрков С. и соавт. Гинекология 2009; Том 11. №4: 44-47.
2. Коростов М. Г. и соавт. Вестник дерматологии 2003; №4: 58-61.
3. Soto-Salazar J, et al. Z Neumol. 1988; 64 (2): 129-31.
4. Petoletto FN, et al. J Chemother. 1993; 1 (N Suppl): 209-10.
5. Colombo U, et al. Minerva Ginecol. 1996; 50: 491-7.
6. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. Нубилова А. А., М: ДМС-Пресс, 2008.
7. Бюллетень СПИ-инфекций. Национальный журнал СПИД & AIDS; 12 (Вып. 2).
8. Мокеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2002; 14 (6): 66-69.

- (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 101–106.
41. *Zara G., Qin X.Y., Pilot M.A. et al.* Response of the human gastrointestinal tract to erythromycin. *J. Gastrointest Motil.* 1991; 3: 26–31.
42. *Steigbigel N.H.* Macrolides and clindamycin. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York etc.; 1995: 334–346.
43. *Guay D.R.P.* Macrolide antibiotics in pediatric infectious diseases. *Drugs* 1996; 51: 515–536.
44. *Descotes J.* Chemical structures and safety of spiramycin. *Drug Invest.* 1993; 6 (1): 43–48.
45. *Kardas P.* Patient non-compliance as a cause of treatment failure. *Pol. Merkur. Lek.* 2000; 9: 732–735.
46. *Kardas P.* Non-compliance-some myths, some facts. *Cas. Lek. Cesk.* 2004; 143: 556–559.

Информация об авторах

Карагодина Юлия Яковлевна – главный врач городской поликлиники № 210; тел.: (495) 344-65-68

Захарова Наталья Константиновна – зав. пульмонологическим отделением ФГУ "9-й лечебно-диагностический центр Министерства обороны Российской Федерации"; тел.: (495) 693-09-29

Холод Ольга Леонидовна – врач-пульмонолог ГКБ № 31; тел.: (495) 432-96-53

Мичурина Светлана Валерьевна – врач-пульмонолог ГКБ № 63; тел.: (495) 684-71-66

Поступила 28.09.09
© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.2-022-085.33

А.В.Емельянов, Г.Р.Сергеева

Безопасность комбинированной терапии сальметеролом и флутиказона пропионатом у больных бронхиальной астмой

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования: 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

A.V.Emelyanov, G.R.Sergeeva

Safety of combines therapy with salmeterol and fluticasone propionate in patients with bronchial asthma

Key words: salmeterol, fluticasone, safety, asthma.

Ключевые слова: сальметерол, флутиказон, безопасность, астма.

Комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и β_2 -адреномиметиками длительного действия – ДДБА (сальметеролом и формотеролом) играет важную роль при лечении больных бронхиальной астмой (БА), что нашло отражение в международных согласительных документах [1]. Добавление формотерола или сальметерола улучшает контроль над течением БА эффективнее, чем увеличение дозы иГКС у пациентов с недостаточным эффектом при использовании низких доз этих препаратов [2, 3].

Результаты проведенных клинических исследований явились основанием для создания и использования в клинической практике фиксированных комбинаций иГКС и ДДБА, которые являются высокоэффективными средствами для лечения БА и хронической обструктивной болезни легких. Данная статья посвящена изучению безопасности применения комбинации сальметерола / флутиказона пропионата (Серетид) у больных БА.

Безопасность сальметерола

Дискуссия о безопасности ДДБА инициирована результатами 2 исследований. Одно из них (*Serevent Nationwide Surveillance Study*) выполнено в Великобритании. В него были включены 25 000 больных БА, которые получали сальметерол 2 раза в день или сальбутамол 4 раза в день в течение 16 нед. на фоне предшествующей противоастматической терапии. Общее число обострений БА в группе пациентов, получавших сальметерол, снижалось, однако у больных отмечалось недостоверное увеличение числа летальных исходов, связанных с БА (12 из 16 787, по сравнению с 2 из 8 393 больных, принимавших сальбутамол; $p = 0,105$). Причем у всех 14 умерших была диагностирована тяжелая БА. При анализе полученных результатов следует иметь в виду, что лишь 31 % больных в обеих группах получали иГКС, и при этом не изучалась приверженность пациентов к их приему [4].

Другое исследование (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial – SMART*) проводилось в 6 136 центрах США и включало в себя 26 355 пациентов с БА в возрасте ≥ 12 лет [5]. Примерно половина больных получали сальметерол в дозе 42 мкг в сутки (2 раза в день), остальные – плацебо в течение 28 нед. Дополнительно пациентам назначалось обычное лечение астмы, причем лишь 47 % получали иГКС. 73 % участников завершили исследование. В группе пациентов, получавших сальметерол, отмечалось небольшое, но статистически достоверное увеличение случаев смерти от респираторных причин, числа летальных исходов от БА и угрожающих жизни состояний, связанных с астмой. Риск их развития был наибольшим в группе афроамериканцев и больных, не получавших иГКС.

В обоих исследованиях число кардиоваскулярных побочных эффектов было одинаковым в группах, получавших сальметерол и плацебо.

При анализе полученных данных закономерно возникает вопрос: существует ли у части пациентов достаточно редкая повышенная чувствительность к побочным эффектам ДДБА или повышение смертности является результатом монотерапии сальметеролом, которая контролировала симптомы заболевания и при этом маскировала воспаление дыхательных путей?

Для поиска ответа на первую часть вопроса были проанализированы различные фенотипы и генотипы больных БА. Как известно, у афроамериканцев, имеющих наибольший риск фатальных и угрожающих жизни обострений, чаще встречается генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов, по сравнению с людьми белой расы. В связи с этим возникло предположение о том, что генетические различия в строении β_2 -рецепторов могут объяснить результаты исследования SMART.

Установлено, что β_2 -адренорецепторы принадлежат к семейству связанных с G-протеинами белков клеточных мембран и содержат 413 аминокислот [6].

Ген, кодирующий их синтез, локализован на длинном плече 5-й хромосомы. Выявлено несколько нуклеотидных полиморфизмов, заключающихся в замене аминокислот (глутамина, аргинина и др.) в 16, 27 и 164-м кодонах.

Большинство проведенных исследований показывают, что влияние генотипа β_2 -рецептора имеет значение только для β_2 -агонистов короткого действия [7]. В 2 больших рандомизированных исследованиях, включавших в себя 2 250 (833 Gly / Gly, 1028 Gly / Arg, 361 Arg / Arg) и 405 (168 Gly / Gly, 169 Gly / Arg, 67 Arg / Arg) пациентов с БА, установлено, что полиморфизм β_2 -рецепторов не влияет на ответ больных БА на ДДБА при лечении комбинацией формотерола и будесонида [8]. В исследовании 183 больных БА (65 Gly / Gly, 89 Gly / Arg, 29 Arg / Arg), получавших комбинированную терапию сальметеролом и флутиказоном пропионатом, также не было выявлено различий по ответу на сальметерол в зависимости от генотипа β_2 -рецепторов [9].

Таким образом, пациенты с БА, независимо от имеющегося генотипа, могут продолжать прием иГКС и ДДБА.

Наиболее вероятным объяснением полученных результатов представляется предположение о том, что монотерапия сальметеролом, уменьшая выраженность симптомов БА за счет бронходилатации, может маскировать воспаление дыхательных путей. Это подтверждается опубликованным недавно метаанализом, в котором показано отсутствие у ДДБА значимого противовоспалительного или провоспалительного действия. Клинические эффекты препаратов, вероятно, обусловлены их длительным бронхорасширяющим действием [10]. Так, в полости носа, где нет гладкомышечных клеток, не наблюдалось синергичного эффекта от приема ДДБА и иГКС [11]. В группе афроамериканцев, принимавших участие в исследовании SMART [5], отмечалось исходно более тяжелое течение БА и меньшая частота приема иГКС. Если пациенты-афроамериканцы использовали иГКС, терапия сальметеролом так же, как и у представителей европеоидной расы, не увеличивала риск неблагоприятных исходов по сравнению с приемом плацебо.

Полученные результаты явились причиной предостережения *Food and Drug Administration* (FDA, США) о том, что ДДБА при лечении астмы можно использовать только вместе с иГКС. Следует подчеркнуть, что данное положение касается как сальметерола, так и формотерола.

Безопасность флутиказона пропионата

Флутиказона пропионат обладает наиболее выраженной среди всех иГКС противовоспалительной активностью. Его системная биодоступность при приеме *per os* составляет < 1 %, при ингаляциях – 10–30 % (в зависимости от типа устройства доставки: наименьшая отмечается при использовании мультидиска, более высокая – при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов). Эффект 1-го прохождения через печень высок (~ 99 %) [12].

Эквивалентные терапевтические дозы флутиказона пропионата почти в 2 раза меньше, чем у беклометазона дипропионата [1].

Терапия любыми иГКС способна вызывать местные побочные эффекты, к которым относятся кандидоз полости рта и пищевода, дисфония и кашель. Лечение некоторых пациентов требует применения средних и высоких доз иГКС, которые могут попадать в системный кровоток через легкие и желудочно-кишечный тракт и приводить к развитию системных побочных эффектов вследствие фармакологических взаимодействий с гипоталамо-гипофизарной осью.

Местные побочные эффекты свойственны всем известным иГКС. Они зависят от дозы препарата и вида дозирующего устройства.

Флутиказона пропионат, будесонид и беклометазона дипропионат в равной степени способны вызывать кандидоз полости рта [13]. Для флутиказона пропионата частота развития кандидоза являлась дозозависимой и при высоких суточных дозах (880 мкг в сутки) достигала 5,2 %.

Считалось, что кандидоз пищевода вследствие применения иГКС встречается достаточно редко, однако при использовании эндоскопических методов исследования частота этого побочного эффекта может достигать 35–37 % [14]. Для флутиказона пропионата частота развития кандидоза пищевода также является дозозависимой. Было показано, что сразу после ингаляции 200 мкг флутиказона пропионата в пищеводе обнаруживается значительное количество (3,3 мкг) препарата и, если пациент ложился спать, то через 30 мин оно сохраняется на уровне 0,67 мкг, а если остается в вертикальном положении – 0,11 мкг. Соответственно пациентам рекомендуется не ложиться сразу после ингаляции ФП, а также применять препарат до завтрака и ужина, чтобы его частицы удалялись из пищевода с пассажем пищи [15].

Сходная частота местных побочных эффектов наблюдалась и при использовании комбинации ДДБА / иГКС. В частности, комбинация сальметерол / флутиказона пропионат вызывала кандидоз полости рта в 2–4 %, дисфонию / осиплость голоса в 2–4 % и кашель – в 1–3 % случаев [16].

Проникновение иГКС в системный кровоток происходит либо через легкие, либо путем проглатывания части препарата, осевшего на задней стенке глотки. Проникновение через желудочно-кишечный тракт вносит минимальный вклад в системное действие иГКС, по сравнению со всасыванием через легкие, поскольку проглоченный и всосавшийся в кишечнике иГКС подвергается печеночному метаболизму, что значительно сокращает количество циркулирующего препарата. В случае флутиказона пропионата и мометазона фуората при 1-м прохождении через печень нейтрализуется 99 % препарата, для будесонида этот показатель составляет 90 %, для триамцинолона ацетонида – 80–90 %, для беклометазона дипропионата – 60–70 % [17].

Большая часть системного действия иГКС обусловлена прямым всасыванием из нижних дыхатель-

ных путей, когда препарат не подвергается печеночному метаболизму.

Большое значение приобретает способность связываться с белками плазмы, и чем выше эта способность, тем ниже риск развития системных побочных эффектов, так как биологически активной является только свободная фракция препарата. Степень связывания с белками плазмы для триамцинолона ацетонида составляет 71 %, для будесонида — 88 %, для флутиказона пропионата — 90 %. Для беклометазона дипропионата этот показатель равен 87 %, но нет данных для его активного метаболита — беклометазона монопропионата [12].

Важным параметром фармакокинетики является также липофильность, обеспечивающая увеличение аффинности и длительности связывания препарата с глюкокортикоидным рецептором. По липофильности флутиказона пропионата в 3 раза превосходит

беклометазона пропионат и в 300 раз — будесонид [24]. Несмотря на то, что флутиказона пропионат значительно превосходит по своей активности беклометазон и будесонид, риск местных и системных побочных эффектов при его использовании не превышает, а в некоторых наблюдениях он ниже, чем при использовании эквивалентных доз других иГКС. Например, метаанализ 7 многоцентровых исследований показал, что при среднетяжелой и тяжелой БА флутиказона пропионат обладает более благоприятным соотношением эффективности / системные эффекты (терапевтическим индексом), чем будесонид и беклометазона дипропионат [25].

Сведения о системных эффектах иГКС суммированы в табл. 1.

Меры профилактики местных и системных побочных эффектов приведены в табл. 2.

Таблица 1
Системные побочные эффекты иГКС [14]

Точка приложения	Степень доказательности	Заключение
Минеральная плотность костей	A	Применение иГКС не связано со снижением минеральной плотности костей у детей с БА
	C	Обычно у взрослых пациентов с БА не отмечается существенного снижения минеральной плотности костей, но в случае многолетнего применения высоких доз иГКС их влияние может стать клинически значимым
Катаракта	C	Риск возникновения субкапсулярной или нуклеарной катаракты при использовании иГКС у молодых незначителен, но может повышаться у пациентов старшего возраста
		<ul style="list-style-type: none"> Данных о сравнительном риске возникновения катаракты при использовании разных иГКС недостаточно Соотношение доза–эффект между использованием иГКС и возникновением катаракты не определено
Глаукома	C	Риск возникновения глаукомы, связанной с применением иГКС, представляется небольшим и требует дальнейших исследований
		Данных о сравнительном риске возникновения глаукомы при использовании разных иГКС недостаточно
		Предполагается, хотя пока недостаточно изучено, наличие дозозависимого эффекта между применением иГКС и возникновением глаукомы
Рост	A	Терапия иГКС связана с краткосрочным замедлением роста у детей, но выраженность этого эффекта мала и нивелируется при длительном лечении
	C	Рост взрослых людей, которые в детстве получали иГКС для лечения БА, не отличается от роста людей, не страдающих астмой
	C	Недостаточно данных, чтобы сделать выводы о сравнительном влиянии на рост разных препаратов иГКС
Кожа	B	У пациентов, получающих иГКС, риск истончения кожи и ее легкой ранимости повышен. На уровень риска большое влияние оказывают доза, длительность применения иГКС и пол пациента
	B	<ul style="list-style-type: none"> Данных о сравнительном риске истончения и ранимости кожи при использовании разных иГКС недостаточно
	B	Предполагается наличие дозозависимого эффекта между применением иГКС и истончением / ранимостью кожи

Примечание: доказательство А – имеется достаточно данных для оценки связи между препаратом и осложнением (заключение основано на результатах, по крайней мере, 2 хорошо выполненных рандомизированных слепых клинических исследований); доказательство В – имеется достаточно данных для оценки связи между препаратом и осложнением (заключение основано на результатах > 1 хорошо выполненного наблюдательного исследования, но не подтверждено проспективными, рандомизированными клиническими исследованиями); доказательство С – имеется достаточно данных для оценки связи между препаратом и осложнением (заключение основано на большом числе доказательств, однако имеются противоречивые сведения, что требует осторожности в интерпретации данных).

Таблица 2
Меры профилактики побочных эффектов

Эффекты	Меры профилактики
Местные побочные эффекты:	
Кандидоз полости рта	Использование спейсера или порошковых ингаляторов, полоскание полости рта водой после ингаляции, менее частое использование препарата (2-кратный, а не 4-кратный прием в течение дня). В случае активной инфекции показано применение местных или системных антифунгальных препаратов
Дисфония	Использование спейсера или порошковых ингаляторов, менее частое использование препарата, рекомендуется щадить голос
Рефлекторный кашель и бронхоспазм	Более медленный вдох, использование спейсера, предварительная ингаляция β_2 -агониста
Системные побочные эффекты	Использование спейсера, порошковых ингаляторов и полоскание полости рта после ингаляции; применение минимально возможной дозы иГКС для контроля БА; добавление к терапии других классов лекарственных препаратов (ДДБА) перед увеличением дозы иГКС

Меры профилактики местных и системных побочных эффектов аналогичны при применении различных лекарственных препаратов группы ИГКС.

Следует подчеркнуть, что риск развития системных побочных эффектов при использовании высоких доз ИГКС значительно ниже, чем при применении системных глюкокортикоидов.

Безопасность фиксированной комбинации сальметерола / флутиказона пропионата

Комбинированный препарат, содержащий в 1 ингаляции сальметерол и флутиказона пропионат (Серетид) используется в клинической практике с 1998 г. и является высокоэффективным средством для лечения БА. Добавление сальметерола к флутиказона пропионату обеспечивает стероидосберегающий эффект, при этом снижение дозы флутиказона пропионата не ухудшает контроль над астмой (выраженность симптомов, легочная функция и потребность в β_2 -агонистах короткого действия) и не увеличивает число обострений, тогда как снижение дозы ИГКС, применяемых в режиме монотерапии, приводит к ухудшению течения заболевания [18]. Показано, что использование флутиказона пропионата / сальметерола в течение 1 года позволяет добиться полного контроля над БА у большего числа больных, чем при использовании монотерапии флутиказона пропионатом. Комбинированная терапия позволяла достичь более быстрого эффекта при использовании низких доз флутиказона пропионата [3]. Сходные результаты были получены и в популяции афро-американцев [19]. Во всех исследованиях показана хорошая переносимость препарата, что подтверждено несколькими опубликованными метаанализами [20–23]. На заседании комитета FDA от 10–11 декабря 2008 г. было решено, что в настоящее время получено достаточно данных об эффективности и безопасности у взрослых и детей комбинированного препарата *Advair*, зарегистрированного в Российской Федерации под названием "Серетид". Польза от его применения превосходит риск развития возможных побочных эффектов, а имеющиеся данные позволяют рекомендовать препарат для широкого клинического применения у пациентов с БА.

Статья опубликована при финансовой поддержке компании "ГлаксоСмитКляйн"

Литература

- Global initiative for asthma. NHLB / WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, Publication number 02-3659, revised 2006; Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера; 2007.
- Pauwells R.A., Lofdahl C.-G., Postma D. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337 (20): 1412–1418.
- Bateman E.D., Boushley H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
- Castle W., Fuller R., Hall J., Palmer J. Seventy nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *Br. Med. J.* 1993; 306: 1034–1037.
- Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R. et al. The salmeterol multicenter asthma research trial (SMART): a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129 (1): 15–26.
- Barnes P. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (3): 838–860.
- Oppenheimer J., Nelson H.S. Safety of long-acting β -agonists in asthma: a review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2008; 14 (1): 64–69.
- Bleecker E.R., Postma D.S., Lawrance R.M. et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to long-acting beta2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomized studies. *Lancet* 2008; 370 (9605): 2118–2125.
- Bleecker E.R., Yancey S.W., Baitinger L.A. et al. Salmeterol response is not affected by β_2 -adrenergic receptor genotype in subjects with persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (4): 809–816.
- Sindi A., Todd D.C., Nair P. Antiinflammatory effects of long-acting β_2 -agonists in patients with asthma. A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 136 (1): 145–154.
- Parameswaran K., Fanat A., O'Byrne P.M. Effect of intranasal fluticasone and salmeterol on allergen-induced nasal responses. *Allergy* 2006; 61 (6): 731–736.
- Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir. Med.* 1997; 91 (suppl. A): 22–28.
- Adams N., Bestall J., Lasserson T. et al. Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 2: CD002310.
- Irwin R.S., Richardson N.D. Side effects with inhaled corticosteroids. *Chest* 2006; 130 (1, suppl.): 41S–53S.
- Shuto H., Nagata M., Terashi Y. et al. Esophageal candidiasis as complication of inhaled steroid therapy. *Aerugi* 2003; 52: 1053–1064.
- Spencer C.M., Jarvis B. Salmeterol / fluticasone propionate combination. *Drugs* 1999; 57: 933–940.
- Lipworth B.J., Jackson C.M. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for new millennium. *Drug Saf.* 2000; 23 (1): 11–33.
- Busse W., Koenig S.M., Oppenheimer J. et al. Steroid sparing effects of fluticasone 100 μ g and salmeterol 50 μ g administered twice daily in a single product in patients previously controlled with fluticasone 254 μ g twice daily. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (1): 57–85.
- Bailey W., Castro M., Matz J. et al. Asthma exacerbations in African Americans treated for 1 year with combination fluticasone propionate and salmeterol or fluticasone propionate alone. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24 (6): 1669–1682.
- Ni Chroinin M., Greenstone I.R., Danish A. et al. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD005535.
- Greenstone I.R., Ni Chroinin M.N., Masse V. et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD005533.
- Ram F.S., Cates C.J. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD003137.

23. *Ni Chroinin M., Greenstone I.R., Ducharme F.M.* Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 2: CD005307.
24. *Wurthwein G., Render S., Rodhewald P.* Lipophilicity and receptor affinity of glucocorticoids. *Pharm Ztg. Wiss.* 1992; 5: 2–8.
25. *Barnes N.C., Hallett C., Harris T.A.* Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: a meta-analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclomethasone dipropionate at half the microgram dose or less. *Respir. Med.* 1998; 92: 95–104.

Информация об авторах:

Емельянов Александр Викторович – д. м. н., зав. кафедрой пульмонологии с курсом аллергологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования; тел.: (812) 301-98-11, доб. 3312; e-mail: emelav@inbox.ru
Сергеева Галина Раисовна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии с курсом аллергологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования; тел.: (812) 301-98-11, доб. 3312; e-mail: sergeevagr@inbox.ru

Поступила 03.09.09
© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.248-085.234

Н.А.Генне, И.М.Фарбер

Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни

ГОУ ВПО "Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова": 119881, Москва, ул. Б. Пироговская, 19

N.A. Geppe, I.M. Farber

Use of antileukotriene antagonist montelukast for treatment of asthma in infants

Key words: bronchial asthma, allergic rhinitis, montelukast, therapy, children.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, монтелукаст, лечение, дети.

В большинстве случаев бронхиальная астма (БА) дебютирует в течение первых 3 лет жизни и с наибольшей частотой регистрируется у детей дошкольного возраста. Клиническая эффективность препаратов для лечения БА, применяемых в этой возрастной группе, имеет ряд ограничений. Так, теофиллины требуют мониторинга их содержания в крови в связи с близостью терапевтических и токсических концентраций [1]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и кромоглин в ингаляционной форме являются наиболее часто назначаемыми препаратами у детей младшего возраста с персистирующей БА; однако у пациентов из младшей возрастной группы принятая доза может быть подвержена значительным колебаниям из-за трудностей с использованием ингаляторов [2]. Кроме того, при длительном применении высоких доз иГКС у детей было отмечено замедление роста костей скелета в длину.

Несмотря на назревшую необходимость в разработке новых методов терапии детей дошкольного возраста, доступная информация по применению некоторых препаратов для лечения БА у детей, в частности младше 6 лет, очень ограничена [3]. Это может быть связано с трудностями оценки новых видов лечения БА у детей дошкольного возраста. Например, исследования по фармакокинетике (а именно — по подбору доз препаратов) провести весьма сложно, т. к. они требуют повторных заборов крови. В связи со сложностями исследования функции внешнего дыхания и пикфлоуметрии у детей дошкольного возраста не существует надежных критериев оценки функции дыхательных путей.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов явились первыми (за последние 20 лет) препаратами из нового класса лекарственных средств, обладающих селективным действием. К ним относятся монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст и zileтон, блокирующие эффекты или ингибирующие синтез цистеиновых лейкотриенов, которые играют важную роль

в патогенезе БА. Цистеиновые лейкотриены обладают провоспалительным эффектом, следствием которого является бронходилатация, усиление секреции слизи, увеличение сосудистой проницаемости и миграции эозинофилов к дыхательным путям [4]. При этом терапия кортикостероидами, по всей видимости, не оказывает влияния на синтез и высвобождение лейкотриенов.

Монтелукаст представляет собой мощный специфический антагонист лейкотриеновых рецепторов, который селективно ингибирует CysLT-рецепторы цистеиновых лейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄) эпителия дыхательных путей, а также предотвращает у больных БА бронхоспазм, обусловленный вдыханием цистеинового лейкотриена LTD₄. Для купирования бронхоспазма, спровоцированного LTD₄, достаточно 5 мг препарата. Важным преимуществом монтелукаста является простота назначения, т. к. препарат применяется в форме жевательных таблеток 1 раз в день. Показаниями к применению монтелукаста у детей, начиная с 2-летнего возраста, являются профилактика и длительное лечение БА, контроль дневных и ночных симптомов заболевания, облегчение симптомов аллергического ринита — АР (сезонного и круглогодичного). Дозировка для детей 2–5 лет — 1 таблетка 4 мг в сутки. Для лечения БА препарат следует принимать на ночь, при лечении АР доза может приниматься в любое время, по желанию пациента, в зависимости от времени наибольшего обострения симптомов. При сочетании АР и БА пациенты должны принимать по 1 таблетке на ночь.

Ранее эффективность монтелукаста у детей в возрасте 6–14 лет была доказана в международных клинических исследованиях [5–7], однако в России к настоящему времени уже накоплен и собственный опыт применения монтелукаста у детей этой возрастной группы. Так, по нашим данным, монотерапия монтелукастом была эффективна у детей 6 лет с БА и АР легкой и средней степени тяжести. В течение

20 мес. было проведено 4 3-месячных курса терапии монтелукастом с интервалами в 2–4 мес. [8]. Показан стойкий клинический эффект как в отношении симптомов БА, так и АР, снижение дозы базисных препаратов (кромонаов, иГКС). Важно отметить безопасность длительного применения препарата: использование монтелукаста в исследованиях длительностью до 140 нед. у взрослых и до 80 нед. у детей 6–14 лет не вызывало тахифилаксии и изменения профиля безопасности [5].

Профиль безопасности и переносимости монтелукаста у детей 2–5 лет изучали по результатам многоцентрового рандомизированного исследования, в котором пациенты с разной степенью тяжести БА получали жевательные таблетки монтелукаста в дозе 4 мг или плацебо 1 раз в день на ночь в течение 12 нед. [9]. Из 650 исходно обследованных пациентов были отобраны 395 с БА легкого и среднетяжелого течения (258 пациентов получали монтелукаст и 137 – плацебо). За период лечения наблюдалось статистически значимое улучшение практически всех параметров контроля над БА по сравнению с плацебо. Существенно уменьшались дневные (кашель, хрипы в легких, одышка и ограничение активности) и ночные симптомы БА, увеличилось количество дней без симптомов БА, снизилась потребность в β -агонистах или пероральных кортикостероидах, а также количество эозинофилов в периферической крови.

Следует отметить, что клиническая эффективность монтелукаста выявлялась с 1-го дня лечения. Улучшение контроля над БА было стабильным в разных возрастных группах у детей разного пола, расы и в разных исследовательских центрах. Приблизительно 90 % пациентов завершили исследование. 83 % пациентов получили монотерапию монтелукастом, 34 % продолжили получать монтелукаст в дальнейшем. Эффективность монтелукаста не зависела от приема иГКС и кромонаов. Не было выявлено статистически достоверных различий при сравнении общей частоты побочных эффектов и частоты повышения уровня печеночных трансаминаз (2,4 % – в группе плацебо и 1,6 % – в группе монтелукаста). Это исследование подтвердило возможность применения монтелукаста у детей младшей возрастной группы (2–5 лет) с персистирующей БА.

Сходные результаты были получены в двойном слепом многоцентровом международном исследовании *V. Knorr et al.* [10]. Из 1 148 пациентов с БА 689 детей были в возрасте 2–5 лет. Монтелукаст и плацебо назначались 1 раз в день перед сном во время или вне приема пищи. Исследование было проведено в 93 центрах, в числе которых 56 центров США и 21 центр стран Африки, Австралии, Европы, Северной Америки, в период с 29.12.97 по 28.03.99. Из 689 пациентов 2–5 лет, включенных в исследование, 228 детей получали плацебо и 461 – монтелукаст.

В течение 12 нед. лечения процент дней с симптомами БА был статистически значимо ниже ($p = 0,012$), а процент дней без симптомов БА – статистически достоверно выше ($p = 0,002$) в группе монтелукаста

по сравнению с группой плацебо. Более того, улучшение общей оценки по шкале дневных и ночных симптомов БА, оценки индивидуальных симптомов (кашля, хрипов в легких, нарушения дыхания и ограничения активности) было статистически достоверно более выраженными ($p = 0,05$) в группе монтелукаста. Число дней, когда требовалось использование β -агонистов, и процент пациентов, которым требовалось применение пероральных кортикостероидов при обострении, были статистически значимо ниже в группе детей, получавших монтелукаст.

С точки зрения клинической эффективности монтелукаст характеризуется быстрым развитием эффекта (в течение 1 дня после приема дозы). Различия в средних значениях после приема 1-й дозы монтелукаста и плацебо в течение всего периода лечения (12 нед.) были статистически значимыми ($p = 0,17$). В ходе исследования было выявлено статистически достоверное выраженное снижение содержания эозинофилов у детей, получавших монтелукаст ($p = 0,034$ по сравнению с группой плацебо).

К наиболее частым побочным эффектам были отнесены те, которые развивались у ≥ 8 % пациентов в любой группе лечения. Клинически значимых различий между группами при оценке общей частоты клинических побочных эффектов выявлено не было. Наиболее часто сообщалось о следующих побочных эффектах: обострение БА (у 30 % пациентов в группе монтелукаста и у 38 % в группе плацебо), повышение температуры (у 27 % в обеих группах), инфекции верхних отделов дыхательных путей (у 27 % и 28 % соответственно), рвота (у 16 % и 20 %), фарингит (у 12 % и 15 %), кашель (у 13 % и 11 %), боль в животе (у 11 % и 9 %), диарея (у 10 % и 8 %). Статистически значимых различий между группами лечения при оценке частоты лабораторных побочных эффектов выявлено не было: изменение лабораторных показателей было выявлено у 13 (5,4 %) пациентов в группе плацебо и у 16 (3,5 %) больных, получавших монтелукаст; различия по частоте повышения уровня сывороточных трансаминаз были статистически не достоверными. Участие в исследовании в связи с побочными эффектами прекратили 23 пациента: 7 (3,1 %) из группы плацебо и 16 (3,5 %) из группы монтелукаста. Причинами прекращения участия в исследовании в группе плацебо стали симптомы БА (3), появление сыпи (2), развитие гепатита А (1), передозировка (1); в группе монтелукаста: симптомы БА (9), передозировка (4), появление сыпи (1), парестезий (1), гастро-эзофагеального рефлюкса и ветряной оспы – у 1 пациента. Передозировка препаратов в обеих группах имела место в связи с тем, что лица, осуществлявшие наблюдение за пациентами, держали препарат в зоне досягаемости детей. 1 ребенок из группы плацебо и 4 детей из группы монтелукаста проглотили 52–72 мг (13–18 таблеток), вследствие чего были исключены из исследования. У них наблюдались следующие побочные эффекты: жажда (3), мидриаз (2) и сонливость (3). Изменений лабораторных показателей обнаружено не было. В течение 24 ч после приема препарата (передозировки)

дети полностью выздоровели (побочных эффектов не отмечалось).

Таким образом, применение монтелукаста (в форме жевательных таблеток) в дозе 4 мг 1 раз в день по сравнению с плацебо позволяет добиться улучшения всех клинических параметров БА у детей в возрасте 2–5 лет с персистирующей БА.

Несомненно, важным вопросом является безопасность долгосрочного применения монтелукаста у детей раннего возраста [11]. Проведено сравнение безопасности монтелукаста (в форме жевательных таблеток) в дозе 4 мг при 1-кратном приеме на ночь ($n = 288$) и стандартной терапии, включавшей в себя кортикостероиды и кромоглин ($n = 119$) у детей в возрасте 2–5 лет с БА. Пациенты получали монтелукаст от 26 до 406 дней. Общий профиль безопасности монтелукаста был сходным со стандартной терапией. Наиболее частыми побочными эффектами в группах монтелукаста и стандартной терапии были кашель (22,2 % vs 10,1 %), симптомы БА (42,7 % vs 46,2 %), лихорадка (36,5 % vs 28,6 %), фарингит (22,9 % vs 16,8 %) и инфекции верхних отделов дыхательных путей (40,6 % vs 40,3 %). Частота досрочного прекращения лечения в связи с побочными эффектами также была сходной в обеих группах. Авторы сделали заключение о том, что долгосрочное применение монтелукаста является безопасным у детей с БА.

Следует отметить, что рандомизированные контролируемые исследования по лечению БА у детей дошкольного возраста очень малочисленны. Некоторые из опубликованных исследований включали в себя небольшое число пациентов. Проведение сравнения между исследованиями является сложной задачей и в связи с разным дизайном исследований. Представляется, что эффекты лечения монтелукастом соответствуют результатам, полученным в хорошо спланированных исследованиях по сравнению эффективности применения ИГКС и плацебо у детей [12, 13]. Так клиническая эффективность будесонида, по сравнению с плацебо, была сходной с эффективностью монтелукаста (по дневным и ночным симптомам). В работе *H. Bisgaard et al.* [14] было также выявлено 30,6 % дней без симптомов при применении монтелукаста и 18,3 % дней без симптомов при применении плацебо; снижение частоты использования β -агонистов приблизительно на 3,4 дня в неделю в группе монтелукаста и на 3,8 дня в неделю в группе плацебо. При этом различия, в среднем составившие 0,4 дня, были сходны с результатами, выявленными в исследовании *J.P. Kemp et al.* [15], при сравнении будесонида в дозе 0,25 мг в день и плацебо (различие составило приблизительно 0,6 дней в неделю).

В открытых перекрестных исследованиях сравнивались преимущества монтелукаста и кромонов [7, 16, 17]. Подавляющее большинство родителей и пациентов (> 80 %) отметили большую удовлетворенность монтелукастом по сравнению с кромонами ($p < 0,001$) и большую его эффективность: реже досрочно отменялся препарат, реже возникали обост-

рения БА, снизилась потребность в использовании β -агонистов.

Имеются и методологические трудности в оценке достоверности результатов лечения БА у детей младшего возраста. Такие методы оценки респираторной функции, как объем форсированного выдоха за 1-ю с и пиковый объем выдоха трудны и ненадежны у детей первых лет жизни. Кроме того, маленькие дети не могут адекватно описать имеющиеся у них симптомы БА, и потому лицам, осуществляющие за ними уход, сложно оценить степень тяжести их заболевания. Поэтому важно использовать методы, специально разработанные для данной возрастной группы.

Жевательные таблетки монтелукаста в дозе 4 мг были выбраны для этой возрастной группы на основании результатов открытого фармакокинетического исследования [9], в которое были включены 15 детей с БА в возрасте 2–5 лет. При 1-кратном применении монтелукаста в дозе 4 мг был получен профиль фармакокинетики, сходный с результатами у взрослых при назначении таблеток в дозе 10 мг, при этом отмечались хорошая переносимость в течение 12 нед. и отсутствие клинически значимых побочных эффектов. Частота случаев досрочного окончания лечения была одинаковой в обеих группах. Описан случайный прием монтелукаста в дозе до 72 мг, не приведший к серьезным побочным эффектам.

На сегодняшний день известно несколько исследований применения монтелукаста у детей первых 2 лет жизни в виде гранул. 175 пациентам от 6 до 24 мес. с БА монтелукаст назначался в дозе 4 мг 1 раз в день с яблочным пюре вечером в течение 6 нед. (плацебо получал 81 ребенок) [18, 19]. При применении монтелукаста реже наблюдалось ухудшение симптомов БА, по сравнению с плацебо (18,9 % vs 22,2 %); была отмечена высокая безопасность лечения по клиническим и лабораторным показателям. Различий между группами по уровню трансаминаз до и после лечения выявлено не было.

Изучение безопасности и переносимости пероральных гранул монтелукаста в дозе 4 мг 1 раз в день у детей в возрасте от 6 до 31 мес. с БА или астматическими симптомами ($n = 175$) показало хорошую переносимость при применении в течение 3 мес. [19]. При сравнении с детьми, получавшими стандартное лечение такими ингаляционными препаратами, как кромоглин, недокромил, кортикостероиды, статистически значимых различий при оценке клинических и лабораторных побочных эффектов выявлено не было.

Интересные данные получены при оценке безопасности и эффективности монтелукаста в лечении рецидивирующих респираторных симптомов после перенесенного бронхиолита, вызванного респираторным синцитиальным вирусом (РСВ) [20, 21]. Из 979 детей 327 получали монтелукаст в дозе 4 мг, 324 — в дозе 8 мг и 328 детей получали плацебо. Статистически значимых различий при сравнении монтелукаста в дозе 4 мг, 8 мг и плацебо по количеству дней без симптомов бронхиолита, а также по количеству

дней, в течение которых не было кашля, не требовалось приема β -агонистов, по частоте использования системных кортикостероидов не выявлено. В 3 группах были зарегистрированы такие клинические побочные эффекты, как диарея (у 19,7; 15,0 и 12,9 %), повышение температуры (у 28,3; 24,8 и 27,4 %), назофарингит (у 20,6; 9,4 и 20,8 %), ринит (у 20,0; 18,8 и 18,2 %) и инфекции верхних отделов дыхательных путей (у 27,3; 25,1 и 29,6 %). Серьезные клинические побочные эффекты включали в себя бронхолит (2,5; 2,2 и 3,8 %), гастроэнтерит (2,5; 1,9 и 2,8 %), пневмонию (1,6; 2,8 и 1,3 %), передозировку (2,5; 1,3 и 0,9 %) и случайную передозировку (0,6; 1,3 и 0,6 %). Из лабораторных показателей выявлялись повышение уровня аланинаминотрансферазы (0,3; 0,6 и 0,3 %), щелочной фосфатазы (0,0; 0,6 и 0,0 %), аспартатаминотрансферазы (0,3; 0,6 и 0,0 %) и кальция (0,3; 0,0 и 0,0 %). 2 пациента умерли в процессе исследования, однако ни один из этих случаев не был связан с приемом исследуемого препарата. Было сделано заключение о том, что применение монтелукаста в течение 24 нед. не устраняет респираторные симптомы бронхолита, связанные с перенесенной РСВ-инфекцией, у детей в возрасте от 3 до 34 мес. С другой стороны, монтелукаст статистически значимо уменьшал симптомы и частоту обострений бронхолита у этих детей [20].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [22] у детей с респираторными симптомами бронхолита после перенесенной РСВ-инфекции оценивалась безопасность монтелукаста в дозе 4 мг и 8 мг. 952 ребенка в возрасте от 3 до 24 мес. получали монтелукаст в дозе 4 мг, 8 мг и плацебо 1 раз в день в течение 24 нед. Статистически значимых различий между группами с 1 или более клиническими побочными эффектами, побочными эффектами, связанными с приемом исследуемого препарата, лабораторными побочными эффектами и частотой досрочного окончания лечения выявлено не было. Обе дозы монтелукаста были безопасны для детей первых 2 лет жизни.

Такие же данные были получены ранее у 395 пациентов 2–5 лет с БА легкого течения, не использовавших иГКС. 258 детей получали монтелукаст и 137 — плацебо. Было показано значительное стабильное клиническое преимущество монтелукаста у пациентов в возрасте 2–5 лет с БА легкого течения в течение 12 нед. [23].

У детей младшей возрастной группы (до 5 лет) часто выявляются интермиттирующие симптомы (т. е. длительные бессимптомные периоды, чередующиеся с эпизодами БА, которые обычно связаны с респираторной инфекцией). Эпизодический характер симптомов этого типа БА может быть обусловлен большим разнообразием течения астмы у детей младшего возраста или недостаточной эффективностью применяющегося в настоящее время лечения для контроля БА в младшей возрастной группе [24].

Остается неясным, является ли интермиттирующая БА вариантом персистирующей БА легкого течения или отдельным состоянием, в частности ре-

активным заболеванием дыхательных путей, связанным с вирусной инфекцией. Во время ремиссии заболевания симптомы минимальны или отсутствуют вовсе, но при этом последствия рецидивирующих вирусных инфекций и связанного с ним воспаления нижних отделов дыхательных путей могут приводить к значительным проблемам.

Признание роли воспаления, лежащего в основе патогенеза БА, привело к появлению рекомендаций по использованию иГКС для контроля заболевания у всех пациентов с персистирующей БА. Ранее проводимые исследования показали, что регулярное применение иГКС у детей, страдающих интермиттирующей БА, индуцированной вирусной инфекцией, не влияет ни на риск, ни на частоту появления хрипов в легких [25, 26]. Хотя применение системных кортикостероидов при обострении может снизить количество госпитализаций, применение иГКС в поддерживающих дозах не показало значимых, стабильных клинических преимуществ при БА, индуцированной вирусной инфекцией [27].

С вирусными инфекциями, преимущественно риновирусной и респираторно-синцитиальной, связано до 85 % случаев обострения БА как у детей, так и у взрослых. В настоящее время имеются доказательства, свидетельствующие о том, что лейкотриены играют ключевую роль в патогенезе респираторных заболеваний, индуцированных вирусной инфекцией. Было выявлено повышение концентрации лейкотриена C₄ в назофарингеальной области у детей младшей возрастной группы с вовлечением нижних дыхательных путей, связанное с вирусной инфекцией, по сравнению с пациентами, у которых отмечались лишь симптомы со стороны верхних отделов дыхательных путей [4]. Эти изменения, которые обнаруживаются до 4 нед. после дебюта респираторного заболевания, индуцированного вирусной инфекцией, указывают на необходимость длительного лечения.

Возможность успешного лечения легкой интермиттирующей формы БА препаратами, предназначенными для контроля симптомов болезни, продемонстрированы в нескольких исследованиях. Исследование PREVIA (PREvention of Vирally Induced Asthma) было спланировано как двойное слепое многоцентровое исследование в параллельных группах с целью изучения возможности применения монтелукаста — антагониста лейкотриеновых рецепторов — для профилактики обострений БА, индуцированных вирусной инфекцией, у детей 2–5 лет с эпизодическими симптомами БА в анамнезе [21]. В исследование были включены пациенты с обострениями БА, связанными с респираторной инфекцией, и минимально выраженными симптомами между эпизодами. Пациенты получали монтелукаст в дозе 4 или 5 мг (в зависимости от возраста) ($n = 278$) или плацебо ($n = 271$) 1 раз в день в течение 12 мес.

Исследование вирусов в назальном секрете проводилось у всех пациентов, независимо от наличия респираторной инфекции, с помощью ПЦР-метода (полимеразной цепной реакции). Были выявлены

риновирусы (27,6 %), коронавирусы ОС43, 229Е (9,0 %), РСВ (8,3 %), а также энтеровирусы, вирусы гриппа (АН1, АН3, В), парагриппа (типы 1–3), пневмовирусы, аденовирусы, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*.

В исследование были включены 549 пациентов: 278 – получали монтелукаст и 271 – плацебо. Средняя ежегодная частота обострений БА в течение 12 мес. в группе монтелукаста составила 1,6 и снизилась на 31,9 %, по сравнению с 2,34 в группе плацебо ($p < 0,001$). Монтелукаст статистически значимо снижал общую частоту применения кортикостероидов на 39,8 % ($p = 0,027$), по сравнению с плацебо. В течение года только 5 % пациентов были госпитализированы в связи с БА (4,2 % – в группе монтелукаста и 5,8 % – в группе плацебо). Ни в одной из групп не было зафиксировано серьезных побочных эффектов.

Обострения БА, индуцированные вирусной инфекцией, чаще являются сезонными, однако могут развиваться в течение всего года (реже – в летний период). Эффекты лечения монтелукастом были стабильными в течение всего года, что позволяет говорить о статистически значимом воздействии монтелукаста на частоту обострений БА, обусловленных инфекциями дыхательных путей, у детей 2–5 лет [28].

Стабильный эффект у пациентов с наличием или без АР свидетельствуют о том, что большинство обострений вероятней всего индуцировано вирусной инфекцией. Неожиданным результатом исследования явилось снижение числа случаев простуды на 29 % у детей, получавших монтелукаст ($p = 0,07$).

Нет доказательств, что данная терапия должна регулярно применяться в течение всего года, но в связи с сезонностью обострений лечение монтелукастом предполагается начинать до начала сезона вирусных инфекций.

Сходные результаты опубликованы в работе *H. Bisgaard, A. Swern* по использованию монтелукаста в течение 12 нед. у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей БА [23]. На фоне лечения монтелукастом снижалась частота приступов БА на 24,5 %. Значимо уменьшалась частота обострений и увеличивалась продолжительность ремиссии. Снижался процент пациентов, нуждающихся в применении ИГКС (на 30 %) и β -агонистов (на 40 %), по сравнению с плацебо.

Важная проблема, которую решают врачи при назначении терапии детям с БА, – длительность лечения. При интермиттирующей БА предлагается короткий курс лечения монтелукастом [29]. Целью исследования (наблюдение в течение 12 мес.) было определить, позволяет ли короткий курс терапии монтелукастом изменить тяжесть острых эпизодов БА и уменьшить расходы ресурсов здравоохранения на неотложную помощь при БА. Пациенты (201 ребенок в возрасте от 2 до 14 лет) с интермиттирующей БА получали монтелукаст (97 детей) и плацебо (104). В зависимости от возраста назначали 4 или 5 мг монтелукаста. Лечение начинали при первом появлении симптомов БА или вирусной инфекции верхних дыхательных путей и проводили в течение ≥ 7 дней или

до 48 ч после разрешения симптомов БА. При каждом последующем обострении пациенты получали одинаковый препарат. Количество обращений в отделения неотложной помощи снизилось на 45,6 % ($p < 0,05$), общие расходы здравоохранения на неотложную помощь – на 23,6 % ($p < 0,01$). Длительность пропусков занятий в школе уменьшилась на 36,6 % ($p < 0,01$), время, в течение которого родители пропускали работу из-за болезни детей, – на 9,4 % ($p < 0,05$). Результаты подтверждали, что проведение короткого курса терапии монтелукастом сразу после появления первых симптомов БА эффективно влияет на последующее течение БА.

Таким образом, по результатам существующих исследований, монтелукаст, назначаемый перорально (в форме жевательных таблеток) в дозе 4 мг 1 раз в день, в целом хорошо переносится и не приводит к развитию клинически важных побочных эффектов у детей 2–5 лет с БА.

Сегодня монтелукасту отводится важное место в лечении детей с БА в Российской национальной программе "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика 2008" и в международных рекомендациях GINA "Глобальная стратегия по диагностике и лечению астмы у детей в возрасте 5 лет и младше" 2009 г. [30]. 21.07.09 монтелукаст в дозе 4 мг был зарегистрирован в России для применения детьми, начиная с 2-летнего возраста. Исследование международного и приобретение собственного опыта применения монтелукаста у детей с 2 лет позволит существенно улучшить эффективность ведения детей с БА раннего возраста.

Литература

1. Российская национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.: Изд. дом "Атмосфера"; 2008.
2. *Ducharme F.M., Di Salvo F.* Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and / or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 1: CD002314.
3. *Wright AL, Taussig LM.* Lessons from long-term cohort studies. *Childhood asthma.* *Eur Respir J Suppl.* 1998; 27: 17S–22S
4. *Busse W.W.* The role of leukotrienes in asthma and allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 868–879.
5. *Knorr B., Matz J., Bernstein J.A. et al.* Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group.* *J. A. M. A.* 1998; 279 (15): 1181–1186.
6. *Knorr B., Noonan G., McBurney J. et al.* Evaluation of the long-term effect of montelukast in adult (15 years) and pediatric (6- to 14- years) patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (suppl.): 290S.
7. *Edelman J.M., Preston S.R., Turpin J.A. et al.* Parent and child preference for montelukast, a leukotriene receptor antagonist, compared to inhaled cromolyn in asthmatic children ages 6 to 14 years. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (suppl. 29): 25.
8. *Tenne H.A., Фарбер И.М., Малявина У.С. и др.* Результаты лечения детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом антагонистами лейкотриеновых рецепторов в сочетании с интервальными гипоксическими тренировками. *Вопр. практ. педиатр.* 2009; 3, 28–33.

9. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 315–322.
10. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108 (3): E48.
11. Bisgaard H., Franchi L.M., Maspero J.F. et al. Long-term safety of montelukast in 2- to 5-year old children with asthma. The World Congress on Lung Health and 10th European Respiratory Society Annual Congress, Aug. 30 – Sept. 3 2000, Florence, Italy. *Eur. Respir. J.* 2000; 17 (3): Abs. 2152.
12. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Longterm effect of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1054–1063.
13. Bisgaard H., Gillies J., Groenewald M. et al. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 126–131.
14. Bisgaard H., Munck S.L., Nielsen J.P. et al. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet.* 1990; 336: 649–651.
15. Kemp J.P., Skoner D.P., Szefler S.J. et al. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 231–239.
16. Volovitz B., Duenas-Meza E., Chmielewska-Szewczyk D. et al. Comparison of oral montelukast and inhaled cromolyn with respect to preference, satisfaction, and adherence: a multicenter, randomized, open-label, crossover study in children with mild to moderate persistent asthma. *Curr. Ther. Res.* 2000; 61: 490–506.
17. Wowciechowska I., Duenas-Meza E., Kosa L. et al. Compliance and preference of montelukast with cromolyn in children with asthma. *Allergy* 1999; 54 (suppl): 25.
18. Migoya E., Kearns G.L., Hartford A. et al. Pharmacokinetics of montelukast in asthmatic patients 6 to 24 months old. *J. Clin. Pharmacol.* May 2004; 44 (5): 487–494.
19. Van Adelsberg J., Moy J., Wei L.X. et al. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21 (6): 971–979.
20. Bisgaard H. for the Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 379–383.
21. Bisgaard H., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L. et al. Montelukast reduces viral-induced asthma exacerbations: The PREVIA Study. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 212s.
22. Bisgaard H., Flores-Nunez A., Goh A. et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (8): 854–860.
23. Bisgaard H., Swern A., Tozzi C.A. et al. Efficacy of montelukast in patients aged 2 to 5 years with mild asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): #P2350.
24. Johnston N.W., Mandhane P.J., Dai J. et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics* 2007; 120 (3): e702–e712.
25. Johnston S.L., Pattermore P.K., Sanderson G. et al. Community study of the role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *Br. Med. J.* 1995; 310: 1225–1229.
26. LaForce C.F., Pearlman D.S., Ruff M.E. et al. Efficacy and safety of dry powder fluticasone propionate in children with persistent asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85: 407–415.
27. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New development. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1S–53S.
28. Bisgaard H., Malice M., Marshal J. et al. Randomized, placebo-controlled study of montelukast for treatment of post-RSV-bronchiolitic respiratory symptoms in children. *Allergy* 2007; 62 (suppl. 83): 127–127.
29. Robertson C.F., Henry R.L., Mellis C. et al. Short course montelukast for intermittent asthma in children: the Pre-Empt Study. In: 100th International conference American Thoracic Society, May 21–26, 2004, Orlando, Florida, USA: Abstract. Orlando; 2004. A53.
30. GINA. Global strategy for the diagnosis and management of asthma on children 5 years and younger. 2009: www.gin-asthma.org

Информация об авторах

Геппе Наталья Анатольевна – д. м. н., проф., директор клиники детских болезней, заведующая кафедрой детских болезней ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-42-22; e-mail: geppe@mmascience.ru
Фарбер Ирина Михайловна – ассистент кафедры детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-46-77; e-mail: imfarber@gmail.com

Поступила 08.09.09
© Геппе Н.А., Фарбер И.М., 2009
УДК 616.248-053.2-085.234

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

СИНГУЛЯР^{®†}
для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}



**Для лечения пациентов с астмой
и аллергическим ринитом, которым
показан СИНГУЛЯР^{®†}**

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР[®]
(монтелукаст натрия, MSD)

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для врачей.

121059, Москва, площадь Европы, д. 2, гостиница «Славянская-Рэдиссон», Южное крыло. Тел.: (495) 941-82-75; факс: (495) 941-82-76. www.msd.ru
[†] СИНГУЛЯР[®] – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. 01-2011-SGA-06-RUCB-033-JA

Ингаляционный тобрамицин в лечении синегнойной инфекции у больных муковисцидозом

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

E.L.Amelina, A.G.Chuchalin

Inhaled tobramycin in treatment of *P. aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis

Key words: cystic fibrosis, inhaled tobramycin, *Pseudomonas aeruginosa*.

Ключевые слова: муковисцидоз, ингаляционный тобрамицин, синегнойная палочка.

Муковисцидоз является аутосомно-рецессивным заболеванием с частотой возникновения 1 : 2 500 новорожденных в странах Западной Европы и 1 : 9 000 в России [1, 2]. Оно вызвано мутацией гена, ответственного за кодировку белка – муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (МВТР) [3]. Сокращение транспорта ионов хлора через апикальную мембрану эпителиальных клеток, которое происходит вследствие этого нарушения, приводит к дисфункции поджелудочной железы, печени, желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, потовых желез и репродуктивной системы.

Лежащий в основе заболевания дефект МВТР ведет к развитию бронхолегочной патологии, которая начинается в раннем детском возрасте и после 6 лет вызывает прогрессирующую деградиацию легочной функции со средней скоростью 2 % в год [6].

Заболевания легких являются основной причиной смерти у пациентов с муковисцидозом [4]: дыхательная недостаточность становится причиной 90 % летальных исходов [5].

Одним из ключевых факторов прогрессирования болезни легких является хроническая инфекция, вызванная синегнойной палочкой. На ранних стадиях инфицирования дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* возможна эрадикация возбудителя в связи с меньшим числом мукоидных штаммов и большей чувствительностью синегнойной палочки к антибиотикам [7].

Европейский консенсус предлагает 3 подхода к лечению инфекций легких у пациентов с муковисцидозом: профилактическое лечение для предотвращения колонизации и инфекции, терапия "по требованию" – при обострении инфекционного бронхолегочного процесса и базисная терапия для увеличения интервала между обострениями и замедления прогрессирования поражения легких [1]. Терапия ингаляционными антибиотиками рекомендуется в качестве поддерживающей терапии у больных муковисцидозом с хронической инфекцией *P. aeruginosa* [1]. Непосредственная доставка антибактериальных препаратов в дыхательные пути имеет следующие преимущества: достижение высокой

концентрации действующего вещества в месте инфекции и уменьшение риска системного побочного действия [8, 9]. Внедрение в практику ингаляционной формы тобрамицина в конце 1990-х гг. позволило существенно улучшить прогноз у больных муковисцидозом.

Характеристики новой ингаляционной формы тобрамицина и ее клиническая эффективность

Тобрамицин – антибиотик из группы аминогликозидов – широко используется для подавления *P. aeruginosa* у пациентов с госпитальными инфекциями и больных муковисцидозом. До появления ингаляционной формы тобрамицина, предназначенной для внутривенного введения, разбавлялся физиологическим раствором и использовался в ингаляциях через небулайзер.

В настоящее время применяются 2 препарата тобрамицина, специально предназначенного для ингаляций, оба широко используются в Европе, США и Канаде – это Брамитоб® (*Chiesi Farmaceuti SpA*, Италия) и Тоби® (*Novartis*, Швейцария). Эти препараты предназначены для базисной терапии взрослых и детей, больных муковисцидозом, с инфицированием дыхательных путей *P. aeruginosa*. В РФ оба препарата были зарегистрированы в мае 2008 г.

1-я появившаяся ингаляционная форма тобрамицина – Тоби – содержит 300 мг тобрамицина в 5 мл физиологического раствора. Брамитоб был разработан с целью улучшения характеристик 1-й ингаляционной формы тобрамицина – Тоби и содержит 300 мг тобрамицина в 4 мл 0,45%-ного раствора хлорида натрия без консерванта. Объем препарата уменьшен для сокращения времени ингаляции. Осмолярность Брамитооба (диапазон – от 280 до 350 мосмоль/л) приближена к физиологическому уровню секрета бронхов у пациентов с муковисцидозом [10], с целью снижения риска бронхоспазма при ингаляции препарата.

Эффективность ингаляционного тобрамицина (Тоби, Брамитоб) при лечении больных муковисцидозом, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, была оценена в ряде краткосрочных и длительных

клинических исследований [11–15]. В краткосрочных исследованиях больные ингаляровали 300 мг тобрамицина в виде раствора для ингаляций через небулайзер 2 раза в сутки непрерывно в течение 28 дней [11–13]. В длительных исследованиях 28-дневные курсы лечения чередовались с 28-дневным перерывом, составив, в общей сложности, 24 нед. [14, 15].

Результаты исследования легочной функции, в первую очередь объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), являются наиболее достоверным показателем тяжести заболевания и риска смерти больных муковисцидозом [16, 17]. Все исследования, посвященные оценке клинической эффективности ингаляционного тобрамицина, продемонстрировали достоверное улучшение показателей легочной функции (табл. 1). В краткосрочных исследованиях увеличение ОФВ₁ по сравнению с плацебо составило 6–14 %. Наилучший результат был отмечен в исследовании *G.Lenoir et al.* при использовании Брамитоба [12], что может быть связано с тем, что у 20 % пациентов, включенных в исследование, имело место первичное или периодическое инфицирование дыхательных путей синегнойной палочкой, лучше поддающееся антибактериальной терапии. В результате длительных клинических испытаний был также достигнут достоверный прирост ОФВ₁ в группе лечения – 6–12 % (табл. 1). Значимое улучшение функциональных показателей наступало уже на 2-й нед. лечения и сохранялось в течение всего периода долгосрочной (до 96 нед.) интермиттирующей терапии [14, 15, 18].

Исследования показали, что ингаляционный тобрамицин уменьшает, по сравнению с плацебо, обсемененность синегнойной палочкой мокроты пациентов после краткосрочного [11, 13] и длительного [14, 15] курсов лечения. После 3 циклов лечения было отмечено снижение обсемененности

мокроты на 0,8 и 1,0 log₁₀ КОЕ/г [14, 15]. У значительного числа пациентов в испытании с использованием Брамитоба после 4 и 20 нед. терапии были получены анализы мокроты, свободные от колоний *P. aeruginosa*: 31 % и 33 % в группе лечения по сравнению с 14 % и 17 % в группе плацебо соответственно [15]. Кроме того лабораторные исследования продемонстрировали способность тобрамицина снижать вирулентность биофильм-образующей *P. aeruginosa* в культуре клеток дыхательных путей, пораженных муковисцидозом [21].

Следует отметить, что длительное интермиттирующее лечение ингаляционным тобрамицином сопровождалось снижением чувствительности возбудителя к тобрамицину по сравнению с плацебо [14, 15]. Так, в группе лечения тобрамицином число пациентов, инфицированных *P. aeruginosa* с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) ≥ 16 мг/л, возросло с 13 % в начале исследования до 23 % на 24-й нед. лечения, по сравнению с 10 % и 8 % соответственно в группе плацебо [22]. При этом улучшение показателей ОФВ₁ не зависело от значения МПК выделенного возбудителя [14, 18]. Возможно, принятое для парентерального тобрамицина пограничное значение МПК (16 мг/л) не адекватно таковому для ингаляционного тобрамицина, т. к. в этом случае концентрация препарата в мокроте значительно превышает МПК для большинства штаммов, считавшихся резистентными к парентеральной терапии.

Проведенные исследования длительной прерывистой терапии ингаляционным тобрамицином не вызвали значимого роста числа возбудителей с природной резистентностью к тобрамицину. Рост *Burkholderia cepacia*, *Stentrophomonas maltophilia* и *Alcaligenes xyloxydans* на 24-й нед. лечения был отмечен у < 1 % пациентов [15, 22]. Примечательно увеличение в мокроте *Aspergillus spp.* (18 % – в группе лечения и 8 % –

Таблица 1
Влияние терапии ингаляционным тобрамицином на показатели респираторной функции и обсемененность мокроты *P. aeruginosa*: результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований

Ссылка	Препарат	Доза (мг / раз в сутки)	n	ОФВ ₁ (%долж.)	Динамика показателей во время исследования			
					ОФВ ₁ (%долж.)	ФЖЕЛ (%долж.)	СОС ₂₅₋₇₅ (%долж.)	степень колонизации (log ₁₀ КОЕ / г или мл)
Краткосрочные исследования (4 нед.)								
<i>B.W.Ramsey et al.</i> [11]	Тоби	600 / 3	36	55	+3,7*	+2,1***	6,1*	-2,1*
	Плацебо		33	60	-6,0	-4,1	-7,0	-0,2
<i>G.Lenoir et al.</i> [12]	Брамитоб	300 / 2	29	58	+16,1**	+13,9***	+16,3**	—
	Плацебо		30	60	+2,5	+2,6	-0,6	—
<i>M.E.Hodson et al.</i> [13]	Тоби	300 / 2	53	55	+6,7***	—	—	-0,9
	Колистин	80 / 2	62	59	+0,4	—	—	-0,6
Долгосрочные интермиттирующие исследования (24 нед.)								
<i>B.W.Ramsey et al.</i> [14]	Тоби	300 / 2	258	50	+10*	+8,0	—	-0,8*
	Плацебо		262	51	-2	-1,0	—	+0,3
<i>A.G.Chuchalin et al.</i> [15]	Брамитоб	300 / 2	161	61	+6,8*	+5,9***	8,8*	-1,0 ^b
	Плацебо		86	64	+0,8	+1,3	0,7	

Примечание: во всех случаях, кроме *M.E.Hodson et al.* [13], использовался двойной слепой метод; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость в интервале между 25 и 75 % выдыхаемого воздуха; КОЕ – колониобразующие единицы; — — данные отсутствуют; — — медиана; * – $p \leq 0,001$, ** – $p \leq 0,005$ по сравнению с плацебо; *** – $p \leq 0,05$ по сравнению с плацебо или колистином.

в группе плацебо), не сопровождающееся развитием грибковой пневмонии, аллергического бронхолегочного аспергиллеза и ростом использования противогрибковых препаратов.

В России Брамитоб исследовался в клинических центрах Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля в 2004 г. в рамках международного многоцентрового исследования. Результаты исследования опубликованы в иностранной и отечественной литературе [15, 38]. Данные об исследовании Тоби на территории РФ отсутствуют.

В настоящее время принята схема интермиттирующей терапии, предусматривающая назначение 300 мг тобрамицина в виде раствора для ингаляций через небулайзер 2 раза в сутки в течение 28 дней с последующим перерывом в 28 дней, после чего терапия повторяется. Таким образом, число курсов терапии составляет 6 в год.

Эффективность данной схемы доказана серией многоцентровых международных рандомизированных клинических исследований для ингаляционного тобрамицина. Потребность 1 пациента в ингаляционном тобрамицине составляет 336 флаконов в год (6 упаковок по 56 флаконов).

Влияние ингаляционного тобрамицина на нутритивный статус

Индекс массы тела (ИМТ), как самый достоверный показатель состояния питания, является значимым фактором риска смерти у пациентов с муковисцидозом [29, 30]. Обе лекарственные формы ингаляционного тобрамицина увеличивают ИМТ у пациентов с муковисцидозом как после краткосрочной, так и долгосрочной прерывистой терапии [12, 15, 20]. В 2 отдельных исследованиях показано, что после 24 нед. терапии средний ИМТ увеличился на 0,44 и 0,50 кг/м² от исходного уровня на фоне применения Тоби и Брамитоба соответственно, по сравнению с сокращением или незначительным увеличением в группах плацебо (–0,02 и 0,10 кг/м² соответственно) после 24 нед. прерывистой терапии ($p < 0,05$ по сравнению с исходным) [15, 20].

Переносимость терапии

Проведенные исследования показали, что обе лекарственные формы ингаляционного тобрамицина хорошо переносятся пациентами. В отличие от парентеральных, ингаляционные формы тобрамицина не обладают нефро- или ототоксичностью. Не было отмечено повышения уровня креатинина или ухудшения результатов аудиометрии по сравнению с плацебо при терапии любым из этих препаратов [14, 15, 18, 20].

Этот результат соответствует низкому уровню концентрации тобрамицина в плазме после ингаляции (< 1 мг/л), что значительно ниже, чем концентрация, вызывающая системное токсическое действие (> 10–12 мг/л) [34].

Наиболее распространенными неблагоприятными явлениями, связанными с применением ингаляционного тобрамицина Тоби, являются изменение

голоса и звон в ушах [15, 23]. Побочные эффекты были описаны у большего процента пациентов, получавших долгосрочную прерывистую терапию Тоби, по сравнению с плацебо. Отмечались звон в ушах (у 3 % и 0 % соответственно; $p = 0,003$) и изменение голоса (у 13 % и 7 % соответственно; $p = 0,02$) [14]. Сообщений о жалобах на звон в ушах при использовании Брамитоба не было, изменение голоса было описано у < 1 % пациентов [15].

Бронхоспазм (снижение ОФВ₁ > 10 % в течение 30 мин после ингаляции) может возникнуть у некоторых пациентов после ингаляции и связан он с конкретными свойствами используемой лекарственной формы (например, pH, консерванты, осмолярность). Бронхоспазм был отмечен у 12 % пациентов, получавших Тоби, в сравнении с 9 % больных, получавших плацебо в ходе 24-недельной прерывистой терапии [31]. Из числа пациентов, получавших Брамитоб, бронхоспазм был отмечен у < 1 % больных [15]. Бронхоспазм, связанный с ингаляцией тобрамицина, можно предотвратить одновременным использованием бронходилататора (например, сальбутамола) [32, 33].

Меньшее число местных побочных реакций вследствие приема Брамитоба, по сравнению с Тоби, может быть связано с его осмолярностью, приближенной к значению, полученному на поверхности бронхиального эпителия при муковисцидозе [10].

Фармакоэкономика

Применение ингаляционного тобрамицина приводит к сокращению числа госпитализаций, курсов внутривенной и таблетированной антибактериальной терапии и пропусков пациентами работы и учебы, что имеет определенные фармакоэкономические последствия.

Тенденция к снижению частоты обострений хронического бронхолегочного процесса отмечалась при использовании ингаляционного тобрамицина, по сравнению с плацебо, как при краткосрочной (3 % и 20 % соответственно; $p = 0,06$) [11], так и долгосрочной прерывистой терапии (40 % и 51 % соответственно; $p = 0,09$) [15]. Это сопровождалось сокращением потребности в назначении других антибиотиков в группах пациентов, принимающих Тоби и Брамитоб (табл. 2) [14, 15]. Доля больных, нуждающихся в парентеральной антисинегнойной терапии, при применении ингаляционного тобрамицина сокращалась на 20–25 % по сравнению с плацебо [14, 15]. Использование таблетированных фторхинолонов было также уменьшено примерно на 33 % [18]. У пациентов, получавших ингаляционный тобрамицин, отмечалось снижение потребности в других антибиотиках на 19 % по сравнению с обычной терапией [23].

Обе лекарственные формы ингаляционного тобрамицина сокращали частоту и сроки госпитализации больных муковисцидозом (табл. 2) [14, 15]. Госпитализация оказывает прямое воздействие на качество жизни, условия работы и учебы больных, а также является наиболее дорогостоящим компонентом терапии

Прерывистая^a терапия ингаляционным тобрамицином и расходы на здравоохранение (по данным 24-недельных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований)

Ссылка	Препарат	Доза (мг / раз в сутки)	n	% пациентов		Средняя продолжительность (число дней)		
				госпитализация	антисинежной- ные препараты парентерально	госпитализация	антисинежной- ные препараты парентерально	пропуск дней работы / учебы
B.W.Ramsey et al. [14]	Тоби	300 / 2	258	37	39	5,1	9,6	--
	Плацебо		262	45	52	8,1	14,1	--
A.G.Chuchalin et al. [15]	Брамитоб	300 / 2	161	19**	56*** ^b (6)***	--	--	4,7*
	Плацебо		86	37	70 ^b (17)	--	--	10,0

Примечание: ^a – 3 последовательных цикла по 28 дней терапии с 28-дневными перерывами; ^b – за исключением в/в тобрамицина (в скобках – в/в тобрамицин); -- – данные отсутствуют; * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,005$, *** – $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

у этой группы пациентов [24]. Во время долгосрочной прерывистой терапии Брамитоб существенно снижал частоту госпитализаций по сравнению с плацебо (потребность в ней составила 19 % и 37 % соответственно; ($p = 0,002$) [15]. Тоби также снижал частоту госпитализаций по сравнению с плацебо (37 % и 45 % соответственно) [14].

Ингаляционный тобрамицин может также оказывать положительное влияние на трудоспособность пациентов с муковисцидозом. В долгосрочном исследовании активное лечение Брамитобом было связано со значительно меньшим числом пропущенных учебных / рабочих дней по сравнению с плацебо (среднее значение – 4,7 и 10,0 дней соответственно; $p < 0,001$) [15]. В то же время различий между Тоби и плацебо по числу пропущенных школьных дней у пациентов с поражением легких легкой степени в открытом рандомизированном исследовании отмечено не было. Длительность наблюдения, однако, ограничивалась только 1 циклом лечения [23].

R.Iles et al. [24] провели экономический анализ применения ингаляционного тобрамицина Тоби на основании данных, полученных 8 специализированными центрами по лечению муковисцидоза в Великобритании. Прямые и не прямые расходы на лечение больных в течение года использования ингаляционного тобрамицина и предыдущего года представлены в табл. 3. Результаты этого анализа, являясь отражением фактической клинической практики в Великобритании, подтверждают данные

рандомизированных контролируемых исследований, описанных выше (табл. 2). Количество дней пребывания в больнице и назначение внутривенных антибиотиков как косвенные показатели лечения обострений легочной патологии достоверно снижались в течение года на фоне использования ингаляционного тобрамицина (табл. 3). Экономия прямых расходов за счет сокращения этих медицинских ресурсов частично компенсировала расходы на приобретение ингаляционного тобрамицина (табл. 3). Аналогичные выводы были сделаны канадскими исследователями J.LeLorier et al. [28] в анализе, в котором использовались данные государственных расходов на лечение [14].

Качество жизни

Качество жизни больных муковисцидозом было исследовано в серии работ, приведших к созданию ряда анкет для пациентов [25]. В 2 исследованиях была проведена оценка влияния тобрамицина для ингаляций на качество жизни у больных муковисцидозом с инфекцией *P. aeruginosa*. В США в большом рандомизированном исследовании ($n = 520$) пациентам (или их родителям) был задан вопрос: улучшилось, ухудшилось или осталось без изменений их состояние после 3 циклов ингаляции препарата (тобрамицина или плацебо). Улучшение качества жизни было более выраженным в группе пациентов, получавших терапию ингаляционным тобрамицином, по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) [26]. Аналогичные результаты

Таблица 3

Расчет прямых расходов на лечение (по данным обсервационного исследования 41 пациента с муковисцидозом и хронической инфекцией *P. aeruginosa* до и после 1 года использования ингаляционного тобрамицина) [24]

	До использования	Через год использования	Различия
Использование ресурсов здравоохранения*			
Продолжительность госпитализации (дней)	32,0	24,2	-7,8
Назначение антибиотиков парентерально (дней)	55,4	38,9	-16,4
Расходы (фунты)			
Ингаляционный тобрамицин	0	10,010	10,010
Госпитализация	10,897	8,552	-2,345
Антибиотики	6,716	5,373	-1,344
Другие лекарственные препараты	4,489	4,459	-30,000
Всего	22,102	28,394	+6,292

Примечание: * – средние значения.

получены при лечении небольшой группы пациентов ($n = 20$) [27].

Соблюдение режима терапии

Больные муковисцидозом должны каждый день принимать большое количество лекарственных препаратов в таблетированной и ингаляционной формах, а также проделывать упражнения для улучшения дренажа бронхиального дерева (кинезитерапия). Тщательное выполнение всех компонентов лечения требует от пациента высокой самодисциплины и занимает много времени, поэтому у пациентов с муковисцидозом отмечается снижение показателя приверженности терапии (например, 20 % соблюдения диетологических рекомендаций) [35].

Тем не менее данные 24-недельного исследования показывают, что соблюдение прерывистой терапии ингаляционным тобрамицином остается неизменно высоким. *B.W. Ramsey et al.* [14] сообщили, что 88 % пациентов, получавших Тоби, использовали, по крайней мере, 75 % от полученных ампул. Еще более высокие показатели были отмечены при использовании Брамитоба. В группе пациентов, получавших Брамитоб и плацебо, средний показатель, определяемый как количество больных, использовавших, по меньшей мере, 75 % от полученных ампул, был равен 99 % [15]. Однако некоторые пациенты могут завышать свои результаты. В США было проведено исследование среди детей, больных муковисцидозом, получающих терапию ингаляционным тобрамицином. Показатели соблюдения режима терапии, основанные на ответах самих пациентов или их родителей, в этом исследовании были 83–85 %, при этом аналогичный показатель, основанный на данных ежедневных телефонных дневников, не превышал 36 % [36].

Препятствием к максимальному выполнению назначений ингаляционных антибиотиков является, прежде всего, длительность ингаляции и неприятный привкус препарата [35]. И Тоби, и Брамитоб свободны от консервантов, таких, как фенол, имеющих неприятный вкус [32]. Сократить время ингаляции можно за счет использования ингаляции меньшего объема, применяя препарат, имеющий более высокую концентрацию действующего вещества и, соответственно, меньший объем раствора, как Брамитоб [39], либо небулайзеров нового поколения, обладающих высокой производительностью [40, 41], что также может способствовать добросовестному выполнению ингаляционной терапии.

Заключение

Включение препаратов ингаляционного тобрамицина (Брамитоба и Тоби) в базисную терапию больных муковисцидозом, инфицированных *P. aeruginosa*, достоверно уменьшает бронхиальную обструкцию, снижает степень колонизации при хроническом инфицировании и обеспечивает эрадикацию на ранних этапах инфицирования дыхательных путей синегнойной палочкой. К положительным клиническим

результатам лечения следует также отнести улучшение нутритивного статуса пациентов и сокращение потребности в других антисинегнойных препаратах, сокращение потери трудоспособности и времени госпитализации. Анализ стоимости, проведенный в Великобритании, показал, что сокращение затрат на госпитализацию и проведение курсов терапии системными антибиотиками, достигнутое при применении ингаляционного тобрамицина, частично компенсирует стоимость этой терапии.

Оба препарата хорошо переносятся пациентами. Длительность ингаляции является главной причиной нарушения пациентами режима терапии. Сокращение времени ингаляции за счет использования препарата меньшего объема (Брамитоб) или применение небулайзеров нового поколения, может способствовать более добросовестному выполнению назначенного лечения.

Литература

1. *Döring G., Conway S.P., Heijerman H.G.M. et al.* Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 749–767.
2. *Толстова В.Д., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И.* Массовый скрининг на муковисцидоз в России. *Фарматека* 2008; 1: 38–43.
3. *Zielenski J., Rozmahel R., Bozon D. et al.* Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics* 1991; 10: 214–228.
4. *Milla C.E.* Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin. Chest Med.* 2007; 28: 319–330.
5. Cystic Foundation Patient Registry. 2005 annual data report. Maryland; 2006.
6. Cystic Foundation Patient Registry. 1996 annual data report. Maryland; 2006.
7. *Gibson R.L., Emerson J., McNamara S. et al.* Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 841–849.
8. *Cooney G.F., Lum B.L., Tomaselli M., Fiel S.B.* Absolute bioavailability and absorption characteristics of aerosolized tobramycin in adults with cystic fibrosis. *J. Clin. Pharmacol.* 1994; 34: 255–259.
9. *Geller D.E., Pitlick W.H., Nardella P.A. et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest* 2002; 122: 219–226.
10. *Knowles M.R., Robinson J.M., Wood R.E. et al.* Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease control subjects. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 2588–2595.
11. *Ramsey B.W., Dorkin H.L., Eisenberg J.D. et al.* Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1740–1746.
12. *Lenoir G., Antypkin Y.G., Miano A. et al.* Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr. Drugs* 2007; 9: 11–20.
13. *Hodson M.E., Gallagher C.G., Govan J.R.W.* A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 658–664.
14. *Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al.* Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23–30.



БРАМИТОБ

тобрамицин

ТОБРАМИЦИН раствор для ингаляций –
золотой стандарт для поддерживающей
терапии больных муковисцидозом
с хронической инфекцией *P. AERUGINOSA*

- Более высокая концентрация тобрамицина в БРАМИТОБе позволяет достичь более высокого содержания действующего вещества в мокроте¹
- БРАМИТОБ сокращает время ингаляции на 30% по сравнению с другими ингаляционными формами тобрамицина¹
- БРАМИТОБ минимизирует риск развития нежелательных эффектов, включая бронхоспазм^{1,2}
- БРАМИТОБ увеличивает приверженность пациентов ингаляционной терапии тобрамицином²



**БРАМИТОБ –
НА ПЕРЕДНЕМ КРАЕ
ЗАЩИТЫ ЛЁГКИХ
У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ**

на правах рекламы

ЛСР-003882/08

ООО Къези Фармасьютикалс
Москва, ул. Бутырский вал, 68/70, строение 1, офис 26 А
Тел./факс: +7(495) 967 12 12, e-mail: info@chiesirussia.com

Chiesi
ЛЮДИ, ИДЕИ, ИННОВАЦИИ

¹ Poli G. et al. Clinical pharmacology study of Bramitob, a tobramycin solution for nebulization, in comparison with Tobl. *Pediatr. Drugs* 2007; 9 Suppl. 1: 3-9.
² Chuchalin A. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pediatr. Drugs* 2007; 9: 21-31.

15. Chuchalin A., Gyurkovics K., Bartnicka M.T. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob®) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pediatr. Drugs* 2007; 9: 21–31.
16. Kerem E., Reisman J., Corey M. et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1187–1191.
17. Ramsey B.W., Boat T.F. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis: summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *J. Pediatr.* 1994; 124: 177–192.
18. Moss R.B. Administration of aerosolized antibiotics in cystic fibrosis patients. *Chest* 2001; 120: 107S–113S.
19. Marostica P.J., Weist A.D., Eigen H. et al. Spirometry in 3- to 6-year-old children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 67–71.
20. Moss R.B. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121: 55–63.
21. Anderson G.G., Moreau-Marquis S., Stanton B.A., O'Toole G.A. In vitro analysis of tobramycin-treated *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on cystic fibrosis-derived airway epithelial cells. *Infect. and Immun.* 2008; 76: 1423–1433.
22. Burns J.L., Van Dalfsen J.M., Shawar R.M. et al. Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. *J. Infect. Dis.* 1999; 179: 1190–1196.
23. Murphy T.D., Anbar R.D., Lester L.A. et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 38: 314–320.
24. Iles R., Legh-Smith J., Drummond M. et al. Economic evaluation of Tobramycin nebuliser solution in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2: 120–128.
25. Weiner J.R., Toy E.L., Sacco P., Duh M.S. Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2008; 9: 751–766.
26. Quittner A.L., Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 33: 269–276.
27. Hill D.M., Fukushima L.K., Hsu E., Woo M.S. Obstacles to use of high-dose aerosolized tobramycin in eligible cystic fibrosis patients. In: American Thoracic Society Conference, 2005.
28. LeLorier J., Perreault S., Birnbaum H. et al. Savings in direct medical costs from the use of tobramycin solution for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Clin. Ther.* 2000; 22: 140–151.
29. Courtney J.M., Bradley J., McCaughan J. et al. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 525–532.
30. Stern M., Wiedemann B., Wenzlaff P. The German CFQA Group from registry to quality management: The German CF Quality Assessment project 1995–2006. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 29–35.
31. Lamb H.M., Goa K.L. Management of patients with cystic fibrosis: defining the role of inhaled tobramycin. *Dis. Manage Hlth Outcomes* 1999; 6: 93–108.
32. Nikolaizik W.H., Trociewicz K., Ratjen F. Bronchial reactions to the inhalation of high-dose tobramycin in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 122–126.
33. Ramagopal M., Lands L.C. Inhaled tobramycin and bronchial hyperactivity in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29: 366–370.
34. AHFS drug information 2006. Tobramycin sulfate. http://www.ashp.org/ahfs/first_rel/Revised-tobramycin_oct2006.pdf [accessed 1 Nov 2007]
35. Modi A.C., Quittner A.L. Barriers to treatment adherence for children with cystic fibrosis and asthma: What gets in the way? *J. Pediatr. Psychol.* 2006; 31: 846–858.
36. Modi A.C., Lim C.S., Yu N. et al. A multi-method assessment of treatment adherence for children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2006 5: 177–185.
37. Kerem E. Early intervention in CF: When to start treatment and how to measure response? *Cyst. Fibros. Worldwide Newslett.* 2006; 8 (2): 10–14.
38. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Радионович А.М. и др. Клиническое значение специальной аэрозольной формы тобрамицина в лечении хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом. *Пульмонология* 2008; 3: 20–26.
39. Poli G., Acerbi D., Pennini R. et al. Clinical pharmacology study of Bramitob®, a tobramycin solution for nebulization, in comparison with Tobit®. *Pediatr. Drugs* 2007; 9: 3–9.
40. Schneiders A.M., Pechtold O., Sommerer K. et al. In vitro characterization of BRAMITOB® (inhaled tobramycin 300 mg / 4 ml) with next generation nebulisers. Congress of the Italian Cystic Fibrosis Society, 2007.
41. Hubert D., Leroy S., Dominique S., Kovarik J. Pharmacokinetic comparison of inhaled tobramycin (TOBI®) via PARI eFlow® rapid or PARI LC Plus™ nebulizers in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6 (Suppl. 1): S12 (abstract A050 and poster).

Информация об авторах

Амелина Елена Львовна – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза НИИ пульмонологии ФМБА России, тел. (495) 465-53-84; e-mail: eamelina@mail.ru

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 11.09.09

© Амелина Е.Л., Чучалин А.Г., 2009

УДК [616.98:579.341.1]-06:616.24-003.4+615.33.032.23

Памяти Риты Соломоновны Виницкой

To the memory of R.S.Vinitskaya



24 декабря 2008 г. ушла из жизни Рита Соломоновна Виницкая – доктор биологических наук, замечательный ученый, специалист в области клинической физиологии дыхания, необыкновенно умный, интеллигентный и скромный человек, высокообразованный и терпеливый педагог.

Всю свою жизнь Рита Соломоновна посвятила служению науке. Закончив после Великой Отечественной войны биологический факультет МГУ им. М.В.Ломоносова, она работала в Институте хирургии им. А.В.Вишневского, где изучала газообмен у больных после операций на легких, а также компенсаторные изменения дыхания и кровообращения при пороках сердца. В 60-х гг. XX в. Рита Соломоновна работала в лаборатории профессора *Л.Л.Шика*, где под его руководством проводились экспериментальные исследования искусственного кровообращения, в т. ч. при операциях по коррекции пороков сердца. Ее докторская диссертация была посвящена особенностям дыхания при врожденных пороках сердца. В 70-х гг. Рита Соломоновна занималась проблемами диффузионной способности легких, без анализа которой невозможно представить современную пульмонологию. В 1970 г. в журнале "Успехи физиологических наук" была опубликована статья Р.С.Виницкой и соавт. "Диффузионная способность легких", в которой описывались основные методики ее исследования у человека с использованием окиси

углерода. Особое внимание уделялось способу определения компонентов, составляющих диффузионную способность легких, а также ее нарушениям при различных патологических состояниях; обсуждалось влияние различных факторов на газотранспортную функцию легких: антропометрических показателей, физической нагрузки, неравномерности вентиляции и перфузии. Много сделала Р.С.Виницкая для широкого внедрения метода капнографии, позволяющего оценить равномерность распределения вентиляции и перфузии в легких.

С 1977 г. Рита Соломоновна была членом организационного комитета регулярных всероссийских школ-семинаров "Экспериментальная и клиническая физиология дыхания" и принимала активное участие в их работе. Она руководила круглыми столами, на которых обсуждались самые острые и насущные проблемы, возглавляла комиссии по оценке стендовых докладов молодых ученых.

Р.С.Виницкая долгие годы была бессменным руководителем регулярных семинаров по функциональной диагностике дыхания, организованных проф. *Л.Л.Шиком*. Эти мероприятия привлекали большой интерес как врачей и физиологов, так и инженеров, разрабатывающих медицинскую диагностическую аппаратуру. Р.С.Виницкая была членом Комиссии по новой медицинской технике при Минздраве России. Ее принципиальная позиция, глубокое знание вопросов физиологии дыхания позволили отстоять многие перспективные отечественные разработки, в частности приборы для газоанализа, капнометрии, пульсоксиметрии. Она стремилась к тому, чтобы эта аппаратура была максимально информативна и удобна для пользователя.

С начала 90-х гг. Рита Соломоновна работала в Российском государственном медицинском университете на кафедре внутренних болезней медико-биологического факультета под руководством проф. *О.В.Александрова*. В этот период в полной мере раскрылся педагогический талант Р.С.Виницкой. Ею впервые был организован лекционный курс по функциональной диагностике дыхания, создан уникальный спецкурс по этому предмету для студентов VI курса медико-биологического факультета. Ее лекции студентам, занятия с ординаторами и аспирантами сочетали высокий научный уровень и доступность изложения. По материалам лекций в соавторстве с *П.В.Стручковым* и *И.А.Люкевичем* была подготовлена монография "Введение в функциональную диагностику внешнего дыхания" (М.; 1996).

Многое было сделано лично Р.С.Виницкой для создания на кафедре лаборатории внешнего дыхания с уникальным набором диагностической аппаратуры,

позволяющей оценивать как вентиляцию, так и газообмен в легких, решать диагностические проблемы тонких механизмов патогенеза легочных заболеваний.

Рита Соломоновна удивительным образом сочетала в себе мягкость и доброжелательность по отношению к людям и непреклонную стойкость в отстаивании своих убеждений. Она не могла пройти мимо недобросовестности и в то же время всегда с огромным терпением и вниманием относилась ко всем, кто спрашивал ее совета или помощи в научной работе. Двери ее дома всегда были открыты для аспирантов, диссертантов и просто учеников и коллег, которые приходили к ней со своими проблемами и нуждами. Под ее руководством были написаны более 30 кандидатских и докторских диссертаций, а ко-

личество рецензий и консультаций трудно подсчитать. Ученики Риты Соломоновны всегда знали, что к ней можно обратиться не только с научными вопросами, но и за тем, что называется житейской мудростью, которой так не хватает в молодости. Она всегда находилась в состоянии научного поиска, была в курсе новаторских разработок в области физиологии дыхания и смежных дисциплин. Пока позволяли силы, Рита Соломоновна постоянно участвовала в работе конгрессов по болезням органов дыхания, школ по респираторной физиологии. Для всех, кто знал Риту Соломоновну, она была примером настоящего ученого и человека – стойкого и интеллигентного. Память о Рите Соломоновне Виницкой навсегда сохранится в сердцах ее благодарных учеников и коллег.