



Чучалин Александр Григорьевич
академик РАМН, директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, главный терапевт МЗ и СР РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, председатель правления Российского респираторного общества, вице-президент ERS, эксперт ВОЗ, лауреат Госпремии Правительства РФ

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Начало XXI в. войдет в историю как период новой пандемии гриппа, возникшей весной 2009 г. Следует вспомнить, что в прошедшем столетии человечество перенесло 3 пандемии этого заболевания – в 1918, 1957 и 1968 гг.

Первой из них стала т. н. "испанка", вызванная вирусом гриппа А подтипа H1N1. Вследствие этой крайне тяжелой, распространявшейся огромными темпами эпидемии погибли 20 млн человек (а по некоторым данным, около 40 млн человек). В 1957 г. разразилась пандемия "азиатского грипп", которая унесла около 4 млн жизней. Ее возбудителем стал новый подтип вируса А – H2N2. Третья волна – "гонконгский грипп" (1968 г.) – сформировалась при участии вируса А (H2N3). Между пандемиями заболеваемость гриппом носила сезонный характер.

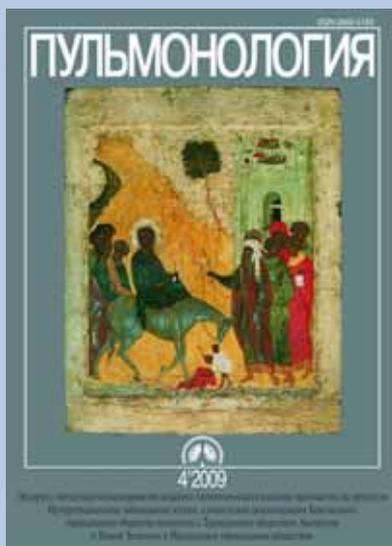
Пути появления новых штаммов по-прежнему остаются неизвестными. Предполагается, что все 3 указанных типа вируса гриппа в XX в. могли возникнуть в результате серии реассортаций (обмена генами между разными типами вируса) за несколько лет до обнаружения пандемии. Адаптация вируса к новым биологическим условиям – сложный комплексный процесс, в ходе которого новая биологическая структура рецепторов эпителиальных клеток хозяина требует развития особых приспособительных биологических механизмов. Так, во время пандемии 1918 г. вирус гриппа преодолел биологический барьер, и произошло смешение фрагментов генома вируса птицы, свиньи и человека. Так сформировался А (H1N1) – возбудитель "испанки".

Как правило, эпидемия гриппа развивается в 3 этапа. Первый из них может быть относительно мягким, довольно продолжительным и характеризуется большим количеством больных. На период поздней осени и начало зимы приходится 2-й этап: течение заболевания утяжеляется, резко возрастает уровень смертности, главным образом вследствие пневмонии. Самый короткий период эпидемии – 3-й, который развивается также зимой и наносит наиболее значительный урон.

Нынешняя пандемия вызвана подтипом H1N1 вируса гриппа, и Всемирная организация здравоохранения подняла ее уровень с 5-й фазы до 6-й. В сложившейся ситуации необходимы тщательно организованные мероприятия по организации диагностики, карантинной службы, индивидуальной профилактики. Надо сказать, что позиция России в лечении и профилактике гриппа очень сильна. В Институте вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова проф. *Б.Ф.Семеновым* была создана вакцина Иммуновак, которая влияет на врожденный иммунитет, тем самым ослабляя действие вируса на организм человека. Кроме того, отечественными учеными был разработан уникальный препарат Ингавирин, способный воздействовать на геном вируса и приводить к его нестабильности. Он обладает эффективными противовирусными свойствами. Россия сегодня, как никакая другая страна, имеет возможность противостоять эпидемии гриппа.

Главный редактор журнала "Пульмонология"

 А.Г.Чучалин



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

Вход Господень в Иерусалим Сер. XV в.

Двадцатый праздник Входа Господня в Иерусалим верующие отмечают в воскресенье перед началом страстной недели.

В Евангелиях об этом событии рассказывается так. Христос с учениками отправились в Иерусалим на празднование еврейской Пасхи. Население города, наслышанное о воскрешении Лазаря и других чудесах Спасителя, вышло встречать его, как царя или победителя, с пальмовыми листьями в руках за городские ворота. Люди приветствовали его радостными криками, стелили под ноги осла, на котором он ехал, свои одежды и пальмовые ветви. Они надеялись, что Христос принесет им освобождение от римского владычества. Один он знал, что путь, усеянный ныне пальмовыми ветвями, ведет к кресту и Голгофе. Ибо те же самые люди через несколько дней будут требовать его казни, разочаровавшись, не поняв, что Христос пришел, чтобы избавить их не от земного рабства, а от рабства греха.

В России ранней весной трудно найти цветущие растения, поэтому верующие приносят в церковь веточки вербы, и праздник Входа Господня в Иерусалим иначе называется Вербным воскресением.

Композиция иконы очень выразительна, она строится на ритмических повторах: линия скалы позади Христа и учеников повторяет силуэт их фигур, а фигуры встречающих вторят вертикалям городских ворот. Стремление пологих линий слева направо наталкивается на препятствующие вертикали. Таким образом, очень наглядно представлено движение Спасителя к людям и их непонимание, неприятие учения Христа.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Величковский Б.Т.

Об экспресс-методе прогнозирования возможного патологического влияния наночастиц на организм5

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 111

Оригинальные исследования

Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Каширская Н.Ю., Передерко Л.В., Капранов Н.И.

Снижение частоты гепато-билиарных осложнений у больных муковисцидозом в результате противовоспалительной терапии59

Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Букреева Е.Б., Селиванова П.А., Дзюман А.Н., Кремис И.С., Еремина Т.А.

Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких64

Козина О.В., Огородова Л.М., Геренг Е.А., Петрова И.В., Сазонов А.Э., Егоров В.А., Комякова Е.В.

Вклад токсических метаболитов оксида азота в формирование эозинофильного воспаления при бронхиальной астме69

Мещеряков В.В., Титова Е.Л.

Мониторинг обратимости бронхиальной обструкции в диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей74

Давыдова И.В., Яцык Г.В., Бершова Т.В., Басаргина М.А., Баканов М.И.

Матриксные металлопротеиназы как биомаркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей80

Безлепка А.В., Безлепка Е.А., Захарова Н.К., Ефимова В.Е.

Противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких85

Шойхет Я.Н., Мартыненко Т.И., Маркин А.В.

Диагностика синдрома обструктивного апноэ во сне и первый опыт длительной CPAP-терапии в домашних условиях92

Обзоры

Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г.

О роли цитокинов при бронхиальной астме96

Заметки из практики

Чернеховская Н.Е., Коржева И.Ю., Поваляев А.В., Андреев В.Г.

Доброкачественные эпителиальные опухоли гортани, трахеи и бронхов103

Хроники

Информационное письмо Российского респираторного общества

(по материалам Совета экспертов 14–15 февраля 2009 г., Германия, Берлин, Международный конгресс-центр)

Хроническая обструктивная болезнь легких — новые успехи в лечении107

Резолюция IV Европейского педиатрического конгресса по антибактериальной терапии синегнойной инфекции пациентов с муковисцидозом111

Отчет о видеоконференции "Хроническая обструктивная болезнь легких в современном мире: новые возможности ведения пациентов"112

Организационные вопросы здравоохранения

- Буске Дж., Бурней П.Дж., Зубербир Т., ван Ковенберг П., Акдис С.А., Бинслев-Йенсен С., Бонини С., Фоккенс В.Дж., Кауфманн Ф., Ковальски М.Л., Лодрап-Карлсен К., Муллол Дж., Низанковска-Могилника Е., Пападопулос Н., Тоскала Е., Викман М., Анто Дж., Овернье Н., Бачерт С., Буске П.Дж., Брунекриф Б., Каноника Дж.В., Карлсен К.Х., Гемаркай М., Ховарт П., Лензен Дж., Лотвалл Дж., Радон К., Ринг Дж., Салапатас М., Шунеман Х.Дж., Шеклик А., Тодо-Бом А., Валовирта Е., вон Мутиус Е., Зок Дж.П.*
Европейская сеть по глобальной аллергии и астме (GA²LEN) изучает "эпидемию" аллергии и астмы119

Юбилейные даты

- Тетенев Федор Федорович. К 70-летию со дня рождения127

Новости ERS

-128

Contents

Editorial

- Velichkovsky B.T.*
Express-method for predicting probable hazardous effects of nano-particles on a human5

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 1.11

Original studies

- Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Kashirskaya N.Yu., Perederko L.V., Kapranov N.I.*
Anti-inflammatory therapy reduces a rate of hepatobiliary disorders in cystic fibrosis patients59
- Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I., Ogorodova L.M., Bukreeva E.B., Selivanova P.A., Dzyuman A.N., Kremis I.S., Eremina T.A.*
Morphological markers of remodeling of bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease64
- Kozina O.V., Ogorodova L.M., Gereng E.A., Petrova I.V., Sazonov A.E., Egorov V.A., Komyakova E.V.*
A role of cytotoxic NO metabolites for eosinophilic inflammation in bronchial asthma69
- Meshcheryakov V.V., Titova E.L.*
Monitoring of bronchial reversibility in diagnosis and treatment of childhood bronchial asthma74
- Davydova I.V., Yatsyk G.V., Bershova T.V., Basargina M.A., Bakanov M.I.*
Matrix metalloproteinases as biomarkers of bronchopulmonary dysplasia in children80
- Bezlepko A.V., Bezlepko E.A., Zakharova N.K., Efimova V.E.*
Anti-inflammatory therapy in chronic obstructive lung disease85
- Shoykhet Ya.N., Martynenko T.I., Markin A.V.*
The diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and the first experience of long-term respiratory support at home92

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., Игнатьев 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)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

Представительство компании AstraZeneca UK Ltd. (Великобритания) в г. Москве
ЗАО "Астеллас Фарма" (Россия)

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".

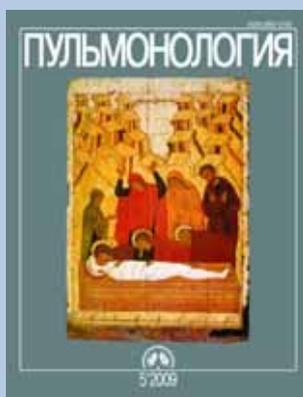
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

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 03.09.2009. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 1031
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диалозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2009

Reviews	
<i>Dugarova I.D., Anaev E.Kh., Chuchalin A.G.</i> To the role of cytokines in asthma	96
Practical notes	
<i>Chernekhovskaya N.E., Korzheva I.Yu., Povalyaev A.V., Andreev V.G.</i> Benign epithelial tumors of larynx, trachea and bronchi	103
Current events	
<i>Information letter of the Russian Respiratory Society (based on data of the Expert Council, February 14–15, 2009, Berlin, Germany, International Congress Center)</i>	
Chronic obstructive pulmonary disease: novel therapeutic achievements	107
Resolution of the 4 th European Paediatric Congress on antibacterial therapy of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in patients with cystic fibrosis	111
"Chronic obstructive lung disease today: novel opportunities of management": report on a video-conference to the honour of the International day of COPD	112
Healthcare organizational points	
<i>Bousquet J., Burney P.G., Zuberbier T., Van Cauwenberge P., Akdis C.A., Binslev-Jensen C., Bonini S., Fokkens W.J., Kauffmann F., Kowalski M.L., Lodrup-Carlsen K., Mullol J., Nizankowska-Mogilnicka E., Papadopoulos N., Toskala E., Wickman M., Anto J., Auvergne N., Bachert C., Bousquet P.J., Brunekreef B., Canonica G.W., Carlsen K.H., Gjomarkaj M., Howarth P., Lenzen G., Lotvall J., Radon K., Ring J., Salapatas M., Schünemann H.J., Szczeklik A., Todo-Bom A., Valovirta E., von Mutius E., Zock J.P.</i> GA ² LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma "epidemic"	
Anniversaries	
Fedor F. Tetenev. To the 70 th birthday	127
ERS news	
	128



Читайте в следующем номере:

Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы
Чучалин А.Г.

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



Б.Т.Величковский

Об экспресс-методе прогнозирования возможного патологического влияния наночастиц на организм

Российский государственный медицинский университет: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

B.T. Velichkovsky

Express-method for predicting probable hazardous effects of nano-particles on a human

Key words: nanoparticles, prediction, biological hazard.

Ключевые слова: наночастицы, прогнозирование, опасность биологического действия.

В связи с активным развитием производства и применения наноматериалов появилась новая актуальная задача — определение потенциального вреда наночастиц для здоровья человека. Подобный вред, по-видимому, возможен. В эксперименте на животных установлен высокий уровень задержки наночастиц в легких, а также их способность проникать через аэрогематический барьер в ткани организма. При введении в кровь они преодолевают гематоэнцефалический барьер и откладываются в мозгу. Показано, что в модельных клеточных опытах наночастицы особой формы, фуллерены, могут повредить молекулу ДНК — "расплести", разрезать.

К наноматериалам и наноструктурам относят разнообразные объекты, величина которых хотя бы в одной из 3 размерностей < 100 нм (1 нм — 10^{-6} м, или 10 ангстремов). Они могут быть 3-мерными (фуллерены, нанокристаллы), 2-мерными (нанотрубки), 1-мерными (нанопленки).

В зависимости от происхождения различают 2 вида наноструктур: природные и искусственные. К природным наноструктурам относятся вирусы малых размеров, молекулы ДНК. Искусственные наноструктуры создаются на основе современных наукоемких технологических процессов.

Крупномасштабное производство наночастиц основано на 3 механизмах их образования: конденсации из газовой фазы, осаждения из коллоидного раствора и дезинтеграции твердого вещества.

Кроме полезных нанопродуктов, в ряде производств возникают побочные техногенные наночастицы. Они содержатся в дыме металлургических и химических предприятий, в выхлопных газах бензиновых и дизельных двигателей, в аэрозолях конденсации, образующихся при газо- и электросварочных работах. Кстати, первичные размеры частиц табачного дыма обычных сигарет целиком находятся в пределах нановеличин.

Ведущими в характеристике наночастиц являются свойства поверхности. От них зависит их стабиль-

ность и реакционная способность, полупроводниковые, магнитные, оптические и механические свойства, а также особенности биологического действия. Трудные проблемы для медицины создают как уникальные свойства, так и значительное разнообразие наночастиц.

В настоящее время наиболее широко используются 3 группы наночастиц, причем чаще всего углеродные. Самая известная из них — фуллерен. Это молекула углерода, состоящая из 60 атомов и напоминающая футбольный мяч, сшитый из правильных многоугольников (рис. 1). Другая многочисленная разновидность — нанотрубки из правильных углеродных 6-угольников с соотношением длины к диаметру $> 3 : 1$. Оба описанных типа углеродных наноструктур отличает механическая прочность, превышающая прочность стали, химическая инертность, электропроводность, каркасное (полое) строение, с толщиной стенки в 1 молекулу.

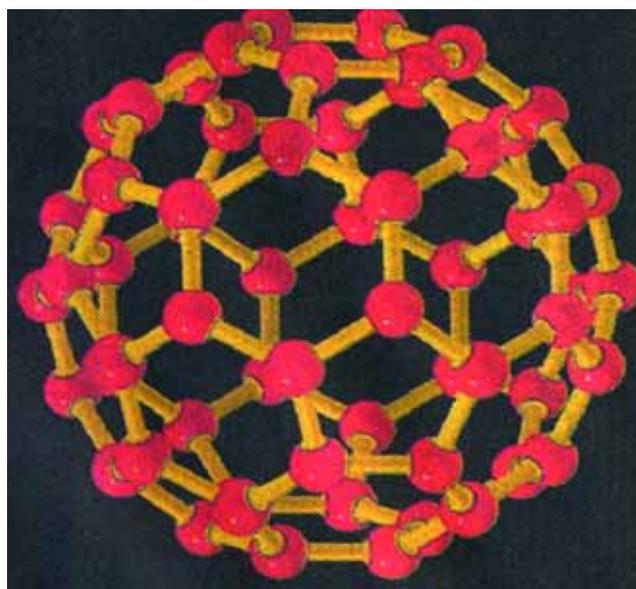


Рис. 1. Молекула фуллерона

Вторую группу, имеющую широкое коммерческое применение, составляют наночастицы оксидов металлов, преимущественно TiO_2 , ZnO , Al_2O_3 . Они обладают каталитическими, полупроводниковыми и другими уникальными свойствами и используются в микроэлектронике, энергетике, химической промышленности.

В 3-ю группу входят композиционные наноматериалы, не содержащие ни углерода, ни металлов. Типичным ее представителем является многотоннажный технический продукт — аэросил, аэрозоль конденсации диоксида кремния, получаемый при сжигания $SiCl_4$ либо кремний-органических мономеров в контролируемой среде. Наночастицы аэросила имеют удельную поверхность 175–380 м²/г, средний эквивалентный диаметр 0,01–0,02 мкм (10–20 ангстремов) и отличаются значительной монодисперсностью: их диаметр укладывается в диапазон 0,005–0,050 мкм (5–50 ангстремов). Аэросил используется как наполнитель в производстве особо прочных резиновых шин, как загуститель при получении машинного масла, а также в пищевой, фармацевтической и парфюмерно-косметической промышленности.

Чрезвычайно высокая поверхностная энергия наночастиц обуславливает их почти мгновенную коагуляцию в воздухе рабочей зоны и образование крупных оседающих хлопьев. Наглядно воздушную коагуляцию наночастиц демонстрирует процесс возникновения табачного дыма, благодаря которому он и становится виден.

Для наночастиц весовой метод определения их содержания в воздухе непригоден. Любые варианты счетного метода также недостаточно информативны. В настоящее время для характеристики экспозиции наночастиц в воздухе рабочей зоны наиболее приемлемой и доступной, по-видимому, можно признать 2-этапную комбинацию определения весовой концентрации респираторной фракции пыли с последующим определением суммарной поверхности отобранной пылевой навески методом адсорбции азота или другого инертного газа по уравнению Брунауэра–Эммета–Теллера. В результате рассчитываются величины удельной поверхности витающих наночастиц на конкретном рабочем месте. Именно по этому показателю — величине удельной поверхности витающей пыли — и следует нормировать предельно допустимую концентрацию наночастиц в воздухе.

В дальнейшем, вероятно, можно будет применять устройства прямого определения суммарной поверхности наночастиц, основанные на высокой адсорбционной способности их поверхности. Например, может быть использовано изменение стандартной концентрации светящегося газообразного эталонного вещества при прохождении через измерительную кювету прибора воздушного потока с наночастицами.

Президиум РАМН среди 5 наиболее актуальных направлений изучения нанотехнологий выделил:

- фундаментальные аспекты взаимодействия наночастиц с клеточными и субклеточными структурами организма;

- проблемы безопасности при разработке и использовании нанотехнологий и наноматериалов.

С 1 декабря 2007 г. введены в действие методические рекомендации "Оценка безопасности наноматериалов", утвержденные руководителем Роспотребнадзора, главным санитарным врачом РФ, акад. РАМН Г. Г. Онищенко. Этот документ призван обеспечить единый, научно обоснованный подход к оценке безопасности наноматериалов на этапах разработки, экспертизы и государственной регистрации подобной продукции. Для изучения взаимодействия наночастиц с биологическими макромолекулами и клеточными мембранами и для выяснения возможности проникновения через биологические барьеры рекомендованы следующие 13 методов:

- атомно-силовая микроскопия;
- сканирующая и просвечивающая электронная микроскопия;
- светооптическая флуоресцентная микроскопия;
- светооптическая конфокальная микроскопия;
- спектрометрия деполяризации флуоресценции;
- спектрометрия кругового дихроизма;
- спектрофлуориметрия;
- ЯМР-спектроскопия (ЯМР — ядерный магнитный резонанс);
- ЭПР-спектроскопия (ЭПР — электронный парамагнитный резонанс);
- масс-спектрометрия;
- метод радиоактивных индикаторов;
- аналитическое ультрацентрифугирование;
- жидкостная хроматография высокого разрешения.

В большинстве медицинских организаций профилактической направленности нет специального оборудования, отсутствуют специалисты, способные эксплуатировать перечисленные приборы. Поэтому пока необходимо опираться на накопленные ранее данные и те методы исследования, посредством которых эти сведения в свое время были получены. Такой информации в методических рекомендациях, к сожалению, нет. К тому же по своей структуре данный документ ориентирован в основном на оценку наноматериалов, попадающих в организм *per os*.

Для предварительной характеристики особенностей биологического влияния наночастиц на организм следует получить представление о том, каков механизм взаимодействия их поверхности с окружающей средой. Химия поверхности твердых тел вообще представляет собой одну из важнейших проблем естествознания и техники.

В ходе эволюции легкие приспособились к борьбе с возбудителями инфекции дыхательных путей и в меньшей степени оказались подготовленными к воздействию неорганических микрочастиц. При контакте возбудителя инфекции, иммунного комплекса или пылевой частицы с мембраной фагоцита уровень потребления кислорода повышается столь интенсивно, что это явление получило название "дыхательного взрыва". Например, при активации макрофагов частицами кварца потребление кислорода увеличивается в 4 раза, частицами угольной пыли или диоксида титана — в 1,5 раза. Практически

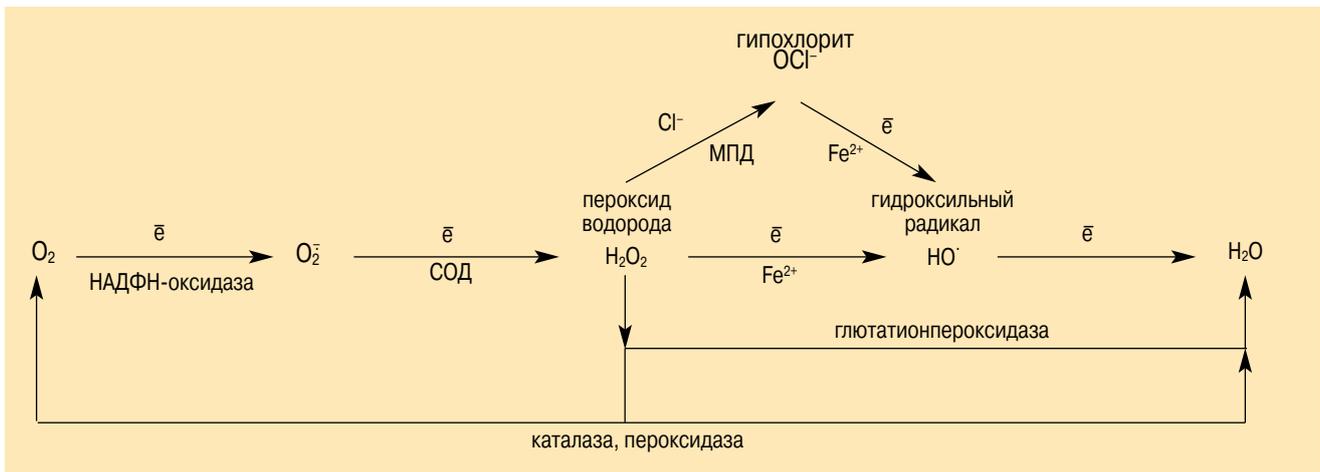


Рис. 2. Одноэлектронный путь восстановления O₂ в организме
Примечание: СОД – супероксиддисмутаза; МПД – миелопероксидаза.

весь дополнительно поглощенный кислород не используется ни для энергетических, ни для пластических нужд клетки.

Особая ферментная система фагоцитов, встроенная во внешнюю клеточную мембрану, – NADPH-оксидаза изменяет электронную структуру молекулы кислорода, превращая его в главное оружие бактерицидной защиты клетки – активные формы кислорода (АФК), а состояние длительного избыточного образования АФК называют окислительным стрессом (рис. 2).

В бактерицидной защите органов дыхания принимает участие и оксид азота (NO). Этот газ имеет свойства свободного радикала благодаря непарному электрону на внешней орбитали молекулы. Он синтезируется фагоцитами из аминокислоты аргинина посредством фермента NO-синтазы (рис. 3).

Таким образом, первичный ответ организма на действие нерастворимых частиц стереотипен и заключается в мобилизации неспецифических бактерицидных систем фагоцитов. Об интенсивности этого процесса можно судить по уровню люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) фагоцитов. Схема метода показана на рис. 4. Суспензия одних макрофагов дает лишь слабое спонтанное свечение, а взвесь корпускулярных частиц обычно не вызывает его совсем. При контакте же таких частиц с макрофагами развивается ХЛ, отражающая динамику образования свободных радикалов кислорода.

Основываясь на опыте изучения биологического действия различных субмикроскопических аэрозолей конденсации, можно выделить 5 групп наночастиц в зависимости от биологически значимого межмолекулярного взаимодействия их поверхности с мембраной фагоцита.

К 1-й группе относятся наночастицы симметричного внутреннего строения, для которых контакт по-

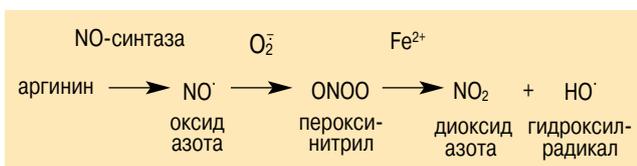


Рис. 3. Синтез и окислительные превращения NO в организме

верхности с окружающей средой обусловлен самым слабым универсальным неспецифическим межмолекулярным взаимодействием, вызываемым флуктуациями электронов в пограничном слое частицы. Это углеродные наночастицы с абсолютно однородной, чистой поверхностью. Электростатическое взаимодействие наночастиц с клеточной мембраной обуславливает физиологичный тип активации фагоцитов. Он характеризуется постепенным нарастанием, низким уровнем и медленным затуханием ХЛ-свечения клеток. Фагоцитоз подобных частиц обуславливает "гипертрофический" механизм гибели кониофага. Клетка, поглощающая большое количество таких частиц, длительное время остается жизнеспособной, подвижной и увеличивается в объеме. Происходит типичная "рабочая" гипертрофия кониофага на внутриклеточном уровне. Гипертрофированные кониофаги, естественно, должны потреблять повышенное количество кислорода. Однако с увеличением размеров клетки отношение площади ее поверхности к объему прогрессивно снижается, поскольку масса клетки возрастает пропорционально кубу, а поверхность – квадрату линейных размеров. Поэтому в расчете на единицу массы потребление кислорода уменьшается, нарушается режим работы митохондрий, и в конце концов клетка погибает. В медицине труда указанный сценарий наблюдается при воздействии

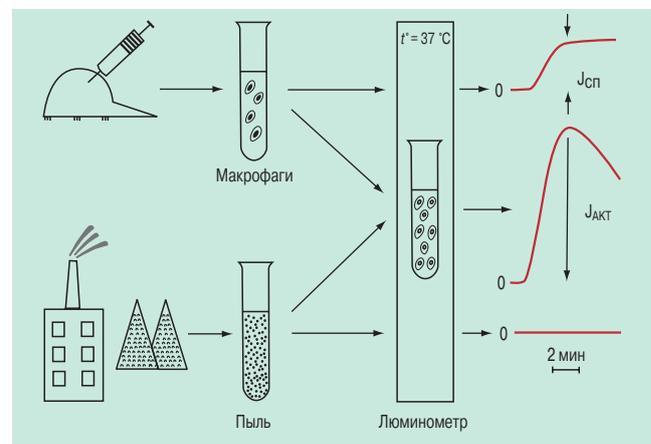


Рис. 4. Хемилюминесцентное определение способности наночастиц активировать макрофаги

низкоцитотоксичной пыли алмаза, кристаллического кремния, эльбора и др.

На примере углеродных наночастиц наиболее наглядно прослеживается биологическое значение наноразмерности. Материал, характеризующийся электростатическим типом взаимодействия поверхности с мембраной фагоцитов, обладает высокой совместимостью с тканями организма, не вызывает ни воспаления, ни отторжения. Поэтому из углеродистых наноматериалов производятся наиболее легкие, прочные и долговечные протезы суставов, костей, зубов. Пока они дороги, но со временем станут более доступными и, по-видимому, наиболее востребованными. Однако в связи с наноразмерами эти углеродистые материалы проникают и накапливаются не только в протоплазме клетки, но и в ее ядре, вызывая патологические изменения ДНК и, значит, становясь потенциальными канцерогенами.

Все современные технологии получения углеродных нанотрубок требуют применения металлических катализаторов, следы которых загрязняют их поверхность. В состав катализаторов чаще всего входят кобальт, никель, железо и их сочетания. Наночастицы, содержащие в пограничном слое катионы таких металлов-аллергенов, как никель и кобальт, входят во 2-ю группу биологически значимых взаимодействий. Ионы металлов-аллергенов способны покидать поверхность частиц и переходить в тканевую жидкость. Там они связываются с белковыми молекулами и в итоге могут вызвать аллергическую реакцию. Типичным примером подобного действия являются аэрозоли полиметаллических руд, вызывающие особую форму пневмокониоза с гиперреактивными проявлениями.

Наночастицы, содержащие в пограничном слое ионы железа или других переходных металлов, составляют 3-ю биологически значимую группу. У таких частиц на каталитических центрах поверхности происходит вторичная трансформация бактерицидных продуктов, образованных активированными фагоцитами. При этом возникает наиболее агрессивный из всех свободных радикалов — гидроксильный радикал ОН_о, который запускает цепную реакцию перекисного окисления липидов клеточных мембран и может вызвать окислительное повреждение молекул РНК и ДНК. Подобным механизмом биологического действия характеризуются волокнистые пылевые частицы асбеста, содержащие в пограничном слое катионы железа. Все разновидности асбестовых волокон в той или иной степени являются канцерогенами.

В 4-ю группу входят наночастицы с гидратированной поверхностью, обладающей способностью к специфическим электростатическим взаимодействиям, ориентированным в пространстве за счет образованию водородных связей (А-ОН...В). Классическим образцом такого вещества является кремнезем. Кварцевая пыль даже в вакууме в считанные минуты адсорбирует остаточные молекулы воды, образуя состоящую из силанольных групп (Si-OH) гидроксильную поверхность. Покрытая сила-

нольными группами, данная поверхность обуславливает не только химическую инертность и устойчивость кремнезема в обычных условиях земной атмосферы, но и его высокую фиброгенность и невысокую, но уже доказанную канцерогенность.

Последнюю, 5-ю, группу составляют наночастицы, поверхность которых способна к межмолекулярным взаимодействиям за счет электростатического связывания, вызванного неравномерным распределением электронной плотности на поверхности излома, создающим неориентированный в пространстве суммарный эффективный заряд частицы. Чем выше дзета-потенциал такой частицы, тем больше ее способность активировать фагоциты. Подобным действием обладает фиброгенная пыль, не содержащая свободного диоксида кремния.

Таким образом, потенциально опасны для организма все 5 групп наночастиц. Главная особенность заключается в том, что наноразмерность повышает цитотоксичность частиц. В основе подобной реакции лежит механизм активации фагоцитов, главным образом макрофагов и дендритных клеток. Для запуска этого процесса необходим одновременный многоточечный контакт частиц с поверхностью клетки. Это условие и обеспечивают наноразмеры частиц. Что касается аэрозолей, то здесь химический состав, по-видимому, не столь важен. Литейную лихорадку, как известно, вызывает дым не только оксида цинка, но и других металлов и даже полимерных частиц.

Все наночастицы должны рассматриваться как потенциальные канцерогены. Менее вероятно их фиброгенное влияние, т. к., прежде чем в ткани накопится необходимое "пылевое депо", проявится их повышенная цитотоксичность. На это указывают экспериментальные исследования с аэросилом. Интратрахеальное введение стандартной дозы (50 мг) этого наиболее высокодисперсного конденсата диоксида кремния вызвало быструю гибель всех подопытных крыс. Введение дозы, в 4 раза меньшей, приводило к развитию только клеточно-пылевых узелков, которые исчезали через 2 нед. по мере растворения и выведения из легких остатков наночастиц, оставляя после себя расширенные деформированные ацинусы с разрушенными альвеолярными стенками.

Более ожидаемым является развитие в органах дыхания патологического процесса, подобного эмфиземе. В основе подобных изменений лежит деструкция легочной ткани, обусловленная действием свободных радикалов, которые генерируются активированными фагоцитами. Такой процесс подобен профессиональному экзогенному фиброзирующему альвеолиту, впервые описанному *Н.К. Вознесенским* у плавильщиков бронзовых сплавов, подвергавшихся воздействию дыма оксида цинка на протяжении 10–15 лет. Он опасен развитием гипоксемии и легочно-сердечной недостаточности.

В настоящее время доказано, что саркоидоз, характеризующийся формированием макрофагальных гранул в лимфатических узлах, легких, сердце

и других тканях, может быть вызван зернистыми формами микобактерий туберкулеза. Они, как и другие L-формы микробов, по размерам относятся к наноматериалам. Но неизвестна ХЛ-характеристика свойств поверхности подобных форм микробов, поэтому нельзя сопоставить их со свойствами поверхности неорганических наночастиц и предположить вероятность провоцирования подобных изменений.

Несмотря на высокую биологическую активность наноматериалов, ни в коем случае не следует преувеличивать их потенциальную опасность. В связи с тем, что огромная удельная поверхность наночастиц обуславливает их практически мгновенную коагуляцию в воздухе рабочей зоны и достаточно быстрое оседание в виде хлопьев, возникновение опасных концентраций наноматериалов представляется маловероятным. Об этом свидетельствует, в частности, опыт отдела молекулярной биологии РГМУ (Москва), исследовавшего опасность развития профессиональной патологии у рабочих французской корпорации *Snecma Moteurs*. Рабочие, занятые в армировании сопел ракет и вентиляционных лопаток турбореактивных двигателей, жаловались на воспаление слизистой глаз и раздражение кожных покровов. В связи с высокой кратностью воздухообмена в производственных помещениях запыленность воздуха весовым методом практически не определялась. Дирекция заподозрила наличие в углеродистых нановолокнах каких-то неизвестных аллергенов. Исследования показали, что причиной стал высокий модуль упругости указанных волокон, превышающий прочность стали. Попадая на слизистую глаз, такая мельчайшая острая частица, не различимая даже для аппаратуры окулиста, механически ранит ее и вызывает травматическое воспаление. Снабжение рабочих соответ-

ствующей спецодеждой позволило ликвидировать объективные изменения.

Для предприятий, производящих и использующих наночастицы любого состава и происхождения, как и для производств, характеризующихся поступлением в воздух рабочей зоны высокодисперсных аэрозолей конденсации оксидов металлов, общеобменная вентиляция малоэффективна. Более рациональна местная вытяжная вентиляция в виде индивидуального бортового отсоса со скоростью всасывания 3,0–3,5 м/с и сдува, отклоняющего от лица рабочего поток образующихся аэрозолей и увлекающего их в сторону воздухоприемника.

Наиболее быстрым, информативным и относительно дешевым способом выявления характера биологического воздействия наночастиц является ХЛ-метод исследования. Хемилюминометры выпускаются отечественными приборостроительными фирмами и стоят несравненно меньше приборов, рекомендуемых Роспотребнадзором. Информация об отечественных хемилюминометрах имеется в Интернете. Все варианты ХЛ-исследования нерастворимых микрочастиц тщательно разработаны и опубликованы, в частности в методическом пособии "Методы определения влияния фиброгенной пыли на организм в эксперименте и клинике" (2003). Поэтому ХЛ-метод следует дополнительно внести в перечень, приведенный в методических рекомендациях Роспотребнадзора "Оценка безопасности наноматериалов".

Информация об авторе

Величковский Борис Тихонович – акад. РАМН, д. м. н., проф., главный научный сотрудник отдела молекулярной биологии РГМУ; тел.: (495) 434-82-19; e-mail: borisvel@proc.ru

Поступила 22.05.09
© Величковский Б.Т., 2009
УДК 612.014.46

Ксолар[®]

омализумаб

Антитела к IgE для достижения
контроля над бронхиальной астмой

Цель терапии бронхиальной астмы –
достижение контроля над заболеванием¹

Блокируя IgE,

Вы можете кардинально изменить
жизнь Ваших пациентов
с атопической бронхиальной астмой²

КСОЛАР / XOLAIR[®]

Лекарственная форма. Омализумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК). Показания. Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 12 лет и старше. Дозы и способ применения. В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 375 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Предостережения. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения Ксоларом не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гелиминтных инфекций, с синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы, непереносимостью фруктозы или дефицитом сахаразы-изомальтазы (содержание сахаразы в 150 мг препарата составляет 108 мг, в 75 мг – 54 мг), при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период лактации. Побочное действие. В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные реакции: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии Ксоларом в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергической гранулематозный ангит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения. Очень часто (у детей): гипертермия, головная боль. Часто: головная боль, реакции в месте введения препарата, отечность, эритема, зуд и головная боль. Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, мышечные спазмы, постуральная гипотензия, приливы, фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная чувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: гелиминтные инфекции, отек гортани. При применении Ксолара в клинической практике отмечались: алопеция, артралгия, миалгия и опухание суставов. Форма выпуска. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – водой для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой с растворителем и с инструкцией по применению в картонной пачке. Примечания для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.

Регистрационное удостоверение ЛСР - 000082 от 28.05.2007

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available at: www.ginaasthma.org, 2008.

2. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2006;60:300–316.

Полную информацию о препарате КСОЛАР можно получить в ООО «Новartis Фарма»:
115035, г. Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2; тел.: (7 495) 967 1270; факс: (7 495) 967 1268; www.novartis.ru

На правах рекламы

 NOVARTIS

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 1

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 1

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.

Обзор клинических рекомендаций по интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ)

С момента публикации первых клинических рекомендаций Британского торакального общества (BTS) по диффузным заболеваниям легких [1] прошло 10 лет, и многое в этой области изменилось. Ранее участники группы по составлению клинических рекомендаций обсуждали, может ли новый вариант документа представлять собой минимально измененную версию 1999 г. Однако было признано, что в последнее время произошло слишком много изменений в этой области. Так, было принято новое соглашение по терминологии идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП) [2], в т. ч. с выделением неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) в особый тип гистологических изменений, тесно коррелирующий с клиническими проявлениями [3]. Фиброзирующая НСИП имеет более благоприятный прогноз, чем идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) [4, 5], поэтому при подозрении на ИЛФ необходимо тщательно подтверждать диагноз. Это привело к радикальному изменению существовавшего "золотого стандарта" диагностики, который все больше становится мультидисциплинарным и в равной мере зависит как от клинициста, так и от патолога и рентгенолога [6]. НСИП как новая разновидность ИЗЛ связана с определенными проблемами. При более подробном изучении исходов ИИП, особенно ИЛФ и фиброзирующей НСИП, уточнялась прогностическая значимость снижения легочной функции, особенно в продольных функциональных исследованиях [7]. Крайне важно, что при создании единой терминологии стало возможным проводить многоцентровые исследования по лечению таких больных [8–10]. В частности, в отношении ИЛФ в последние 3 года было проведено больше исследо-

ваний по лечению, чем за всю предшествующую историю изучения этого заболевания, хотя до настоящего времени оптимальная терапия еще не разработана [11].

Методология создания клинических рекомендаций

В целом процесс разработки клинических рекомендаций BTS основан на анализе большого числа документов, опубликованных в последние годы (их можно найти на сайте <http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines.html>). Используемая при этом методика широко известна и потому не описывается здесь подробно. Однако некоторые специфические аспекты требуют пояснений.

1. Это первые клинические рекомендации BTS, написанные совместно с другими международными организациями, в том числе с Торакальным обществом Австралии и Новой Зеландии и Ирландским торакальным обществом. Ожидается, что благодаря расширению базы сотрудничества повысится качество и надежность рекомендаций и документ получит более широкое распространение. Обязательные положения рекомендаций, например обеспечение специальными ресурсами здравоохранения, написаны с учетом условий Великобритании, но могут в той же мере использоваться и в других странах мира.
2. На самой начальной стадии комитет ориентировал экспертов — торакальных врачей, рентгенологов, патологов — на задачи, актуальные для каждой группы, чтобы выявить диапазон мнений для определения идеального содержания новых рекомендаций. Особенно это касалось наиболее спорных

- аспектов ИЗЛ, в т. ч. номенклатуры, организации медицинской помощи и оптимального ведения при отсутствии подтвержденного диагноза.
- В данных рекомендациях полностью представлены диагностика и ведение часто встречающихся (но не редких) ИЗЛ. Такие заболевания, как гистиоцитоз Х (лангергансоклеточный гистиоцитоз), лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ), легочный васкулит и альвеолярный протеиноз, описаны в британском проекте по редким заболеваниям легких (http://www.brit-thoracic.org.uk/rare_lung_diseases.html).
 - Широкомасштабный поиск в крупных базах данных (*Medline, PubMed, EmBase, CINAHL*) выполняли, ориентируясь в основном на рецензируемые (*peer-reviewed*) статьи, написанные после публикации последних рекомендаций в 1999 г. По возможности поиск производился по ответу на специфический вопрос (например, "Каковы доказательства, что легочная реабилитация эффективна при ИЗЛ?").
 - Уровни доказательств и классы рекомендаций приведены в табл. 1. Классы рекомендаций А–D знакомы читателям. Однако в процессе разработки документа стало очевидным, что существует много сторон ведения больных с ИЗЛ, доказательная база которых весьма скудна. Это подчеркивается в соответствующих разделах и должно служить стимулом для дальнейших исследований. В отношении других тем, таких как ведение больных с обострением ИЗЛ в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) или лечение фиброзирующей НСИП, абсолютно ясно, что контролируемые клинические исследования проводиться не могут. По результатам обсуждения с участием всех тематических групп комитет принял рекомендации по
- проблемам, регулярно встречающимся в клинической практике и имеющим большое значение, но для которых доказательства незначительны или отсутствуют. Также в ходе создания рекомендаций обсуждалась польза клинических рекомендаций для повседневной практики [11]. Выбор лечения включает в себе компромисс между потенциальным эффектом и риском, и такое решение должно быть индивидуальным для каждого больного и должно обсуждаться с самим пациентом. Подобная модель воплощена в системе GRADE [12], в которой качество рекомендаций оценивается по их силе (слабые или сильные). Это позволяет разрабатывать сильные рекомендации даже при слабой доказательной базе и наоборот. По мнению комитета, это решение было необходимо для нескольких разделов по ведению больных с ИЗЛ, особенно пациентов с ИЛФ. Вот примеры несоответствий между силой рекомендаций и уровнем доказательств: интерферон- γ -1b (INF- γ -1b) не рекомендуется для лечения ИЛФ (до получения новых данных), хотя опубликованный метаанализ показал улучшение выживаемости при лечении этим препаратом.
- В рекомендациях существует несколько положений, по которым в настоящее время ведутся активные дискуссии внутри комитета, и единое мнение не достигнуто. В основном, это лечение ИЛФ специфическими препаратами. В таких случаях окончательные рекомендации создаются по результатам анонимного голосования членов Комитета.
- В заключении сведены спорные вопросы лечения ИЗЛ. Проблема состоит в том, что сегодня необходимы региональные центры для эффективного лечения ИЗЛ, – это сильная рекомендация, которую единодушно приняли все члены группы.

Таблица 1
Классификация рекомендаций [11]

Условное обозначение	Уровни рекомендаций
1++	Высококачественные метаанализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском ошибок
1+	Хорошо спланированные метаанализы, систематические обзоры РКИ либо РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ либо РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований "случай–контроль" или когортных исследований либо высококачественные исследования "случай–контроль" и когортные исследования с очень низким риском систематических ошибок или случайных результатов
2+	Хорошо спланированные исследования "случай–контроль" или когортные исследования с низким риском систематических ошибок и умеренной вероятностью случайных результатов
2–	Исследования "случай–контроль" или когортные исследования с высоким риском систематических ошибок и высокой вероятностью случайных результатов
3	Неаналитические исследования (например, описания случаев, серии случаев)
4	Мнения экспертов
Классы рекомендаций	
A	Как минимум 1 метаанализ, систематический обзор или РКИ уровня 1++, выполненное непосредственно в целевой популяции, либо систематический обзор РКИ или группа доказательств, состоящие в основном из исследований уровня 1+, выполненных непосредственно в целевой популяции и получивших сходные результаты
B	Группа доказательств, включающих исследования уровня 2++, выполненные непосредственно в целевой популяции и имеющие сходные результаты, либо доказательства, экстраполированные из исследований уровней 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающих исследования уровня 2+, выполненные непосредственно в целевой популяции и имеющие сходные результаты, либо доказательства, экстраполированные из исследований уровня 2++
D	Доказательства уровней 3 и 4 либо экстраполированные из исследований уровня 2+

Терминология ИЗЛ

Термин "интерстициальные заболевания легких" является синонимом диффузных паренхиматозных заболеваний легких, и, поскольку последний использовался в рекомендациях BTS 1999 г., было решено сохранить его и в данном документе во избежание разночтений с другими международными клиническими рекомендациями. Более серьезные проблемы возникли с терминами для подгрупп ИЗЛ. В Великобритании термин "Криптогенный фиброзирующий альвеолит" (КФА) традиционно использовался для описания клинической картины, характерной для ИЛФ, но также часто наблюдаемой у многих больных с другими формами ИИП и в некоторых случаях гиперчувствительного пневмонита (ГП). Использование термина КФА в рекомендациях BTS 1999 г. в качестве собирательного понятия отражало факт, что в то время различия между разными вариантами ИИП представлялись весьма расплывчато как преимущественно воспалительные (десквамативная интерстициальная пневмония – ДИП) или преимущественно фиброзные (обычная интерстициальная пневмония – ОИП) процессы и отсутствовало понимание их клинического значения.

Однако в первые 2 года после публикации первых клинических рекомендаций BTS Американское торакальное общество (ATS) и Европейское респираторное общество (ERS) предложили новую совместную классификацию [2]. Новая терминология ATS / ERS учитывает различия в исходах разных форм ИИП [2–4, 13–18]. Первоначальные различия в исходах фиброзных и воспалительных процессов (к последним в настоящее время относятся криптогенная организуемая пневмония (КОП), лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП), клеточная НСИП, респираторный бронхолит, сочетающийся с интерстициальным заболеванием легких (РБИЗЛ), и ДИП) были описаны ранее. Однако появилась новая важная подгруппа – НСИП с исходом в виде фиброза, которая составляет 20–35 % случаев, первоначально расцененных как ИЛФ или КФА. Долговременная выживаемость больных с фиброзирующей НСИП значительно лучше, чем при типичной ОИП. На ос-

новании этого была пересмотрена сущность ИЛФ: данный диагноз устанавливается при наличии характерной клинической картины в сочетании с типичными гистологическими (при хирургической биопсии) или компьютерно-томографическими (при компьютерной томографии высокого разрешения – КТВР) признаками ОИП. При отсутствии хирургической биопсии необходимо отсутствие лимфоцитов в бронхоальвеолярном смыве (БАС) или отсутствие признаков альтернативного заболевания при трансбронхиальной биопсии легкого (табл. 2) [19]. Эти критерии ATS / ERS являются международными стандартами, на их основании ставится диагноз ИЛФ при отсутствии хирургической биопсии легкого. Однако из практических соображений многим пожилым больным, пациентам с серьезными сопутствующими заболеваниями и больным, наблюдаемым вне специализированных центров, часто не выполняют трансбронхиальную биопсию легкого (ТББЛ) и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Таким образом, роль ТББЛ и БАЛ в настоящее время изучается.

Согласительный документ ATS / ERS однозначно утверждает, что КФА и ИЛФ являются синонимами [2]. В связи с этим комитет столкнулся с необходимостью выбора между терминологией ATS / ERS и использованием понятия КФА как собирательного (согласно первым рекомендациям BTS). При первоначальных консультациях, когда были опрошены > 35 врачей-специалистов торакальной медицины, большинство высказались в пользу принятия классификации ATS / ERS, а меньшинство (20–25 %) предпочли первоначальное определение КФА, принятое в Великобритании.

Врачи, высказавшиеся в пользу новой классификации, обращали внимание на то, что терминология, которая раньше была спорной, теперь носит международный характер, и специалисты по диффузным заболеваниям легких стали лучше понимать друг друга. Более того, принятое соглашение по определению ИЛФ, по мнению многих, инициировало крупные международные исследования по лечению этого заболевания. Однако наиболее частым аргументом в пользу новой классификации была прогностическая разница между ИЛФ (в новом определении)

Таблица 2

Критерии ATS / ERS для диагностики ИЛФ при отсутствии хирургической биопсии легкого ^{a, b}

Большие критерии	Малые критерии
Исключение других причин ИЗЛ, таких как токсическое действие некоторых лекарств, воздействие окружающей среды и заболевания соединительной ткани	Возраст > 50 лет
Нарушение легочной функции, включая признаки рестрикции (снижение ЖЕЛ, часто – увеличение ОФВ ₁ / ФЖЕЛ), ухудшение газообмена (повышение P(A-a) _{O₂} , снижение PaO ₂ в покое или при нагрузке, снижение T _{lCO})	2-сторонняя крепитация в нижних отделах (имеющая характер скрипа или хруста)
Билатеральные ретикулярные изменения в базальных отделах при минимальных изменениях по типу "матового стекла" при КТВР	Постепенное начало одышки при физической нагрузке, не имеющей других причин
Отсутствие признаков альтернативного заболевания при трансбронхиальной биопсии или БАС ^c	Длительность заболевания > 3 мес.

Примечание: БАЛ – бронхо-альвеолярный лаваж, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких, КТВР – компьютерная томография высокого разрешения, P(A-a)_{O₂} – разница между альвеолярным и артериальным давлением кислорода, PaO₂ – напряжение кислорода в артериальной крови, T_{lCO} – диффузия легких по монооксиду углерода, ЖЕЛ – жизненная емкость легких. ^a – модифицировано из рекомендаций ATS / ERS [2]. ^b – у иммунокомпетентных взрослых больных присутствие всех больших диагностических критериев или как минимум 3 малых повышает вероятность диагноза ИЛФ. ^c – необходимость трансбронхиальной биопсии легкого и БАЛ для диагностики ИЛФ в настоящее время обсуждается.

и другими формами фиброзирующих процессов в легких. Введение новой классификации оправдано, если она вносит в предшествующую терминологию прогностическое значение, и диагноз, по существу, подразумевает определенный прогноз. Различия между ИЛФ и фиброзирующей НСИП у больных с клинической картиной КФА — это разница в 5-летней выживаемости от 10–15 % до > 50 % соответственно.

Врачи, предлагавшие использовать собирательный термин КФА, в большинстве случаев руководствовались практическими соображениями. Для многих опытных специалистов клиническая сущность КФА была и остается основой их диагностического алгоритма — важным моментом, разграничивающим идиопатическую интерстициальную пневмонию и другие диффузные легочные процессы, особенно саркоидоз. Многие задавали вопрос, насколько клинически значима распространенность НСИП среди пожилых больных с клинической картиной КФА, хотя реальная частота фиброзирующей НСИП неизвестна. Более того, для изучения истинного спектра болезни эпидемиологические исследования требуют клинического определения КФА. Требования полностью соблюдать критерии ATS / ERS для диагностики ИЛФ, в т. ч. бронхоскопические, не применимы к пожилым пациентам, лицам с серьезными сопутствующими заболеваниями и многим другим, не обследованным в специализированных центрах. Вероятно, эта точка зрения в некоторой степени справедлива для эпидемиологических исследований в обозримом будущем. Хотя КТВР определено может использоваться для подтверждения диагноза у больных с разными вариантами ИЗЛ, внедрение этого метода все еще требует усилий, несмотря на широкую доступность КТВР в течение как минимум последних 15 лет.

Несмотря на обоснованность споров в Великобритании, в данных клинических рекомендациях принята классификация ATS / ERS, и, вероятно, наиболее весомым аргументом в пользу такого решения было то, что система ATS / ERS в настоящее время действует практически во всем мире. Однако термин КФА признан в мире как синоним ИЛФ, по классификации ATS / ERS, и дальнейшее использование этого понятия в его первоначальном значении считается некорректным из-за увеличения числа международных соглашений. Таким образом, применение термина КФА для описания 2 разных патофизиологических процессов более не приветствуется. Эта позиция полностью соблюдается в данных рекомендациях, за исключением раздела по эпидемиологии, в котором необходима более широкая терминология, и термин "клинический синдром КФА" употреблен исключительно в эпидемиологическом отношении.

Диагностические стандарты интерстициальных заболеваний легких

Последние изменения в классификации привели к пересмотру диагностического алгоритма в клинической

практике. В прошедшем столетии было распространено мнение, что "золотым стандартом" диагностики ИЗЛ является гистологическое исследование хирургических биоптатов легкого, а клинические признаки и результаты лучевых методов исследования, по мнению многих, далеко не заменяли гистологический диагноз.

Однако было признано, что постановка диагноза исключительно на основании гистологического исследования значительно затрудняет работу. У многих пациентов тяжесть самого заболевания или сопутствующих состояний препятствовала проведению хирургической биопсии, которая является весьма непривлекательной процедурой как для обследуемого, так и для врача. Более того, результат гистологического исследования, как и других диагностических тестов, существенно различается у разных исполнителей. По данным экспертной группы гистопатологов Великобритании [21], степень совпадения наиболее вероятного диагноза оказывается минимально приемлемой, с клинической точки зрения. Во многих случаях гистологические изменения носили "промежуточный" характер, т. е. были сходными с другими заболеваниями. Это означает, что расхождения во мнениях разных исследователей в той же мере актуальны и для опытных рентгенологов и специалистов по КТВР, особенно в наиболее трудных случаях, требующих проведения хирургической биопсии. Другой проблемой, затрудняющей гистологическую оценку биоптатов легочной ткани, является "погрешность образца" — вероятность того, что биоптат получен из участка легкого, не отражающего всей полноты патологического процесса. Эта проблема особенно важна при дифференцировании ОИП и НСИП и будет обсуждаться далее.

Ни одно исследование не может претендовать на "золотой стандарт", если оно: 1) не может выполняться в большой популяции больных; 2) имеет значительный разброс результатов между исследователями; 3) неинформативно в небольшой, но значительной части случаев. Однако существуют и дополнительные возражения против того, что хирургическая биопсия должна проводиться всем пациентам с ИИП. В основном тексте рекомендаций обсуждается, что примерно в 70 % случаев диагноз ИЛФ может основываться на типичных проявлениях при КТВР и клинической картине; в этом контексте хирургическая биопсия не даст дополнительных сведений [5, 6, 22–24]. Однако у остальной части больных с менее типичной КТ-картиной хирургическая биопсия неинформативна. При накоплении дальнейшего опыта становится ясно, что перечень классических клиничко-компьютерно-томографических вариантов, при которых хирургическая биопсия необязательна, будет расширяться. Например, все чаще признается, что диагноз РБИЗЛ у курильщика не вызывает сомнений, если основан на результатах КТВР, особенно при соответствующих данных исследования БАС [25].

Хирургическая биопсия может вводить в заблуждение, если рассматривается отдельно от клинической

ских данных и результатов лучевой диагностики. Известно, что при ГП у некоторой части больных типичные гистологические проявления отсутствуют, а имеются изменения по типу ОИП и НСИП [3, 26, 27]. ОИП может возникать при заболеваниях соединительной ткани (ЗСТ), но ее исход в отличие от ИЛФ не всегда неблагоприятен [28, 29]. Таким образом, все больше признается мнение, что диагноз диффузных заболеваний легких требует мультидисциплинарного подхода с учетом клинических, гистологических данных и результатов лучевой диагностики. Такая методика впервые была оценена в исследовании > 50 больных с подозрением на ИЛФ, в котором участвовали ведущие клиницисты, специалисты по лучевой диагностике, патологи [6]. Главные выводы относились к сопоставлению клинико-компьютерно-томографического диагноза, выставленного клиницистами и специалистами по данным лучевой диагностики, гистологического диагноза, вынесенного патологами, и окончательного диагноза, полученного после совместного обсуждения всей информации всеми исследователями. У больных без типичных клинических и КТ-проявлений ИЛФ первоначальный клинико-компьютерно-томографический диагноз был изменен у ~ 1/2, а гистологический диагноз – в 25 % случаев. Таким образом, несмотря на то, что гистологический диагноз является решающим, не было выработано единой диагностической схемы. Это исследование согласуется с широко распространенным опытом, когда клинические, КТ и гистологические данные анализируются совокупно, и окончательный диагноз часто устанавливается в результате отклонения одних версий, принятия других и нередкой необходимости согласования очевидных противоречий.

Мультидисциплинарный подход сегодня считается "золотым стандартом" в диагностике диффузных заболеваний легких. Это имеет важное значение для повседневной клинической практики. Первоначально в Великобритании и других системах здравоохранения, представленных в рекомендациях BTS, ведение пациентов с диффузными заболеваниями легких почти всегда осуществлялось на местном уровне с редкими направлениями в центры третичной медицинской помощи в трудных случаях. Внедрение мультидисциплинарного подхода требует расширения деятельности специализированных центров по диффузным заболеваниям легких и создания региональной экспертизы по оценке качества клинической, КТ и гистологической диагностики.

Проблема НСИП

Немалая доля диагностических проблем в последние несколько лет связана с НСИП, которая характеризуется в последней классификации ATS / ERS как самостоятельное заболевание. В этом и заключается проблема. Подтверждение диагноза НСИП требует хирургической биопсии, однако все больше распространяется мнение, основанное на мультидисциплинарной оценке и в некоторой степени на генетиче-

ских тестах [30, 31], что термин "НСИП" охватывает несколько отдельных клинико-компьютерно-томографических состояний, имеющих одинаковый гистологический паттерн. Тщательный анализ клинических и КТ-данных по НСИП выявил множество клинико-компьютерно-томографических вариантов, сопровождающихся данным гистологическим диагнозом [4, 5, 7, 13–16, 18, 30, 32–34].

Несмотря на большой соблазн сделать вывод, что НСИП – это не самостоятельное заболевание, а "мусорная корзина" для неклассифицируемых гистологических вариантов, сегодня существует достаточно сведений, оправдывающих идею нескольких клинико-компьютерно-томографических синдромов НСИП. Сюда относятся ИЛФ-подобный вариант НСИП и перекрестный вариант НСИП / ИЛФ, вариант НСИП с организуемой пневмонией (НСИП / ОП) и вариант НСИП с ГП (НСИП / ГП). Такая концепция принята экспертной группой ATS / ERS, которая пока не опубликовала окончательный документ, и по этой причине в данных рекомендациях отсутствует окончательная субклассификация идиопатической НСИП, включая определение НСИП. Тем не менее необходимо выработать общую схему ведения больных с НСИП в современных условиях. Подход к НСИП как к состоянию, наиболее схожему с ИЛФ, КОП или ГП, может способствовать разработке ее рационального лечения, но достичь этого можно только на мультидисциплинарной основе. Такой интегрированный подход поможет сформулировать реальные терапевтические цели и разработать лечебную стратегию, которая будет применяться индивидуально в каждом случае. Следовательно, догматический подход, сфокусированный на клинических рекомендациях и устанавливающий единую стратегию терапии НСИП, неизбежно будет негибким и не соответствующим потребностям многих пациентов. Рекомендации по ведению НСИП, основанные на разделении гистологическим паттернов НСИП на НСИП / ИЛФ, НСИП / ОП и НСИП / ГП, будут изложены далее.

Классификация тяжести заболевания и его прогрессирование

Рентгенограммы органов грудной клетки при ИЗЛ в лучшем случае дают грубую оценку распространенности изменений и отражают тяжесть заболевания. Однако значительные вариации функциональной нормы в легочных тестах (обычно от 80 до 120 %_{долж.} с учетом возраста, пола, расы и роста) сильно затрудняют оценку патологии на легкой стадии. Например, небольшое снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до 75 %_{долж.} может соответствовать уменьшению этого показателя на 5–45 % от величин, зарегистрированных до начала заболевания. Более того, результаты легочных функциональных тестов подвержены значительному влиянию сопутствующих процессов. Наиболее изученным примером этого является нередкое сочетание эмфиземы и фиброза, которое, по данным некоторых

исследователей, может встречаться у 40 % больных с ИЛФ и характеризуется обманчиво нормальными значениями легочных объемов при непропорциональном снижении диффузионной способности легких [35, 36]. При заболеваниях соединительной ткани часто сосуществуют самые разнообразные патологические процессы, включая интерстициальные, сосудистые, плевральные и мышечные поражения, но без морфологической оценки выраженности каждого из них клиницисту трудно понять механизмы снижения легочной функции.

Внедрение в клиническую практику КТВР предоставило клиницистам высокочувствительный метод определения тяжести диффузных заболеваний легких, который, однако, имеет свои недостатки. Формальная оценка распространенности патологических изменений в легких, используемая в клинических исследованиях, неудобна для повседневной практики. Клиническое значение слабовыраженных изменений при КТВР часто неопределенное, особенно у пациентов с ЗСТ и небольшим ухудшением легочной функции. В других случаях бывает трудно дифференцировать нормальную картину КТВР и легкие диффузные изменения по типу "матового стекла". Во всех этих ситуациях легочные функциональные тесты дополняют данные КТВР, помогая клиницистам разграничивать банальные заболевания, но с учетом, особенно при оценке диффузии газов, того, что КТВР может недооценивать часто встречаемую и клинически значимую легочную инфильтрацию. Тот же принцип лежит в основе интерпретации результатов повторных исследований легочной функции.

Прогностическая ценность динамики показателей при повторных функциональных исследованиях с коротким интервалом времени широко изучается при ИЛФ и фиброзирующей НСИП [7, 37–40]. Однако повторные функциональные исследования должны оцениваться вместе с исходными клиническими, КТ- и, если возможно, гистологическими данными для более точного отдаленного прогноза заболевания. Следовательно, анализ результатов КТВР и легочных функциональных тестов является важной частью мультидисциплинарной диагностики, и включение в него итогов длительного наблюдения за больным не менее информативно, чем первоначальная оценка.

Новые достижения в лечении диффузных заболеваний легких

По данным литературы, клинических исследований по лечению ИЗЛ, в частности ИЛФ, проведено мало. Однако исследования последних лет, хотя и не были неопровержимыми, показали возможные успехи в лечении ИЛФ с использованием INF- γ -1b [41], пирфенидона [8], бозентана (к моменту написания этого документа данные не опубликованы), варфарина [42] и, что более убедительно, N-ацетилцистеина (НАС) в комбинации с низкими дозами преднизолона и азатиоприна [9]. Эти и другие сведения будут обсуж-

даться ниже. Однако 3 аспекта заслуживают отдельных комментариев.

Во-первых, данные клинические рекомендации были написаны в период быстрых изменений, затруднявших вычленение оптимального лечения. Эту проблему хорошо иллюстрирует пример антиоксидантов, отношение к которым весьма различно — от скептицизма до оптимизма [43, 44], и в данных рекомендации представлен компромиссный взгляд на эти препараты.

Во-вторых, в настоящее время отсутствует специфическая терапия, которая может быть признана наилучшим видом лечения ИЛФ — самого распространенного хронического фиброзирующего легочного заболевания, имеющего наиболее неблагоприятный прогноз. Однако подтверждение существующих данных и появление новых, которые, возможно, будут получены в предстоящем крупном исследовании в США, могут затруднить проведение плацебо-контролируемых исследований.

Исходы ИЛФ аналогичны таковым при раке легкого, но само заболевание более распространено, чем многие злокачественные новообразования. И если лечение может реально повлиять на исход ИЛФ, это будет доводом в пользу терапии таких больных в специализированных клиниках, как это принято во всем мире при онкологических заболеваниях. Если будет разработано несколько методов эффективного лечения, оптимальное ведение больных может представлять собой комбинированную терапию, позволяющую достичь синергизма ее составляющих, что также потребует оценки специалистов.

Наконец, клиницистам часто приходится выбирать между ИЛФ, при котором патогенетическая роль воспаления весьма проблематична и все чаще предпочтение отдается эпителиально-фиброзной модели [45], и другими фиброзирующими заболеваниями легких, при которых воспаление, как предполагается, предшествует фиброзу и индуцирует его. Терапия высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС), с современных позиций, не показана при ИЛФ, но может играть важную роль при некоторых других заболеваниях, имеющих типичные клинические проявления "синдрома КФА". Таким образом, оптимальное использование традиционных видов лечения требует точного мультидисциплинарного диагноза.

Организация медицинской помощи при ИЗЛ

Значение мультидисциплинарной оценки экспертов-клиницистов, специалистов по лучевой диагностике и патологов является одной из главных тем этого документа. Мультидисциплинарная оценка позволяет более точно использовать информацию о классификации, диагностике, стадиях заболевания и его прогнозе. Традиционно большинство больных с ИЗЛ лечатся у специалистов по респираторной медицине в респираторных клиниках общего профиля. В этой модели каждый врач наблюдает относительно немного больных с ИЗЛ и очень медленно накапливает клинический опыт. Необходимость приобрете-

ния опыта в области клиники, гистопатологии и лучевой диагностики ИЗЛ требует создания специализированных клиник подобно клиникам для больных муковисцидозом или раком легкого. Модель мультидисциплинарного коллектива требует того, чтобы клиникой для больных с ИЗЛ руководил опытный торакальный врач, специализирующийся на данной патологии, при поддержке местного мультидисциплинарного консилиума, состоящего из опытного специалиста по лучевой диагностике и патолога. В большинстве случаев этот коллектив должен тесно сотрудничать с торакальным хирургом, местной системой паллиативной помощи, ревматологом и учреждениями первичного звена — по аналогии с моделью, созданной для рака легкого и муковисцидоза. Такое взаимодействие обеспечивает равный доступ к высококвалифицированной медицинской помощи и позволяет местным торакальным врачам участвовать в ежедневном ведении больных. Обязательным требованием является эффективная совместная деятельность местных и специализированных центров, включая передачу результатов имидж-исследований.

Предполагается, что некоторые региональные клиники будут трансформироваться в специализированные центры (третичные медицинские учреждения), координирующие региональные клиники и сотрудничающие с другими центрами с целью создания национальной сети ИЗЛ, способной проводить крупные исследования, крайне необходимые в этой области. К направлению больных с ИЗЛ на консультации, диагностические исследования и лечение можно подключить местные программы *Do Once and Share** — процесс, который активно развивается во многих районах Великобритании для множества заболеваний (www.connectingforhealth.nhs.uk/engagement/clinical/doas).

В настоящее время проводятся несколько исследований, оценивающих эффективность мультидисциплинарных региональных клинических моделей медицинской помощи при ИЗЛ [6, 46]. Сегодня существует настоятельная необходимость оценить значение такой модели для пациента, организатора здравоохранения и врачей, участвующих в научных исследованиях и обучении. Точное число региональных клиник по ИЗЛ, по-видимому, будет определяться местными потребностями. Однако растущее число таких клиник, уже созданных в Великобритании, является хорошим доказательством их необходимости.

Краткое содержание рекомендаций по ИЗЛ

Анамнез и клиническое обследование при ИЗЛ

- Подробный анамнез необходим для определения факторов риска как в прошлом, так и в настоящем (D).

Исследование легочной функции при ИЗЛ

- Всем больным с ИЗЛ при 1-м обращении должны быть проведены спирометрия в покое и исследование диффузионной способности легких — это необходимо для оценки тяжести заболевания (C)
- При ИЛФ и фиброзирующей НСИП показатель легочной диффузии по монооксиду углерода (T_{LCO}) при 1-м обращении более надежно определяет исход заболевания, чем другие показатели легочной функции в состоянии покоя. Уровень $T_{LCO} < 40\%$ при фиброзирующей ИИП соответствует поздней стадии заболевания (B).
- У больных с ИЛФ снижение ЖЕЛ $\geq 10\%$ или $T_{LCO} \geq 15\%$ от исходного уровня в первые 6–12 мес. означает риск более высокой летальности (B).
- Десатурация в 6-минутном тесте при первом обращении больного с ИЛФ является более сильным прогностическим показателем, чем легочная функция в покое (C). Однако в повседневной практике для уточнения роли нагрузочного тестирования при установлении стадии заболевания и дальнейшего наблюдения за больными как с ИЛФ, так и с другими ИЗЛ требуются дополнительные исследования.
- Результаты максимального нагрузочного тестирования дают немного дополнительной информации к исследованию легочной функции при оценке тяжести ИЗЛ, но их нормальный результат позволяет исключить диффузные заболевания легких (C).

Рентгенограмма легких и КТВР

- Результаты лучевого обследования больных с ИЗЛ должны регулярно обсуждаться совместно клиницистом респираторной медицины и врачом лучевой диагностики, специализирующимся в торакальной медицине (D).
- У больных, у которых диагноз остается неясным после клинического обследования и рентгенографии органов грудной клетки, следующим исследованием должна быть КТВР (C).
- КТВР эффективна в выявлении ИЗЛ у пациентов с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки (B).
- В определенных клинических ситуациях результаты КТВР позволяют достаточно точно определить необходимость проведения БАЛ или биопсии легкого для гистологического подтверждения диагноза (B).
- Специалист по лучевой диагностике, участвующий в проведении КТВР и интерпретации результатов, должен иметь опыт ее выполнения, обеспечивать качество исследования и выбирать соответствующую лучевую нагрузку. В каждом отделении должен работать хотя бы один специалист по лучевой диагностике, прошедший курс

* Программы *Do once and share* дифференцированной специализированной медицинской помощи разработаны для улучшения ее качества. В рамках программы созданы врачебные бригады, каждая из которых объединяет врачей разных специальностей, но с опытом работы в определенной области медицины (например, эпилепсия, рак легкого, сахарный диабет и т. д.) — *Примеч. пер.*

обучения рентгенологии и КТ при заболеваниях органов грудной клетки (D).

- Следует создать экспертный совет специалистов по лучевой диагностике с опытом КТВР (D).

Анализ крови и другие исследования при первом обращении

- Во всех случаях подозрения ИЗЛ первичное обследование должно включать анализ мочи тест-полоской, полный клинический анализ крови, определение сывороточных мочевины, электролитов и креатинина, показателей печеночной функции. Другие исследования определяются выбором врача (D).
- Сывороточный уровень ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) имеет ограниченное значение в диагностике и не дает дополнительной информации при мониторинге состояния больных с легочным саркоидозом (D).

БАЛ и ТББЛ

- При необходимости БАЛ или ТББЛ должны проводиться до начала терапии (D).
- БАЛ должен выполняться всем больным с подозрением на инфекцию, злокачественные заболевания и в некоторых случаях ИЗЛ. В этих ситуациях БАЛ носит диагностический характер (C).
- Диагностический БАЛ не требуется больным с клинической картиной и результатами КТВР, типичными для ИЛФ (C).
- У пациентов, у которых диагноз остается неясным после клинического обследования и КТВР, цитологическое исследование БАЛ может с высокой вероятностью подтвердить ГП или саркоидоз (C).
- В случаях, когда диагноз неясен и показано выполнение БАЛ, процедура должна проводиться в региональном центре, имеющем опыт проведения этой процедуры и интерпретации результатов (D).
- БАЛ должен выполняться всем больным, которым проведена ТББЛ [D].
- ТББЛ является процедурой выбора при первоначальном обследовании больных с подозрением на ИЗЛ, у которых маленькие фрагменты легочной ткани могут дать диагностическую информацию, особенно если в патологический процесс вовлечены бронхи. Участок для ТББЛ выбирается по результатам КТВР (D).
- При ТББЛ следует взять от 4 до 6 фрагментов легочной ткани (D).
- При подозрении на саркоидоз дополнительно к ТББЛ рекомендуется выполнить бронхобиопсию, т. к. при саркоидозе изменения часто выявляют в стенке бронха. Бронхобиопсия редко вызывает осложнения и повышает диагностическую информативность исследования (C).
- ТББЛ не рекомендуется как первоначальное исследование при подозрении на ИЛФ, она недо-

статочно информативна при редких заболеваниях легких (кроме альвеолярного протеиноза) (C).

Хирургическая биопсия при ИЗЛ

- В случае необходимости хирургической биопсии она должна выполняться до начала лечения (D).
- Точный морфологический диагноз ИЛФ или другой интерстициальной пневмонии может быть поставлен только по результатам хирургической биопсии легкого (C).
- Точный клинический диагноз ИЛФ может быть установлен при наличии типичной картины КТВР и клинических проявлений (C).
- Если хирургическая биопсия выполняется при подозрении на интерстициальную пневмонию, следует взять не менее 2 образцов легочной ткани как минимум из 2 участков, желательнее из разных долей легкого (C).
- Множественная мультилобарная биопсия легочной ткани технически легче выполняется при видеоассистированной торакокопии (ВАТС), чем при открытой биопсии легкого (D). ВАТС нередко сопровождается менее выраженным болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде, по сравнению с открытой биопсией легкого (B).
- Выбор точного участка для биопсии рекомендуется делать по результатам КТВР [D]. У больных с подозрением на ИИП следует выбирать участки с умеренными изменениями, а при подозрении на ОИП – участки сравнительно нормальной легочной ткани, расположенные рядом с участками "сотовой" дегенерации [D].

Организация медицинской помощи и общая стратегия ведения больных ИЗЛ

- Все пациенты с ИЗЛ должны иметь возможность лечиться при поддержке мультидисциплинарного коллектива врачей в региональном центре с опытом терапии ИЗЛ (C).
- При трудностях в диагностике и / или ведении пациент должен быть направлен в региональную клинику для больных ИЗЛ, но предпочтительна модель дифференцированной специализированной медицинской помощи (D).
- Больным с ИЗЛ, продолжающим курить, врач должен дать советы по отказу от курения с записью в истории болезни (амбулаторной карте). Курильщикам следует предоставлять помощь специалиста и никотинозаместительную терапию либо лечение бупропионом (B).
- Больные с ИЗЛ должны иметь возможность участвовать в местных легочных реабилитационных программах (C).

Ведение и лечение ИЗЛ

- Оптимальная поддерживающая терапия должна расцениваться как специфическая и важная ле-

чебная 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 специалиста 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 таких больных (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 данный режим подтвержден рекомендациями слабого уровня (C), и требуются дальнейшие исследования в этом направлении.
- Варианты вышеописанного лечения, такие как низкие дозы преднизолона (20 мг или меньше) либо исключение 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 с серьезными сопутствующими заболеваниями.

- Пациентов направляют в трансплантационный центр, если заболевание находится в тяжелой стадии ($T_{LCO} < 40\%_{\text{долж}}$) либо прогрессирует (снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ или прогрессирующее снижение ФЖЕЛ $\geq 15\%$ в течение 6 мес. наблюдения) (C).

КОП

- КОП обычно отвечает на терапию ГКС, но оптимальные дозы и продолжительность лечения не установлены. Первоначальная доза составляет 0,75–1 мг/кг, снижают ее через 6–12 мес. (C).

- Рецидивы КОП возникают часто, но они редко приводят к неблагоприятному исходу. У больных с рецидивом КОП следует тщательно взвешивать риск и пользу пролонгированной терапии ГКС (D).

РБИЗЛ и ДИП

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

ГП

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

ИЗЛ, связанные с ЗСТ

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

Саркоидоз

- В связи с высокой частотой спонтанных ремиссий при асимптоматической I стадии заболевания лечение не показано (B).

- В связи с высокой частотой ремиссий лечение не показано при асимптоматических стадиях II и III с легким нарушением легочной функции и стабильным течением заболевания (D).
- При прогрессировании заболевания, которое проявляется рентгенологически, по исследованию легочной функции, выраженными клиническими проявлениями или внелегочными поражениями, требующими лечения, 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 принимается 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 назначаться для устранения симптомов (кашля) у некоторых больных (D).
- Другие иммуносупрессоры или противовоспалительные препараты применяются при саркоидозе ограниченно, но могут назначаться пациентам, у которых ГКС не контролируют заболевание или вызывают непереносимые побочные эффекты. В настоящее время средством выбора в таких случаях является метотрексат (C).
- В терминальной стадии саркоидоза следует рассмотреть возможность трансплантации легких (D).

Легочная гипертензия (ЛГ)

ЛГ при ИЗЛ

- ЛГ следует подозревать у больных ИЗЛ, у которых имеется одышка или нарушение легочной функции (снижение T_{LCO} или десатурация при физической нагрузке), несоответствующие выраженности легочного поражения (D).
- Пациентам с ИЗЛ, хронической гипоксией (< 8 кПа) и легочным сердцем необходимо назначать длительную кислородотерапию (D).
- Больные с ИЗЛ и ЛГ, утяжеляющей симптоматику и не соответствующей распространенности и тяжести ИЗЛ (систолическое легочное артериальное давление > 50 мм рт. ст.) должны направляться в региональный специализированный центр для обследования и участия в высококачественных клинических исследованиях (D).

ЛГ, связанная с ЗСТ

- У больных с ССД следует ежегодно исследовать легочную функцию; при снижении T_{LCO} или $T_{LCO} < 50 \%_{\text{долж.}}$ должна быть выполнена трансторакальная эхокардиография (C).
- Больным с артериальной ЛГ, связанной с ЗСТ, должна назначаться длительная терапия варфарином (D).

ИЗЛ с острой дыхательной недостаточностью (ОДН)

- Ранняя точная и надежная диагностика зависит от широты дифференциально-диагностического спектра, включающего в себя раннее начало ИЗЛ, прогрессирование ИЗЛ, отек легких, злокачественные заболевания, лекарственно-индуцированные поражения легких, инфекции (D).
- Точный диагноз ИЗЛ у больного с пограничной дыхательной недостаточностью (ДН) часто требует проведения БАЛ для исключения инфекции. В этой ситуации лучше всего выполнять процедуру в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) до того, как больному потребуется вентиляция легких, либо при готовности немедленно ее начать (D).
- Решение о проведении 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 реально повлияет на ведение пациента (D).
- Лечение в ОИТ для больных с ИЛФ и ДН обычно малоэффективно из-за крайне высокой летальности (C).
- При быстром прогрессировании ИЗЛ с ДН терапией выбора являются внутривенные ГКС. Применяется и внутривенный циклофосфамид, который обычно назначается пациентам, не отвечающим на лечение парентеральными ГКС (D).
- В случаях подтвержденного или предполагаемого васкулита рекомендуется внутривенный циклофосфамид (C).

Эпидемиология

ИЛФ и КФА

Данные об эпидемиологии ИЛФ весьма ограничены, большинство исследований были проведены до появления новой классификации ATS / ERS, и их результаты необходимо пересматривать. По этой причине авторы данных рекомендаций оставили в этом разделе термин КФА и использовали его наряду с понятием "клинический синдром КФА", которое ранее применялось врачами и в эпидемиологических исследованиях.

Большинство исследований по КФА опиралось на клинические критерии (наличие крепитации в базальных отделах легких, билатеральные интерстициальные затемнения на рентгенограмме органов грудной клетки, отсутствие документированного контакта с асбестом и другими фиброгенами, отсутствие подтвержденного системного васкулита и других причин интерстициальных изменений в легких) [47]. В связи с этим возможно некоторое расхождение в классификации НСИП и КФА в старых эпидемиологических исследованиях в зависимости от относительной частоты НСИП и ИЛФ в общей

популяции. В одном раннем эпидемиологическом исследовании сообщалось, что медиана выживаемости больных с впервые диагностированным клиническим синдромом КФА составляет 3 года, что совпадает с современными данными об ИЛФ. Это дает определенную уверенность, что проблемы, связанные с разными классификациями, не очень велики. Новые эпидемиологические исследования, вероятно, будут учитывать данные КТВР, что еще больше устранил терминологические различия.

Данные о частоте клинического синдрома КФА поступают из разных источников, в т. ч. из популяционных регистров по заболеваниям, компьютерных баз данных врачей общей практики (особенно в Великобритании) и регистрации смертей. В регистре Нью-Мехико [48] частота КФА была самой большой среди всех ИЗЛ (9 на 100 000 человек в год), аналогичные результаты получены из европейских регистров [49, 50]. Данные базы данных врачей общей практики Великобритании [51] свидетельствуют, что частота КФА за 12 мес. составляет 15–18 случаев на 100 000 человек в год, а медиана выживаемости – примерно 3 года после установления диагноза [52, 53], что соответствует рассчитанной частоте – 5 на 100 000 человек в год. Это, в свою очередь, предполагает, что каждый год в Англии и Уэльсе появляется как минимум 2 000 новых случаев КФА, что совпадает с данными регистрации смертей [47, 54]. Согласно информации регистрации смертей, частота КФА в Великобритании и ряде других стран, включая Канаду, Австралию и Новую Зеландию, возрастает [47, 54].

В целом популяционные данные в Великобритании и США свидетельствуют, что медиана возраста при 1-м обращении пациента с клиническим синдромом КФА составляет 70 лет [47, 48, 55], а в возрасте < 50 лет болезнь встречается нечасто. Болеют чаще мужчины (соотношение мужчин и женщин – 1,5–2 : 1) [47, 50, 51, 54–56]. Клинический синдром КФА встречается во всем мире и в большинстве этнических групп [47, 49, 57, 58], но для проведения статистических сравнений между странами данных недостаточно. Медиана выживаемости составляет 3 года в Великобритании [52, 53] и 4 года в Нью-Мехико [59], при этом больные теряют в среднем 7 лет жизни по сравнению с общей популяцией [53]. У больных с клиническим синдромом КФА значительно повышен риск развития рака легкого [60, 61].

Саркоидоз

При исключении больных с I стадией саркоидоз является 2-м по распространенности ИЗЛ [48]. В Великобритании, по данным врачей общей практики, его частота составляет 3 случая на 100 000 человек в год [51] (с учетом средней продолжительности заболевания 2 года); такие же цифры получены из регистров Нью-Мехико [48] и Японии [62], но они ниже, чем рассчитанная частота в США [63]. Распространенность саркоидоза выше в странах Скандинавии и Афро-Карибского региона, она особенно

велика среди женщин [51, 63–66]. В целом максимальная распространенность приходится на возраст от 20 до 50 лет, 2-й пик – после 60 лет [64]. В большинстве случаев в процесс вовлекаются легкие, примерно у 50 % больных отсутствует поражение других органов. Самой частой внелегочной локализацией являются кожа, печень и глаза [64]. Прогноз заболевания в целом благоприятный, но некоторые пациенты умирают от прогрессирования патологии [67]. Данные из США свидетельствуют, что среди женщин и афро-карибского населения летальность выше [68].

ГП

Данные о частоте ГП ограничены, но, согласно регистрам заболеваний, он менее распространен, чем клинический синдром КФА или саркоидоз [48, 49, 69]. Было проведено несколько исследований в когортах высокого риска с воздействием специфических антигенов, например среди шведских фермеров, где частота ГП составила 20 на 100 000 человек в год [70]. В Великобритании самым частым вариантом ГП является "легкое птицеведа" [71]. ГП чаще встречается у мужчин и в среднем возрасте, хотя неизвестно, отражает ли этот факт предрасположенность или частоту контакта с соответствующим антигеном. Заболевание иногда носит прогрессирующий характер, развитие легочного фиброза ассоциируется с увеличением летальности [72].

ИЗЛ и ЗСТ

По данным специализированных центров, больные с ЗСТ составляют примерно 20 % от всех пациентов с ранними стадиями клинического синдрома КФА [61, 73]. Позже данные врачей общей практики показали, что ~10 % пациентов с диагнозом КФА имеют явные ЗСТ, среди которых чаще встречается ревматоидный артрит (80 %), склеродермия (14 %) и ПМ / ДМ (4 %) [53]. В исследовании больных с ревматоидным артритом интерстициальные изменения в легких присутствовали при КТВР у 19 % [74], а через 2 года наблюдения у 34 % ухудшилась легочная функция и 14 % умерли [75]. Выживаемость лучше у больных с фиброзирующим альвеолитом на фоне системной склеродермии (ССД), чем у больных с КФА без ЗСТ, даже после коррекции данных по возрасту, полу, длительности одышки, степени ухудшения легочной функции и распространенности патологических изменений при КТВР [76]. Наоборот, в исследовании пациентов с ревматоидным артритом и фиброзирующим альвеолитом, выполненным в общей популяции, летальность была такой же, как и при КФА без ЗСТ [53].

Анамнез и врачебный осмотр

Памятка для обследования больного с подозрением на ИЗЛ при первом визите в клинику представлены в приложении 1.

Анамнез

Врачу необходимо получить ответы на 3 основных вопроса:

1. Каково развитие заболевания во времени (хронология)?
2. Есть ли у пациента какие-либо респираторные факторы риска или этиологические факторы?
3. Какова тяжесть симптомов?

Развитие заболевания (хронология)

Течение заболевания делится на острое (> 3 нед.), эпизодическое и хроническое. Важно проанализировать все имеющиеся в наличии предыдущие рентгенограммы легких, поскольку ранее патология могла проявляться эпизодически и на субклинической стадии обнаруживаться на рентгенограмме еще до возникновения симптомов. Эпизодические, или "летучие", затемнения на рентгенограмме легких ограничивают дифференциальный диагноз ИЗЛ эозинофильной пневмонией, васкулитом / легочными гемorragиями, ГП или КОП.

Респираторные факторы риска

Курение

Немногие из ИЗЛ, а именно РБИЗЛ, ДИП и гистиоцитоз Лангерганса (ГЛ), возникают почти исключительно у курильщиков. Обычно курильщиками являются больные с синдромом Гудпасчера [77]. Курение — самостоятельный фактор риска развития ИЛФ с отношением шансов 1,6–2,9 [47, 56, 78]. Анамнез курения может направить диагностический поиск в сторону хронического бронхита и эмфиземы, но курильщики редко болеют ГП [79] или саркоидозом [80].

Профессия

Подробный профессиональный анамнез необходим для выяснения вероятных производственных воздействий, их продолжительности и использования средств защиты органов дыхания.

Домашние занятия / факторы окружающей среды / путешествия

Следует искать любые антигены, которые могут вызвать ГП. Путешествия и поездки связаны с вероятностью инфекций, в т. ч. туберкулеза и эозинофильных заболеваний легких, вызванных паразитарными инвазиями.

Семейный анамнез

Необходимо выяснить семейный анамнез респираторных заболеваний. Саркоидоз [81–83] и ИЛФ [84], хотя и редко, но могут иметь наследственный характер.

ВИЧ

Выявлять ВИЧ особенно важно при остром начале ИЗЛ, которое может быть проявлением оппортунистических инфекций, хотя последние могут возникать и у больных с подтвержденным ИЗЛ на фоне иммуносупрессивной терапии.

Ревматологические синдромы

ИЗЛ могут быть связаны с фоновыми ревматологическими заболеваниями. В частности, следует обратить внимание на синдром Рейно, утолщение кожи, дисфагию и кислотный рефлюкс, артралгию, сыпь, поражения глаз, "сухой" синдром (сухость глаз и рта), миалгию и слабость проксимальных мышц. Помимо этого, возможны общие симптомы: лихорадка, потливость, недомогание, снижение веса тела.

Анамнез предшествующих заболеваний

По предшествующим заболеваниям можно предположить конкретное ИЗЛ, например, гематурию (васкулит), астму и ринит (синдром Чарджа–Стросса) или злокачественные заболевания, по поводу которых назначалась лучевая или химиотерапия. Хотя радиационный пневмонит обычно развивается в течение нескольких недель или месяцев после лучевого лечения, легочный фиброз может прогрессировать и появляться спустя несколько месяцев или лет. Предшествующий пневмоторакс позволяет заподозрить кистозное поражение легких, связанное с ГЛ или ЛАМ.

Лекарственный анамнез

Важно получить подробную информацию обо всех препаратах, которые пациент принимал в прошлом, в т. ч. интермиттирующими курсами. Лекарственный анамнез включает в себя длительность приема, дозировки, поскольку некоторые лекарства обладают кумулятивными токсическими эффектами. Особое внимание следует обращать на безрецептурные и растительные лекарственные препараты. Многие классы лекарств обладают нежелательным воздействием на легкие [85, 86], о них можно узнать на сайте www.pneumotox.com.

Оценка тяжести заболевания

Оценка тяжести заболевания включает переносимость физических нагрузок как на ровной местности, так и возрастающих нагрузок (например, подъем по ступенькам или в гору). Важно отметить, что именно ограничивает переносимость физических нагрузок у больного: одышка или другие проявления заболевания, такие как боль в суставах, — последние могут маскировать респираторные симптомы, потому что из-за них пациент не получает достаточную нагрузку, при которой могла бы возникнуть одышка.

Выявление специфических симптомов помогает дифференцировать заболевание.

Кашель

Кашель, как правило, связан с поражением дыхательных путей, которое более вероятно возникает при заболеваниях с поражением бронхов, например саркоидозе, ГП и КОП. Сухой кашель также часто встречается при ИЛФ, хотя механизм его до конца не ясен. Продуктивный кашель возникает при избыточной секреции в трахеобронхиальном дереве —

например, при сочетании ИЗЛ с хроническим бронхитом или бронхоэктазами.

Хрипы

Хрипы также возникают при поражении дыхательных путей и могут быть проявлением синдрома Чарджа–Стросса или эозинофильной пневмонии, сопровождаемыми астмой, либо развиваются при саркоидозе за счет сужения крупных дыхательных путей при стенозе бронхов.

Кровохарканье

Кровохарканье может быть проявлением легочного геморрагического синдрома, такого как гранулематоз Вегенера или синдром Гудпасчера. Однако выраженные альвеолярные геморрагии могут не сопровождаться кровохарканьем. Кровохарканье при ИЛФ заставляет заподозрить вероятность развития осложнений, таких как рак легкого, пневмония или тромбоз легочной артерии.

Плевральный выпот

Плевральный выпот позволяет заподозрить ЗСТ, особенно ревматоидный артрит и системную красную волчанку, заболевания, связанные с воздействием асбеста, и лекарственно-индуцированные поражения легких.

Врачебный осмотр

Дифференцировать различные ИЗЛ можно с помощью всего лишь нескольких клинических признаков. Утолщение концевых фаланг пальцев по типу "барабанных палочек" позволяет заподозрить ИЛФ (49–66 % больных [87], причем чаще это заболевание встречается у мужчин [88, 89]), асбестоз (в 43 % случаев) [90], хронический ГП [91] или ревматоидный артрит с ИЗЛ. Несмотря на то, что ИЗЛ развивается у 40 % больных с ПМ / ДМ, "барабанные палочки" появляются редко [92].

Нежная крепитация по типу скрипа или хруста в базальных отделах легких типична для ИЛФ (> 90 % случаев) [73, 89]. Она часто выслушивается у больных с легочным фиброзом, осложнившим системные васкулиты и асбестоз [93, 94]. Однако подобные хрипы могут выслушиваться и при саркоидозе [93, 95] и ГП [93], хотя и гораздо реже. Высокотональные ("пищащие") хрипы на вдохе наблюдаются при бронхолите, нередко при подостром ГП [1, 96] и возможны при НСИП [14]. Сухие хрипы, характерные для астмы, могут означать наличие синдрома Чарджа–Стросса или эозинофильной пневмонии и также могут быть признаком бронхолита.

Наличие специфических системных признаков может сузить диагностический поиск. Лимфоаденопатия, гепато- и спленомегалия, увеит и кожные высыпания появляются при саркоидозе, но ЗСТ, злокачественные новообразования и ВИЧ-инфекция также могут иметь подобные симптомы.

Гипоксемия достоверно диагностируется при пульсоксиметрии, которая может проводиться в по-

вседневной клинической практике у больных с ИЗЛ. Также важно выявлять клинические признаки легочной гипертензии (ЛГ) и правожелудочковой недостаточности, которые могут косвенно свидетельствовать о гипоксемии при тяжелом легочном фиброзе, например при ИЛФ [87, 97], либо о сопутствующем поражении легочных сосудов, особенно при ССД или легочном васкулите.

Резюме

- Подробный анамнез необходим для определения факторов риска как в прошлом, так и в настоящем (D).

Исследование легочной функции при ИЗЛ

Наиболее частым нарушением вентиляционной функции легких у больных с легочным фиброзом являются рестриктивные нарушения. Это типичные изменения при ИЗЛ. Наличие обструкции дыхательных путей может отражать сопутствующие хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) или астму. Однако при саркоидозе в процесс могут вовлекаться бронхи, и часто выявляется бронхиальная обструкция [98, 99].

Некоторые состояния, например, ГЛ или ЛАМ, сопровождаются разнообразными смешанными нарушениями легочной функции с бронхиальной обструкцией и снижением T_{LCO} , но с сохранением легочных объемов [100–103]. Легочные объемы могут быть сохранены у курильщиков с ИЛФ за счет сопутствующей эмфиземы, когда ОФВ₁ / ФЖЕЛ остается в норме [35, 36, 104–106]. При ССД изолированное снижение T_{LCO} , особенно значительное, может свидетельствовать о поражении легочных сосудов. При подостром ГП могут выявляться рестрикция и снижение T_{LCO} и $МОС_{25-75}$, свидетельствующие о поражении мелких дыхательных путей.

Целью исследования легочной функции при всех ИЗЛ является количественная оценка тяжести заболевания, мониторинг его прогрессирования и в идеале выявление показателей, лучше всего прогнозирующих летальность. К сожалению, изучение этих важных аспектов рутинного ведения больных в основном касается только ИЛФ.

Исходная легочная функция как показатель тяжести ИЛФ

Недостаток большинства предшествующих исследований заключался в том, что в них участвовали гетерогенные группы больных, имевших, по разным критериям, ИЛФ или КФА. Последняя новая классификация ATS / ERS позволяет точнее определять прогноз заболевания, особенно при ИЛФ и НСИП.

В ранних исследованиях ИЛФ неблагоприятный исход четко ассоциировался с тяжелым нарушением легочной функции. В исследовании с участием 74 больных с подтвержденным ИЛФ *Schwartz et al.*

выявили рост летальности при снижении ФЖЕЛ и T_{LCO} (в %_{долж.}) [107]. Крайне желательно фиксировать пороговые значения показателей легочной функции, принципиально меняющие исход заболевания. *Gay et al.* в своем исследовании применили ROC-анализ для определения пороговых значений легочной функции, позволяющих разделить умерших и выживших больных в течение определенного периода наблюдения [108]. *Mogulkoc et al.* изучали легочную функцию у 110 пациентов с ИЛФ в возрасте 45–65 лет с точки зрения направления их на трансплантацию легких [109]. Показатели $T_{LCO} < 39$ %_{долж.} вместе с балльной оценкой КТВР имели 80%-ную чувствительность и специфичность для прогнозирования смерти в течение 2 лет.

Понятие "поздних стадий" заболевания в дальнейшем оценивалось *Latsi et al.* в исследовании 104 больных с ИЛФ (61 чел.) и фиброзирующей НСИП (43 чел.) [7]. Уровень $T_{LCO} < 35$ %_{долж.} был связан со средней выживаемостью в течение 24 мес. без различий в исходе ИЛФ и НСИП. Наоборот, долговременная выживаемость существенно различалась между этими заболеваниями у больных с меньшим ухудшением легочной функции при первом обращении. Однако несмотря на то, что снижение ФЖЕЛ связано с повышением уровня летальности, конкретное пороговое значение ФЖЕЛ, определяющее смертность, не получено. Таким образом, тяжесть ИЛФ устанавливается на основании T_{LCO} . Большая продолжительность жизни вероятнее у пациентов с «ограниченным» заболеванием ($T_{LCO} > 40$ %_{долж.}) и у лиц, у которых прогноз может быть определен по динамике легочной функции за короткий период [110].

В надежде на точное прогнозирование течения заболевания были разработаны комбинированные физиологические показатели. Недавно была модифицирована [112] 1-я клиничко-рентгено-физиологическая шкала *Watters et al.* [111], но как исходный, так и усовершенствованный варианты включают в себя результаты максимального нагрузочного тестирования и множество нефизиологических параметров, ограничивающих ее применение в повседневной практике. Комбинированный физиологический индекс [106], в котором учтено влияние сопутствующей эмфиземы на легочную функцию, требует только измерения T_{LCO} , ФЖЕЛ и $ОФВ_1$. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, имеют ли комбинированные показатели преимущества перед традиционной оценкой легочной функции в прогнозировании течения ИЛФ.

Динамическая оценка легочной функции для мониторинга течения ИЛФ

Хорошо известны различные варианты прогрессирования заболевания. В рекомендациях BTS 1999 г. по ИЗЛ рассматривались разные точки зрения на мониторинг легочной функции при ИЗЛ и необходимость проспективных исследований в этой области. С тех пор в литературу по этому вопросу сделан значительный вклад.

Изменения ФЖЕЛ при повторных измерениях позволяют наиболее стабильно прогнозировать летальность. Частично это связано с хорошей воспроизводимостью ФЖЕЛ, в результате чего изменения этого показателя всего на 10 % означают истинную динамику заболевания. Напротив, для T_{LCO} минимальные изменения составляют 15 %, т. к. это менее воспроизводимый показатель [113]. Таким образом, динамика ФЖЕЛ, по-видимому, является более чувствительной к изменению течения болезни, чем динамика T_{LCO} .

Прогностическая ценность повторных исследований легочной функции впервые оценивалась *Hanson et al.* в исследовании 58 больных, в котором значимым считали 10%-ное изменение ФЖЕЛ и 20%-ное — T_{LCO} [114]. Летальность пациентов со снижением ФЖЕЛ (24 % от общего числа) была значительно выше, чем среди остальных, и та же разница в исходах заболевания получена для снижения T_{LCO} (22 %).

Динамика легочной функции и летальность с учетом новой классификации ИИП оценивались в 5 работах [7, 37–40]. *Collard et al.* изучали динамику легочной функции в течение 6 и 12 мес. у 81 больного с ОИП [37]. Изменения общей емкости легких (ОЕЛ), ФЖЕЛ и T_{LCO} в течение 6 мес. прогнозировали летальность, при этом повторное измерение ФЖЕЛ имело самую высокую точность. *Flaherty et al.* наблюдали 119 больных (80 — с ОИП, 29 — с НСИП) [38]. Снижение ФЖЕЛ в течение 6 мес., выявленное у 32 % пациентов, было самостоятельным фактором риска летального исхода в мультивариантном анализе и по прогностической силе превосходило изменения T_{LCO} . Эти наблюдения были подтверждены результатами крупного клинического исследования *INF-γ-1b*, в котором 10%-ное снижение ФЖЕЛ было связано с повышением риска летального исхода в 2,4 раза [40].

Динамика T_{LCO} является альтернативным показателем прогрессирования заболевания. *Latsi et al.* [7] наблюдали более высокую летальность среди больных со снижением T_{LCO} в течение 6 и 12 мес., независимо от выражения показателей в абсолютных числах или баллах. Однако в связи с худшей воспроизводимостью T_{LCO} , по сравнению с ФЖЕЛ, повторные измерения этого показателя трудно стандартизовать, а это необходимо для количественного выражения степени ухудшения. В исследовании *Latsi et al.* [7] повторные измерения T_{LCO} обладали лишь небольшим прогностическим преимуществом перед повторными измерениями ФЖЕЛ, и анализ включал значительное число больных с поздними стадиями болезни. Исследование *Latsi et al.* [7] и другое исследование динамики легочной функции при ИИП *Jegal et al.* [39] проводились в смешанной популяции больных с ИЛФ и НСИП. В обеих работах было показано, что гистологический диагноз не зависел от изменений легочной функции в течение 12 мес.

Для больных с "ограниченным" заболеванием имеет значение повторная оценка состояния через

1 год, что может быть крайне важным с точки зрения "критического" снижения ФЖЕЛ (5–10 %) или T_{LCO} (10–15 %), отражающего либо погрешности измерения, либо истинное прогрессирование заболевания [7, 38]. Таким образом, данные о прогностической ценности динамики легочной функции в течение 6 мес. не устраняют необходимости регулярной повторной оценки прогноза.

Исследование легочной функции при саркоидозе

Изменения легочной функции наблюдаются примерно у 1/3 больных с I стадией саркоидоза и у 11–80 % пациентов с II, III и IV стадиями [115–117]. В 11–57 % случаев сообщается об обструктивных нарушениях, которые реже встречаются среди некурящих [98, 99, 118]. Ухудшение легочной функции весьма умеренно коррелирует с данными рентгенографии легких и КТВР [119–123]. Исходные показатели легочной функции в целом не прогнозируют долговременную заболеваемость [124, 125]. По результатам анализа регистра "*United Network for Organ Sharing*"*, прогноз летальности у 405 больных, из которых 27 % ожидали трансплантации легких [126], определялся повышением давления в легочной артерии, а не традиционными показателями легочной функции. В нескольких исследованиях сообщалось, что при анализе эффективности терапии ГКС показатель ЖЕЛ более чувствителен, чем другие [127–129], и обычно изменения ЖЕЛ носят однонаправленный характер с изменениями T_{LCO} [130].

Следует отметить недостатки этих исследований. Обычно число больных небольшое, часто наблюдается гетерогенность легочных функциональных нарушений (включая рестрикцию, преобладание бронхиальной обструкции и непропорциональное снижение диффузионной способности), и критерии функционального улучшения при саркоидозе не валидизованы. Сообщения о средних значениях легочной функции в популяции больных саркоидозом часто неприменимы к индивидуальным случаям. Таким образом, в повседневной практике целесообразно измерять ОФВ₁, ФЖЕЛ и T_{LCO} с особым вниманием к тем показателям, которые в процессе наблюдения снижаются в большей степени.

Нагрузочное тестирование при ИЗЛ

Максимальное нагрузочное тестирование для выявления ИЗЛ

Длительное время считалось, что максимальное нагрузочное тестирование более чувствительно выявляет ИЗЛ и повышение альвеолярно-артериальной разницы по кислороду, чем исследование легочной функции в состоянии покоя [131–133]. Однако формальная оценка диагностической значимости нагрузочного тестирования при ИЗЛ не проводилась. С внедрением КТВР в клиническую практику чувствительность максимального нагрузочного тести-

рования становится менее актуальной, хотя эти методы исследования не сравнивались. В клинической практике нагрузочное тестирование используется очень часто, и при нормальных результатах надежно исключаются клинически значимые ИЗЛ у больных с респираторными симптомами, нормальной легочной функцией и нормальной рентгенограммой легких [134]. Хотя такая роль нагрузочного тестирования представляется логичной при незначительных изменениях на КТВР, алгоритм постановки диагноза, включающий, наряду с КТВР, и нагрузочное тестирование, пока не валидизирован.

Максимальное нагрузочное тестирование для оценки тяжести и прогноза ИЗЛ

Роль нагрузочного тестирования в определении стадии заболевания окончательно не ясна из-за отсутствия "золотого стандарта" в оценке тяжести заболевания. В нескольких небольших исследованиях показатели физической толерантности сравнивали с выраженностью гистологических проявлений в биоптатах легочной ткани, но полученные результаты были противоречивыми и неубедительными – вероятно, из-за малого размера биоптатов, недостаточного для оценки тяжести заболевания в целом.

По данным литературы, наибольшее влияние на клиническую практику оказало исследование *Fulmer et al.* [135]. В этой работе результаты максимального нагрузочного тестирования больных с ИИП (изменение напряжения кислорода в артериальной крови (РаО₂) и альвеолярно-артериальной разницы по кислороду) лучше коррелировали с гистологической картиной, чем показатели легочной функции в состоянии покоя. Однако эти данные не были подтверждены другими гистологическими исследованиями, хотя и нередко служили оправданием для применения нагрузочных тестов в повседневной практике, и не анализировались повторно в современных исследованиях, анализировавших взаимосвязь КТВР и функциональных изменений. Оценка распространенности патологических изменений в легких по КТВР позволяет оценивать тяжесть в общих чертах на основании макроскопических морфологических признаков – преимущество, отсутствующее при исследовании биоптатов. У больных с ИИП [136] и легочным фиброзом при ССД [137] распространенность изменений на КТВР лучше всего коррелирует с T_{LCO} , в меньшей степени – с данными максимального нагрузочного тестирования и слабо – с легочным объемом. Более того, в других исследованиях уровень T_{LCO} с высокой вероятностью прогнозирует результат максимального нагрузочного тестирования [138, 139]. На основании этих данных представляется, что максимальное нагрузочное тестирование добавляет мало или совсем не добавляет информации к измерению диффузионной способности легких в повседневной оценке тяжести ИЗЛ.

Роль максимального нагрузочного тестирования в определении прогноза заболевания не установлена.

* Национальная база данных США по трансплантации органов. – *Примеч. пер.*

Максимальное нагрузочное тестирование составляет немаловажную часть физиологического компонента первоначальной и усовершенствованной клинико-рентгено-физиологической шкалы [111, 112, 139], однако данные, сравнивающие прогнозирование летальности при ИИП или легочном фиброзе при ЗСТ по максимальному нагрузочному тестированию и исследованиям в покое, весьма скудны. В одной работе клинико-рентгено-физиологическая шкала, в которой максимальное нагрузочное тестирование играло ведущую роль, имела меньшую прогностическую ценность, чем КТВР [108].

Недавно при ИЛФ стали использовать тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ), который сразу показал мощную прогностическую способность в 4 исследованиях по ИЛФ [140–143] и в смешанной когорте больных с ИЛФ и фиброзирующей НСИП [144]. Десатурация до 88 % в исходном 6-МШТ как во время [140], так и в конце его [144] гораздо точнее прогнозировала летальность, чем исследование легочной функции в покое. В недавно выполненном крупном исследовании у больных ИЛФ десатурация $\leq 88\%$ ассоциировалась с медианой выживаемости 3,21 года по сравнению с медианой выживаемости 6,63 года у пациентов без десатурации [140]. Даже внутри подгрупп больных, у которых сохранялась сатурация $> 88\%$, более выраженная кумулятивная десатурация ассоциировалась с увеличением летальности. Менее определено прогностическое значение исходного пройденного расстояния при ИЛФ; результаты таких работ противоречивы, видимо, из-за различий в протоколах исследований [140, 141, 145], хотя расстояние в 6-МШТ обладает хорошей воспроизводимостью [144]. Комбинация десатурации и пройденного расстояния может стать новым информативным маркером определения тяжести и прогноза заболевания [143]. Шаттл-тест также изучался при ИЛФ, но его связь с исходом заболевания не оценивалась [146].

Динамика нагрузочного тестирования при мониторинге прогрессирования ИЗЛ

Связь динамики нагрузочного тестирования и летальности оценивалась всего в 1 исследовании *Flaherty et al.*, которые показали, что значимость повторных 6-МШТ в течение 6 мес. зависит от степени десатурации при исходном тестировании [140]. У тех больных, у которых в исходном исследовании сохранялась сатурация $> 88\%$, повторные 6-МШТ были информативны, поскольку более выраженная десатурация в них ассоциировалась с увеличением летальности. Относительное снижение ФЖЕЛ $> 10\%$ также служило мощным индикатором повышенной смертности в этой подгруппе, но интересно, что уменьшение пройденного расстояния или снижение $T_{LCO} > 15\%$ имели меньшее значение для прогноза. У пациентов с десатурацией $\leq 88\%$ в исходном 6-МШТ повторные исследования не добавляли информации, и только снижение $T_{LCO} > 15\%$ при отсутствии изменений ФЖЕЛ имело прогностическую ценность в этой подгруппе. Значение этого единственного крупного ретроспективного исследования

состоит в том, что исходный 6-МШТ не только дает прогностическую информацию, но и позволяет выделить подгруппу больных, у которых повторные исследования легочной функции являются лучшим прогностическим фактором в течение 6 мес.

Резюме

- Всем пациентам с ИЗЛ при 1-м обращении должны быть проведены спирометрия в покое и исследование диффузионной способности легких, которые необходимы для оценки тяжести заболевания (С).
- При ИЛФ и фиброзирующей НСИП показатель T_{LCO} при 1-м обращении более надежно определяет исход заболевания, чем другие показатели легочной функции в состоянии покоя. Уровень $T_{LCO} < 40\%$ при фиброзирующей ИИП означает позднюю стадию патологии (В).
- У больных ИЛФ снижение ЖЕЛ $\geq 10\%$ или $T_{LCO} \geq 15\%$ от исходного уровня в первые 6–12 мес. указывает на риск более высокой летальности (В).
- Десатурация в 6-МШТ при 1-м обращении пациента с ИЛФ является более сильным прогностическим показателем, чем легочная функция в покое (С). Однако в повседневной практике для уточнения роли нагрузочного тестирования при установлении стадии заболевания и дальнейшего наблюдения за пациентами как с ИЛФ, так и с другими ИЗЛ требуются дополнительные исследования.
- Результаты максимального нагрузочного тестирования дают немного дополнительной информации к исследованию легочной функции при оценке тяжести ИЗЛ, но их нормальный результат позволяет исключить диффузные заболевания легких (С).

Рентгенограмма органов грудной клетки

Рентгенография органов грудной клетки выполняется практически всем больным с предполагаемым или явным ИЗЛ. В целом, чувствительность рентгенографии легких при ИЗЛ трудно оценить, но в одном раннем исследовании показано, что по крайней мере 10 % больных ИЗЛ, подтвержденным при биопсии, имели нормальную рентгенограмму легких [147]. Однако у большинства пациентов с клинически значимым ИЗЛ выявляются рентгенологические изменения. Следующая проблема заключается в ложноположительной интерпретации рентгенограмм [148]. Изменения, позволяющие заподозрить ИЗЛ, нередко встречаются у тучных людей (из-за наложения мягких тканей и / или гиповентиляции легких) и у некоторых пациентов с респираторными заболеваниями и рентгенологической картиной, похожей на интерстициальные изменения (например, нодулярный вариант диффузного панбронхиолита).

Рентгенологические варианты, их локализация и длительность существования, по данным предше-

ствующих рентгенограмм (если таковые имеются), при соответствующих клинических и лабораторных данных могут обеспечить достаточно точный диагноз. Типичными примерами являются саркоидоз с билатеральной лимфоаденопатией и узловой эритемой, легочная эозинофилия и пневмокониоз угольщиков. Однако сами по себе рентгенологические изменения при ИЗЛ обычно неспецифичны, и правильный диагноз на основании рентгенологической картины можно поставить только примерно у $1/2$ больных ИЗЛ [149, 150].

Несмотря на недостатки рентгенографии органов грудной клетки и малочисленные доказательства в поддержку ее применения, этот метод широко используется для мониторинга. Учитывая ее повсеместную доступность и улучшенную воспроизводимость цифровых рентгенограмм органов грудной клетки [151], рентгенография легких, по всей видимости, будет по-прежнему применяться наряду с исследованием легочной функции для выявления грубой динамики ИЗЛ. Рентгенография легких позволяет диагностировать осложнения ИЗЛ (например, пневмоторакс, обострение ИЗЛ, инфекции, рак легкого, сердечную недостаточность).

КТВР легких

Методика и лучевая нагрузка

КТВР создает изображения поперечных срезов легких с пространственным и контрастным разрешением, позволяющим визуализировать структуры легкого размером < 1 мм. Основными модификациями стандартной методики КТ являются использование тонких срезов ($< 1,5$ мм толщиной) и реконструкция изображения с алгоритмом высокого пространственного разрешения [152]. Стандартный протокол КТВР представляет собой 1–1,5-миллиметровые срезы с 10- или 20-миллиметровыми интервалами между ними; такой режим приводит к 10%-ному снижению эффективной радиационной дозы (при 10-миллиметровых интервалах) по сравнению с обычным непрерывным КТ-сканированием. Стандартный протокол КТВР с 1,5-миллиметровыми срезами и 20-миллиметровыми интервалами создает эффективную радиационную дозу в 0,35 мЗв, что эквивалентно ~7 рентгенограммам органов грудной клетки в передне-задней проекции. В связи с этим для минимизации лучевой нагрузки на пациента дополнительные КТВР-срезы (например, на глубоком выдохе) не должны применяться в рутинном режиме, а выполняться только при необходимости разрешить вопросы, оставшиеся после стандартного КТВР-обследования.

При появлении мультidetекторных компьютерных томографов стало возможным выполнять непрерывное КТВР-сканирование при 1-кратной задержке дыхания, но потенциально это значительно повышает лучевую нагрузку на пациента, поскольку для такого режима требуются несколько сотен срезов

по сравнению с 25–30 изображениями, получаемыми при стандартной КТВР. С диагностической точки зрения, пока отсутствуют доказательства того, что огромное число КТВР-срезов, получаемое в мультidetекторных сканерах последних поколений, дает существенные преимущества по сравнению со стандартной КТВР. Согласно имеющимся сообщениям, реконструкция коронарных сосудов улучшает картину распределения ИЗЛ по зонам [153, 154], но повышение ее эффективности пока не изучено. Потенциальная польза волюметрической КТВР (которая обеспечивает непрерывное изображение без анатомических границ и, следовательно, без проблем в визуализации любого участка) состоит в возможности точного сравнения исходного и последующих изображений. При использовании стандартного протокола КТВР существуют значительные сложности в интерпретации динамики выявленных изменений у больных с ИЗЛ из-за отсутствия или недостаточного количества точно совпадающих участков при сравнении исходного и последующих изображений. Волюметрическая КТВР разрешила эту проблему. Однако при современных 4–16-канальных мультidetекторных томографах получение таких изображений создает существенную лучевую нагрузку на пациента. Последнее поколение мультidetекторных томографов (64-рядные детекторы и более) позволяет получить непрерывное КТВР-изображение при приемлемой радиационной дозе, более сопоставимой с дозой при стандартном протоколе КТВР. При использовании 1 детектора или ограниченном числе срезов в мультidetекторном томографе следует стремиться к получению КТВР-изображений при минимально возможных радиационных дозах [155].

Чувствительность КТВР

Трудно оценить значение высокой чувствительности КТВР по сравнению с рентгенографией органов грудной клетки для диагностики ИЗЛ, частично из-за того, что различия между этими методами во многом зависят от самого заболевания. В исследованиях отдельных случаев частота ложно-отрицательных результатов рентгенографии органов грудной клетки, по сравнению с положительными результатами КТВР, существенно различается [156]. Тем не менее в обзоре, суммировавшем результаты нескольких таких исследований, установлено, что чувствительность КТВР при ИЗЛ составляет 94 % по сравнению с 80 % для рентгенографии органов грудной клетки [157].

КТВР играет важную роль в подтверждении или исключении диагноза ИЗЛ независимо от того, выявлены ли у пациента с клиническим подозрением на ИЗЛ изменения на рентгенограмме легких или нет, особенно учитывая низкую частоту ложно-положительных результатов при КТВР [158]. Хотя чувствительность КТВР при диагностике ИЗЛ высока, она не достигает 100 %. КТВР не всегда выявляет ранние стадии заболевания с гистологическим подтверждением — например, в некоторых случаях ГП [159] или

ИЛФ [160]. Напротив, все более частое использование КТВР привело к ситуации, когда ограниченные признаки ИЗЛ можно найти у больных с сомнительными клиническими проявлениями. Иногда такие изменения могут быть вариантом нормы [161]. Имеются сообщения, что примерно у $1/3$ курильщиков в паренхиме легких присутствуют локальные изменения по типу "матового стекла" и центрилобулярных узелков без явных клинических и функциональных проявлений [162, 163]. "Субклинические формы заболевания" наблюдались и у пациентов с ЗСТ. В некоторых случаях эти изменения могут быть несущественными, с точки зрения симптомов и легочной функции, и исчезать со временем, но их истинное значение пока не установлено из-за недостаточного объема информации.

У большинства пациентов с клинически значимыми диффузными легочными заболеваниями имеются изменения на КТВР, но нормальная КТВР-картина в любых случаях не исключает ИЗЛ.

Патогистологическая специфичность КТВР и различия между исследованиями

Во многих публикациях показано, что в диагностике ИЗЛ у конкретного больного КТВР является гораздо более точным методом, чем рентгенография органов грудной клетки. Первой работой, продемонстрировавшей, что КТВР более часто позволяет исследователю поставить правильный диагноз ИЗЛ, чем рентгенография, было исследование Ванкуверской группы в 1989 г. [149]. Точный диагноз выставлялся в 2 раза чаще при КТ, чем при рентгенографии (49 % по сравнению с 23 %), и в 93 % случаев правильный диагноз предлагался при КТ, по сравнению с 77 % – при рентгенографии. В последние 15 лет по мере накопления опыта и в меньшей степени – благодаря технологическим усовершенствованиям доля точных диагнозов, выставляемых при КТВР, возросла.

Как сообщили *Grenier et al.*, если суммировать современные клинические, рентгенологические и КТВР-данные, то правильный диагноз можно поставить 61–80 % больных ИЗЛ [164]. Однако, согласно нескольким исследованиям применения КТВР, при интерпретации данных необходимо учитывать несколько факторов, которые снижают их ценность в повседневной клинической работе. Так, исследуемая популяция в целом не отражала популяцию больных в обычной практике, где преобладают диффузные заболевания легких, связанные с курением, сердечная недостаточность, диссеминированные злокачественные заболевания и хронические инфекции. Более того, исследователи, участвовавшие в КТВР-диагностике, имели очень высокую квалификацию. Наконец, трудные или малопонятные ситуации (например, НСИП) в опубликованных наблюдениях были представлены мало.

Диагностическая точность КТВР во многом зависит от заболевания. Например, большое разнообразие КТ-типов НСИП [165] затрудняет их диагностику при КТВР. И наоборот, в нескольких исследованиях

показано, что если КТВР-картина типична для ОИП, диагноз поставлен правильно в > 90 % случаев [5, 6, 22, 23], поэтому при типичных клинических и КТ-признаках ИЛФ прямые показания к хирургической биопсии отсутствуют [24]. Некоторые другие ИЗЛ также имеют более или менее патогномоничные черты при КТВР (табл. 1), и если клинические и лабораторные данные совпадают с КТ-диагнозом, исследования БАЛ или биоптатов добавляют мало информации.

У многих больных после клинического и лучевого обследования диагноз остается неясным. При этом КТВР дает полезные сведения о локализации патологических изменений, что может служить ориентиром при последующем проведении БАЛ, ТББЛ или хирургической биопсии легкого.

Совпадение мнений между специалистами по лучевой диагностике заболеваний грудной клетки по гистопатологической диагностике ИЗЛ с помощью КТВР, как было показано, сравнимо с аналогичным соглашением, достигнутым патоморфологами [166]. Совпадение мнений по случаям из региональных клинических больниц было хорошим ($\kappa = 0,60$), по сравнению со случаями, отобранными в специализированном центре ($\kappa = 0,34$). Более низкий показатель отражает необычность клинических случаев, наблюдавшихся в специализированном центре. Весьма вероятно, что причиной расхождения мнений между специалистами примерно в $1/2$ случаев была НСИП [166]. (Показатель $\kappa = 1$ означает полное совпадение, а $\kappa = 0$ – полное расхождение мнений за исключением их случайного совпадения. В целом $\kappa > 7$ означает высокую степень согласия в клинических исследованиях, а $\kappa < 4$ – согласие, недостаточное для того, чтобы быть клинически значимым).

Помимо такой простой роли в выборе вероятного диагноза, КТВР иногда имеет решающее значение в случаях, когда не удается достичь единого мнения. Например, существует множество разнообразных ситуаций, имеющих гистопатологическую картину неспецифической пневмонии (см. раздел по НСИП), и дополнительная информация, полученная при КТВР (например, очаги консолидации или центрилобулярные узелки) в комбинации с клиническими данными с высокой вероятностью может повлиять на окончательный диагноз (мультидисциплинарный консенсус).

КТ-оценка обратимости заболевания

При ИИП активно изучается способность КТВР прогнозировать обратное развитие заболевания. В этом контексте синдром "матового стекла" при КТВР позволяет определить ответ на терапию и высокую выживаемость, по сравнению с больными, у которых преобладающим КТ-признаком являются ретикулярные изменения [167]. Несмотря на распространенное использование этого принципа, существует несколько важных предостережений. Дилатация дыхательных путей внутри зон "матового стекла" свидетельствует о формировании нежного фиброза,

и в этих случаях "матовое стекло" не будет обратимым явлением [168]. Напротив, ретикулярные изменения и связанные с ними нарушения архитектоники не всегда означают необратимый фиброз [169], при этом следует помнить, что КТ-признаки основного патологического процесса неспецифичны и поэтому неоднозначны. Способность различных КТ-признаков к обратному развитию при ИЗЛ (кроме ИИП) менее определена, хотя сотовая дегенерация при поздних стадиях фиброзирующего заболевания легких любой природы является достоверным признаком необратимого процесса [170]. В настоящее время отсутствуют доказательства в пользу рутинного использования КТВР для мониторинга состояния больных с ИЗЛ. Однако КТВР информативна у больных с внезапным и необъяснимым ухудшением клинического состояния.

Заключение

КТВР значительно превосходит рентгенографию легких в выявлении и постановке правильного диагноза ИЗЛ и выборе оптимального участка для взятия биопсии у больных, нуждающихся в морфологическом подтверждении диагноза.

Сочетание клинических, лабораторных и КТ-данных позволяет поставить диагноз у большинства больных с ИЗЛ.

Сочетание клинических симптомов и изменений при КТВР, типичных для ИЛФ, устраняет необходимость гистологической верификации диагноза.

Стандартный протокол КТВР оптимален для большинства пациентов с ИЗЛ. Показания к дополнительным методикам или волюметрической КТВР должны быть тщательно обоснованы, учитывая повышенную лучевую нагрузку.

Интерпретация результатов КТВР является задачей специалиста и требует понимания клинических и патоморфологических аспектов ИЗЛ.

Резюме

- Результаты лучевого обследования больных с ИЗЛ должны регулярно обсуждаться совместно клиницистом респираторной медицины и врачом лучевой диагностики, специализирующимся в торакальной медицине (D).
- У больных, у которых диагноз остается неясным после клинического обследования и рентгенографии органов грудной клетки, следующим исследованием должна быть КТВР (C).
- КТВР эффективна в выявлении ИЗЛ у пациентов с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки (B).
- В определенных клинических ситуациях по изменениям на КТВР можно достаточно точно определить необходимость проведения БАЛ или биопсии легкого для гистологического подтверждения диагноза (B).
- Специалист по лучевой диагностике, участвующий в проведении КТВР и интерпретации ее ре-

зультатов, должен иметь опыт ее выполнения, обеспечивать качество исследования и выбор соответствующей лучевой нагрузки. В каждом отделении должен работать хотя бы один специалист по лучевой диагностике, прошедший обучение по рентгенологии и КТ при заболеваниях органов грудной клетки (D).

- Следует создать экспертный совет специалистов по лучевой диагностике с опытом КТВР (D).

Анализ крови и другие исследования при первом обращении больного

Первоначальные анализы при подозрении на ИЗЛ включают исследование мочи тест-полоской, полный клинический анализ крови, определение сыровоточных уровней мочевины, электролитов и креатинина, показателей печеночной функции. Другие исследования, в т. ч. аутоантител, СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), кальция сыворотки, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) сыворотки, креатинкиназы, преципитирующих антител, кальция мочи, исследование сердца и туберкулиновый тест, выполняют для клинической оценки больного и дифференциальной диагностики. Все результаты должны интерпретироваться в контексте клинической ситуации и данных лучевой диагностики.

Исследование аутоантител при подозрении на интерстициальную пневмонию

Раньше считалось, что ~50 % больных с КФА имеют повышенный уровень аутоантител, но включение в эту популяцию других типов интерстициальной пневмонии помимо ОИП затрудняет интерпретацию данных. У пациента с подозрением на интерстициальную пневмонию следует исследовать ревматоидный фактор, антиядерные антитела (ANA) и экстрагируемые антигены (Ro, La, RNP, Scl-70, Jo-1, Sm). При повышенном титре ANA необходимо изучить волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину. Наличие ревматоидного фактора может быть связано с курением, и во многих, хотя не во всех, исследованиях показано, что курение и / или наличие ревматоидного фактора повышает риск развития ИЗЛ у пациентов с ревматоидным артритом [171–176]. При ССД титр ANA, даже будучи повышенным, не связан с наличием заболевания или его тяжестью. Однако профиль аутоантител тесно коррелирует с клиническим фенотипом ССД и может предшествовать развитию новых синдромов [177]. Антипоизомераза (Scl-70) связана с диффузным кожным вариантом ССД и с ИЗЛ, ассоциированными с ССД, а антицентромерные антитела (ACA) ассоциируются с ограниченной кожной формой ССД и с артериальной ЛГ на фоне ССД. Эти антитела обычно взаимоисключающие. Другие ЗСТ также сопровождаются появлением определенных аутоантител и вовлечением легких в патологический процесс. Антитела к гистидил-гРНК-синтетазе (Jo-1) присутствуют в 20–30 %

случаев воспалительной миопатии и в 50–100 % случаев ПМ / ДМ с диффузным поражением легких [178].

Первоначальные исследования при подозрении на саркоидоз

Необходимыми исследованиями в данной клинической ситуации являются обычная рентгенограмма органов грудной клетки или КТВР и биопсия, обнаруживающая неказеозную гранулему [179]. Остальные исследования назначаются при изменении диагностической концепции либо при высокой клинической вероятности саркоидоза, когда биопсия не является обязательной. В зависимости от местной ситуации наиболее вероятным альтернативным диагнозом может быть туберкулез, при этом необходимо проводить туберкулиновую пробу [180] и посевы любых биопсийных материалов на микобактерии. В активной фазе саркоидоза часто выявляется лимфопения периферической крови, которая, однако, не имеет диагностической ценности [181]. Сывороточный уровень АПФ является информативным исследованием, но имеет низкую чувствительность (60 %) и специфичность и поэтому не входит в диагностический алгоритм [182]. Он не коррелирует с рентгенологической стадией заболевания, хотя может ассоциироваться с распространенностью узлов и консолидации легочной ткани при КТВР [183, 184]. Однако, по общему мнению, сывороточный уровень АПФ не добавляет прогностической ценности к динамике легочной функции и лучевому обследованию при ведении больных саркоидозом [185]. Результаты этого анализа следует оценивать с учетом различных вариаций полиморфизма гена АПФ и соответствующих вариаций уровня АПФ в периферической крови [186, 187]. АПФ в спинномозговой жидкости также не используется для дифференциальной диагностики нейросаркоидоза с другими заболеваниями [188].

Всем больным саркоидозом необходимо исследовать печеночную функцию и уровень кальция в крови и моче, который часто меняется [189], и регистрировать ЭКГ. Наиболее часто при кардиосаркоидозе встречаются неспецифические смещения сегмента ST и блокады проводящей системы сердца [190]. При значительных внелегочных проявлениях саркоидоза (сердечных, печеночных, глазных или неврологических) следует направить пациента к соответствующим специалистам для дообследования.

Первоначальные исследования при подозрении на ГП

Следует измерить в сыворотке уровень IgG-антител (преципитинов) к выявленным антигенам (если таковые известны). Наличие преципитинов лишь подтверждает факт воздействия и гуморальный ответ не него: соответствующие антитела обнаруживались у 50 % разводчиков голубей и 2–10 % фермеров, не имеющих клинических проявлений какого-либо заболевания [191–193]. Чувствительность положи-

тельного преципитинового теста при некоторых подтвержденных заболеваниях, таких как "легкое фермера" и "легкое голубевода", достаточно высока, особенно в острой и подострой фазах. Однако в целом чувствительность исследования IgG-антител при ГП ограничена случаями, когда антиген известен и может быть определен. Несмотря на то, что следует использовать все возможности для идентификации этиологического антигена, диагноз ГП может выставляться и в случаях, когда антиген нельзя определить [194]. В диагностике ГП можно применять ингаляционные провокационные тесты с предполагаемыми антигенами [195–197], но это исследование проводится только в специализированных центрах, часто с научно-исследовательской целью.

Резюме

- Во всех случаях подозрения на ИЗЛ первоначальное обследование должно включать в себя анализ мочи тест-полоской, полный клинический анализ крови, сывороточных мочевины, электролитов и креатинина, показателей печеночной функции. Другие исследования определяются выбором врача (D).
- Сывороточный уровень АПФ имеет ограниченное значение в диагностике и не дает дополнительной информации при мониторинговании состояния больных легочным саркоидозом (D).

БАЛ и ТББЛ

Для подтверждения диагноза можно провести другие исследования, которые позволят разработать более точный план ведения больного. Это особенно важно в ситуациях, в которых польза от лечения неочевидна либо терапия имеет серьезные побочные эффекты. Основными факторами, влияющими на принятие решения о проведении бронхоскопии или хирургической биопсии, являются степень уверенности в клиническом диагнозе, включая результаты КТВР, клинические проявления и возраст пациента, функциональный статус и его желание продолжать обследование после получения информации о риске и пользе от этой процедуры.

Вопросы безопасности

Бронхоскопия гибким бронхоскопом, БАЛ и ТББЛ являются безопасными процедурами и могут выполняться амбулаторно. Осложнения, меры предосторожности и противопоказания достаточно подробно описаны в клинических рекомендациях [198]. Летальность и серьезные осложнения после бронхоскопии встречаются менее чем в 0,05 % и менее чем в 0,5 % случаев соответственно [199–201]. Безопасность БАЛ не отличается от таковой для бронхоскопии; более высокая частота осложнений связана с выраженной инвазивностью процедуры ТББЛ. Пневмоторакс после ТББЛ может развиваться в 10 %

случаев, но обычно эта цифра составляет 0,7–2 %, и $\sim 1/2$ этих больных нуждается в дренировании плевральной полости [201–206]. Примерно у 1–4 % больных с ИЗЛ возникают серьезные кровотечения (> 50 мл) после ТББЛ [202, 203, 206, 207]. В многочисленных исследованиях обсуждается риск кровотечений у пациентов с тромбоцитопенией или другими геморрагическими диатезами. Большинство этих исследований ретроспективные, неконтролируемые и проводятся в небольшой когорте. Так, в серии случаев с участием 25 больных с тромбоцитопенией < 60 000 в 1 мм^3 фатальное кровотечение возникло у 1 человека [208]. Однако информация о том, какой профиль коагулограммы можно считать "безопасным", отсутствует. Крупное проспективное исследование показало, что низкие дозы аспирина не повышают риск кровотечений после ТББЛ [209]. В целом летальность после ТББЛ составляет $\sim 0,1$ %, и кровотечения являются основной причиной [204]. Флюороскопический скрининг не повышает безопасности исследований или качества диагностики при ИЗЛ [203, 204, 210].

Оптимальная методика БАЛ описана в нескольких клинических рекомендациях [211–213].

Роль БАЛ и ТББЛ в диагностике ИЗЛ

Диагностическая ценность БАЛ и ТББЛ не оценивалась повторно после того, как КТВР стала рутинным диагностическим методом при ИЗЛ. В целом бронхоскопия показана пациентам, не имеющим противопоказаний для этой процедуры, и при клинических и КТ-признаках, при которых БАЛ и / или ТББЛ имеют диагностическое значение или существенно повышают вероятность наличия предполагаемой патологии. БАЛ и ТББЛ позволяют определить злокачественные заболевания, легочную эозинофилию, инфекции, некоторые редкие ИЗЛ (альвеолярный протеиноз, ГЛ), подострый ГП, саркоидоз и КОП. Решение о выполнении БАЛ, более инвазивной ТББЛ или обеих процедур также основывается на дифференциально-диагностическом спектре и состоянии пациента, а также зависит от возможностей лечебного учреждения и опыта цитологической оценки жидкости БАЛ.

Традиционно БАЛ выполняется из 1 доли — либо из правой средней, либо из одного из базальных сегментов правой нижней доли. На основании результатов исследований, сравнивавших БАЛ из соответствующих долей каждого легкого [214–215], считается, что БАЛ, выполненный в одном легком, отражает состояние легких в целом, однако существуют некоторые противоречия этому доказательству [216]. Наиболее информативен БАЛ, выполненный из более пораженного сегмента, который определяется при КТВР [217]. Аналогичным образом, оптимальная локализация для ТББЛ тоже определяется по КТВР.

Диагностическая ценность комбинации БАЛ и ТББЛ с каждой из этих процедур в отдельности у больных с ИЗЛ не сравнивалась. Более того, в неко-

торых исследованиях предполагается, что иногда при ИЗЛ БАЛ может иметь прогностическое значение. По этой причине целесообразно оценивать потенциальное значение БАЛ и ТББЛ отдельно.

Диагностическая ценность БАЛ без ТББЛ при ИЗЛ

Диагностическая ценность БАЛ при ИЗЛ переменна (но иногда весьма высока); БАЛ остается бесценным исследовательским инструментом, предоставляющим информацию об иммунокомпетентных эффекторных клетках, аккумулирующихся в альвеолах, и их внеклеточных продуктах. В сочетании с клиническими данными и данными КТВР БАЛ может быть достаточным для подтверждения диагноза оппортунистической инфекции [218], злокачественного заболевания [219], острой эозинофильной пневмонии и альвеолярного протеиноза [220]. В реальной практике эта группа заболеваний составляет очень небольшую долю всех ИЗЛ. БАЛ широко изучался при наиболее распространенных ИЗЛ, где его диагностическая роль более ограничена.

При саркоидозе число лимфоцитов БАЛ обычно (но не всегда) повышено [221]. Однако при высокой вероятности других гранулематозов (в первую очередь ГП), этот признак не является надежным. В таких случаях увеличенное соотношение CD4 / CD8 больше свидетельствует в пользу саркоидоза, чем ГП, а последний часто характеризуется низким соотношением CD4 / CD8 [222–225]. Повышение числа нейтрофилов в БАЛ также типично для саркоидоза и в этом контексте коррелирует с более тяжелой по рентгенологическим признакам стадией заболевания, требующей лечения [226–227].

В диагностике ИЛФ роль БАЛ ограничена. Если клинические признаки и данные КТВР типичны для ИЛФ, проведение БАЛ для подтверждения диагноза не требуется. У больных с неопределенными клиническими и КТ-данными, но высокой вероятностью ИЛФ клеточный состав БАЛ мало информативен для верификации диагноза. Для ИЛФ характерно повышение числа нейтрофилов (> 4 %) и эозинофилов (> 2 %), тогда как увеличение только числа лимфоцитов встречается нечасто, и этот результат может повлиять на выбор правильного диагноза. При ИИП воспалительный характер БАЛ может быть индикатором фонового заболевания, но пока недостаточно доказательств для использования БАЛ с целью дифференцирования ИЛФ от других заболеваний, особенно НСИП. Основная трудность при НСИП — ее клиническая гетерогенность — обсуждается во введении. В целом НСИП характеризуется повышением гранулоцитов в БАЛ, часто с одновременным повышением лимфоцитов [16, 228, 229]. Если при КТВР предполагается организуемая пневмония, повышение гранулоцитов и лимфоцитов в БАЛ может служить ценным дифференциально-диагностическим признаком. Однако, если при КТВР больше данных в пользу фиброза с изменениями, похожими на ОИП, по клеточному составу БАЛ нельзя разграничить фиброзирующую НСИП и ОИП [230].

Как и в случае ИИП, ограничена информация о роли БАЛ у больных с ЗСТ и связанными с ними ИЗЛ. В БАЛ можно выявить повышение числа воспалительных клеток при субклиническом поражении легких [94, 231, 232]. "Субклинический" альвеолит у пациентов с ССД означает неблагоприятное течение заболевания [233, 234]. Вероятно, как и в случае ИЛФ, нейтрофильный характер БАЛ, который тесно связан с распространенностью изменений при КТВР и выраженностью функциональных нарушений, просто отражает тяжесть патологии [235]. Число эозинофилов в БАЛ выше при ИЛФ, чем при НСИП, связанной с ССД (менее прогрессирующее заболевание), даже после коррекции по тяжести состояния [236]. В недавно проведенном исследовании эозинофилия БАЛ у больных с ССД и НСИП, подтвержденной при биопсии, была связана с более высокой летальностью независимо от лечения [28]. Из этого можно сделать вывод, что нейтрофилия отражает тяжесть заболевания, в то время как эозинофилия — его прогрессирующий характер. Однако рутинный БАЛ у таких больных не настолько информативен, как повторные исследования КТВР в динамике, и, по крайней мере, с этой точки зрения сегодня недостаточно данных, чтобы рекомендовать использование цитологического исследования БАЛ в повседневной клинической практике для определения необходимости в лечении при интерстициальной пневмонии.

Диагностическое значение ТББЛ

ТББЛ — ценный метод установления гистологического диагноза при ИЗЛ. Однако размер получаемых фрагментов легочной ткани очень мал, часто возникают артефакты из-за сдавления фрагмента ткани, прибор может не проникнуть через перибронхиальные ткани; все это снижает вероятность постановки гистологического диагноза [237, 238]. Более того, гистологическая классификация ИЗЛ в большинстве случаев требует оценки паттерна заболевания в легких в целом, а не выявления специфических гистологических изменений. Помочь в диагностике могут только те фрагменты, которые содержат пораженную альвеолярную ткань, но и они могут быть диагностически незначимыми. Трансbronхиальные биоптаты, состоящие из нормальной ткани легких или бронхов либо из фиброзной ткани, диагностически неинформативны. Сегодня отсутствуют прямые доказательства, подтверждающие такую практику, но всем больным, которым проведена ТББЛ, целесообразно выполнять БАЛ.

Исследования среди смешанных групп пациентов с разнообразными ИЗЛ показывают, что по ТББЛ можно поставить диагноз в 29–79 % случаев [201, 206, 210, 238, 239]. Максимальная диагностическая ценность достигается при преимущественно центрилобулярном поражении. Это гранулематозные и метастатические заболевания, при которых диагностическая ценность ТББЛ может достигать 65–89 % [205, 206, 240, 241], и в меньшей степени КОП

и ГП, при которых диагностическая ценность обычно ниже [242]. Множественные ТББЛ повышают диагностическую ценность с 60 до 90 % при II стадии саркоидоза [243]; в целом при ТББЛ у больных с ИЗЛ рекомендуется брать 4–6 фрагментов легочной ткани [205, 244].

Биопсия бронха выявляет неказеозные гранулемы у 41–77 % пациентов с саркоидозом [240, 241, 245]. В проспективном когортном исследовании больных с преимущественно I и II стадиями саркоидоза добавление бронхобиопсии к ТББЛ повышало диагностическую ценность на 21 % [246]. Бронхобиопсия будет более информативна, если образцы ткани взяты из визуально измененного участка слизистой оболочки бронха, но даже макроскопически измененная слизистая позволяет получить диагностическую информацию только в 30–35 % случаев [246, 247]. Клиническое значение бронхиальной биопсии при саркоидозе не определено. У таких пациентов часто наблюдается гиперреактивность дыхательных путей, хотя неизвестно, связана ли она с последующим развитием бронхиальной обструкции [248].

Таким образом, ТББЛ не позволяет поставить диагноз ИЛФ или других ИИП, возможно, за исключением КОП [237, 238, 242].

Резюме

- БАЛ или ТББЛ в случае необходимости должны выполняться до начала терапии (D).
- БАЛ должен выполняться всем больным с подозрением на инфекцию, злокачественные заболевания и в некоторых случаях ИЗЛ. В этих ситуациях он носит диагностический характер (C).
- Диагностический БАЛ не требуется пациентам с клинической картиной и результатами КТВР, типичными для ИЛФ (C).
- У больных, у которых диагноз остается неясным после клинического обследования и КТВР, цитологическое исследование БАЛ может с высокой вероятностью диагностировать ГП или саркоидоз (C).
- Когда диагноз неясен и показано выполнение БАЛ, процедура должна проводиться в региональном центре, имеющем опыт выполнения и анализа БАЛ (D).
- БАЛ должен выполняться всем больным с ТББЛ (D).
- ТББЛ является процедурой выбора при первоначальном обследовании пациентов с подозрением на ИЗЛ, у которых маленькие фрагменты легочной ткани могут дать диагностическую информацию, особенно если в патологический процесс вовлечены бронхи. Участок для ТББЛ выбирается по результатам КТВР (D).
- При ТББЛ следует взять 4–6 фрагментов легочной ткани (D).
- При подозрении на саркоидоз дополнительно к ТББЛ рекомендуется сделать бронхобиопсию, т. к. при этой патологии изменения часто выявляются в стенке бронха. Бронхобиопсия редко вызы-

вает осложнения и повышает диагностическую информативность исследования (С).

- ТББЛ не рекомендуется как первоначальное исследование при подозрении на ИЛФ, она недостаточно информативна при редких заболеваниях легких (кроме альвеолярного протеиноза) (С).

Хирургическая биопсия легкого при ИЗЛ

Хирургическая биопсия легкого позволяет получить фрагменты легочной ткани гораздо большего размера, чем при ТББЛ, и обычно без сдавления фрагмента ткани. В проспективных и ретроспективных исследованиях хирургическая биопсия легкого позволяла установить патогистологический диагноз в 37–100 % случаев [238, 249–252]. На решение о ее проведении при ИЗЛ влияют 2 условия: 1) риск, связанный с хирургическим вмешательством; 2) сознание того, что гистологическое исследование при ИЗЛ имеет ограниченную информативность и для подтверждения диагноза часто достаточно объединения клинических данных, результатов КТВР и, возможно, БАЛ / ТББЛ.

Безопасность хирургической биопсии легкого

Общая частота осложнений при хирургической биопсии достигает 7 % с частотой летального исхода < 1 % [251, 252]. Послеоперационный болевой синдром (ранний и поздний) и персистирующая утка воздуха являются самыми частыми осложнениями. В ретроспективном исследовании 88 больных с диффузным поражением легких показано, что хирургическая биопсия не оказывает негативного влияния на легочную функцию через 2–6 мес. после процедуры, по сравнению с 48 пациентами, которым биопсия не проводилась [253]. Недавно опубликовано исследование, в котором 10 из 60 больных с диагнозом ОИП, подтвержденным при хирургической биопсии, умерли в течение 30 дней после вмешательства [254]. Все биопсии выполнялись у пациентов с клиническими и / или КТВР-данными, нетипичными для ИЛФ. По результатам 2 более поздних исследований из разных центров сообщили, что послеоперационная летальность у больных с ОИП не отличалась от таковой при других ИЗЛ [255, 256]. Чтобы выяснить, существует ли группа больных с ИЛФ, имеющих повышенный риск осложнений при хирургической биопсии, требуются дальнейшие исследования.

Одним из критериев клинической пользы биопсии легкого является последующее изменение терапии. В целом в исследованиях, в которых "изменение терапии" было одним из конечных показателей, хирургическая биопсия привела к смене лечения у 18–65 % пациентов [257, 258]. Эта цифра выше у иммунокомпетентных больных по сравнению с иммуносупрессивными [257]. В идеале хирургическая биопсия должна проводиться до начала иммуномодулирующего лечения, в т. ч. приема

ГКС. Однако биопсия позволяет поставить гистологический диагноз и после начала терапии. Из 100 больных, которым была проведена хирургическая биопсия, диагностический результат у 27 пациентов, уже принимавших иммуносупрессивную терапию, был таким же, как и у не получавших лечения [258].

Сравнение открытой и видеоассистированной биопсии

Хирургическая биопсия может выполняться при традиционной ограниченной торакотомии (открытая биопсия легкого – ОБЛ) либо при VATC. Последний способ с начала 90-х гг. прошлого века становится все более распространенным и сейчас применяется в 40 центрах Великобритании и Ирландии [259]. Как ОБЛ, так и VATC проводятся при общей анестезии.

ОБЛ и VATC при диффузных заболеваниях легких сравнивались в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях. В обоих (общее число больных – 103 человека) не получено различий в длительности операции, осложнениях или диагностической ценности. *Ayed* и *Raghnathan* сообщают о существенном уменьшении длительности пребывания в стационаре и потребности в анальгетиках после VATC [260]. Средний возраст рандомизированных пациентов в этом исследовании составил 38 лет. Напротив, *Miller* не указывает на разницу в послеоперационном болевом синдроме в течение 3 мес. после процедуры и длительности стационарного пребывания [261]. В 3-м рандомизированном исследовании значение VATC и ОБЛ сравнивали у больных с одиночным узловым образованием неясного генеза в легких и получили существенное снижение длительности госпитализации и выраженности боли в баллах при VATC [262]. Это наблюдение подтверждено в систематическом обзоре всех рандомизированных исследований VATC, большинство из которых, однако, относилось к вмешательствам при пневмотораксе либо лобэктомии, а не резекциям небольшого объема, как у больных с ИЗЛ [259].

Ретроспективный и проспективный анализ стоимости VATC, по сравнению с ОБЛ, дал противоречивые результаты, которые трудно интерпретировать из-за различий в анализе и организации медицинской помощи [261, 263–266].

Выбор участка для биопсии и число биоптатов

Вопрос о выборе наиболее подходящего участка для биопсии при ИЗЛ активно обсуждается. Технически самыми легкими для доступа и наложения скобок считаются язычковые сегменты и средняя доля. Однако было показано, что эти локализации не следует использовать из-за того, что в получаемых из них фрагментах часто обнаруживают неспецифические сосудистые либо фиброзные изменения, которые не встречаются в других отделах легких [148, 251, 267, 268]. Однако несколько последних исследований показали, что биоптаты из язычковых сегментов

и средней доли так же позволяют поставить гистологический диагноз, как и образцы ткани, полученные из других участков легких [269–272].

Взятие множественных (из нескольких участков и из нескольких долей) биоптатов хирургическим путем увеличивает время, стоимость и риск потенциальных осложнений. В то же время легкие у больных с ИИП характеризуются значительной гистологической гетерогенностью как между долями, так и внутри 1 доли [273]. В 2 недавно выполненных ретроспективных обсервационных исследованиях описываются различные гистологические изменения у пациентов с подозрением на ИЛФ, у которых выполняли множественные биопсии [274, 275]. В 36 случаях (21 %) из 171 выявлены разнонаправленные гистологические изменения: в одном фрагменте – ОИП, в другом фрагменте, взятом у того же больного, – НСИП. Оба исследования показали, что у таких пациентов клиническое течение и прогноз были аналогичны течению и прогнозу у больных с одноклеточными гистологическими изменениями, диагностированными ОИП (76 человек), а не с теми, у которых гистологическое исследование однозначно выявило НСИП (59 больных). Таким образом, специфической целью направления больных на биопсию является подтверждение ОИП при подозрении на нее. В этом отношении КТВР дает ценную информацию, которая может использоваться при выборе участка для биопсии. Желательно избегать зон "сосудистой дегенерации" (в них более вероятно обнаружение неспецифического фиброза), а также зон с неизменной легочной тканью. У больных с подозрением на ИИП лучше всего выполнять биопсию из зон с умеренными изменениями либо с относительно нормальной легочной тканью, соседствующей с "сосудистой" дегенерацией.

Обработка биоптатов легочной ткани

Биоптаты легочной ткани, полученные при хирургической биопсии, должны составлять не менее 4 см в максимальном диаметре (в расправленном состоянии) и толщиной (расстояние от поверхности плевры) 3–5 см. Биоптаты следует обрабатывать с минимальной травматизацией ткани и немедленно транспортировать в лабораторию, чтобы сохранить возможность аккуратно расправить их формалином, который вводят через плевру с помощью шприца и маленькой иглы [276]. В идеале это должен делать обученный специалист в патологоанатомической лаборатории.

У больных с ИЗЛ замороженные срезы информативны только при подозрении на злокачественное заболевание. Можно замораживать небольшие порции нефиксированных образцов для иммунофлуоресцентных тестов, но не в ущерб ткани, требующейся для гистологического исследования. Небольшие фрагменты свежей ткани можно использовать для микробиологических / вирусологических исследований соответственно критериям иммуногистохимических методик, гибридации *in situ* и полимеразной цеп-

ной реакции для повышения диагностической информативности [277, 278].

Диагностическая ценность и недостатки гистологического исследования при ИЗЛ

Мультидисциплинарный подход к диагностике ИЗЛ требует включения всех полученных данных в диагностический процесс. Одна из исследовательских групп изучала эффективность такого диагностического подхода и подтвердила, что, чем больше данных суммировано и чем больше приветствуется взаимодействие разных специалистов, тем лучше согласие между ними [6]. Важно учитывать, что мнения клиницистов и специалистов по лучевой диагностике меняются, когда появляется гистологическая информация. Проведено несколько исследований взаимодействия разных специалистов при диагностике ИЗЛ. В работе, выполненной членами Группы патологов Великобритании по ИЗЛ, оценивалась диагностическая точность с использованием классификации ATS / ERS для ИИП [21]. В целом коэффициент совпадения k для 1-го диагноза составил 0,38 (для 133 биопсий) и повысился до 0,43 для пациентов с множественными биопсиями (83 человека). Взвешенный коэффициент k , выражающий количественно степень вероятности индивидуальных диагнозов, варьировался от умеренного до хорошего (в среднем 0,58; разброс – 0,40–0,75). Однако в 18 % биопсий точность диагноза была низкой. Более 50 % расхождений во мнениях экспертов были связаны с диагнозом НСИП, в частности с отличиями НСИП от ОИП. Однако следует иметь в виду, что исследование проводилось патологами только на гистологическом материале без учета клинических данных и данных лучевой диагностики. В целом эти результаты подтверждают ценность хирургической биопсии легкого для постановки окончательного диагноза во многих случаях ИИП, когда случай остается неясным после заключений клинициста и специалиста по лучевой диагностике.

Частой и особенно печальной ситуацией становится диагностическая неопределенность, когда после анализа клинических данных, данных КТВР и БАЛ / ТББЛ нельзя точно дифференцировать ОИП и фиброзирующую НСИП с ИЛФ-подобным течением. Эти 2 состояния можно отличить только с помощью хирургической биопсии. Больные с гистологическим подтверждением фиброзирующей НСИП имеют более хороший прогноз, чем пациенты с подтвержденным ИЛФ, но в обоих случаях снижение легочной функции на 10 % в течение 6–12 мес. является мощным показателем неблагоприятного прогноза. Рекомендуемое лечение для ИЛФ и фиброзирующей НСИП с ИЛФ-подобным течением также очень похоже (табл. 3). Таким образом, хирургическая биопсия может сориентировать больного и клинициста в отношении прогноза уже при постановке диагноза, в отличие от ситуаций, когда прогноз определяется только после повторных исследований легочной функции. Учитывая описанные трудности и риск хирургических вмешательств, окончательное решение

о проведении хирургической биопсии легкого в таких случаях должно основываться на полном и открытом обсуждении с пациентом, информированном соответствующим образом. В этом аспекте подход аналогичен тому, что описан для выбора лечения при ИЛФ.

Когда хирургическая биопсия не показана?

Хирургическая биопсия легкого не требуется при ИЗЛ, если суммирование клинических данных, данных лучевой диагностики и, при необходимости, результатов БАЛ / ТББЛ привело к окончательному диагнозу. При подозрении на ИЛФ высокая клиническая вероятность, наряду с типичной картиной КТВР, устраняет необходимость выполнения хирургической биопсии легкого.

Резюме

- В случае необходимости хирургической биопсии она должна выполняться до начала лечения (D).
- Точный морфологический диагноз ИЛФ или другой интерстициальной пневмонии может быть поставлен только по результатам хирургической биопсии легкого (C).
- Точный клинический диагноз ИЛФ может быть установлен при наличии типичной картины КТВР и клинических проявлений (C).
- Если хирургическая биопсия выполняется при подозрении на интерстициальную пневмонию, следует взять не менее 2 образцов легочной ткани как минимум из 2 участков, желательнее из разных долей легкого (C).
- Множественная мультилобарная биопсия легочной ткани технически выполняется легче при VATC, чем при ОБЛ (D). VATC нередко сопровождается менее выраженным болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде, по сравнению с открытой биопсией легкого (B).
- Выбор точного участка для биопсии рекомендуется делать по результатам КТВР (D). У больных с подозрением на ИИП следует выбирать участки

Таблица 3
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, включающими 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.

с умеренными изменениями, а при подозрении на ОИП – участки сравнительно нормальной легочной ткани, расположенные рядом с участками "сотовой" дегенерации (D).

Организация медицинской помощи при ИЗЛ

Ведущая роль в мультидисциплинарном диагностическом подходе при ИЗЛ описана в общих разделах данного документа. Создание региональных клиник, специализированных центров и национальных регистров по ИЗЛ подробно обсуждалось во введении.

Очевидно, что в настоящее время не практикуется направление всех больных с ИЗЛ в специализированные лечебные учреждения. Более того, комитет считает, что крайне желательно вовлекать в диагностический и лечебный процесс местных врачей, даже если пациент затем будет направлен в специализированную клинику. Врачи на местах нередко нуждаются в помощи в решении экстренных проблем, т. к. не имеют достаточной информации о пациенте и не умеют определить сложность конкретного случая. Истинную эффективность подобной модели медицинской помощи нужно оценивать в исследованиях, но на промежуточном этапе рекомендуется, чтобы больные с ИЗЛ направлялись в специализированные клиники, если:

- имеются явные трудности в постановке диагноза, в т. ч. в решении вопроса о проведении хирургической биопсии;
- существуют сложности в определении тактики ведения больного (что нередко сопутствует диагностической неопределенности);
- необходимо решать вопрос о трансплантации легких или включении больного в исследование новых методов лечения;
- традиционная терапия не всегда доступна в местных условиях (например, требуется внутривенное введение циклофосамида, но местная структура не может это обеспечить);
- у местных врачей недостаточно опыта в ведении больных с ИЗЛ;
- есть необходимость в решении экспертных вопросов.

После первоначального обследования в специализированной клинике принимается индивидуальное для каждого пациента решение о необходимости дальнейшего наблюдения и частоте посещений клиники. Во многих случаях бывает достаточно 1-кратного обследования с последующим наблюдением в местных медицинских учреждениях и повторными консультациями в клинике по необходимости. Часто принимается решение о периодических осмотрах (например, ежегодно). Реже, в сложных случаях, требуется более частое наблюдение в клинике, особенно когда диагноз неясен и может меняться в зависимости от ответа на терапию. Таким образом, периодичность наблюдений на местном и специализированном уровнях следует тщательно обсуждать, не упуская из вида важность участия местных врачей в этом процессе.

Общая стратегия ведения больных с ИЗЛ

Многие вопросы ведения одинаковы для широкого спектра ИЗЛ. К ним относятся предоставление больному информации о его заболевании и советы по отказу от курения. Другие аспекты ведения ИЗЛ, такие как облегчение одышки и кашля, лечение осложнений ИЗЛ, например, пневмоторакса, использование оптимальной поддерживающей помощи, также относятся ко многим ИЗЛ, но для большинства врачей эти вопросы чаще возникают в контексте ИЛФ и поэтому подробно обсуждаются в разделе по ведению ИЛФ. Наконец, ЛГ также развивается при многих ИЗЛ, но часто не диагностируется.

Обсуждение диагноза с больным

Пациенты нуждаются в адекватной, но ясной и точной информации о своем диагнозе, вариантах лечения и прогнозе. Сегодня огромный объем информации об ИЛФ, саркоидозе и других ИЗЛ имеется в интернете и легко доступен больному и его родственникам, но лишь небольшая доля этой информации имеет удовлетворительное качество и может пойти на пользу большинству пациентов. Таким образом, обязанностью врача и специально обученной медсестры является обеспечение больного как устной, так и печатной информацией.

Отказ от курения

Всем пациентам с ИЗЛ следует рекомендовать прекращение курения. Риск развития рака легкого у них в 10 раз выше независимо от употребления табака [60, 279]. А при курении этот риск еще более возрастает, поэтому у пациентов с ИЛФ, выкуривающих 20 сигарет в день, риск развития рака легкого в 200 раз выше, чем у некурящих и не болеющих ИЛФ. Таким образом, курильщики с ИЛФ должны в первую очередь получать медицинскую помощь по лечению табачной зависимости. Подробно ее методы описаны в рекомендациях BTS по отказу от курения [280], но в целом каждый курящий больной с ИЛФ должен регулярно получать рекомендации по прекращению курения, консультации специалиста в этой области и никотинозаместительную терапию либо бупропион. В литературе имеются сообщения о том, что у курящих пациентов с ИЛФ более благоприятный прогноз, чем у некурящих [107, 112]. Это можно объяснить тем, что сопутствующая ХОБЛ способствует более ранней диагностике ИЛФ [105], и эти публикации не должны рассматриваться как повод для отказа от борьбы с табакокурением.

Существуют данные, свидетельствующие, что курение снижает риск развития саркоидоза или ГП [64, 281–287]. Однако неясно, снижается ли этот риск за счет курения или за счет других социально-экономических и / или экологических факторов, имеющих отношение к курению. В одном исследовании высказывается мысль, что курение может привести к более неблагоприятному исходу ГП [288], поэтому,

учитывая хорошо известное нежелательное влияние курения на здоровье в целом, все больные с ИЗЛ должны получать рекомендации прекратить курение.

Легочная реабилитация

Рандомизированные контролируемые исследования по легочной реабилитации при ИЗЛ отсутствуют. Опубликовано несколько обсервационных исследований, которые показали улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни через 6–8 нед. легочной реабилитации у больных ИЗЛ [289, 290]. Доказана роль легочной реабилитации при ХОБЛ, и, опираясь на значительный объем доказательств, легочную реабилитацию ассоциируют с уменьшением одышки, улучшением качества жизни, связанного со здоровьем, и более редкими госпитализациями [291]. Ухудшение общего состояния, инвалидизирующая одышка, снижение качества жизни, потеря веса, утомляемость и социальная изоляция часто присутствуют у пациентов с ХОБЛ и ИЗЛ. Для выяснения оптимальных форм легочной реабилитации требуются дальнейшие исследования, но сейчас рекомендуется придерживаться тех же принципов, что и при ХОБЛ.

Резюме

- Все больные с ИЗЛ должны иметь возможность лечиться в мультидисциплинарном коллективе врачей в региональном центре с опытом лечения ИЗЛ (С).
- При трудностях в диагностике и / или ведении больной должен направляться в региональную клинику для ИЗЛ, но предпочтительна модель дифференцированной специализированной медицинской помощи (D).
- Больным с ИЗЛ, продолжающим курить, врач должен дать советы по отказу от курения с записью в истории болезни (амбулаторной карте). Им следует предоставлять помощь специалиста и никотинозаместительную терапию либо лечение бупропионом (B).
- Пациенты с ИЗЛ должны иметь возможность участвовать в местных легочных реабилитационных программах (С).

Приложение 1. Памятка по 1-му обследованию больного с подозрением на ИЗЛ

Дополнительно к обычному сбору респираторного анамнеза и врачебному осмотру понадобятся следующие сведения:

- анамнез кислотного рефлюкса, симптомы, подозрительные в отношении ЗСТ, в т. ч. синдрома Рейно;
- подробный профессиональный анамнез;
- контакт с птицами и другими потенциальными антигенами;
- прием лекарств в настоящем и прошлом.

Обследование большинства (или почти всех) больных с подозрением на ИЗЛ должно включать в себя:

- полный клинический анализ крови и мочи; определение уровня электролитов крови, кальция, СОЭ, СРБ, ревматоидного фактора, ANA; легочные функциональные тесты;
 - определение сатурации кислорода в покое;
 - анализ мочи;
 - КТВР;
 - спирометрию, измерение легочных объемов и легочной диффузии;
 - ЭКГ.
- Дополнительные исследования у отдельных пациентов:
- при подозрении на саркоидоз – АПФ сыворотки крови;
 - при подозрении на ГП – преципитирующие (IgG) антитела к предполагаемым антигенам;
 - при подозрении на васкулит – антитела к цитоплазме нейтрофилов.

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. Palwatwchai 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 lymphangioliomyomatosis: 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. Lymphangioliomyomatosis. 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., Helmers 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., Helmers 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, Tooze 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., Lenters 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. Odum 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. *Sarcoidosis. 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. *A.J.R. 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. *Sarcoidosis. 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. Tahmouh A.J., Amir M.S., Connor W.W. et al. CSF-ACE activity in probable CNS neurosarcoidosis. *Sarcoidosis. 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. *Sarcoidosis. 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. *Descombes 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 fibreoptic bronchoscope: analysis of results in 433 patients. *Br. J. Dis. Chest* 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* 202; 122: 1461–1464.
210. *Haponik E.F., Sumner 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? *Sarcoidos. 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., Kvale 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. *Wetstein 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., Debievre 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., Coultas 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., Whitley 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 pulmonary 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., Helmers 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. *Carpagnano 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. *Hoehner 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- α in the spontaneous development of pulmonary fibrosis in viable motheaten 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- α (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) inductions. *Eur Cytokine Netw* 2005; 16: 5–16.
350. Zhang Y., Lee T.C., Guillemain 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. Addrizzo-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- β antagonism by interferon (γ) 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., Freudenberg 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., Shreeshu 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. Julsrud 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., Gotway 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 / cyclophosphamide 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., Haahntela T. et al.* Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diag-

- nosed 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., Arzubiaga 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., Ljunberg 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., Guillevin 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., Walmrath 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

А.Л.Пухальский¹, Г.В.Шмарина¹, Н.Ю.Каширская¹, Л.В.Передерко², Н.И.Капранов¹

Снижение частоты гепато-билиарных осложнений у больных муковисцидозом в результате противовоспалительной терапии

1 – Научно-клинический отдел муковисцидоза ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН": 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

2 – Российская детская клиническая больница Росздрава: 117513, Москва, Ленинский пр-т, 117

A.L.Pukhalsky, G.V.Shmarina, N.Yu.Kashirskaya, L.V.Perederko, N.I.Kapranov

Anti-inflammatory therapy reduces a rate of hepatobiliary disorders in cystic fibrosis patients

Summary

Anti-inflammatory therapy is a common but not an obligatory component of cystic fibrosis (CF) lung disease treatment. This study was aimed at investigation of CF clinical course in patients treated with basic therapy or receiving additional anti-inflammatory drugs. This study analyzed hospital medical records of 183 CF patients aged <19 yrs. Of them, 96 were treated with basic therapy and 87 patients received basic therapy and additional anti-inflammatory treatment with azithromycin (AZ; 48 patients) or prednisolone (PD; 39 patients) in the alternating mode (0.3–0.5 mg/kg of the body weight every other day). Plasma levels of ACTH and cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-10, TGF- β 1) of CF patients were compared with those of healthy children. The patients treated with PD or AZ had lower rate of hepatobiliary disorders compared with those who did not receive additional anti-inflammatory therapy (WAT). Cirrhosis was diagnosed in 38 of 96 WAT patients and only in 7 of 39 ($p = 0.007$) and in 4 of 48 ($p = 0.01$) children treated with PD and AZ, respectively. Among 38 WAT patients with cirrhosis, 24 patients had ultrasound signs, 11 had portal hypertension and 3 had biliary cirrhosis. ACTH and blood cytokine levels changed similarly in all the patients excepting IL-10, which was significantly higher in WAT patients as compared with healthy children and CF patients treated with additional anti-inflammatory drugs. In conclusion, the anti-inflammatory therapy could improve the control of inflammation and reduce the rate of hepatobiliary disorders in CF patients.

Key words: cystic fibrosis, anti-inflammatory therapy, cytokines, azithromycin, prednisolone, hepatobiliary disorders.

Резюме

Противовоспалительная терапия является частым, но не обязательным компонентом лечения муковисцидоза. Целью настоящего исследования была сравнительная оценка особенностей течения муковисцидоза у больных, получавших только базисную терапию, и у больных, дополнительно принимавших противовоспалительные препараты. Были проанализированы истории болезни 183 пациентов моложе 19 лет. В лечении 96 больных использовались только базисные препараты, и 87 пациентов, помимо базисной терапии, получали азитромицин (48 больных) или преднизолон (39 больных) в форме альтернирующего курса (0,3–0,5 мг на 1 кг массы тела через день). Уровень аденокортикотропного гормона (АКТГ) и цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-10 (IL-10), интерферон- γ , трансформирующий ростовой фактор- β 1) в плазме крови больных сравнивали с аналогичными показателями здоровых детей. Частота гепатобилиарных осложнений у больных, получавших преднизолон или азитромицин, была значимо ниже, чем у детей без противовоспалительной терапии (БПТ). Диагноз цирроза был поставлен 38 из 96 пациентов группы БПТ, тогда как подобные осложнения наблюдались только у 7 из 39 ($p = 0,007$) и у 4 из 48 ($p = 0,01$) больных, лечившихся преднизолоном и азитромицином соответственно. Среди 38 больных группы БПТ с диагнозом цирроз у 24 пациентов обнаруживались ультразвуковые изменения, у 11 – портальная гипертензия и у 3 – признаки билиарного цирроза. У всех обследованных выявлялись сходные изменения содержания АКТГ и цитокинов, за исключением уровня IL-10, который был значимо выше у больных группы БПТ, по сравнению со здоровыми детьми.

Ключевые слова: муковисцидоз, противовоспалительная терапия, цитокины, азитромицин, преднизолон, гепато-билиарные осложнения.

Муковисцидоз – одно из наиболее хорошо изученных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний. Первичный генетический дефект связан с мутацией в гене, кодирующем белок клеточной мембраны, который образует канал для ионов хлора. Этот дефект приводит к нарушению электролитного транспорта между клетками и межклеточной жидкостью, в результате чего всасывание натрия и воды клетками эпителия увеличивается в 2–3 раза. Потеря воды повышает вязкость экскретов, что нарушает функцию бронхолегочной системы, поджелудочной железы, кишечника, урогенитального тракта [1]. Наибольшее влияние на продолжительность жизни больных муковисцидозом оказывают инфекционные осложнения со стороны органов дыхания. Характерной особенностью легочной болезни при му-

ковисцидозе является бурная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и выраженной нейтрофильной инфильтрацией [2]. В связи с этим противовоспалительная терапия при муковисцидозе применяется все чаще, хотя она до сих пор не включена в обязательный протокол ведения таких больных ни в нашей стране, ни за рубежом [3, 4]. Обычно используются антибиотики из группы макролидов (азитромицин или кларитромицин), нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен или нимесулид) и реже альтернирующий курс системных глюкокортикостероидов (ГКС) в низких дозах. Согласно выводу, сделанному на основании 6 опубликованных рандомизированных контролируемых исследований, ингаляционные ГКС

не могут рассматриваться в качестве средств для противовоспалительной терапии [5, 6]. Существует обширная литература, подтверждающая высокую эффективность назначения макролидов при гнойных заболеваниях легких, включая диффузный панbronхиолит и муковисцидоз. Для обоих состояний характерны вторичное инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* и нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки дыхательных путей. В результате лечения макролидными антибиотиками наблюдали улучшение показателей функции внешнего дыхания (ФВД), включая форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [7, 8].

Сложилось мнение, что пероральное применение ГКС при легочной форме муковисцидоза эффективно, но длительное их использование сопряжено с выраженными побочными явлениями. В то же время частота осложнений от лечения ГКС напрямую зависит от применяемой дозы и продолжительности лечения. У больных, получающих преднизолон в течение длительного периода, возможны эндокринные, офтальмологические, психоневрологические и гастроинтестинальные нарушения, а также осложнения со стороны сердечнососудистой, мочевыводящей и костно-мышечной систем. При этом у пациентов, получавших преднизолон в форме альтернирующего курса, подобные нежелательные явления отсутствовали, несмотря на тщательно проводившееся обследование.

При длительном применении ГКС существует опасность того, что больной не сможет прекратить прием препарата без риска существенного ухудшения своего состояния. Системный прием ГКС в виде альтернирующего курса лишен этого недостатка. Так, у 10 из 20 пациентов в возрасте моложе 5 лет, которым был назначен альтернирующий курс преднизолона, в разное время прием данного средства был отменен без последующего ухудшения функции легких [9].

Материалы и методы

Пациенты

Были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты 183 больных муковисцидозом моложе 19 лет, наблюдавшихся в НКО муковисцидоза МГНЦ РАМН (Москва) и в Российской детской клинической больнице (Москва) с февраля 1991 г. по декабрь 2006 г. Диагноз муковисцидоз ставился на основании повышенного содержания хлоридов пота (> 60 мМ/л), характерной клинической картины и / или в результате определения мутации в обоих аллелях CFTR. Характеристики больных представлены в табл. 1. Из 165 генотипированных пациентов 55 оказались гомозиготами по гену ΔF508 и 73 больных – гетерозиготами. У 37 пациентов были обнаружены другие мутации, и в 37 случаях не удалось обнаружить ни одну из известных мутаций. У 98 больных имела место хроническая колонизация мукоидной формой *P. aeruginosa*. Все пациенты получали базисную терапию (муколитики, мультивитамины, высококалорийная диета и микросферические энзимы). В случае острого осложнения применяли антибактериальную терапию, состав которой зависел от результатов микробиологического исследования мокроты. Больным, инфицированным *P. aeruginosa*, назначали цефалоспорины 3-го поколения в комбинации с аминогликозидами или ципрофлоксацином. 96 пациентов получали только базисную терапию, и 87 больных, одновременно с базисным лечением, получали азитромицин (48 человек) или преднизолон (39 человек). Азитромицин назначали в соответствии с протоколом для больных Московского региона: пациентам с массой тела ≥ 40 кг – в дозе 500 мг, пациентам с массой тела < 40 кг – в дозе 250 мг. Препарат применяли по схеме "понедельник–среда–пятница" (1 таблетка на прием). Преднизолон назначали при развитии выраженной обструкции дыхательных путей и / или ателектаза в дозе 1 мг на 1 кг массы тела в день. период лечения

Таблица 1
Характеристика больных

	БПТ (n = 96)	Преднизолон (n = 39)	Азитромицин (n = 48)	Преднизолон + азитромицин (n = 87)
Возраст, лет	12,5 ± 0,5	12,5 ± 0,6	14,0 ± 0,4*	13,3 ± 0,4
Пол (м / ж)	56 / 40	16 / 23	25 / 23	41 / 46
Тяжесть, %	73,9	92,3**	79,2	85,1
<i>P. aeruginosa</i> , %	49,5	82,1**	83,3**	82,8**
ΔF508, %	77,0	73,7	82,5	78,2
ФЖЕЛ, %	80,4 ± 2,5	69,1 ± 4,3*	82,5 ± 3,4	76,6 ± 2,8
ОФВ ₁ , %	74,1 ± 2,9	59,4 ± 4,8*	74,4 ± 3,8	67,8 ± 3,1
Гепатит, n (%)	5 (5,2)	3 (7,7)	2 (4,1)	5 (5,7)
Цирроз, n (%)	38 (39,6)	7 (17,9)**	4 (8,3)**	11 (12,6)**
Ультразвуковые признаки цирроза, n (%)	24 (25)	5 (12,8)	2 (4,1)**	7 (8,0)**
Синдром портальной гипертензии, n (%)	11 (11,5)	1 (2,6)	0**	1 (1,1)**
Билиарный цирроз, n (%)	3 (3,1)	1 (2,6)	2 (4,1)	3 (3,4)
Возраст, в котором проявилось заболевание, лет	11,6 ± 0,7	13,4 ± 1,0	11,0 ± 1,4	12,5 ± 0,9

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой БПТ (t-критерий Стьюдента); ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой БПТ (критерий χ^2).

составил 2–3 нед. вплоть до стойкого улучшения состояния больного. Затем дозу постепенно снижали, и терапию продолжали в форме альтернирующего курса (0,1–0,5 мг на 1 кг массы тела через день) на протяжении нескольких лет.

Определение уровня цитокинов и адренкортикотропного гормона

Кровь собирали из локтевой вены в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Пробирки центрифугировали при 400 g в течение 10 мин при +4 °С, собирали плазму, разливали по аликвотам и хранили при температуре –60 °С. В образцах плазмы определяли содержание фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-10 (IL-10), интерферона- γ (INF- γ), трансформирующего ростового фактора- β 1 (TGF- β 1) и адренкортикотропного гормона (АКТГ) с помощью коммерческих иммуноферментных наборов.

Статистический анализ

Различия между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты

Результаты, представленные в табл. 1, демонстрируют, что течение легочного процесса в группе больных муковисцидозом, получавших преднизолон, было существенно более тяжелым, чем у больных, лечившихся азитромицином, или у пациентов без противовоспалительной терапии (БПТ). Так, непосредственно перед назначением преднизолона уровень ФЖЕЛ и ОФВ₁ у 12 из 27 пациентов был < 40 % от ожидаемых величин. У большинства больных, получавших противовоспалительную терапию, имела место колонизация *P. aeruginosa*; в группе БПТ она обнаруживалась менее чем у 1/2 пациентов. Как показано на рис. 1, оба использованных метода противовоспалительной терапии оказались достаточно эффективными. Так, после назначения азитромици-

на скорость снижения показателей ФЖЕЛ заметно снижалась. У больных, получавших альтернирующий курс преднизолона, регистрировалось значимое повышение ФЖЕЛ, несмотря на первоначально низкие значения показателей ФВД, и через 3 года после начала лечения данным препаратом значения ФЖЕЛ у большинства пациентов не отличались от показателей больных, получавших только базисную терапию.

Ретроспективный анализ продемонстрировал, что у больных, лечившихся преднизолоном или азитромицином, частота гепато-билиарных осложнений была ниже, чем в группе БПТ. Диагноз цирроз был поставлен 38 из 96 пациентов БПТ, тогда как подобное осложнение отмечалось только у 7 из 39 ($p = 0,01$) и у 4 из 48 ($p = 0,007$) больных, получавших соответственно преднизолон и азитромицин. Из 38 пациентов группы БПТ с диагнозом цирроз у 24 обнаруживались ультразвуковые изменения печени, у 11 – портальная гипертензия и у 3 – билиарный цирроз. Частота последнего у больных с противовоспалительной терапией и без нее была одинаковой (соответственно 1 и 2 случая в группах преднизолона и азитромицина). В то же время частота выявления ультразвуковых признаков цирроза и случаев портальной гипертензии была значимо ниже у больных, получавших противовоспалительную терапию (табл. 1; рис. 2).

Результаты, представленные в табл. 2, были получены при госпитализации пациентов в отделение наследственной патологии Российской детской клинической больницы или при плановом посещении ими НКО муковисцидоза МГНЦ РАМН в 2006–2007 гг. У всех обследованных больных были выявлены заметные нарушения со стороны иммунной системы. Так, уровень INF- γ у пациентов всех обследованных групп был значимо выше показателей, характерных для здоровых детей. Хотя подобное повышение содержания INF- γ в периферической крови больных муковисцидозом наблюдалось и ранее [8], до сих пор мы не имеем удовлетворительного объяснения

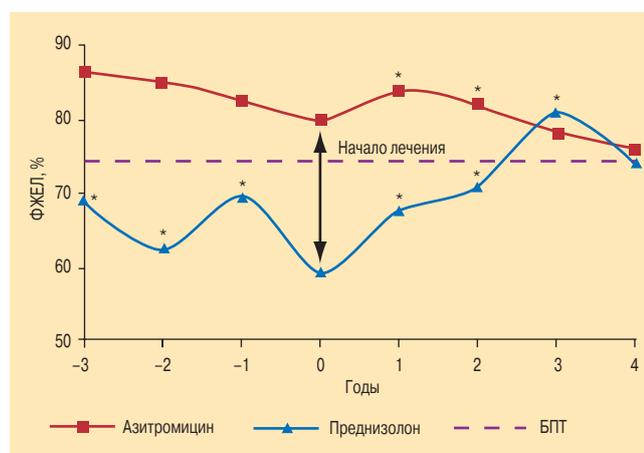


Рис. 1. Динамика показателя ФЖЕЛ у больных муковисцидозом, получавших азитромицин или АКП. Данные представлены в виде средних величин
Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с точкой "начало лечения"; БПТ – группа больных, не получавших противовоспалительной терапии.

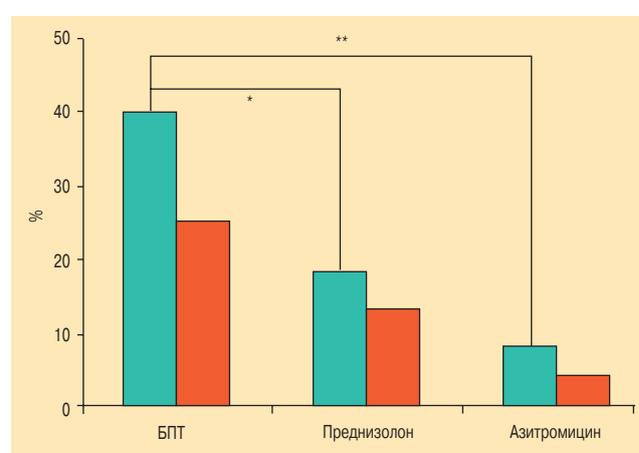


Рис. 2. Частота гепато-билиарных осложнений у пациентов, получавших противовоспалительную терапию
Примечание: зеленые столбцы – общее количество пациентов с циррозом печени; красные столбцы – количество пациентов с ультразвуковыми признаками цирроза печени; * – $p = 0,01$; ** – $p < 0,05$.

причин такого повышения. У больных группы БПТ уровень цитокинов, обладающих профибротической и иммуносупрессивной активностью, таких как IL-10 и TGF- β 1, также существенно превышал нормальные показатели. В то же время у пациентов, получавших противовоспалительную терапию, содержание IL-10 в периферической крови было нормальным. Хотя у больных, принимавших азитромицин, уровень TGF- β 1 оставался высоким, у пациентов, получавших преднизолон в форме альтернирующего курса, величина этого показателя была такой же, как и у здоровых детей.

Обсуждение

В человеческом организме и организме высших позвоночных действуют 2 главных механизма, контролирующих реакцию воспаления: 1-й осуществляется с помощью ГКС и катехоламинов (главных гормонов стресса), а 2-й – посредством регуляторных Т-клеток (Treg). Treg (ранее известные как Т-супрессоры) представляют собой крайне важную для поддержания гомеостаза клеточную популяцию, ответственную, в частности, за иммунологическую толерантность к собственным антигенам и эффективный контроль иммунных реакций на множество чужеродных антигенов. Кроме того, Treg способны ограничивать реакцию воспаления [10]. Одной из важнейших функций ГКС и катехоламинов является защита организма от продуктов реакции воспаления, обладающих выраженным тканеповреждающим потенциалом (таких как провоспалительные цитокины, протеазы и свободные радикалы) [11]. Кроме того, ГКС индуцируют экспрессию клетками Treg GPCR (*glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor* – рецептор для фактора некроза опухолей, индуцированный ГК) [12, 13]. В условиях антигенной стимуляции многие клетки, в т. ч. макрофаги, интенсивно продуцируют TNF- α , который через GPCR стимулирует Treg, заставляя их вступать в пролиферацию. Известно, что пролиферирующие Treg временно теряют свою функциональную активность, которая восстанавливается лишь после выхода клетки из цикла деления [12]. Такая временная потеря супрессорной активности дает возможность иммунной системе временно выйти из-под контроля Treg и быстрее реализовать свой защитный потенциал [14]. Со временем, по мере истощения ростовых

факторов, пролиферация Treg прекращается, и клетки восстанавливают свою функциональную активность, что ведет к постепенному затуханию иммунной реакции.

В норме оба механизма контроля за реакцией воспаления, быстрый (ГКС и катехоламины) и медленный (Treg), хорошо сбалансированы, однако у больных муковисцидозом это равновесие может быть нарушено. Хорошо известно, что мутация в гене CFTR ведет к развитию патологических изменений во всех органах, содержащих железы, секретирующие слизь, включая эпителий, выстилающий дыхательные пути, в которых продукция вязкого секрета становится причиной присоединения инфекции. Большинство пациентов с муковисцидозом переживают в течение жизни множество эпизодов обострения легочного заболевания, в результате чего их иммунная система постоянно подвергается атакам со стороны разнообразных патогенов. Чтобы избежать негативных последствий избыточной антигенной нагрузки в виде рекрутирования в зону воспаления нейтрофилов и высокого уровня медиаторов воспаления, организм вынужден постоянно мобилизовать гормоны стресса. Со временем повторные эпизоды обострения легочной инфекции истощают адаптационный потенциал надпочечников и контроль за воспалением переходит от кортизола и катехоламинов к Treg, которые становятся главным инструментом, с помощью которого организм способен контролировать реакцию воспаления [15]. Этот способ регуляции, более медленный и грубый, не позволяет тонко настраивать иммунную систему, и каждый новый "вызов" со стороны окружающей среды ведет к дальнейшему накоплению Treg, что, в свою очередь, становится причиной стойкой иммуносупрессии. Действительно, у больных группы БПТ регистрировался повышенный уровень IL-10 и TGF- β 1 одновременно с низким содержанием АКТГ в сыворотке (табл. 1). Вполне возможно, что хроническая инфекция *P. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia* является следствием подавления протективного иммунитета, защищающего от этих микроорганизмов, регуляторными Т-клетками. Избыток Treg может также оказывать влияние на дифференцировку предшественников Т-клеток, способствуя образованию Th1- и / или Th3-лимфоцитов. Именно эти клетки несут основную ответственность за продукцию TGF- β 1 и IL-10 [16]. Следствием такого аберрантного

Таблица 2
Содержание АКТГ и уровень цитокинов в периферической крови здоровых детей и больных муковисцидозом

	Здоровые дети (n = 25)	Преднизолон (n = 16)	Азитромицин (n = 37)	БПТ (n = 83)
TNF- α (общий), нг/мл	17,1 (14,3 ÷ 22,4)	19,6 (0 ÷ 42,6)	18,6 (1,9 ÷ 620,6)	9,2 (0 ÷ 92,5)
IL-10 (общий), нг/мл	7,0 (2,9 ÷ 10,8)	6,0 (2,0 ÷ 27,0)	5,2 (2,1 ÷ 25,8)	8,3* (0,2 ÷ 215,3)
INF- γ , пг/мл	12,9 (0 ÷ 90,6)	116,9* (0 ÷ 486,6)	32,5* (0 ÷ 1 063,5)	52,9* (0 ÷ 2 299,7)
TGF- β 1, пг/мл	12,2 (0 ÷ 90,6)	22,0 (0 ÷ 139,2)	73,2* (0 ÷ 238,1)	41,5* (0 ÷ 279,6)
АКТГ, пг/мл	9,2 (4,7 ÷ 17,9)	4,2 (0 ÷ 34,4)	7,5 (1,2 ÷ 41,0)	4,6 (0 ÷ 138,7)

Примечание: результаты представлены в виде медиан, минимальное значение ÷ максимальное значение; * – $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых детей (непарный критерий Вилкоксона).

течения реакции воспаления может быть, в частности, фиброз внутренних органов, включая фибротические процессы в печени с исходом в цирроз. Альтернирующий курс преднизолона может частично восполнить дефицит гормонов стресса. Такого рода заместительная терапия оказывает не только непосредственное противовоспалительное действие, но и предотвращает избыточное накопление Treg. Полученные нами данные заставляют думать, что в условиях истощения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, когда главным механизмом, способным ограничить реакцию воспаления, становятся Treg, даже небольшое повышение базисного уровня ГК влияет на содержание Treg. Действительно, у пациентов, получавших преднизолон в форме альтернирующего курса, содержание в крови IL-10 и TGF- β 1 не отличалось от показателей, наблюдаемых у здоровых детей, что является косвенным свидетельством отсутствия у них избыточной активности Treg (табл. 2). Несмотря на то, что у больных, получавших в качестве противовоспалительной терапии азитромицин, уровень TGF- β 1 по-прежнему был повышен, содержание IL-10 было значимо ниже, чем у пациентов в группе БПТ. По-видимому, продолжительная терапия азитромицином также способна частично восстанавливать контроль за реакцией воспаления.

Заключение

Таким образом, полученные данные показывают, что противовоспалительная терапия снижает частоту гепато-билиарных осложнений у больных муковисцидозом, что может быть связано с уменьшением интенсивности процессов фиброза во внутренних органах.

Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз: достижения и проблемы на современном этапе. Мед. генетика 2004; 9: 398–401.
2. Chmiel J.F., Berger M., Konstan M.W. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2002; 23: 5–27.
3. Konstan M.W., Davis P.B. Pharmacological approaches for the discovery and development of new anti-inflammatory agents for the treatment of cystic fibrosis. Adv. Drug Deliv. Rev. 2002; 54: 1409–1423.
4. Koehler D.R., Downey G.P., Sweezey N.B. et al. Lung inflammation as a therapeutic target in cystic fibrosis. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2004; 31: 377–381.

5. Balfour-Lynn I., Walters S., Dezateux C. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2001; Art. No: CD001915. DOI: 10.1002/14651858.CD001915.
6. Balfour-Lynn I.M., Lees B., Hall P. et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173: 1356–1362.
7. Southern K.W., Barker P.M. Azithromycin for cystic fibrosis. Eur. Respir. J. 2004; 24: 834–838.
8. Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Kapranov N.I. et al. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. Mediators Inflamm. 2004; 13: 111–117.
9. Pukhalsky A., Shmarina G., Pukhalskaya D. et al. Can different approaches to anti-inflammatory therapy result in different outcomes in cystic fibrosis patients? (abstr.) Eur. Respir. J. 2007; 30 (suppl. 51): 31S–32S.
10. Sakaguchi S., Ono M., Setoguchi R. et al. Foxp3+CD25+CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. Immunol. Rev. 2006; 212: 8–27.
11. Elenkov I.J., Iezzoni D.G., Daly A. et al. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. Neuroimmunomodulation 2005; 12: 255–269.
12. Woiciechowsky C., Schoning B., Lankesch W.R. et al. Mechanisms of brain-mediated systemic anti-inflammatory syndrome causing immunodepression. J. Mol. Med. 1999; 77: 769–780.
13. Apostolou I., Sarukhan A., Klein L., Von Boehmer H. Origin of regulatory T cells with known specificity for antigen. Nat. Immunol. 2002; 3: 756–763.
14. Negrini S., Fenoglio D., Balestra P. et al. Endocrine regulation of suppressor lymphocytes. Role of the glucocorticoids-induced TNF-like receptor. Ann. N.-Y. Acad. Sci. 2006; 1069: 377–385.
15. Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Alioshkin V.A., Sabelnikov A. HPA axis exhaustion and regulatory T cell accumulation in patients with a functional somatic syndrome: recent view on the problem of Gulf War veterans. J. Neuroimmunol. 2008; 196: 133–138.
16. Weiner H.L. Induction and mechanism of action of transforming growth factor- β -secreting Th3 regulatory cells. Immunol. Rev. 2001; 182: 207–214.

Информация об авторах

Пухальский Александр Леонидович – д. м. н., проф., главный научный сотрудник МГНЦ РАМН; тел.: +7-499-612-81-24; e-mail: osugariver@yahoo.com

Шмарина Галина Васильевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник МГНЦ РАМН; тел.: +7-499-612-81-24; e-mail: sakmarariver@yahoo.com

Каширская Наталья Юрьевна – д. м. н., проф., главный научный сотрудник МГНЦ РАМН; тел.: +7-495-254-90-49; e-mail: stanisl.vi@mtu-net.ru

Передерко Людмила Васильевна – к. м. н., ординатор Российской детской клинической больницы Росздрава; тел.: +7-495-936-93-33; e-mail: russia-cf@mtu-net.ru

Капранов Николай Иванович – д. м. н., проф., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза МГНЦ РАМН; тел.: +7-495-254-90-49; e-mail: russia-cf@mtu-net.ru

Поступила 20.04.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-003.4-085.275+616.36-07

Е.А.Геренг¹, И.В.Суходоло¹, Р.И.Плешко¹, Л.М.Огородова², Е.Б.Букреева³, П.А.Селиванова², А.Н.Дзюман¹,
И.С.Кремис⁴, Т.А.Еремина⁴

Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

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

2 – кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Росздрава": 634050, Томск, Московский тракт, 2;

3 – кафедра внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Росздрава": 634050, Томск, ул. Нахимова, 3;

4 – пульмонологическое отделение 3-й городской больницы: 634000, Томск, ул. Нахимова, 3

E.A.Gereng, I.V.Sukhodolo, R.I.Pleshko, L.M.Ogorodova, E.B.Bukreeva, P.A.Selivanova, A.N.Dzyuman, I.S.Kremis, T.A.Eremina

Morphological markers of remodeling of bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The purpose of the study was to evaluate contribution of tissue and cellular components to the remodeling of bronchial mucous membrane in patients with severe bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Complex morphological examination of bronchial biopsy specimens was performed. While using novel functional methods, we have found that severe COPD was associated with neutrophil inflammation in the bronchi, metaplasia and hyperplasia of epithelial cells with subsequent development of fibrosis of the lamina propria. In BA, histological abnormalities were related to the increase in a total number of inflammatory cells, thickening of the basement membrane and prominent hypertrophy and hyperplasia of submucosal glands.

Key words: bronchial asthma, COPD, remodeling, bronchial mucous membrane, morphological examination.

Резюме

Целью исследования явилась оценка вклада тканевых и клеточных структур в развитие ремоделирования слизистой оболочки бронхов у больных с тяжелой формой терапевтически-чувствительной бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Впервые проводили морфологическое и морфометрическое исследование бронхобиоптатов слизистой оболочки у этой группы пациентов. При БА гистологические изменения связаны с увеличением общего числа иммунокомпетентных клеток, утолщением базальной мембраны и выраженной бокаловидноклеточной гиперплазией. О гетерогенности ремоделирования слизистой оболочки бронхов позволяют судить индексы бокаловидноклеточной и базальноклеточной гиперплазии. ХОБЛ сопровождается формированием нейтрофильного типа воспаления в бронхиальном дереве с развитием плоскоклеточной метаплазии и базальноклеточной пролиферации эпителиального пласта с последующим развитием фиброза собственной пластинки слизистой оболочки.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ремоделирование, слизистая оболочка, морфологическое исследование.

С ростом распространенности патологии органов дыхания особое значение приобретает исследование заболеваний, приводящих к нарушению проходимости воздухоносных путей – бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1–3]. В последние годы преобладают тяжелые формы данных нозологий. Формирование БА и ХОБЛ тесно связано с развитием воспаления в стенке бронхов. При этом механизмы тканевого и клеточного ремоделирования слизистой оболочки бронхов, развивающегося при тяжелых формах БА и ХОБЛ, остаются малоизученными [1]. В литературе также отсутствуют данные о детальном морфометрическом исследовании слизистой оболочки бронхов и возможностях использования его результатов в дифференциальной диагностике тяжелых форм БА

и ХОБЛ. В связи с этим актуальным является морфологический анализ слизистой оболочки бронхов при БА и ХОБЛ, в основе развития которых лежат гетерогенные типы клеточных реакций, изменяющие типовую архитектуру бронхиальной стенки.

Целью настоящего исследования стало изучение структурно-функциональной организации слизистой оболочки бронхов и выявление закономерностей формирования воспаления и ремоделирования бронхов у больных БА и ХОБЛ.

Материалы и методы

Проведено одномоментное сравнительное исследование 10 пациентов (9 женщин и 1 мужчины) с тяжелой терапевтически чувствительной формой БА

в возрасте 34–62 лет (средний возраст – $42,3 \pm 10,3$ года) и 15 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (13 мужчин и 2 женщины) в возрасте 54–65 лет (средний возраст – $54,8 \pm 11,6$ года). Обязательным условием участия больного в исследовании было наличие письменного информированного согласия, одобренного локальным комитетом по этике СибГМУ (Томск) № 877 от 10.11.08. Диагностика проведена согласно критериям глобальных стратегий лечения и профилактики БА и ХОБЛ [4, 5]. Общий стаж заболевания при БА составил $14,8 \pm 1,0$ года, у пациентов с ХОБЛ – $18,6 \pm 2,6$ года.

Больные с тяжелой терапевтически чувствительной формой БА соответствовали следующим критериям: положительные результаты кожных аллергопроб (поливалентная сенсibilизация – в 63,5 % случаев); уровень сывороточного иммуноглобулина E (IgE) – $280,0 \pm 32,8$ МЕ/мл; дневные симптомы – $15,6 \pm 1,4$ (в нед.); ночные симптомы – $5,8 \pm 0,7$ (в нед.); количество госпитализаций в год – $2,9 \pm 0,5$; количество вызовов скорой помощи в год – $2,9 \pm 0,5$; объем форсированного выдоха (ОФВ₁) – $71,3 \pm 3,4$ %; обратимость бронхиальной обструкции после ингаляции бронхолитика (Δ ОФВ₁) – $38,1 \pm 3,4$ %; пиковая скорость выдоха – $76,4 \pm 2,8$ %; суточная лабильность бронхов – $30,2 \pm 1,9$ %; прием флутиказона пропионата / сальметерола в дозе не менее 1 000 мкг в сутки по флутиказону; прием салбутамола по требованию; отсутствие острых респираторных заболеваний в течение последних 4 нед. перед исследованием.

Условия включения в исследование пациентов с ХОБЛ были следующими: индекс курения > 20 пачек /лет; длительный анамнез кашля; прогрессирующая одышка; утреннее откашливание мокроты. Данные спирографии у этой группы пациентов соответствовала тяжелой стадии ХОБЛ: постбронходилатационные показатели – ОФВ₁ – $45,7 \pm 3,95$ %; индекс Тиффно (отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – $58,9 \pm 5,53$ %; наличие эмфиземы легких, диагностированной рентгенологически или томографически. В исследовании не включались пациенты с другими заболеваниями бронхолегочной системы. Бронхоскопия у всех больных проведена в условиях стационара, через 1 мес. от начала лечения на фоне улучшения клинико-функциональных показателей течения заболевания, вне обострения.

Биоптаты (2–3 фрагмента) забирали во время бронхоскопии из устья среднедолевого бронха правого легкого. Материал фиксировали в 10%-ном забуференном формалине, обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин по стандартной методике. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону.

При обзорной микроскопии в бронхиобиоптатах оценивали воспалительные, дисрегенераторные и фиброзные изменения в слизистой оболочке.

Морфометрическое исследование выполняли, используя компьютерную программу *ImageJ 3.16*.

С помощью метода точечного счета Автандилова с использованием *Plugins "Grid"* в бронхиобиоптатах подсчитывали объемную плотность покровного эпителия и отдельных клеточных форм ($\text{мм}^3 / \text{мм}^3$), относительный объем соединительной ткани и желез (%). Вычисляли индексы бокаловидноклеточной гиперплазии (отношение объемных плотностей реснитчатых и бокаловидных эпителиоцитов) и базальноклеточной пролиферации (отношение объемной плотности реснитчатых к таковой у базальных клеток) [6]. С помощью *Plugins "Cell"* программы *ImageJ* в 1 мм^2 собственной пластинки слизистой оболочки подсчитывали плотность воспалительного инфильтрата и различных клеточных популяций (лимфоцитов, гистио-макрофагальных элементов, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов), общее число межэпителиальных эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов [6]. Применяя окуляр-микрометр, определяли высоту покровного эпителия, толщину базальной мембраны в мкм. Статистическую обработку проводили посредством пакета программ *Statistica for Windows 6.0*. Данные анализировали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты

Морфологические данные

При обзорном гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки бронхов у пациентов

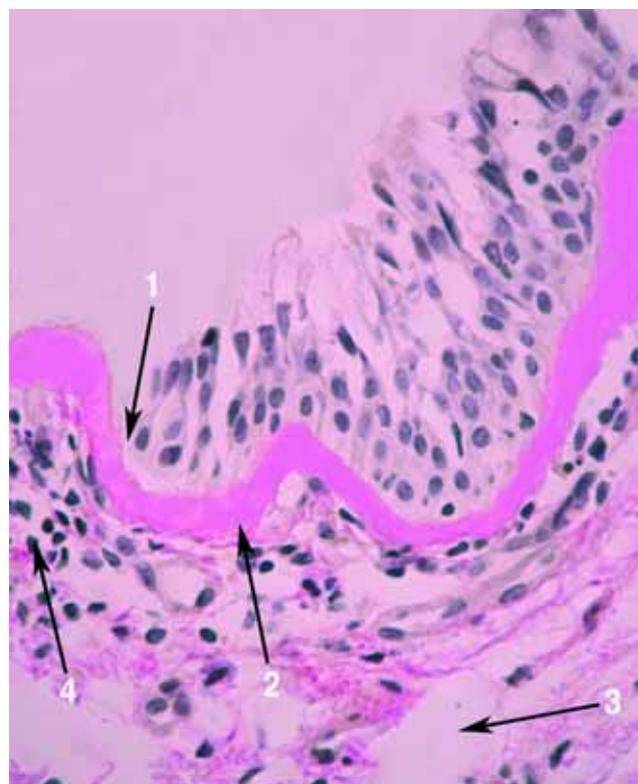


Рис. 1. Слизистая оболочка бронхов пациентки К. с тяжелой формой БА: слущивание бронхиального эпителия и оголение базальной мембраны (1), утолщение базальной мембраны (2), отек (3) и полиморфноклеточный инфильтрат (4) собственной пластинки слизистой оболочки бронхов. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; $\times 540$

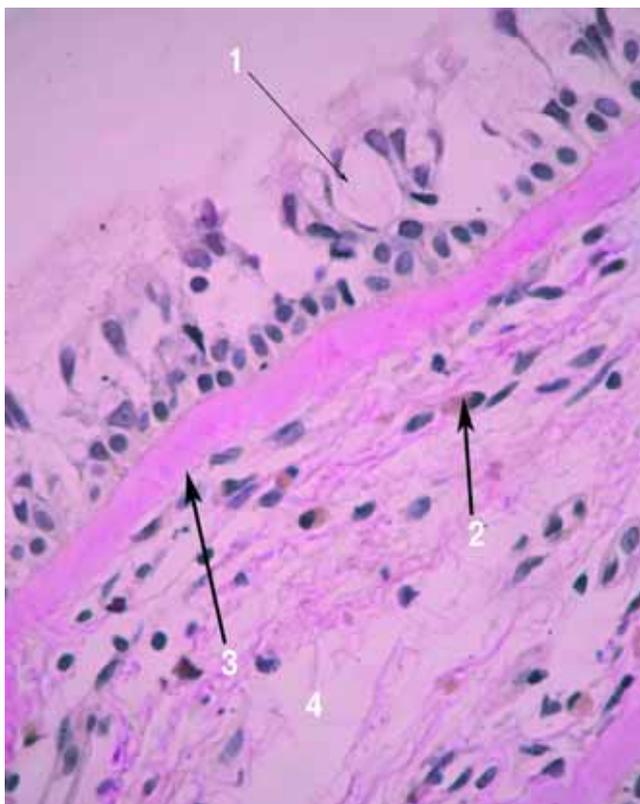


Рис. 2. Слизистая оболочка бронхов пациентки С. с тяжелой формой БА: бокаловидноклеточная гиперплазия (1), единичные эозинофильные гранулоциты (2), выраженное утолщение базальной мембраны (3). Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; $\times 540$

и с БА, и с ХОБЛ выявлены признаки воспаления: полиморфноклеточная инфильтрация, гиперемия сосудов и отек собственной пластинки слизистой оболочки. У больных БА в инфильтрате определялись в основном эозинофильные гранулоциты и лимфоциты. В местах подэпителиальной клеточной инфильтрации бронхиальный эпителий у пациентов с БА был подвержен дистрофическим и деструктивным изменениям (грубодисперсная структура хроматина, зернистость и вакуолизация цитоплазмы, отсутствие ресничек), встречались фокусы усиленно-

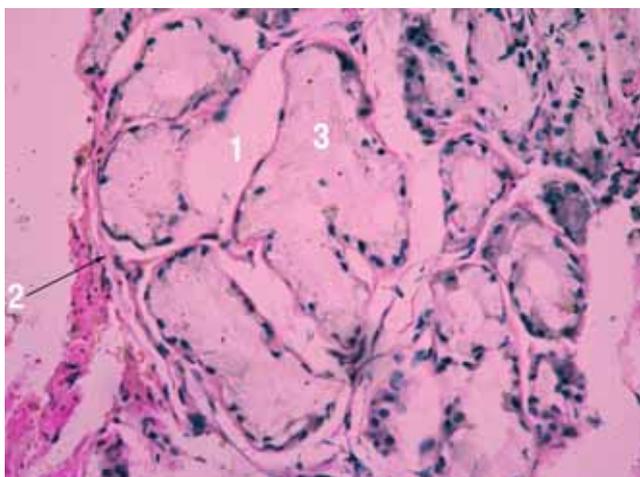


Рис. 3. Биоптат слизистой оболочки бронхов пациентки Ф. с тяжелой формой БА: межжелезистый отек (1), вокругжелезистый фиброз (2), расширение конечного отдела слизистой железы с гиперсекрецией слизи (3). Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; $\times 630$

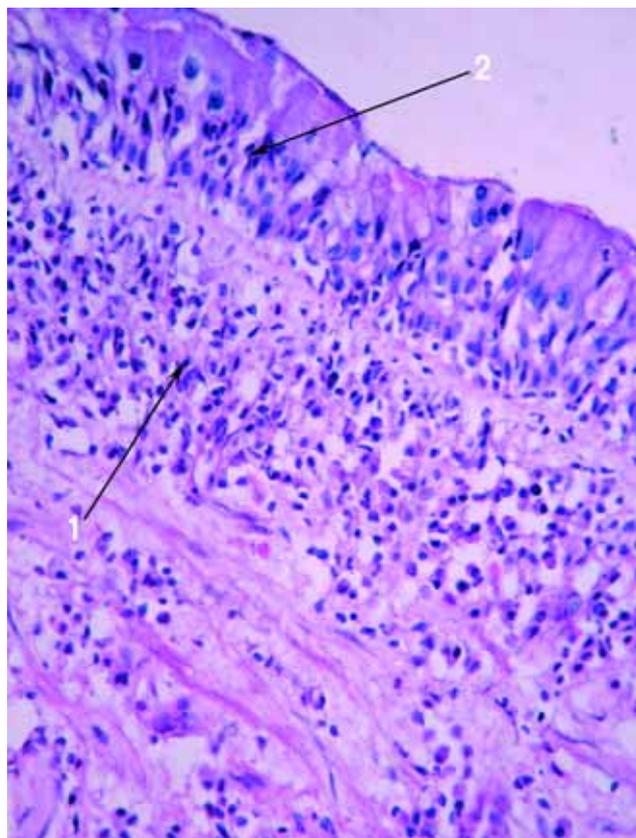


Рис. 4. Биоптат слизистой оболочки бронхов пациента Ф. с ХОБЛ: субэпителиальный полиморфноклеточный инфильтрат (1), интраэпителиальные гранулоциты (2). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 420$

го слущивания эпителиоцитов и оголение базальной мембраны. Во всех случаях обнаруживалось утолщение базальной мембраны покровного эпителия, которая четко контурировалась и была извитой (рис. 1, 2). При тяжелой форме БА в слизистой оболочке бронхов обнаружена бокаловидноклеточная гиперплазия, которая нередко сочеталась с расширением конечных отделов белково-слизистых желез с признаками выраженного застоя и гиперсекреции (рис. 2, 3).

У пациентов с ХОБЛ субэпителиальный воспалительный инфильтрат представлен гистиомакрофагальными клеточными элементами и нейтрофильными гранулоцитами, которые нередко локализовались внутриэпителиально и в пристеночной слизи (рис. 4). Важными отличительными особенностями структурной организации бронхиальной стенки у больных ХОБЛ явились базальноклеточная пролиферация и плоскоклеточная метаплазия поверхностного эпителия (рис. 5).

Морфометрические данные

При морфометрическом анализе биоптатов слизистой оболочки бронхов у пациентов с тяжелой формой БА, по сравнению с ХОБЛ, обнаружена достоверно ($p < 0,01$) меньшая плотность воспалительного инфильтрата (табл. 1). В то же время в клеточном инфильтрате у больных БА повышено количество эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток с одновременным увеличением общего числа интраэпителиальных форм. В биоптатах слизистой оболочки

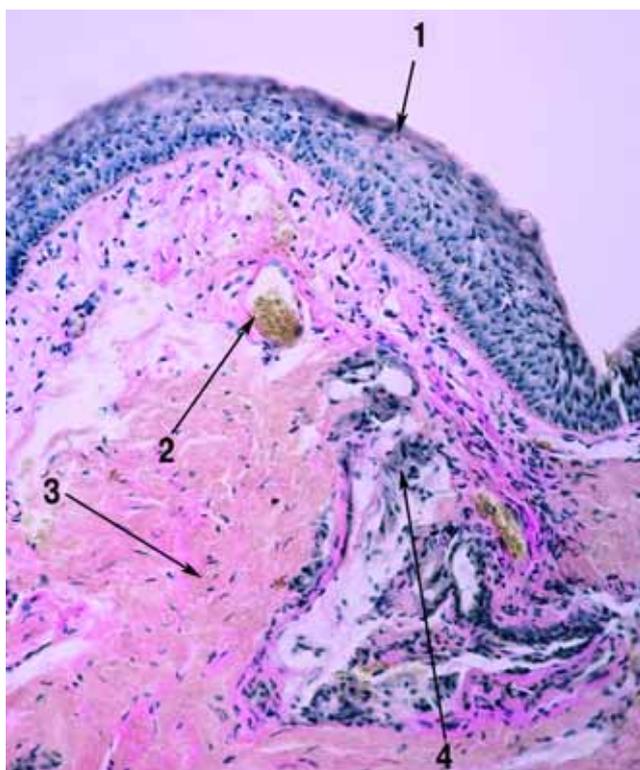


Рис. 5. Биоптат слизистой оболочки бронхов пациента Д. с ХОБЛ: плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия (1), венозное полнокровие (2), фиброз собственной пластинки слизистой оболочки (3), сдушивание и деструкция железистых клеток (4). Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; $\times 280$

бронхов у пациентов с тяжелой формой ХОБЛ преобладали макрофаги и нейтрофилы (табл. 1).

При тяжелой форме БА в биоптатах слизистой оболочки бронхов выявлены более высокие показатели объемной плотности бокаловидных клеток, сочетающиеся с бокаловидноклеточной гиперплазией. В собственной пластинке слизистой и подслизистой оболочки у больных БА обнаружено достоверное ($p < 0,01$) увеличение относительного объема желез (табл. 2).

При морфометрическом исследовании бронхобиоптатов у пациентов с ХОБЛ установлено увеличение объемной плотности покровного эпителия и базальных эпителиоцитов (табл. 2), сочетающееся с высоким индексом базальноклеточной пролиферации. Собственная пластинка слизистой и подслизистая оболочка у больных с ХОБЛ характеризовались выраженным фиброзом.

Таблица 1
Клеточный состав инфильтрата слизистой оболочки бронхов у больных с тяжелой формой ХОБЛ и БА, $M \pm t$

Плотность инфильтрата в 1 мм ²	БА (n = 10)	ХОБЛ (n = 15)
Макрофаги	50,91 ± 19,13*	113,71 ± 33,63
Лимфоциты	67,22 ± 3,55*	34,80 ± 15,71
Плазмциты	15,78 ± 1,34*	6,15 ± 3,12
Нейтрофилы	101,67 ± 7,06*	169,55 ± 44,28
Эозинофилы	5,89 ± 0,86	3,54 ± 2,38

Примечание: n – число пациентов; * – статистическая значимость различий ($p < 0,01$) при сравнении показателей у пациентов с тяжелой формой БА и ХОБЛ.

Обсуждение

В исследовании проанализированы тканевые и клеточные маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов и их значение в формировании тяжелых форм БА и ХОБЛ. Выявлены специфичные морфометрические показатели и коэффициенты, позволяющие дифференцировать характер структурно-функциональной реорганизации слизистой оболочки бронхов при БА и ХОБЛ. Согласно нашим данным, воспаление при тяжелой БА и ХОБЛ носит различный характер. Это проявляется как в качественных, так и в количественных характеристиках воспалительного инфильтрата. Так, увеличение общего числа эозинофилов, лимфоцитов и плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки оказалось доминантным признаком БА. Эозинофилы способны к выработке "фибриногенных" ростовых факторов, участвующих в развитии субэпителиального фиброза при тяжелой форме заболевания. Они стимулируют функциональную активность фибробластов в выработке коллагенов I, III, IV и VIII типов [7–9]. Последние откладываются в базальной мембране, вызывая ее утолщение, что было обнаружено в биоптатах слизистой оболочки бронхов у пациентов с тяжелой формой БА. Важным маркерным признаком БА является бокаловидноклеточная гиперплазия, которая встречалась практически у всех обследованных с этой патологией, в отличие от больных ХОБЛ. Гиперсекреция слизи, обусловленная как увеличением количества бокаловидных клеток, так и возрастающим объемом белково-слизистых желез (рис. 2, 3), способна приводить к формированию приступов удушья [9].

В бронхобиоптатах у пациентов с ХОБЛ, в отличие от больных БА, обнаруживалась выраженная

Таблица 2
Морфометрические показатели слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме ХОБЛ и БА, $M \pm t$

Показатели	БА (n = 10)	ХОБЛ (n = 15)
Объемная плотность покровного эпителия, мм ³ / мм ²	0,18 ± 0,04*	0,32 ± 0,09
Объемная плотность реснитчатых эпителиоцитов, мм ³ / мм ²	0,14 ± 0,02	0,19 ± 0,07
Объемная плотность бокаловидных эпителиоцитов, мм ³ / мм ²	0,08 ± 0,04*	0,02 ± 0,01
Объемная плотность базальных эпителиоцитов, мм ³ / мм ²	0,02 ± 0,01*	0,10 ± 0,05
Индекс базальноклеточной гиперплазии	0,14*	0,52
Индекс бокаловидноклеточной гиперплазии	0,10*	0,57
Относительный объем желез, %	38,23 ± 5,04*	21,71 ± 0,83
Относительный объем соединительной ткани, %	61,11 ± 4,97*	77,74 ± 0,81
Высота эпителиального пласта, мкм	71,09 ± 12,65	84,17 ± 26,71
Толщина базальной мембраны, мкм	18,13 ± 4,43*	6,62 ± 2,03

Примечание: n – число пациентов; * – статистическая значимость различий ($p < 0,01$) при сравнении показателей у пациентов с тяжелой формой ХОБЛ и БА.

макрофагальная и нейтрофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Это может быть связано как с курением, так и с воздействием инфекционных агентов. Табачный дым, участвуя в развитии воспаления, приводит к дисбалансу системы "протеиназы—антипротеиназы", стимулируя оксидативный стресс [3, 10, 11]. Курение табака активизирует выработку макрофагами и эпителиальными клетками фактора некроза опухоли- α , который усиливает выброс интерлейкина-8 и лейкотриена В₄. Эти воспалительные медиаторы активизируют нейтрофилы. Персистирующая инфекция верхних дыхательных путей способна самостоятельно стимулировать дегрануляцию нейтрофильных гранулоцитов. Последние секретируют различные протеиназы, включая нейтрофильную эластазу, нейтрофильный катепсин G и т. д., участвующие в процессе паренхиматозной деструкции при ХОБЛ [8–12].

Нейтрофильный тип воспаления при ХОБЛ, инициируя оксидативный стресс, способен приводить к дисфункции, цитолизу и апоптозу эпителиальных клеток [8, 9]. По данным настоящего исследования, он сопровождается увеличением в бронхобиоптатах объемной плотности эпителиального пласта и развитием плоскоклеточной метаплазии. У пациентов с ХОБЛ метаплазия бронхиального эпителия в многослойный плоский сочеталась с активной базальноклеточной пролиферацией, что выражается повышением соответствующего индекса. Все это может приводить к изменению барьерных и иммунных функции слизистой оболочки и к персистенции воспаления [7, 13]. Нарушение экстрацеллюлярного матрикса собственной пластинки слизистой оболочки при ХОБЛ сопровождается субэпителиальным фиброзом и увеличением объема соединительной ткани. Выявленные нарушения могут стать основой необратимой деформации воздухоносных путей и приводят к бронхоконстрикции.

Заключение

Структурно-функциональные изменения при БА и ХОБЛ относятся к различным морфологическим фенотипам. Для БА характерно аллергическое воспаление с инфильтрацией слизистой оболочки эффекторными клетками и развитием бокаловидноклеточной гиперплазии. Доминирующими процессами в бронхиальной стенке у больных ХОБЛ являются хроническое нейтрофильное воспаление и реакции на повреждение эпителия — пролиферация базальных клеток и плоскоклеточная метаплазия.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы. М.: Агар; 2005.

2. Kariyawasam H.H., Robinson D.S. Airway remodeling in asthma: models and supermodels. Clin. Exp. Allergy 2005; 35: 117–121.
3. Isajevs S., Taivans I., Strazda G. et al. Decreased FOXP3 expression in small airways of smokers with COPD. Eur. Respir. J. 2008; 31: 1313–1321.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report 2007. www.ginasthma.com
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Publication Number 2701, Updated 2006. www.goldcopd.com
6. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1990.
7. Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. et al. A role for eosinophils in airway remodeling in asthma. Trends Immunol. 2004; 25: 477–482.
8. Boulet L.P., Sterk P.J. Airway remodelling: the future. Eur. Respir. J. 2007; 30: 831–834.
9. Drakopanagiotakis F., Xiferti A., Polychronopoulos V. et al. Apoptosis in lung injury and fibrosis. Eur. Respir. J. 2008; 32: 1631–1638.
10. Gualano R.C., Vlahos R., Anderson G.P. et al. What is the contribution of respiratory viruses and lung proteases to airway remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Pulm. Pharmacol. Ther. 2006; 19: 18–23.
11. Sundy J.S., Hauswirth D.W., Mervin-Blake S. et al. Smoking is associated with an age-related decline in exhaled nitric oxide. Eur. Respir. J. 2007; 30: 1074–1081.
12. Reuter S., Heinz A., Sieren M. et al. Mast cell-derived tumour necrosis factor is essential for allergic airway disease. Eur. Respir. J. 2008; 31: 773–782.
13. Esther C.R., Alexis N.E., Clas M.L. et al. Extracellular purines are biomarkers of neutrophilic airway inflammation. Eur. Respir. J. 2008; 31: 949–956.

Информация об авторах

Геренг Елена Андреевна – к. м. н., доцент кафедры морфологии и общей патологии, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории 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

Плешко Раиса Ивановна – д. м. н., проф. кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ; (3822) 42-64-43; e-mail: raisap57@mail.ru

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

Букреева Екатерина Борисовна – д. м. н., проф. кафедры внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ; тел.: (3822) 41-98-44; e-mail: kbukreeva@mail.ru

Дзюман Анна Николаевна – к. м. н., доцент кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ; тел.: 8 (3822) 42-64-43; e-mail: dzyuman@mail.ru

Кремис Иван Сергеевич – врач пульмонологического отделения 3-й городской больницы Томска; тел.: (3822) 41-98-44

Еремина Татьяна Александровна – врач-эндоскопист 3-й городской больницы Томска; тел.: (3822) 41-87-78; e-mail: alisa94@mail.ru

Поступила 18.02.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК [616.248+616.24-036.12]-07:616.233-018.25-091

О.В.Козина¹, Л.М.Огородова², Е.А.Геренг², И.В.Петрова², А.Э.Сазонов², В.А.Егоров³, Е.В.Комякова¹

Вклад токсических метаболитов оксида азота в формирование эозинофильного воспаления при бронхиальной астме

1 – Центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ: 683000, Петропавловск-Камчатский, Ленинградский пр-т, 114;

2 – Сибирский государственный медицинский университет: 634050, Томск, Московский тракт, 2;

3 – Камчатский областной онкологический диспансер: 683024, Петропавловск-Камчатский, ул. Лукашевского, 15

O. V. Kozina, L. M. Ogorodova, E. A. Gereng, I. V. Petrova, A. E. Sazonov, V. A. Egorov, E. V. Komyakova

A role of cytotoxic NO metabolites for eosinophilic inflammation in bronchial asthma

Summary

The purpose of the study was to estimate contribution of NO metabolites to development of morphological patterns of airway inflammation in bronchial asthma. Microscopic examination of bronchial biopsy specimens and measurement of nitrite anion, 3-nitrotyrosine, IL-8, IL-4 and INF- γ levels in bronchial washouts were performed in 38 adults with mild and severe asthma. In patients with severe asthma, concentration of 3-nitrotyrosine reversely correlated with volumetric density of ciliary cells and eosinophil number in cellular infiltrate. One-way variability of nitrite anion and IL-8 levels in bronchial washouts and of neutrophil number in the bronchial wall was established in severe asthma. High level of nitrite anion, IL-8 and selective accumulation of neutrophils in the airways in severe asthma was associated with reduced volumetric density of the whole epithelium, significant thickness of the basement membrane, increased portion of the connective tissue and decreased portion of the glandular tissue.

Key words: bronchial asthma, bronchial biopsy, bronchial washout, 3-nitrotyrosine, nitrite-anion cytokines, inflammation.

Резюме

Цель исследования состояла в оценке участия метаболитов оксида азота в формировании морфологических паттернов воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме (БА). У 38 больных легкой и тяжелой БА проведено цитологическое и морфометрическое исследование бронхобиоптатов и изучено содержание нитритов, 3-нитротирозина, интерлейкинов 8 и 4 (IL-8, IL-4), интерферона- γ в бронхиальном смыве (БС). У больных тяжелой БА содержание 3-нитротирозина в БС отрицательно коррелирует с объемной плотностью реснитчатых эпителиоцитов и числом эозинофилов в клеточном инфильтрате. Установлена однонаправленность вариабельности уровней нитрит-аниона, IL-8 в БС и числа нейтрофилов в бронхобиоптате при тяжелой БА. Высокое содержание нитрит-аниона, IL-8 и избирательное накопление нейтрофилов в дыхательных путях при тяжелой БА ассоциировано со снижением объемной плотности всего покровного эпителия, утолщением базальной пластинки, увеличением объема соединительной и снижением доли железистой ткани.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхобиоптаты, бронхиальный смыв, 3-нитротирозин, нитрит-анион, цитокины, воспаление.

По современным представлениям, воспаление дыхательных путей является основным морфологическим признаком бронхиальной астмы (БА), определяющим ее клинико-функциональные проявления [1]. Так, при исследовании бронхиального лаважа и бронхобиоптатов больных с разными клиническими формами БА выявлены некоторые различия в морфологической картине воспаления [2]. Можно предположить, что основа этой гетерогенности связана с особенностями образования провоспалительных медиаторов у разных групп больных, что приводит к развитию воспалительных реакций с преимущественным участием тех или иных эффекторных клеток. В последние годы большое внимание уделяется исследованию роли оксида азота (NO) и продуктов его метаболизма в аллергическом воспалении и бронхоконстрикции [3–5].

Целью настоящего исследования была оценка вклада метаболитов NO в формирование морфологических особенностей воспаления при тяжелой БА.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 38 больных БА (средний возраст – $48,92 \pm 2,41$ года), подавляющее большинство из которых составили женщины (74,0 %).

Диагноз и тяжесть заболевания определяли в соответствии с рекомендациями международного согласительного документа GINA [1].

Критерии включения были следующими: амбулаторные и стационарные пациенты в возрасте 19–60 лет с ранее подтвержденным диагнозом БА; положительные результаты кожных прик-тестов с ≥ 1 аэроаллергеном; провокационная концентрация, вызывающая падение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) на 20 % (ПК₂₀) в метахолиновом тесте ≤ 8 мг/мл; отсутствие соответствующей тяжести заболевания терапии в течение последнего месяца; отсутствие острых респираторных заболеваний, а также обострений БА в течение предшествующих 4 нед. Пациенты должны были правильно пользоваться ингалятором, пикфлоуметром, адекватно оценивать свое состояние, а также своевременно и правильно заполнять дневники самоконтроля (значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) утром и вечером; оценка дневных и ночных симптомов).

Специальные исследования бронхобиоптатов и содержимого бронхиального смыва (БС) были проведены не ранее чем через 3 мес. с момента последнего обострения БА. Процедура проводилась после 3-месячного курса базисной противовоспалительной

терапии в объеме, соответствующем рекомендациям GINA пересмотра 2006 г. [1]. Бронхоскопическое исследование выполнено всем пациентам в стационаре.

Бронхоскопию проводили в утренние часы натощак под местной анестезией 10%-ным раствором лидокаина. Вводили 150 мл стерильного, предварительно подогретого до 37 °С физиологического раствора через сегментарный или субсегментарный бронх дробно по 20–60 мл и далее полностью аспирировали, получая порцию БС. Полученные БС были разделены на аликвоты и помещены на хранение в сосуд Дьюара для последующего одновременного определения метаболитов. Измерение изучаемых показателей проводили в супернатанте БС (нитриты, цитокины, 3-нитротирозин [3-НТ]). Бронхиопат получали методом щипковой биопсии из среднедольного бронха правого легкого. Бронхиопаты помещались в 10%-ный нейтральный забуференный формалин, проводились по спиртам и заливались в парафин по стандартной методике. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином.

Содержание интерлекинов 4 и 6 (IL-4, IL-8), интерферона- γ (INF- γ) в БС определяли иммуферментным методом с использованием наборов фирм "Вектор-Бест" (Новосибирск). Оценку в БС уровня нитрит-аниона проводили по реакции с реактивом Грисса [6], 3-НТ – по реакции в кислой среде [7]. Уровень сывороточного общего IgE определяли в ходе 1-стадийного (*sandwich*) твердофазного иммуноферментного анализа посредством тест-систем "Диалюс" (Roche, Швейцария).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ *Statistica 6.0* (Stat Soft, США). Вариационные ряды анализировали по методам описательной статистики, вычисляя среднее значение (M) и ошибку среднего (m), медиану, стандартное отклонение. При соответствии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках гипотезу о равенстве средних выборочных величин проверяли посредством t -критерия Стьюдента. Для оценки статистической значимости различий показателей выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали U -тест Манна–Уитни. С целью обнаружения связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Исследование проведено по протоколу № 383, утвержденному на заседании локального комитета по этике ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Росздрава" 31.01.06. Все больные подписали информированное согласие до включения в исследование.

Результаты и обсуждение

По результатам клинико-функционального обследования, а также на основании изучения анамнеза и результатов мониторинга течения болезни в течение 2 нед. после включения в исследование у 8

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика обследованных групп пациентов

Показатели	Легкая БА (n = 8)	Тяжелая БА (n = 30)
Средний возраст, лет	41,75 ± 7,46	50,83 ± 2,28
Мужчины	5	5
Женщины	3	25
Длительность заболевания, лет	14,62 ± 3,56	14,67 ± 1,88
Возраст дебюта заболевания, лет	27,12 ± 6,83	36,29 ± 2,47
ОФВ ₁ , % _{доп.}	84,5 ± 1,94	58,87 ± 2,29**
ФЖЕЛ, % _{доп.}	89,22 ± 2,04	78,24 ± 3,20***
Утренние значения ПСВ, %	85,22 ± 1,39	58,59 ± 2,63**
Дневные симптомы, баллы*	0,23 ± 0,04	4,05 ± 0,33**
Ночные симптомы, баллы*	0,017 ± 0,009	2,04 ± 0,16**
Потребность в препаратах скорой помощи, число ингаляций в сутки	0,06 ± 0,01	8,08 ± 1,00**
Обострения, число всех случаев в год	0,33 ± 0,02	9,2 ± 0,9**
IgE, МЕ/мл	466,37 ± 210,27	172,09 ± 26,43

Примечание: * – оценка по 5-балльной шкале симптомов; ** – $p < 0,0001$ по сравнению с пациентами с легкой БА; *** – $p = 0,04916$ по сравнению с пациентами с легкой БА.

больных диагностирована легкая БА, у 30 – тяжелая (табл. 1).

При включении в исследование у пациентов с тяжелой БА отмечены выраженная тяжесть симптомов, низкие показатели функции легких, значительное число обострений и большая частота применения терапии скорой помощи. таких больных отличало использование системных кортикостероидов на протяжении не менее 6 мес. до исследования и в течение самого исследования.

Известно, что в результате персистирующего воспаления при БА формируются специфические морфологические изменения тканей стенки бронхов, в рамках которых регистрируются процессы ремоделирования, составляющие патогенетическую основу неконтролируемого течения заболевания. Большое научное и практическое значение имеет выяснение механизмов ремоделирования, в частности участие метаболитов NO в развитии патологических тканевых изменений.

При легкой форме заболевания эндоскопическая картина укладывалась в рамки умеренного, ограниченного, катарального эндобронхита, при тяжелой степени бронхиальной астмы в бронхах выявлялись признаки выраженного, диффузного, катарально-склеротического эндобронхита. Несмотря на предшествующую процедуру бронхобиопсии контролирующую терапию, при морфологическом исследовании бронхобиоптатов у всех включенных пациентов установлены такие изменения, как отек и венозное полнокровие сосудов, очаговая полиморфноклеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, дистрофия бронхиального эпителия и участки десквамации эпителия.

Вместе с тем выявлены различия в результатах цитологического и морфометрического исследования

бронхиобиптатов больных. Так, отличительным признаком легкой БА была большая плотность эозинофильной инфильтрации слизистой (рис. 1).

Установлены достоверное утолщение базальной мембраны и полиморфноклеточная инфильтрация воздухоносных путей при тяжелой БА (рис. 2).

Как видно из табл. 2, в слизистой оболочке бронхов у всех больных БА на фоне снижения числа реснитчатых и бокаловидных клеток нарушено соотношение этих эпителиоцитов (в норме 4 : 1 соответственно).

Анализ морфометрических данных продемонстрировал у больных легкой БА сохранность эпителиального пласта и железистой ткани, высокую плотность реснитчатых и базальных эпителиоцитов. В слизистой оболочке бронхов пациентов, страдающих тяжелой БА, наблюдалось значимое снижение объемной плотности покровного эпителия с одновременным уменьшением общего числа реснитчатых и базальных клеток в сравнении с легкой формой болезни ($p < 0,00001$). При тяжелой БА уменьшение плотности эпителия сочеталось со снижением высоты эпителиального пласта, значительным утолщением базальной пластинки (в 2 раза), высоким объемом соединительной и снижением доли железистой ткани (в 2 раза).

Соотношение степени инфильтрации слизистой оболочки бронхов эффекторными клетками (эозинофилами / нейтрофилами) было различным, как показано в табл. 2. При легкой форме заболевания преобладали эозинофилы. Напротив, при количественном подсчете плотности клеточного инфильтрата в 1 мм² ткани бронхов у больных тяжелой БА было больше нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов. При этом уровень эозинофилов был повышен, но не доминировал в клеточном инфильтрате. Недавние исследования патоморфологической характеристики тяжелой БА (*brittle*) также показали преобладание в составе инфильтрата слизистой оболочки бронхов гистиомакрофагальных элементов, лимфоцитов, ней-

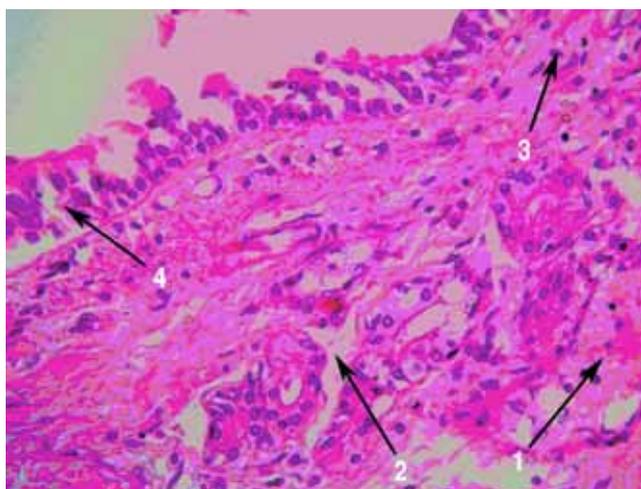


Рис. 1. Биоптат слизистой оболочки бронхов больного N. с БА легкой степени тяжести. Венозное полнокровие (1) и отек подслизистого слоя (2), эозинофильный гранулоцит (3), очаговая десквамация эпителия (4). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

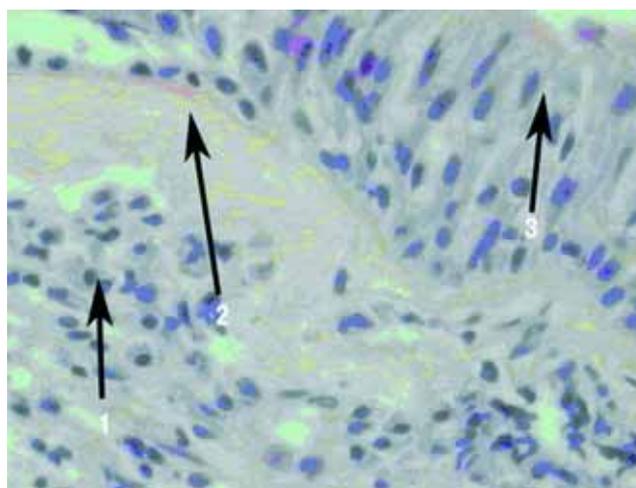


Рис. 2. Бронхиобиптат слизистой оболочки пациента M. с тяжелой БА. Полиморфноклеточный инфильтрат собственной пластинки слизистой оболочки (1), выраженное утолщение и разволокнение базальной мембраны (2), бронхиальный эпителий с признаками дистрофии (3). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 640$

трофилов при тяжелой БА на фоне относительно более небольшого, по сравнению с легкой формой заболевания, количества эозинофилов [8].

Таким образом, у больных с разной степенью тяжести БА установлены отличительные паттерны воспаления с преимущественным участием тех или иных эффекторных клеток, характеризующиеся наличием (при тяжелой БА) или отсутствием (при легкой БА) выраженных признаков ремоделирования тканей стенки бронхов, что и составляет основу клинического полиморфизма БА.

Таблица 2
Морфометрические и цитологические показатели слизистой оболочки бронхов обследованных групп пациентов

Исследуемые параметры	Легкая БА, n = 8	Тяжелая БА, n = 30
Объемная плотность всего покровного эпителия, мм ³ / мм ³	0,28 ± 0,05	0,16 ± 0,017*
Объемная плотность реснитчатых эпителиоцитов, мм ³ / мм ³	0,11 ± 0,01	0,059 ± 0,01*
Объемная плотность бокаловидных эпителиоцитов, мм ³ / мм ³	0,040 ± 0,002	0,04 ± 0,005
Объемная плотность базальных эпителиоцитов, мм ³ / мм ³	0,110 ± 0,014	0,05 ± 0,005*
Соотношение реснитчатых / бокаловидных эпителиоцитов	2,75 / 1	1,48 / 1
Относительный объем желез, %	76,35 ± 2,41	30,73 ± 3,85*
Относительный объем соединительной ткани, %	23,42 ± 2,41	61,80 ± 3,50*
Высота эпителиального пласта, мкм	60,67 ± 14,84	36,91 ± 4,06*
Толщина базальной мембраны, мкм	9,42 ± 4,77	20,79 ± 1,59*
Плотность макрофагов в 1 мм ²	31,50 ± 5,55	46,97 ± 4,01**
Плотность лимфоцитов в 1 мм ²	33,57 ± 2,57	57,21 ± 3,26***
Плотность нейтрофилов в 1 мм ²	11,68 ± 2,86	54,66 ± 3,15*
Плотность эозинофилов в 1 мм ²	45,40 ± 0,81	11,24 ± 1,73*

Примечание: * – $p < 0,00001$ по сравнению с пациентами с легкой БА; ** – $p = 0,0406$ по сравнению с пациентами с легкой БА; *** – $p = 0,0002$ по сравнению с пациентами с легкой БА.

Таблица 3
Содержание цитокинов в БС у больных БА

Исследуемые показатели	Легкая БА, n = 8	Тяжелая БА, n = 30
IL-4, пг/мл	21,95 ± 5,84	147,29 ± 25,31*
INF-γ, пг/мл	5,83 ± 1,24	97,58 ± 12,68**
IL-4 / INF-γ	3,54 ± 0,24	1,47 ± 0,12**
IL-8, пг/мл	171,94 ± 50,75	330,98 ± 28,57***

Примечание: * – $p = 0,0005$ по сравнению с пациентами с легкой БА; ** – $p < 0,00001$ по сравнению с пациентами с легкой БА; *** – $p = 0,0239$ по сравнению с пациентами с легкой БА.

Воспаление дыхательных путей является чрезвычайно сложным по происхождению, регуляции, исходам и представляет собой каскад процессов с участием многих клеток и медиаторов [1]. Важное место среди них занимает участие NO и его метаболитов. Каков механизм участия токсических метаболитов в патологических тканевых процессах при БА? Результаты исследования уровня провоспалительных медиаторов в бронхиальных смывах больных БА представлены в табл. 3.

Сравнительный анализ содержания цитокинов в бронхиальных смывах позволил установить преобладание Th2-ассоциированного воспаления (Th2 – Т-хелперные клетки II типа), о котором судили по соотношению IL-4 / INF-γ. Выявлены существенные различия уровня провоспалительных медиаторов в зависимости от тяжести БА. Как видно из табл. 3, содержание IL-4, INF-γ и IL-8 при тяжелой БА значимо превышало результаты, зарегистрированные при легкой форме заболевания (в 6,7; 7,1 и 7,4 раза соответственно). Полученные данные соответствуют концепции более выраженного воспаления, характеризующего тяжелую БА.

Это касается и таких провоспалительных маркеров, как NO и его метаболиты. В ходе исследования были получены данные, подтверждающие интенсивную продукцию метаболитов NO (3-НТ и нитритов) при тяжелой БА (табл. 4). Такой результат не противоречит известным фактам, свидетельствующим, что интенсивность продукции NO напрямую связана с выраженностью воспаления в тканях бронхов при БА [3–5].

Зарегистрировано значительное более высокое содержание 3-НТ в БС больных тяжелой БА в сравнении с легкой, причем уровень 3-НТ у пациентов как с легкой, так и с тяжелой БА в несколько раз превышал общее количество нитрит-аниона в БС (табл. 4).

Чтобы выяснить, какое значение имеет столь интенсивное образование токсических метаболитов NO в дыхательных путях при БА, была изучена взаи-

Таблица 4
Содержание нитритов и 3-НТ в БС у больных БА

Исследуемые показатели	Легкая БА, n = 8	Тяжелая БА, n = 30
Нитриты, мкМ	1,62 ± 0,41	6,57 ± 1,52*
3-НТ, мМ	4,81 ± 0,79	204,30 ± 40,06**

Примечание: * – $p = 0,041$ по сравнению с пациентами с легкой БА; ** – $p = 0,0093$ по сравнению с пациентами с легкой БА.

Таблица 5
Значимые корреляционные связи уровня цитокинов, 3-НТ, нитрит-аниона и морфометрических данных слизистой оболочки бронхов больных БА

Сопоставляемые показатели	Коэффициент корреляции Спирмена, значимость	
	Легкая БА, n = 8	Тяжелая БА, n = 30
IL-8 / объемная плотность всего покровного эпителия		$r = -0,805118$; $p = 0,015905$
IL-8 / нитрит-анион		$r = 0,448529$; $p = 0,048000$
Нитрит-анион / плотность нейтрофилов		$r = 0,90$; $p = 0,037400$
Нитрит-анион / IL-4 / INF-γ	$r = 0,75450$; $p = 0,03513$	
3-НТ / плотность эозинофилов		$r = -0,849398$; $p = 0,007604$
3-НТ / объемная плотность реснитчатых эпителиоцитов		$r = -0,922172$; $p = 0,001111$

мосвязь иммунологических показателей, уровня 3-НТ, нитрит-аниона и морфометрических данных (табл. 5).

Результаты корреляционного анализа указывают на однонаправленность вариабельности таких маркеров, как нитрит-анион, IL-8 и количество нейтрофилов в бронхобиоптатах при тяжелой БА (табл. 5). Так, содержание нитрит-анионов прямо коррелирует с плотностью нейтрофилов в бронхиальной стенке и с уровнем IL-8. Повышение IL-8, в свою очередь, приводит к уменьшению объемной плотности покровного эпителия. Это свидетельствует о том, что в условиях длительного, интенсивного воспаления с участием нейтрофилов в дыхательных путях при тяжелой БА развивается выраженный окислительный стресс, сопровождающийся, как было указано выше (табл. 4), образованием экстремально высоких концентраций токсичного 3-НТ.

В соответствии с результатами корреляционного анализа (табл. 5) накопление 3-НТ в дыхательных путях ассоциировано со снижением плотности эозинофилов ($r = -0,849$; $p = 0,007$) и объемной плотности реснитчатых эпителиоцитов ($r = -0,922$; $p = 0,001$). Клетки покровного эпителия участвуют в образовании про- и противовоспалительных медиаторов, конститутивно экспрессируют матричную РНК IL-5 и продуцируют IL-5. Недавно опубликованные результаты экспериментальных исследований указывают на то, что снижение аффинности рецептора к IL-5 на поверхности эпителиальных клеток бронхов при деструкции последних [9, 10] приводит к задержке миграции эозинофилов в слизистую бронхов тем более значимой, чем выше уровень 3-НТ в дыхательных путях.

Заключение

Вероятно, образование высоких концентраций токсического 3-НТ в дыхательных путях при тяжелой БА является механизмом формирования особого морфологического паттерна воспаления, основанным на торможении миграции эозинофилов. Дополнительно

образование высокого уровня нитрит-анионов, IL-8 и избирательное накопление нейтрофилов в дыхательных путях при тяжелой БА, ассоциированное со снижением объемной плотности всего покровного эпителия, связано с признаками ремоделирования бронхиальной стенки, такими как значительное утолщение базальной мембраны (в 2 раза), увеличение объема соединительной и снижение доли железистой ткани.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. NIH publication number 01-3659, NHLBI / WHO 2004; National Institutes of Health.
2. Wenzel S.E. Asthma: defining of persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804–813.
3. Dweik R.A., Comhair A.A., Gaston B. et al. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. *Pros. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98 (5): 2622–2627.
4. Ricciardolo L.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol. Rev.* 2004; 84: 731–765.
5. Козина О.В., Огородова Л.М., Андрушкевич В.В. и др. Метаболиты оксида азота и их значение в патогенезе бронхиальной астмы. *Клин. лаб. диагн.* 2008; 2: 52–57.
6. Звягина Т.В., Белик И.Е., Аникеева Т.В. и др. Методы изучения метаболизма оксида азота. *Вестн. гиг. и эпидемиол.* 2001; 5 (2): 253–257.
7. Каминская Л.Ю., Жлоба А.А., Александрова Л.А. и др. Влияние донатора NO нитрозотиола глутатиона на уровень окислов азота и малонового диальдегида в крови крыс. *Артер. гипертенз.* 2005; 11 (1): 30–34.
8. Огородова Л.М., Селиванова П.А., Геренг Е.А. и др. Патоморфологическая характеристика нестабильной бронхиальной астмы (фенотип brittle). *Тер. арх.* 2008; 3: 37.
9. Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Огородова Л.М. и др. Антагонистические эффекты изоформ рецептора интерлейкина-5 при бронхиальной астме. *Мед. иммунол.* 2004; 6 (1–2): 121–126.
10. Огородова Л.М., Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Капилевич Л.В. Интерлейкин-5 и бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина. Томск: Изд-во Томск. ун-та; 2006. 172 с.

Информация об авторах

Козина Ольга Владимировна – к. м. н., врач клинической лабораторной диагностики; тел.: (4152) 42-17-22; e-mail: ovkozina2006@rambler.ru
Огородова Людмила Михайловна – д. м. н., проф., член-корр. РАМН проректор по НР и ПП СибГМУ, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней; тел.: +7-3822-53-23-04; e-mail: lm-ogorodova@mail.ru
Геренг Елена Андреевна – к. м. н., старший научный сотрудник ЦНИЛ СибГМУ, старший преподаватель кафедры морфологии и общей патологии медико-биологического факультета СибГМУ; тел.: (3822) 52-99-16; e-mail: e-gereng@mail.ru
Сазонов Алексей Эдуардович – д. м. н., зав. отделом биохимии и спектрального анализа ЦНИЛ СибГМУ; тел.: (3822) 52-99-16; e-mail: biotech@ssmu.net.ru
Петрова Ирина Валерьевна – к. м. н., старший научный сотрудник ЦНИЛ СибГМУ; тел.: (3822) 52-99-16; e-mail: irinavall@mail.ru
Егоров Владимир Александрович – врач-эндоскопист Камчатского областного онкологического диспансера; тел.: (4152) 23-62-16
Комякова Елена Викторовна – врач-аллерголог Центра по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ; тел.: (4152) 42-63-39

Поступила 18.02.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК [616.248-06:616-008.853.5]-092

Мониторинг обратимости бронхиальной обструкции в диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей

Медицинский институт Сургутского государственного университета: 628401, Сургут, ул. Энергетиков, 14

V.V.Meshcheryakov, E.L.Titova

Monitoring of bronchial reversibility in diagnosis and treatment of childhood bronchial asthma

Summary

Possibilities to improve therapeutic and diagnostic approaches to bronchial asthma in children provided by monitoring bronchial reversibility have been proposed in the paper. A strong inverse correlation was found between bronchial reversibility and baseline airflow parameters. As a result of follow-up of patients with stable asthma, three types of "paired" peak flow curves were described according to severity of the disease. Bronchial irreversibility in patients with normal baseline airflow values (like those in healthy children) and absence of clinical signs of asthma were considered as mild asthma. Consistent positive bronchodilator response reflected need in maintenance bronchodilating therapy and moderate asthma. Irreversible bronchial obstruction with low baseline airflow values were referred to as severe asthma. Objective criteria of therapeutic approach in non-severe bronchial asthma have been developed. Stable (at least, for a month) absence of bronchial obstruction and bronchial irreversibility might suggest that the patient does not need bronchodilators for maintenance and could be treated with anti-inflammatory drugs alone. Consistent positive bronchodilator response independently on the baseline airflow parameters could require combined maintenance therapy.

Key words: bronchial asthma, children, bronchial obstruction, reversibility, bronchodilator response, peak flow meter, therapy.

Резюме

В работе представлены возможности улучшения качества лечебно-диагностических подходов при бронхиальной астме (БА) у детей на основе мониторинга обратимости бронхиальной обструкции с использованием пикфлоуметрии. Установлена сильная отрицательная связь между обратимостью бронхообструкции и исходным состоянием бронхиальной проходимости. Наблюдение за пациентами с БА в периоде ремиссии заболевания позволило установить 3 типа "парных" пикфлоуметрических кривых, которые соответствовали различным степеням тяжести заболевания. Отсутствие обратимости бронхообструкции при нормальных исходных значениях бронхиальной проходимости (как у здоровых детей) и отсутствии клинических симптомов заболевания было расценено как критерий легкой формы БА. Стойко регистрируемая положительная проба с бронхолитиком свидетельствовала о потребности в постоянной бронхолитической терапии и средней степени тяжести заболевания. Отсутствие достаточной обратимости бронхообструкции при низких исходных значениях бронхиальной проходимости расценено как критерий тяжелой БА. Установлены объективные показания для определения тактики терапии при нетяжелой БА. Стойкое, длящееся не менее 1 мес. отсутствие обратимости бронхообструкции при нормальной исходной бронхиальной проходимости может служить объективным критерием отсутствия потребности в бронхолитической терапии и перевода на противовоспалительную монотерапию. Постоянно положительный бронходилатационный тест, независимо от исходного состояния бронхиальной проходимости, является показанием для продолжения комбинированной базисной терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, бронхиальная обструкция, обратимость, бронходилатационный тест, пикфлоуметрия, терапия.

Обратимость бронхиальной обструкции (ОБО) является важной клинико-патогенетической характеристикой бронхиальной астмы (БА) [1]. Ее можно выявить посредством функциональной пробы с бронхолитиком, которая позволяет судить о степени обратимости обструкции, определить тяжесть обострения БА и подобрать наиболее эффективный бронходилататор [2, 3]. В настоящее время не исследованы закономерности ОБО в различные периоды БА, включая клинико-фармакологическую ремиссию на фоне базисной терапии. Для выполнения этой задачи наиболее приемлемым методом следует признать пикфлоуметрию, которая позволяет осуществлять мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ), в т. ч. в домашних условиях [4].

Целью работы явилось исследование возможности мониторинга ОБО для оптимизации лечебно-диагностических подходов при БА у детей.

Материалы и методы

Было выполнено проспективное сплошное когортное исследование, в ходе которого проводилось динамическое наблюдение за 97 детьми 6–14 лет с установленной на основании современных диагностических подходов БА [1] с момента поступления в стационар по поводу обострения и в течение 9–15 мес. после выписки. Всем детям ежедневно в течение всего периода наблюдения утром и вечером измерялась ПСВ дважды – до ингаляции β_2 -агониста и через 20–30 мин после нее. На графике отображались 2 параллельные кривые ("парная" пикфлоуметрия): нижняя характеризовала исходный уровень бронхиальной проходимости, верхняя – этот показатель после ингаляции β_2 -агониста. Разница между показателями данных кривых, отнесенная к исходному значению ПСВ в % (Δ ПСВ), характеризовала

степень увеличения проходимости бронхов под влиянием бронходилататора, т. е. ОБО. По тяжести БА, которая устанавливалась при поступлении в стационар согласно существующим критериям [1], пациенты распределялись следующим образом: легкая персистирующая – 25 детей, средне-тяжелая – 60, тяжелая – 12.

Неотложная помощь в стационаре осуществлялась посредством ингаляционной терапии с использованием компрессорных небулайзеров (фенотерол и ипратропиума бромид по 0,5–1,0 мл 3–4 раза в сутки в сочетании с будесонидом по 0,25–0,5 мг 2 раза в сутки в зависимости от тяжести обострения). При выписке из стационара больные продолжали выполнять "парную" пикфлоуметрию на фоне базисной комбинированной терапии (флутиказон 2 раза в день в суточной дозе 100–1 000 мкг и сальметерол по 25–50 мкг 2 раза в сутки) с использованием индивидуальных дозирующих устройств. Дозировка препаратов зависела от тяжести БА и соответствовала современным рекомендациям [1]. Целью терапии являлось достижение контролируемого течения БА в каждом конкретном случае. Пациенты с легкой БА в течение не менее 3 мес. также получали комбинированную базисную терапию с целью оценки динамики ОБО в течении заболевания. Контрольную группу составили 48 практически здоровых детей того же возраста, которым во время диспансерного осмотра после информированного согласия проводилась функциональная проба с сальбутамолом в дозе 100 мкг.

Статистическая обработка осуществлялась методами Вилкоксона–Манна–Уитни и ранговой корреляции [5].

Результаты и обсуждение

Динамическое наблюдение за пациентами позволило установить следующие закономерности. У всех больных детей при поступлении в стационар в периоде обострения отмечалось снижение исходного значения ПСВ, по сравнению со здоровыми ($p < 0,01$). После ингаляции бронхолитика регистрировалось улучшение бронхиальной проходимости: у абсолютного большинства пациентов (в 90 случаях из 97) проба с бронхолитиком была положительной, т. е. в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества по стандартизации тестов легочных функций Δ ПСВ $> 12\%$ [6]. В динамике лечения закономерное увеличение исходной ПСВ сопровождалось уменьшением Δ ПСВ у всех детей с об-

ратимой обструкцией, по данным 1-го исследования в стационаре (табл. 1).

При этом установлена сильная обратная связь между исходной ПСВ, выраженной в % по отношению к нормальным ее показателям, и Δ ПСВ ($r = -0,78$; $p < 0,01$). У всех здоровых при нормальных исходных значениях ПСВ проба с сальбутамолом была отрицательной: Δ ПСВ оказалась $< 12\%$ и составила в среднем 5,1 % (табл. 1). Различия между ПСВ до и после ингаляции препарата в этой группе оказались незначимыми ($p > 0,05$). Таким образом, степень ОБО зависела от исходного состояния бронхиальной проходимости: при обратимой обструкции меньшему исходному значению бронхиальной проходимости соответствует большая ее обратимость и наоборот. Поэтому в динамике заболевания ОБО меняется параллельно изменению исходного показателя проходимости бронхов. С этим можно связать отсутствие ОБО у здоровых детей. Таким образом, при отсутствии функциональных признаков бронхиальной обструкции отрицательную пробу с бронхолитиком следует рассматривать как физиологическую закономерность.

При динамическом наблюдении за пациентами в периоде ремиссии на фоне комбинированной базисной терапии установлено формирование 3 вариантов "парных" кривых пикфлоуметрии. Первый вариант характеризовался нормальными исходными показателями ПСВ ($\geq 80\%$ долж.), отсутствием ОБО (Δ ПСВ $< 12\%$) и каких-либо клинических проявлений заболевания (рис. 1). Такую динамику "парных" кривых рассматривали как критерий легкой БА: нормальную проходимость бронхов и отсутствие реакции на бронхолитик, как у здоровых, следует считать признаком отсутствия потребности в бронхолитической терапии. Описанные особенности пикфлоуметрии регистрировались у всех детей с диагностированной при поступлении в стационар легкой персистирующей БА и у 5 детей со среднетяжелой БА, у которых степень тяжести заболевания была классифицирована как легкая.

Второй тип "парных" кривых (рис. 2) характеризовался стабильно регистрируемой достаточной ОБО (Δ ПСВ $> 12\%$) при сниженных или субнормальных исходных показателях ПСВ. Возможность восстановления бронхиальной проходимости при условии постоянной бронхолитической терапии логично рассматривать как критерий среднетяжелой БА. Стабильно регистрируемая положительная проба

Таблица 1

Данные пикфлоуметрии у детей с БА и обратимой обструкцией при поступлении в стационар и перед выпиской в сравнении со здоровыми

Группа детей	Показатели пикфлоуметрии, Мо (min–max)		
	Исходная ПСВ (% от нормы)	ПСВ после ингаляции бронхолитика (% от нормы)	Δ ПСВ (%)
Здоровые (n = 48)	99,6 (89,5–110,4)	103,3 (92,2–112,1)	5,1 (3,3–9,5)
Дети с БА и обратимой обструкцией (n = 90)	58,3 (28,6–90,1)**	84,5 (58,5–101,1)***, **	39,1 (18,5–55,4)**
	86,1 (51,5–105,5)*, **	95,4 (61,5–106,7)***, **	17,9 (0,0–22,5)*, **

Примечание: Мо – мода; 1 – исследование при поступлении в стационар; 2 – исследование при выписке; * – достоверность различий между показателями при поступлении и перед выпиской; ** – достоверность различий со здоровыми; *** – достоверность различий между исходной ПСВ и после ингаляции бронходилататора.

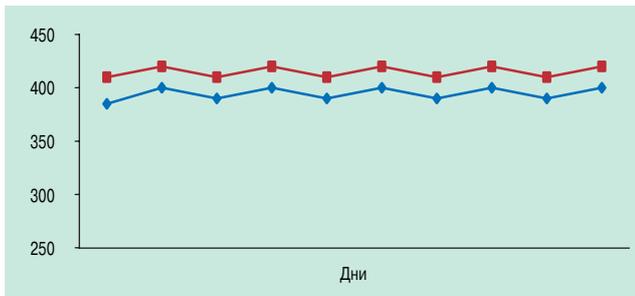


Рис. 1. Фрагмент "парной" пикфлоуметрической кривой ребенка 13 лет с легкой персистирующей БА в период ремиссии при лечении флутиказоном (100 мкг в сутки в 2 приема) и сальметеролом (по 25 мкг 2 раза в сутки)

Примечание: рост ребенка – 160 см; фактические исходные значения ПСВ – 385–400 л/мин (93–97 % от нормы), при должных значениях ПСВ – 413–330 л/мин (100–80 % от нормы); суточные колебания ПСВ – 4–9 %; ΔПСВ = 5,0–6,5 %.

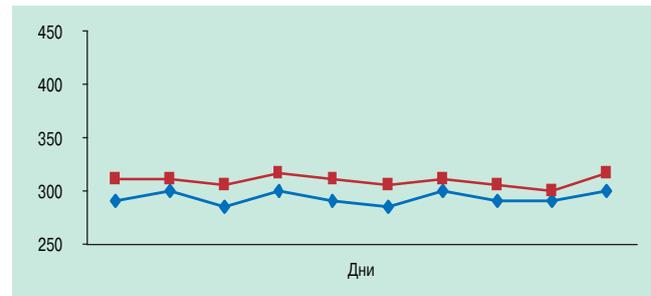


Рис. 3. Фрагмент "парной" пикфлоуметрической кривой ребенка 13 лет с тяжелой БА в период ремиссии при лечении флутиказоном (1 000 мкг в сутки в 2 приема) и сальметеролом (по 50 мкг 2 раза в сутки)

Примечание: рост ребенка – 155 см; фактические исходные значения ПСВ – 285–300 л/мин (74–78 % от нормы), при должных значениях ПСВ – 387–310 л/мин (100–80 % от нормы); суточные колебания ПСВ – 5–9 %; ΔПСВ = 7,0–9,5 %.

с бронхолитиком при этом свидетельствует о наличии потребности в постоянной бронхолитической терапии, что и отличает среднетяжелую БА от БА легкой степени, с точки зрения лечебной тактики. Описанный тип "парной" кривой зарегистрирован в периоде клинко-фармакологической ремиссии у 55 из 60 детей с установленной ранее средне-тяжелой и у 3 из 12 – с тяжелой БА. Следует отметить, что у части детей этой группы (15 пациентов) постоянно регистрируемая положительная проба сочеталась с нормальной исходной ПСВ. На наш взгляд, несмотря на отсутствие клинических симптомов БА и нормальные исходные значения ПСВ, стойкая регистрация значимой ответной реакции на бронхолитик (Δ ПСВ > 12 %) также свидетельствует о потребности в постоянной бронхолитической терапии.

Третий тип "парных" кривых (рис. 3) характеризовался стабильно низкой исходной ПСВ (< 80 %_{долж.}) и недостаточной ОБО (Δ ПСВ < 12 %). Такую динамику функциональных показателей рассматривали как критерий тяжелой БА (стабильно низкая бронхиальная проходимость, не восстанавливающаяся до нормальных показателей при постоянной терапии бронхолитиками и максимальными дозами ингаляционных стероидов), что служит критерием хронической обструктивной болезни легких, одной из форм которой является и тяжелая БА. Подобная за-

кономерность установлена у 9 из 12 детей с диагностированной ранее тяжелой БА.

Динамическое наблюдение за пациентами, выполняющими "парную" пикфлоуметрию, позволило установить, что отнести каждого больного к одной из 3 выделенных групп можно не ранее, чем через 1 мес. после стабилизации состояния и достижения ремиссии. Это необходимо для купирования обострения и стабильной повторяемости во время клинко-фармакологической ремиссии той или иной закономерности ОБО.

Таким образом, использование мониторинга ОБО у больных БА позволило установить 3 варианта "парных" кривых в периоде ремиссии, каждый из которых связан с тяжестью заболевания (положительное решение от 03.07.08 о выдаче Патента РФ на изобретение "Способ диагностики степени тяжести бронхиальной астмы" по заявке № 2006139106 от 07.11.06). Думается, выявленные признаки тяжести БА могут дополнить общепринятые известные критерии [1]. Такой подход имеет преимущество, т. к. он учитывает не только проходимость бронхиального дерева, но и наличие или отсутствие объективной потребности в постоянной бронхолитической терапии при мониторинге ОБО в периоде клинко-фармакологической ремиссии. На основании мониторинга ОБО у обследованных пациентов легкая БА установлена в 30 случаях, среднетяжелая – в 58, тяжелая – в 9 (при выписке из стационара – в 25, 60 и 12 случаях соответственно).

Были исследованы возможности мониторинга ОБО в определении лечебной тактики при БА, в частности при выборе объективных показаний для перевода пациента с комбинированной на противовоспалительную монотерапию (с 3-й степени лечения на 2-ю). Для решения этой задачи осуществлялось дальнейшее наблюдение за пациентами, продолжавшими получать комбинированную терапию и имевшими обратимую обструкцию, т. е. установленную на основании известных [1] в сочетании с описанными выше разработанными критериями среднетяжелую БА (58 пациентов). Согласно существующим стандартам, после достижения контролируемого состояния, не ранее чем через 3 мес. после

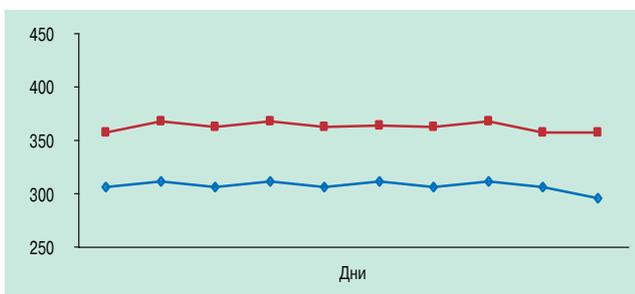


Рис. 2. Фрагмент "парной" пикфлоуметрической кривой ребенка 11 лет со среднетяжелой БА в период ремиссии при лечении флутиказоном (500 мкг в сутки в 2 приема) и сальметеролом (по 50 мкг 2 раза в сутки)

Примечание: рост ребенка – 148 см; фактические исходные значения ПСВ – 300–315 л/мин (86–90 % от нормы), при должных значениях ПСВ – 350–280 л/мин (100–80 % от нормы); суточные колебания ПСВ – 2–5 %; ΔПСВ = 16–20 %.

Сравнительная оценка показателей пикфлоуметрии до и после отмены бронхолитика в различные сроки после достижения клиничко-функциональной ремиссии у детей с наличием и отсутствием отрицательной динамики после перевода на противовоспалительную монотерапию

Показатели, Мо (min-max)		Срок отмены бронхолитика после достижения клиничко-функциональной ремиссии			
		3-й мес.	4-й мес.	5-й мес.	6-й мес.
Исходная ПСВ до отмены бронхолитика, % _{долж.}	1	89,5 (81–101)	90,5 (80–104)	88,4 (85–98)	87,1 (83–106)
	2	92,1 (88–106)	91,5 (87–101)	94,4 (90–98)	93,2 (87–101)
ПСВ после отмены бронхолитика, % _{долж.}	1	68,7 (65–74)	70,1 (61–78)	59,8 (55–79)	67,1 (61–77)
	2	89,5*(85–101)	91,1*(88–99)	90,5*(82–106)	90,2*(87–101)
ΔПСВ до отмены бронхолитика, %	1	16,5 (16–21)	15,4 (13–22)	15,2 (15–25)	17,8 (14–19)
	2	8,3*(2,5–9,4)	9,1*(8,1–10,1)	9,0*(7,2–10,1)	8,5*(5,3–9,8)

Примечание: 1 – дети с отрицательной динамикой после отмены бронхолитика; 2 – дети с отсутствием отрицательной динамики после отмены бронхолитика.

клиничко-фармакологической ремиссии [1], производили пробную отмену β_2 -агониста и переход на противовоспалительную монотерапию подобранной ранее дозой флутиказона. Отмена препарата осуществлялась поэтапно: через 3, 4, 5 и 6 мес. после достижения клиничко-функциональной ремиссии на 1 нед. с клиничко-оценкой симптомов и анализом посредством "парной" пикфлоуметрии. Только у 31,0 % (18 из 58) детей через 3 мес. стабильного состояния и нормальной исходной ПСВ после отмены бронхолитика не регистрировались возобновление симптомов БА и / или отрицательная динамика (по данным пикфлоуметрии). Доля таких пациентов возрастала при увеличении продолжительности комбинированной терапии после достижения клиничко-функциональной ремиссии (через 4 и 5 мес. – 41,4 % (24 из 58 в обоих случаях), через 6 мес. – 62,1 % (36 из 58).

Сравнительная оценка исследуемых функциональных параметров показала сходные результаты в различные сроки после достижения клиничко-функциональной ремиссии: наличие достоверной разницы ΔПСВ перед отменой препарата в группах детей со стабильным состоянием и отрицательной динамикой после перевода больного на противовоспалительную монотерапию (табл. 2). При практически нормальной исходной ПСВ, достоверно не отличающейся в обеих группах ($p > 0,05$), у пациентов с отрицательной динамикой после отмены препарата регистрировались достоверно более высокие показатели ΔПСВ непосредственно перед отменой сальметерола ($p < 0,05$), и проба с бронхолитиком была положительной во всех случаях.

Следует отметить, что ПСВ сравнивается со среднестатистическими нормальными показателями и, видимо, не вполне отражает индивидуальную норму конкретного пациента. Кроме того, различные авторы приводят отличающиеся между собой нормативы этого показателя [1]. В то же время ΔПСВ отражает потенциальную возможность в увеличении бронхиальной проходимости у конкретного пациента, что характеризует наличие или отсутствие потребности в бронхолитической терапии.

Таким образом, динамическое наблюдение за детьми со среднетяжелой БА, достигшими на фоне комбинированной терапии клиничко-функциональ-

ной ремиссии, позволило разделить их на 2 группы: пациенты, у которых в разные сроки от начала терапии происходит "слияние" "парных" кривых таким образом, что исходная ПСВ соответствует норме, а ΔПСВ < 12 %, т. е. проба с бронхолитиком отрицательная (рис. 1); пациенты, у которых стойко сохраняется положительная проба с бронхолитиком независимо от показателей исходной ПСВ (рис. 2), несмотря на проводимую коррекцию терапии в рамках существующих подходов [1]. Стойкую потенциальную возможность значительного повышения бронхиальной проходимости (положительный бронходилатационный тест) следует рассматривать как объективную потребность в постоянном приеме бронхолитиков в составе базисной терапии БА. Доказательством этому служит отрицательная динамика течения заболевания у всех пациентов данной группы при отмене бронхорасширяющего препарата.

Поэтому отрицательная проба с бронхолитиком при нормальной исходной ПСВ (как у здоровых) и отсутствии симптомов БА рассматривались нами как объективный критерий для отмены бронхолитика и перевода больного на противовоспалительную монотерапию. Однако при наблюдении > 1 нед. после отмены бронхолитика оказалось, что у отдельных детей этой группы все-таки ухудшаются показатели ПСВ и даже появляются симптомы БА. Анализ этой ситуации показал, что в последнюю подгруппу вошли дети, у которых регистрировался достоверно более короткий временной интервал между "сближением" "парных" кривых и отменой бронхолитика, чем у пациентов с отсутствием отрицательной динамики (11 и 43 дня соответственно по величине моды; $p < 0,01$).

Таким образом, важным оказался вопрос о сроке отмены бронхолитика после "сближения" "парных" кривых. Была предпринята попытка решить его эмпирически в отдельной группе пациентов 6–14 лет со среднетяжелой БА с момента поступления их в стационар с дальнейшим наблюдением в амбулаторных условиях. Из 55 пациентов были выделены 17 человек, у которых в разные сроки после выписки из стационара регистрировалось "сближение" "парных" кривых при нормальных исходных значениях ПСВ и отсутствии симптомов БА. При отмене бронхолитика через 1 нед., начиная с появления "сближения"

"парных" кривых у 5 пациентов, отмечалась отрицательная динамика на основании клинических показателей и / или данных пикфлоуметрии. При отмене бронхолитика через 2 нед. подобные изменения зарегистрированы у 2 больных, через 3 нед. — только у 1 ребенка. После отмены бронхолитика через 4 нед. таких признаков не зарегистрировано ни у одного пациента, как и при последующем наблюдении в течение 3–5 мес. после перевода больного на 2-ю степень терапии. Поэтому "сближение" "парных" кривых (нормальная исходная ПСВ и ΔПСВ < 12 %) в течение не менее 1 мес. считали критерием достаточности бронхолитической терапии и, следовательно, показанием для перевода больного на противовоспалительную монотерапию [7]. Следует отметить, что у остальных 38 из 55 пациентов в течение 1 года на фоне достигнутой ремиссии стабильно отмечались признаки обратимости бронхиальной обструкции (ΔПСВ > 12 %), т. е. сохранялась потребность в бронхолитике.

Клинический пример

Больной П.Г. 10 лет с atopической БА до поступления в стационар получал ингаляции динатрия кромогликата по 1 дозе 4 раза в день. На фоне респираторной вирусной инфекции отмечалось обострение основного заболевания с клинической картиной бронхообструктивного синдрома. По данным пикфлоуметрии (рис. 4), ПСВ снизилась до 55–70 %_{долж.}. Пациенту назначены ингаляции через небулайзер — фенотерол и ипратропиума бромид по 1,0 мл 3 раза в сутки в сочетании с будесонидом по 0,25 мг 2 раза в сутки; динатрия кромогликат отменен. Это привело к быстрой клинической стабилизации состояния. "Парная" пикфлоуметрия осуществлялась с момента поступления в стационар. ОБО в начале лечения бронхолитиком составила 30 %. На 9-й день лечения в отделении на фоне клинической стабилизации больному назначена следующая терапия: флутиказон 2 раза в день в суточной дозе 250 мкг и сальметерол по 25 мкг 2 раза в сутки с использованием инди-

видуального дозирующего устройства. Через 7 дней после начала бронхолитической терапии отмечалось стойкое слияние "парных" кривых таким образом, что исходная ПСВ соответствовала нормальным значениям, ΔПСВ была < 5 % (рис. 4). Через 1 мес. после стойкого слияния "парных" кривых пациент был переведен на монотерапию флутиказоном в дозе 250 мкг в сутки. На фоне этого лечения ПСВ сохранялась в пределах должных величин, клинические симптомы заболевания отсутствовали. При выписке из стационара у пациента была установлена средняя степень тяжести БА. При этом главным критерием были низкие показатели ПСВ до начала комбинированной терапии (< 80 %_{долж.}), соответствующие среднетяжелой БА, хотя регистрировались редкие обострения. Применение разработанного способа позволило пересмотреть степень тяжести заболевания и диагностировать легкую БА. Динамика показателей "парной" пикфлоуметрии в данном клиническом случае доказывает зависимость ОБО от исходного состояния проходимости бронхиального дерева при обратимой обструкции и демонстрирует описанные выше возможности мониторинга ОБО.

Заключение

Мониторинг ОБО позволил установить обратную зависимость этого показателя от исходного состояния бронхиальной проходимости при БА с обратимой обструкцией в динамике заболевания. При этом на фоне комбинированной базисной терапии по соотношению ΔПСВ и исходной ПСВ пациентов можно разделить на 3 группы, в зависимости от тяжести БА. Стойкое, в течение не менее 1 мес., отсутствие ОБО при нормальной исходной бронхиальной проходимости (как у здоровых детей) может служить объективным критерием отсутствия потребности в бронхолитической терапии и перевода на противовоспалительную монотерапию, а постоянный положительный бронходилатационный тест, независимо от исходного состояния бронхиальной

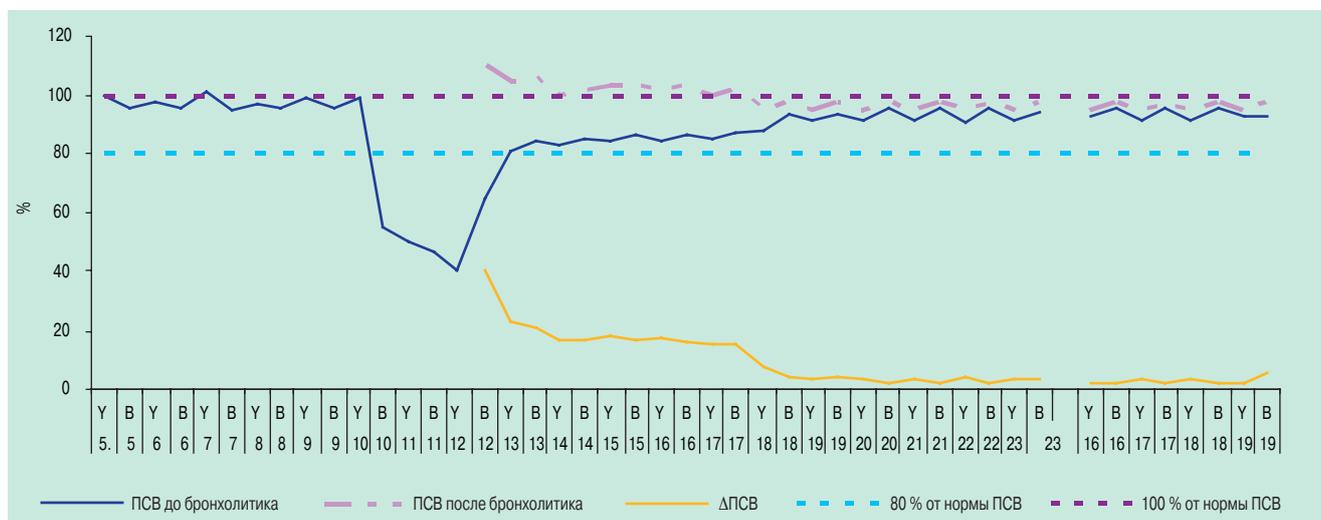


Рис. 4. Данные "парной" пикфлоуметрии больного П.Г. 10 лет

проходимости, – показанием для продолжения комбинированной базисной терапии. Таким образом, мониторинг ОБО позволяет улучшить качество лечебно-диагностических подходов при БА у детей: объективизировать оценку тяжести болезни, установить показания для отмены или продолжения приема бронхолитика в составе базисной терапии. Опыт настоящего исследования показывает, что для решения поставленных задач при мониторинге пикфлоуметрии достаточно осуществлять измерение ПСВ до и после приема бронхолитика 1–2 раза в неделю на фоне комбинированной базисной терапии.

Литература

1. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики (второе издание)". М.: Союз педиатров России, Российское респираторное общество; 2006.
2. Савельев Б.П., Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2001.

3. Рис Дж. Диагностические тесты в пульмонологии: Пер. с англ. М.: Медицина; 1994.
4. Гепле Н.А. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей: Практик. руководство для врачей. М.: Колор Ит Студио; 2008.
5. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. 2-е изд. М.: ГЭ-ОТАР-Медиа; 2006.
6. Стандартизация легочных функциональных тестов. Пульмонология 1993; прил.: 1–92.
7. Пат. РФ № 2161907 Способ лечения бронхиальной астмы / Мещеряков В.В., Титова Е.Л., Блохина О.П. Бюл. изобрет. 2001; 2.

Информация об авторах

Мещеряков Виталий Витальевич – д. м. н., проф. кафедры педиатрии Медицинского института Сургутского государственного университета; тел.: (3462) 52-48-01; e-mail: maryvitaly@yandex.ru

Титова Елена Леонидовна – врач-педиатр, детский пульмонолог, соискатель кафедры педиатрии медицинского института Сургутского государственного университета; тел.: (3462) 52-48-01

Поступила 17.03.09
© Мещеряков В.В., Титова Е.Л., 2009
УДК 616.248-092

Матриксные металлопротеиназы как биомаркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей

Научный центр здоровья детей РАМН: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62

I.V.Davydova, G.V.Yatsyk, T.V.Bershova, M.A.Basargina, M.I.Bakanov

Matrix metalloproteinases as biomarkers of bronchopulmonary dysplasia in children

Summary

The article introduces current approaches to lung tissue fibrosis under development of bronchopulmonary dysplasia with regards to matrix metalloproteinases and their inhibitors in prematurely born children treated or not treated with surfactant in early neonatal period.

Key words: mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia, matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases.

Резюме

В статье отражены современные взгляды на процессы фиброзирование легочной ткани при формировании бронхолегочной дисплазии с участием матриксных металлопротеиназ и их ингибитора у недоношенных детей, получивших и не получивших терапию сурфактантом в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: искусственная вентиляция легких, бронхолегочная дисплазия, матриксные металлопротеиназы, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ.

Согласно современным представлениям о патогенезе бронхолегочной дисплазии (БЛД), это заболевание рассматривается как совокупность патологических изменений, среди которых немаловажную роль играет развитие фиброза и / или нарушение репликации структуры альвеол на фоне гипоксии и воспаления [1, 2]. В нарушении метаболизма легочного коллагена большое значение имеет изменение содержания матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИММП) [3]. Особенности как функционального, так и биохимического состояния легочных структур у детей, получавших искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в неонатальном периоде, зависят от биомеханических свойств легких – сопротивления и растяжимости легочной ткани, определяемых степенью зрелости процессов, ответственных за выработку сурфактанта [4]. С этой точки зрения, комплексное динамическое определение уровня ММП и ТИММП у детей с БЛД может использоваться для оценки выраженности разрушения коллагена и компонентов внеклеточного матрикса (ВМ) у больных, получавших пролонгированную ИВЛ как на фоне заместительной терапии сурфактантом, так и без нее, и позволит судить о принципиально новом понимании роли ВМ в развитии фиброзирование легочной ткани.

Цель работы – исследовать содержание сывороточных металлопротеиназ (ММП) и их тканевого ингибитора (ТИММП) в сыворотке крови у детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от терапии сурфактантом и оценить роль этих ферментов в развитии фиброза легочной ткани.

Материалы и методы

Основную группу составили 116 недоношенных детей (73 мальчика, 43 девочки), получавших с момента рождения пролонгированную ИВЛ (в среднем $25,49 \pm 1,72$ сут.), у которых сформировалась БЛД; из них 31 ребенок был обследован в катамнезе до 2-летнего возраста (40 образцов сыворотки крови). Дети основной группы имели гестационный возраст от 25 до 36 нед. (в среднем $29,58 \pm 0,25$ нед.), массу тела при рождении – от 620 до 2 500 г (в среднем $1 350,36 \pm 41,11$ г). В ходе исследования в основной группе был изучен 151 образец сыворотки крови. Параметры вентиляции в работе не учитывались.

В группу сравнения вошли 39 недоношенных новорожденных (15 мальчиков, 24 девочки) с сопоставимыми с детьми основной группы гестационным возрастом и массой тела при рождении, но не получавших ИВЛ в неонатальном периоде и не имевших бронхолегочной дисплазии. Объем исследований в группе сравнения составил 39 образцов сыворотки крови.

Взятие крови для исследования производилось в строго ограниченном количестве не ранее 29-го дня жизни ребенка после стабилизации состояния, при этом учитывали массу тела, возраст и тяжесть состояния детей изучаемой группы. У всех обследуемых имелась сопутствующая патология – гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), в ряде случаев – гипоксически-травматическое поражение ЦНС, у части больных были диагностированы анемия недоношенных (85 %)

Динамика содержания ММП и их ТИММП у детей с БЛД, не получавших терапию сурфактантом, в зависимости от возраста

Биохимический показатель	Возраст обследованных				
	29 дней – 2 мес. 29 дней	3 мес. – 5 мес. 29 дней	6 мес. – 11 мес. 29 дней	12 мес. – 24 мес.	Группа сравнения
ММП-1, у. е.	7,39 ± 0,86 (n = 42; p ₂ < 0,01)	12,13 ± 1,40 (n = 26; p ₁ < 0,02)	7,71 ± 0,65 (n = 41; p ₂ < 0,01)	8,40 ± 0,94 (n = 39; p ₂ < 0,05)	8,16 ± 1,00 (n = 26)
ММП-2, у. е.	438,97 ± 18,75 (n = 20)	477,66 ± 18,88 (n = 10)	417,00 ± 31,27 (n = 8)	433,95 ± 23,80 (n = 14)	435,47 ± 22,74 (n = 12)
ММП-9, у. е.	971,04 ± 89,19 (n = 20; p ₁ < 0,01; 0,05 < p ₂ < 0,1)	217,09 ± 97,69 (n = 19; p ₁ < 0,001)	458,83 ± 34,28 (n = 18; p ₁ < 0,01; p ₂ < 0,001)	659,53 ± 46,79 (n = 28; p ₂ < 0,001)	674,40 ± 59,45 (n = 16)
ТИММП, у. е.	235,41 ± 54,54 (n = 14; p ₂ < 0,05)	445,57 ± 65,44 (n = 7; p ₁ < 0,05)	278,83 ± 32,40 (n = 12; p ₂ < 0,05)	199,83 ± 32,69 (n = 21; p ₂ < 0,001)	268,65 ± 60,07 (n = 15)

Примечание: p₁ – достоверность различия показателя в отношении группы сравнения; p₂ – достоверность различия показателя по сравнению с другими подгруппами.

и ретинопатия (15 %). Основная группа была разбита на 4 подгруппы больных с БЛД соответственно возрасту: от 29 дней до 2 мес. 29 дней, от 3 мес. до 5 мес. 29 дней, от 6 мес. до 11 мес. 29 дней и 1–2 лет. В каждой подгруппе были выделены дети, получавшие заместительную терапию препаратом сурфактанта (Куросурфом) в постнатальном периоде. Окончательный клинический диагноз устанавливался по результатам комплексной оценки клинических и лабораторных показателей в соответствии с клинико-анамнестическими и рентгенологическими критериями диагностики БЛД [1, 5, 6]. В комплексную терапию недоношенных на 2-м этапе выхаживания входили: кислородотерапия (> 21 % кислорода во вдыхаемой смеси через назальные канюли, кислородную палатку или в кювезе); антибиотикотерапия в соответствии с чувствительностью микрофлоры; ингаляции будесонида через небулайзер в дозе 250 мкг в сутки, дополнявшиеся ингаляциями ипратромиума бромид / фенотерола при выраженном бронхообструктивном синдроме; противовирусная и антиоксидантная терапия.

В сыворотке крови наблюдаемых больных исследовано содержание следующих металлопротеиназ и их ингибитора: ММП-1, ММП-2, ММП-9, ТИММП-2.

В работе использован метод твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов реактивов *Biosource* (Бельгия). Подсчет результатов осуществляли с помощью микропланшетного ридера *Anthos 2020* (Австрия). Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программы *Statistica 6.0*.

Результаты

Как свидетельствуют данные проведенных исследований, у детей с БЛД обнаружена зависимость содержания изученных ферментов и их ингибитора в сыворотке крови от возраста пациента и наличия заместительной терапии сурфактантом. Так, у больных с БЛД преимущественно среднетяжелого и тяжелого течения, не получавших сурфактант в раннем постнатальном периоде, на 1–3 мес. жизни клинически проявлялись признаки дыхательной недостаточности на фоне бронхообструктивного синдрома.

Все дети получали дополнительную оксигенацию (> 21 % кислорода во вдыхаемой смеси) через назальные канюли, кислородную палатку или в кювезе до 30–92-го дней жизни. При оценке рентгенограмм грудной клетки, выполненных в этом периоде, чаще всего выявлялись вздутие грудной клетки, неравномерность пневматизации, усиление интерстициального компонента по сетчатому типу, свидетельствующие о формировании легочного фиброза. В данной подгруппе больных зарегистрировано достоверно более высокое содержание ММП-9 (p < 0,01) относительно показателей группы сравнения на фоне нормальной концентрации ММП-2 и несколько сниженного уровня ММП-1, сопровождавшихся снижением содержания ТИММП-2 (табл. 1).

В ходе динамического анализа была выявлена максимальная активность ММП у детей 3–6 мес. на фоне уменьшения частоты и тяжести эпизодов бронхиальной обструкции и отказа от дополнительной оксигенации у некоторых больных. Рентгенологические изменения в этом возрасте в виде участков эмфиземы, чередующихся с локальным пневмофиброзом, свидетельствуют о нарастании фиброзировании легочной ткани [7]. У пациентов данного возраста выявлены пиковые значения концентрации ММП-1 и ММП-9 (12,13 ± 1,40 нг/мл и 1 217,09 ± 97,69 нг/мл), а также высокий уровень ТИММП (445,57 ± 65,44 нг/мл), достоверно превышающие показатели группы сравнения (табл. 1). Важным представляется не только определение изолированных концентраций ММП, но и их соотношения с уровнем ТИММП. Усиление продукции ММП-1 и ТИММП-2 у детей этой группы указывает не только на индукцию коллагенолитических процессов за счет высокой активности ММП-1, но и на дальнейшее развитие легочного фиброза в результате активации ТИММП-2.

У детей старше 0,5 года в хронической стадии заболевания, отличающейся волнообразным течением с обострениями по обструктивному типу на фоне острой респираторной вирусной инфекции, установлено достоверное снижение уровня ММП-1; ММП-2 и ММП-9 по сравнению с детьми 3–6 мес. (p < 0,01; 0,001 и 0,001 соответственно). При этом уровень ТИММП достоверно не отличался от такового в группе сравнения.

Динамика содержания матриксных металлопротеиназ у детей с БЛД, получавших терапию сурфактантом, в зависимости от возраста

Биохимический показатель	Возраст обследованных			
	29 дней – 2 мес. 29 дней	3 мес. – 5 мес. 29 дней	6 мес. – 11 мес. 29 дней	12–24 мес.
ММП-1, у. е.	4,28 ± 0,77 (n = 11; p < 0,01)	5,69 ± 1,45 (n = 6; p < 0,001)	7,48 ± 0,79 (n = 7)	4,95 ± 1,10 (n = 11; p < 0,02)
ММП-2, у. е.	374,81 ± 14,83 (n = 6; p < 0,02)	465,18 ± 45,68 (n = 5; p < 0,001)	405,10 ± 40,47 (n = 8)	297,97 ± 19,34 (n = 4; p < 0,001)
ММП-9, у. е.	280,04 ± 12,47 (n = 9; p < 0,001)	584,60 ± 56,39 (n = 5; p < 0,001)	152,2 ± 19,2 (n = 8; p < 0,02)	541,43 ± 52,35 (n = 3; 0,1 > p > 0,05)

Примечание: анализ содержания ТИММП у детей с БЛД, получавших терапию сурфактантом, не проводился в связи с ограничением возможности взятия крови у глубоко недоношенных детей с низкой массой тела при рождении; p – показатель достоверности различий концентраций ММП у больных, получавших и не получавших терапию сурфактантом.

При катamnестическом наблюдении за детьми 2-го года жизни изменения в содержании изученных ферментов не выявлены, за исключением снижения концентрации ТИММП по сравнению с пациентами без БЛД, что соответствует регрессу клинико-рентгенологических проявлений, отражающих относительное уменьшение фиброзированных участков легких в виде линейных тяжей на фоне увеличения объема здоровой легочной ткани по мере роста ребенка. Динамическое определение уровней ММП у детей, получавших ИВЛ, свидетельствует об увеличении продукции ММП-9 по сравнению с ММП-1 и ММП-2 в первые полгода жизни и указывает на то, что ММП-9 катализирует начальный этап деградации коллагена легочной ткани. Являясь триггером активации ММП-1 и ММП-2, ММП-9 поддерживает этот процесс на поздних стадиях течения БЛД у детей, находящихся на ИВЛ. Это позволяет сделать вывод, что у детей с БЛД показатель содержания ММП-9 является чувствительным маркером дисрегуляции ремоделирования легочного внеклеточного матрикса.

Во всех возрастных группах у детей с БЛД, получавших сурфактант в первые дни проведения ИВЛ, установлено достоверное снижение содержания ММП-9 по сравнению с пациентами основной группы, которых не лечили сурфактантом, наиболее выраженное у детей 3–6 мес. ($p < 0,001$). Концентрация ММП-1 и ММП-2 достоверно снижалась у детей 1-го полугодия жизни и у детей старше 1 года, лечившихся сурфактантом, по сравнению с пациентами, не получавшими такую терапию (табл. 2).

Полученные данные могут свидетельствовать о выраженной защитной функции экзогенного сурфактанта естественного происхождения, применяемого эндотрахеально у недоношенных новорожденных на фоне ИВЛ. Уменьшение сывороточного уровня ММП у таких детей можно рассматривать как фактор, снижающий риск развития фиброза легочной ткани.

Обсуждение

Тяжесть течения и исход БЛД в ее классическом варианте у недоношенных детей после пролонгированной ИВЛ во многом определяются сроками формирования и степенью выраженности фиброза легочной ткани. Определение таких показателей

деградации внеклеточного матрикса, как ММП (ММП-1, -2 и -9), позволило проследить активность коллагенолитического процесса с последующим фиброзированием легочной ткани у детей с БЛД с 1-го мес. жизни до 2 лет в катamnезе на всех этапах течения заболевания [8, 9].

Факторами, которые вносят свой вклад в повреждение незрелой легочной ткани на фоне недостаточной выработки сурфактанта, являются высокая концентрация кислорода и высокое положительное давление при ИВЛ, активирующие продукцию свободных радикалов и перекисное окисление липидов с образованием активных форм кислорода и цитокинов. Под воздействием последних усиливается экспрессия ММП, участвующих в разрушении внеклеточного матрикса. Не исключено, что обнаруженная высокая протеолитическая активность интерстициальной коллагеназы (ММП-1) и желатиназы (ММП-2 и -9) у детей с БЛД в возрасте 3–6 мес. является следствием связанных с ИВЛ воспалительных процессов (трахеобронхита, пневмонии) и вызвана усиленной продукцией фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкинов (IL-1, -6 и -8) [4].

Высокая концентрация ММП-1 у этих детей, обладая сильным литическим потенциалом в отношении фибриллярного коллагена и имея сродство к коллагену III типа, способствует протеолиту соединительной ткани легких. В результате деградации подвергается преимущественно коллаген III типа. Деградация этого коллагена ведет к снижению жесткости внутриклеточного каркаса, что может быть причиной развития эмфиземы в исходе БЛД [8, 9]. Денатурированный коллаген становится восприимчивым к дальнейшему расщеплению желатиназами ММП-2 и -9. При этом для реализации своего деструктивного действия желатиназы могут быть активированы ММП-1 и другими протеиназами. Возможно, усиление продукции ММП-1, -2 и -9 в сыворотке крови больных с БЛД в 1-м полугодии жизни отражает их взаимоактивацию, что может приводить к перманентному процессу фиброобразования и нарастанию патологических изменений в легких. Кроме того, увеличение продукции ММП-2 может явиться причиной деструкции бронхоальвеолярной ткани, в частности эластических растяжек респираторных бронхиол, с экспираторным коллапсом, что способствует развитию обструкции, а также формированию интраальвеолярного фиброза. У новорожденных

детей с БЛД и т. н. "ИВЛ-ассоциированной пневмонией" бронхообструктивный синдром определяется наличием распространенного трахеобронхита, появлением сегментарных и долевых бронхов и участков эмфизематозного вздутия [10].

Важным представляется не только изолированное содержание ММП, но и их соотношение с уровнем ТИММП. Преобладание концентрации ТИММП может свидетельствовать о снижении деградации коллагеновой сети, развитии и неуклонном росте легочного фиброза, а также указывает на усиление распада капиллярного русла межальвеолярных перегородок, определяя сосудистый путь формирования эмфиземы. ММП также вовлечены в деградацию альвеолярных стенок при эмфиземе. Продуцируемые нейтрофилами (ММП-9) и макрофагами (ММП-1), указанные ферменты способны нарушать структуру мембран альвеолоцитов [4, 11]. Это подтверждается патогистологическими исследованиями, демонстрирующими у больных с БЛД бронхоэктазии, мозаичный пневмосклероз, ателектазы и фиброателектазы [12].

Эффективность заместительной терапии сурфактантом оценивали не только по клиническому состоянию обследованных детей, но и по изменению показателей фиброобразования. Терапия сурфактантом в раннем постнатальном периоде ослабляет проявления респираторного дистресс-синдрома и сокращает длительность ИВЛ, снижает потребность недоношенного ребенка в высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси. При этом экзогенно введенный легочный сурфактант, уменьшая степень гипоксии благодаря улучшению вентиляционно-перфузионных соотношений, стимулирует синтез эндогенного сурфактанта. Снижение активности ММП-1, -2 и -9 может быть связано с участием эндогенного сурфактанта в противоинфекционной защите органов дыхания и снижением количества цитокинов. Уменьшение коллагенолитической активности у этих пациентов обеспечивает сохранность структуры коллагенового домена белка SP-A эндогенного сурфактанта. Это поддерживает обновление поверхностно-активных веществ (ПАВ), нормализацию поверхностного натяжения альвеол в акте дыхания и уменьшение распространенности участков ателектазов. Обновление ПАВ ускоряет процесс эндоцитоза сурфактанта, важная роль в котором принадлежит апопротеину SP-A. При этом постоянная рециклизация молекул ПАВ обеспечивает воспроизводство его поверхностно-активных свойств [4]. Это ведет к снижению поверхностного натяжения в конце выдоха в дистальных отделах легких и улучшению газообмена. Кроме того, эндогенный сурфактант, обеспечивая гомеостатическое регулирование величины эластичности легочной ткани, модулирует состояние водного баланса легочной ткани, препятствует развитию отека альвеол. Способность сурфактанта снижать адгезивность бронхиальной слизи и повышать активность реснитчатого эпителия бронхов улучшает мукоциллиарный клиренс в легких.

Как показали результаты исследований, течение патологического процесса при БЛД у детей 1-го полугодия жизни характеризуется продолжающимся повреждением легочной ткани, обусловленным коллагенолитическим распадом внеклеточного матрикса, а также развитием заместительного фиброза, что может стать причиной развития обструктивного синдрома и эмфиземы.

Заключение

1. У недоношенных детей с БЛД отмечено усиление экспрессии ММП-1, -2, -9 и ТИММП, наиболее выраженное в возрасте 3–6 мес., что позволяет считать эту стадию заболевания периодом наиболее интенсивного фиброобразования легочной ткани.
2. Высокий уровень ММП-9 у детей с БЛД в 1-м полугодии жизни свидетельствует о перманентном коллагенолитическом процессе и может служить диагностическим критерием легочной деструкции.
3. Усиление продукции ММП-1 у детей 3–6 мес. указывает на индукцию коллагенолитических процессов, активация ТИММП-2 на этом фоне ведет к развитию легочного фиброза.
4. Регресс клинических проявлений БЛД по мере роста ребенка сопровождался снижением концентрации изученных ММП и ТИММП, начиная со 2-го полугодия жизни.
5. Терапевтическая роль сурфактанта обусловлена ослаблением воспалительного процесса и снижением влияния цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6) на экспрессию металлопротеиназ. Являясь заместительной терапией, сурфактант изменяет биомолекулярные свойства легочной ткани, что улучшает ее эластичность.

Литература

1. Овсянников Д.Ю., Давыдова И.В. Бронхолегочная дисплазия: вопросы терминологии и классификации. Рос. педиатр. журн. 2008; 2: 18–23.
2. Greenough A., Kotecha S., Vrijlandt E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. Eur. Respir. Monogr. 2006; 37: 217–233.
3. Henry M.T., McMahon K., Mackarel A.J. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 in sarcoidosis and IPF. Eur. Respir. J. 2002; 20: 1220–1227.
4. Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. М.: Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа"; 2007; т. 1: 156–160, 657–658.
5. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1723–1729.
6. Edwards D.K. Radiographic aspects of bronchopulmonary dysplasia. J. Pediatr. 1979; 95: 823–829.
7. Цыгина Е.Н., Давыдова И.В., Кустова О.В. и др. Радиологические исследования при бронхолегочной дисплазии у детей. Мед. визуализация 2008; 2: 116–121.
8. Богданова А.В., Старевская С.В., Попов С.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. В кн.: Кокосов А.Н. (ред.). Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. СПб.: СпецЛит; 2004. 263–285.

9. Wong P.M., Less A.N., Louw J. Emphysema in young adult survivors of moderate – to – severe bronchopulmonary dysplasia. Eur. Respir. J. 2008; 32: 321–328.
10. Балашова Е.Д. Эффективность ингаляционных β_2 -агонистов и глюкокортикоидов при бронхообструктивном синдроме у новорожденных детей с "ИВЛ-ассоциированной" пневмонией и бронхолегочной дисплазией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008.
11. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания. Пульмонология 2006; 5: 74–79.
12. Самохин П.А., Цветкова Ю.В. Бронхолегочная дисплазия новорожденного: морфогенез, морфологическая диагностика. Арх. пат. 2008; 70 (4): 37–42.

Информация об авторах

Давыдова Ирина Владимировна – к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: diva171258@yandex.ru

Яцык Галина Викторовна – д. м. н., проф., заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отделения для недоношенных детей НЦЗД РАМН; тел.: (499) 134-15-19; e-mail: macadamia@yandex.ru

Бершова Татьяна Владимировна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии НЦЗД РАМН; тел.: (499) 134-03-41; e-mail: bershova@nczd.ru

Басаргина Милана Александровна – аспирант отделения для недоношенных детей НЦЗД РАМН; тел.: (499) 134-15-19; e-mail: milanablu@mail.ru

Баканов Михаил Иванович – д. м. н., проф., руководитель лаборатории клинической биохимии; тел.: (499) 134-03-41; e-mail: bakanov@nczd.ru

Поступила 08.04.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.233/24-007.17-053.2-092

А.В.Безлепко¹, Е.А.Безлепко², Н.К.Захарова³, В.Е.Ефимова⁴

Противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких

1 – ФГУ "Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко Минобороны России": 105229, Москва, Госпитальная пл., 3.;

2 – Войсковая часть: 129334, Москва, ул. Искры, 31а;

3 – ФГУ "9-й Лечебно-диагностический центр Минобороны России": 119021, Москва, ул. Большая Пироговская, 15;

4 – ФГУ "12-й Лечебно-диагностический центр Минобороны России": 109337, Москва, ул. Академика Скрябина, 3

A.V.Bezlepko, E.A.Bezlepko, N.K.Zakharova, V.E.Efimova

Anti-inflammatory therapy in chronic obstructive lung disease

Summary

This 7-year open comparative parallel-group trial investigated efficacy and safety of fenspirid (Eurespal) in patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The treatment group patients ($n = 95$) received fenspirid 160 mg daily in combination with bronchodilators. After 2 years of the treatment, fenspirid was withdrawn and basic therapy with inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) or combined drugs (salmeterol / fluticasone propionate or budesonide / formoterol) was administered in patients who gained faint effect or no effect of the treatment. The control group ($n = 45$) were treated with short-acting β_2 -agonists or long-acting β_2 -agonist formoterol during the follow-up period. Combination of fenspirid with bronchodilators was more effective in mild COPD patients when compared to the standard treatment. Over the follow-up period, the cumulative respiratory symptom index decreased from 1.92 to 0.54 in the treatment group and from 1.96 to 1.49 in the control group. Over 7 years, the decline of FEV₁ was 252.0 ± 13.6 mL and 336.0 ± 22.4 mL, respectively. At the end of the study, number of hospitalizations per one patient was 0.30 ± 0.12 and 1.40 ± 0.16 , respectively (vs 1.43 ± 0.16 and 1.36 ± 0.14 , respectively, at the baseline). The total quality of life score improved from -40 to -21 in the treatment group but it was not a case in the control group. Meanwhile, this treatment was insufficient in patients with moderate COPD (FEV₁ < 60 %), whose post-treatment parameters did not differ significantly from the baseline and from those of the control group.

Key words: COPD, fenspirid, therapy.

Резюме

В 7-летнем открытом сравнительном исследовании в параллельных группах изучена эффективность и безопасность Эреспала (фенспирида) при лечении пациентов с легкой и среднетяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В основной группе ($n = 95$) больные получали фенспирид в дозе 160 мг в сутки в сочетании с бронхолитиками. Пациентам, у которых данная терапия была мало эффективной или неэффективной, через 2 года наблюдения фенспирид отменяли и назначали базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (флутиказона пропионатом) или комбинированными препаратами (сальметеролом / флутиказона пропионатом, будесонидом / формотеролом). Больные группы сравнения ($n = 45$) весь период наблюдения получали терапию короткодействующими β_2 -агонистами или, в последующем, длительнодействующим β_2 -агонистом формотеролом. При сравнении результатов исследования были выявлены преимущества комбинированной терапии фенспиридом в сочетании с бронхолитиками у больных с легкой стадией ХОБЛ и среднетяжелой (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) < 60 %), по сравнению с обычной терапией. Так, за период наблюдения кумулятивный индекс респираторной симптоматики в основной группе снизился с 1,92 до 0,54 балла, в группе сравнения – с 1,96 до 1,49 балла. Падение ОФВ₁ у пациентов основной группы за 7 лет составило $252,0 \pm 13,6$ мл, а в группе сравнения – $336,0 \pm 22,4$ мл. Количество госпитализаций на 1 больного в основной группе было $0,30 \pm 0,12$, а в группе сравнения – $1,40 \pm 0,16$ (до начала исследования – $1,43 \pm 0,16$ и $1,36 \pm 0,14$ соответственно). Итоговая оценка качества жизни больных основной группы за период лечения увеличилась с -40 до -21 , чего не произошло в группе сравнения. Вместе с тем у больных среднетяжелой стадией ХОБЛ с ОФВ₁ < 60 % данная терапия была мало эффективной и по сравнимым показателям не отличалась от исходных данных и показателей группы сравнения ($p > 0,05$).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фенспирид, терапия.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания. В настоящее время она считается "болезнью века" из-за неуклонного роста заболеваемости, инвалидизации и летальности, а также колоссального ущерба, наносимого обществу. Смертность от ХОБЛ растет быстрее смертности от других причин, за исключением СПИДа, и занимает в России 4–5-е место [1–4].

В основе современной фармакотерапии ХОБЛ лежит ступенчатый подход, при котором препараты назначают в соответствии со степенью тяжести

заболевания. При этом используются следующие фармакологические группы: М-холинолитики, симпатомиметики, метилксантины, муколитики, глюкокортикостероиды (ГКС), антибиотики. В качестве базисной терапии рекомендуются бронхорасширяющие препараты [1, 3, 5]. Независимо от степени тяжести, ХОБЛ рассматривается как хроническое воспаление с преимущественным поражением дистального отдела дыхательных путей [1, 3, 4]. Исходя из этого противовоспалительная терапия также должна составлять основу базисного лечения ХОБЛ. Федеральная программа по ХОБЛ [1] и международный

документ GOLD (Глобальная инициатива: стратегия ведения больных ХОБЛ) [3] в качестве противовоспалительной терапии рекомендуют систематически применять ингаляционные ГКС (иГКС) только при тяжелой и крайне тяжелой стадиях ХОБЛ. До настоящего времени не решен вопрос о необходимости противовоспалительной терапии у больных с легкой и среднетяжелой ХОБЛ. Результаты исследований, в которых изучалось влияние длительного применения иГКС на стабильное течение тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, также противоречивы, и некоторые из них не продемонстрировали способность иГКС приостановить неуклонное падение объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$). Поэтому постоянно ведутся поиски новых эффективных противовоспалительных средств и комбинаций препаратов для терапии ХОБЛ [2–5].

В связи с этим привлекает внимание фенспирид (Эреспал) – негормональный препарат, обладающий оригинальным противовоспалительным действием на респираторную систему [6–9]. Многочисленными исследованиями доказана его эффективность и хорошая переносимость [10–13].

Целью настоящего клинического исследования было изучение эффективности и безопасности длительного применения фенспирида в лечении легкой и среднетяжелой стадий ХОБЛ стабильного течения.

Материалы и методы

В 7-летнем открытом рандомизированном исследовании изучалось влияние противовоспалительной терапии на течение ХОБЛ у пациентов с легкой и среднетяжелой стадиями заболевания. Диагноз ХОБЛ был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, функциональными и рентгенологическими методами исследования [1, 3].

Критериями включения в исследование были: возраст ≥ 40 лет; кашель, который клинически определяется как хронический продуктивный и длится 3 мес. в течение 2 последовательных лет при отсутствии других его причин [1, 3]; продукция мокроты и / или одышка, не связанные с другими заболеваниями; анамнестические указания на воздействие факторов риска для этой болезни, особенно курения (индекс курения ≥ 10 пачек / лет); показатели спирометрии, подтверждающие наличие хронической бронхиальной обструкции ($ОФВ_1 \geq 50\%$ долж.; отношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $< 0,7$ после теста с бронхолитиком; прирост $ОФВ_1 < 12\%$ и < 200 мл), которые определялись неоднократно и ранее.

В исследование не включались больные с типичными приступами удушья в анамнезе, подтвержденной кожными тестами атопией, эозинофилией крови и мокроты, повышенными значениями иммуноглобулина Е, получавшие терапию ГКС (системными или иГКС) на момент включения в исследование, с тяжелой сопутствующей патологией. Пациенты, у которых в течение 4 нед., предшествовавших скрининговому визиту, имели место любая респираторная инфекция,

обострение ХОБЛ или сопутствующего заболевания, включались в исследование по прошествии 3-месячного срока после купирования острого процесса и восстановления нормального самочувствия.

Обязательным было наличие информированного согласия каждого пациента.

Исследование проводилось в 2 этапа. На 1-м, амбулаторном, этапе проводился скрининговый отбор больных. На 2-м этапе осуществлялись окончательное (стационарное) обследование больных, распределение их по группам лечения и динамическое наблюдение.

Дизайн исследования был следующим: в течение первых 2 лет (96 нед.) все пациенты основной группы кроме базисной терапии короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА) в течение 2 лет получали фенспирид в дозе 80 мг (по 1 таблетке утром и вечером до еды). В базисную терапию этих больных не включались системные ГКС, иГКС, фиксированные комбинации иГКС и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА). Лечение проводилось амбулаторно в течение 3 мес. В дальнейшем, после 3-месячного перерыва, терапия фенспиридом была постоянной в течение 1,5 лет. Затем больным, у которых данное лечение было малоэффективным или неэффективным, фенспирид отменяли и назначали в виде базисной терапии либо иГКС (флутиказона пропионат), либо иГКС + ДДБА (сальметерол / флутиказона пропионат или будесонид / формотерол). Пациенты группы сравнения весь период наблюдения получали терапию только КДБА или ДДБА (формотерол).

Показаниями для продолжения лечения фенспиридом в основной группе были: ухудшение клинических, лабораторных и функциональных показателей при отсутствии признаков обострения ХОБЛ, изменение соотношения клеточного состава слизистой бронхов и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) в пользу нейтрофилов.

Контрольные обследования выполнялись в стационаре (3–4 дня) в первые 3 мес. в конце каждого месяца лечения фенспиридом, затем через каждые 3 мес. в течение 1-го года лечения, впоследствии – каждые 4 мес. амбулаторно или в стационаре.

В период каждого стационарного обследования изучались жалобы и осуществлялся общий осмотр больных. Кроме того, выполнялись общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, определялось содержание иммуноглобулинов классов А, М, G, Е, циркулирующих иммунных комплексов. Сатурацию (SaO_2) изучали посредством аппарата *Pulse oximeter-305 (Palco Labs, Inc., США)*. Функцию внешнего дыхания исследовали в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [14]. Полученные результаты сопоставлялись с должными величинами. Бронходилатационный тест выполняли с ингаляцией сальбутамола в дозе 400 мкг [1]. Бронхиальную обструкцию считали обратимой при приросте $ОФВ_1 > 12\%$ и > 200 мл [1, 3]. Чтобы выявить влияние противовоспалительной терапии на клеточный состав трахео-бронхиального

дерева, выполнялась фибробронхоскопия посредством аппарата *Olympus BF P20 (Olympus Corporation, Япония)*. После забора бронхоальвеолярного смыва (БАС) из той же зоны выполняли браш-биопсию слизистой дистального отдела бронха. Анализировалось процентное соотношение альвеолярных макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и др. Клетки бронхиального эпителия в мазке БАС не учитывались в связи с их незначительным количеством. Рентгенографию органов грудной клетки проводили при первичном обследовании больных, в дальнейшем — по показаниям. До начала исследования, а затем каждые 3 мес. изучались показатели качества жизни (КЖ) больных с помощью адаптированной русскоязычной версии Респираторного опросника Госпиталя святого Георгия [15].

Выраженность одышки, кашля, продукции мокроты оценивали по бальной системе модифицированной шкалы симптомов больных ХОБЛ *Piggaro (1998)* с включением в шкалу оценки диспноэ по *Medical Research Council Dyspnea Scale* [9].

Весь период исследования пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля, в котором оценивали кашель, отделение мокроты, одышку, чувство стеснения в груди, пиковую скорость выдоха (ПСВ), отмечали прием антибиотиков и системных ГКС и госпитализации по поводу обострения ХОБЛ.

Материалы исследования были статистически обработаны с использованием программы *Statistica for Windows 7.0 (StatSoft, Inc.)*. Все данные представлены как $mean \pm SD$ (среднее значение \pm среднее квадратическое отклонение). Достоверность различий показателей внутри одной группы определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для выявления зависимости между показателями использовали метод Спирмена.

Результаты и обсуждение

На этапе скрининга обследованы 179 больных ХОБЛ. Из-за несоответствия критериям включения были исключены 17 пациентов (9,8 %).

В исследовании участвовали 162 больных ХОБЛ, мужчины в возрасте от 40 до 80 лет (средний возраст — $61,2 \pm 18,1$ года). Из них 152 человека (93,8 %) курили и 10 (6,2 %) — прекратили курить в течение нескольких лет. Средний индекс курения составил $33,65 \pm 12,85$ пачки / лет. 109 пациентов (67,3 %) связывали развитие ХОБЛ с частыми простудными заболеваниями, 82 (50,6 %) — с перенесенными острыми пневмониями. Контакт с профессиональными вредностями (переохлаждение, токсические пары и газы, радиация, ионизирующее излучение, запыленность) имели 32 пациента (19,8 %). Средняя длительность заболевания составила $15,75 \pm 11,95$ года. Обострения развивались в среднем 2 раза в год и требовали медицинского вмешательства.

В начале исследования пациенты методом случайной выборки были распределены в 2 группы — основную и сравнения — в зависимости от базисной

терапии и стадии ХОБЛ. Стадия ХОБЛ оценивалась в соответствии с Федеральной программой "Хроническая обструктивная болезнь легких" (1998, 2004) и GOLD (2001, 2003, 2006). При обследовании у 45 пациентов (27,8 %) была диагностирована легкая стадия ХОБЛ, у 117 (72,2 %) — среднетяжелая.

По разным причинам из исследования выбыли 22 больных (12,0 %), большинство — 21 человек (95,5 %) — в 1-й год исследования. Из них из-за невыполнения назначений, пропусков визитов были исключены 4 пациента (18,2 %), из-за нежелания продолжать исследование — 9 больных (40,9 %). В связи с обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки были вынуждены выйти из исследования 4 пациента (18,2 %). По причине других нежелательных явлений проводимой терапии (тахикардия, гипотония и др.) выбыли 4 человека (18,2 %). На 3-м году наблюдения умер от острой коронарной недостаточности 1 больной (4,5 %) со среднетяжелой стадией ХОБЛ.

Полностью 7-летний период исследования прошли 140 больных. Пациенты основной группы — 19 человек (20 %) с легкой стадией ХОБЛ (1-я группа) и 76 человек (80 %) со среднетяжелой стадией ХОБЛ (2-я группа) в течение первых 2 лет принимали фенспирид в сочетании с короткодействующими бронходилататорами (КДБД). Пациенты группы сравнения — 13 человек (28,9 %) с легкой стадией ХОБЛ (3-я группа) и 32 человека (71,1 %) со среднетяжелой стадией ХОБЛ (4-я группа) в течение этого же периода принимали только КДБД.

Сравнивались показатели пациентов с одной и той же стадией ХОБЛ (1-я группа — с 3-й и 2-я — с 4-й). На момент включения в исследование сформированные группы существенно не различались по выраженности клинических симптомов, потребности в КДБА, лабораторным, функциональным и эндоскопическим данным. Однако больные ХОБЛ среднетяжелой стадии по выраженности кашля, одышки, хрипов в легких, изменениям функциональных показателей и кумулятивному индексу достоверно отличались от пациентов с легкой стадией заболевания (табл. 1).

При эндоскопическом исследовании только у 15 больных (10,7 %) состояние трахео-бронхиального дерева было нормальным, у 89 пациентов (63,6 %) были выявлены признаки диффузного катарального эндобронхита. Секрет в бронхиальном дереве обнаружен у 36 человек (25,7 %): у 29 — слизистого и у 7 — слизисто-гнояного характера (табл. 2).

Сопоставление результатов цитограмм БАЛ и браш-биопсии слизистой бронхов не выявило достоверного различия между материалами исследования ($p > 0,05$), что свидетельствует о взаимозаменяемости этих методов в изучении клеточного состава трахео-бронхиального дерева. Данные цитологического исследования жидкости БАЛ (ЖБАЛ) и мазков слизистой бронхов свидетельствовали о наличии практически у всех больных признаков воспаления, что проявлялось в значительном преобладании нейтрофилов над макрофагами и лимфоцитами (табл. 3).

Таблица 1

Выраженность респираторной симптоматики у больных ХОБЛ в период ремиссии заболевания

Признаки	Основная группа (n = 95)		Группа сравнения (n = 45)	
	1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 13)	4-я группа (n = 32)
Кашель, баллы	1,46 ± 0,16*	2,38 ± 0,31*	1,49 ± 0,15*	2,42 ± 0,28*
Выделение мокроты, баллы	1,18 ± 0,21	1,97 ± 0,24	1,15 ± 0,18	1,96 ± 0,23
Гнойность мокроты, баллы	1,27 ± 0,23	1,86 ± 0,17	1,23 ± 0,16	1,82 ± 0,15
Одышка (шкала MRC), баллы	0,97 ± 0,13*	2,48 ± 0,12*	0,96 ± 0,15*	2,52 ± 0,10*
Одышка (шкала Borg), баллы	0,92 ± 0,82*	2,67 ± 0,86*	0,94 ± 0,78*	2,68 ± 0,82*
Сухие хрипы в легких, баллы	0,88 ± 0,11	1,64 ± 0,14	0,84 ± 0,12	1,64 ± 0,21
Кумулятивный индекс	1,11 ± 0,28	2,17 ± 0,31*	1,12 ± 0,29*	2,19 ± 0,27*
SaO ₂ , (%)	96,22 ± 0,21	95,84 ± 0,42	96,16 ± 0,11	95,92 ± 0,23
ФЖЕЛ, %	101,20 ± 1,23	92,32 ± 1,16	99,86 ± 0,68	94,18 ± 1,32
ОФВ ₁ , %	81,20 ± 0,12*	65,3 ± 13,2*	81,20 ± 0,14*	64,8 ± 13,6*

Примечание: * – p < 0,05.

После 1-го мес. лечения у большинства пациентов основной группы, в отличие от группы сравнения, улучшилось самочувствие, что проявлялось уменьшением выраженности кашля, отделяемой мокроты и одышки (рис. 1). Однако во время лечения фенспиридом (1–3-й мес.) клинико-лабораторные и функциональные показатели больных были лучше, по сравнению с периодом, когда этот препарат был отменен (3–6-й мес.). После 3-месячного перерыва у всех пациентов основной группы базисная терапия фенспиридом была возобновлена.

Положительная динамика клинической картины основной группы коррелировала с данными лабораторных и функциональных показателей и достоверно была более выраженной, чем в группе сравнения (p > 0,05). Существенно изменился и клеточный состав слизистой трахео-бронхиального дерева (рис. 2).

В цитограмме значительно увеличилось количество макрофагов. Соотношение клеточных элементов практически у всех пациентов приблизилось к показателям, соответствующим норме, и только у 9 больных (11,8 %) ХОБЛ среднетяжелой стадии со-

хранились умеренные признаки воспаления. Купирование явлений воспаления трахео-бронхиального дерева сопровождалось также нормализацией иммуноглобулинов периферической крови и ЖБАЛ.

Проведенные ранее исследования эффективности и безопасности фенспирида в терапии ХОБЛ продолжались в основном 6 мес., что недостаточно для объективной оценки влияния препарата на такие важные показатели, как обострение ХОБЛ, госпитализации, связанные с заболеванием, показатель ежегодного падения ОФВ₁ и КЖ. В настоящем исследовании лечение фенспиридом проводилось в течение 2 лет. За этот период у пациентов основной группы с легкой стадией ХОБЛ все изучаемые показатели были достоверно лучше (p < 0,05), чем у больных группы сравнения с той же формой ХОБЛ, а также у больных основной группы со среднетяжелой ХОБЛ. Это обстоятельство послужило поводом для распределения пациентов ХОБЛ среднетяжелой стадии на 2 подгруппы: 1) больные с ОФВ₁ > 60 % (подгруппа А, n = 19) продолжили терапию фенспиридом в течение следующих 5 лет; больные с ОФВ₁ < 60 %, у которых лечение данным препаратом в течение 2 лет было малоэффективным (подгруппа Б), были переведены на базисную терапию флутиказона пропионатом (1 000 мкг в сутки) в сочетании с КДБД (n = 15) либо фиксированными комбинациями иГКС и ДДБА в сочетании с КДБД (n = 42). В группе сравнения 13 больных с ОФВ₁ > 60 % в по-

Таблица 2
Характеристика эндоскопической картины у больных ХОБЛ в период ремиссии заболевания

Эндоскопические признаки	Стадия ХОБЛ	
	Легкая (n = 32)	Среднетяжелая (n = 108)
Норма, n (%)	11 (34,4)	4 (3,7)
Катаральный эндобронхит, n (%)	19 (59,4)	70 (64,8)
Катарально-слизистый эндобронхит, n (%)	2 (6,2)	27 (25,0)
Слизисто-гнойный эндобронхит, n (%)	–	7 (6,5)

Таблица 3
Клеточный состав слизистой бронхов больных ХОБЛ в период ремиссии

Эндоскопические признаки	Стадия ХОБЛ	
	Легкая n = 32	Среднетяжелая n = 108
Макрофаги, %	26,80 ± 1,28	16,40 ± 1,22
Нейтрофилы, %	58,20 ± 2,32	68,60 ± 2,16
Лимфоциты, %	12,90 ± 0,15	5,1 ± 0,9

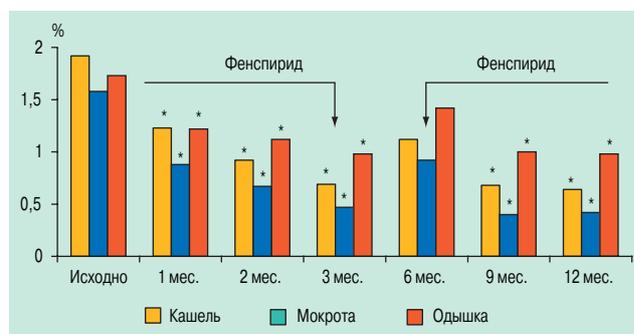


Рис. 1. Динамика выраженности клинических показателей основной группы
Примечание: здесь и на рис. 2–4: * – p < 0,05 по сравнению с долечebным этапом.

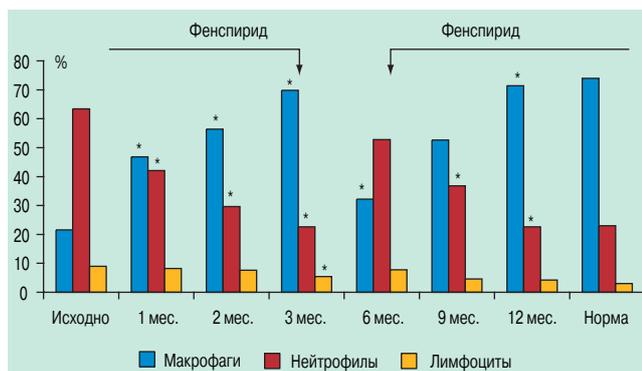


Рис. 2. Показатели клеточного состава слизистой бронхов основной группы

следующие 5 лет продолжили терапию КДБД, остальные 19 человек с ОФВ₁ < 60 % из-за малой эффективности лечения были переведены на терапию ДДБА в сочетании с КДБД.

В период наблюдения у больных основной группы выраженность кашля, количества отделяемой мокроты, одышки достоверно были меньше, чем в группе сравнения (рис. 3).

Положительная динамика респираторной симптоматики ХОБЛ у больных основной группы, принимающих фенспирид постоянно в течение 7 лет, коррелировала с рядом показателей, которые оценивались в период наблюдения. Так, пациенты основной группы внепланово использовали КДБД в среднем на 2,6 ингаляции меньше, чем в группе сравнения. Падение ОФВ₁ у больных основной группы за 7 лет составило 252,0 ± 13,6 мл, а в группе сравнения данный показатель достоверно был выше и составил 336,0 ± 22,4 мл ($p < 0,05$). Количество госпитализаций на 1 больного в основной группе составило 0,30 ± 0,12, а в группе сравнения – 1,40 ± 0,16 (до начала исследования – 1,34 ± 0,16 и 1,36 ± 0,14 соответственно).

Наиболее достоверным показателем оценки воспаления трахео-бронхиального дерева является изучение его клеточного состава. У больных основной группы на протяжении всего периода наблюдения количество таких маркеров воспаления, как нейтрофилов, было достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), и приближалось к нормальным значениям.

Одним из эффективных методов оценки состояния здоровья является изучение КЖ – показателя,

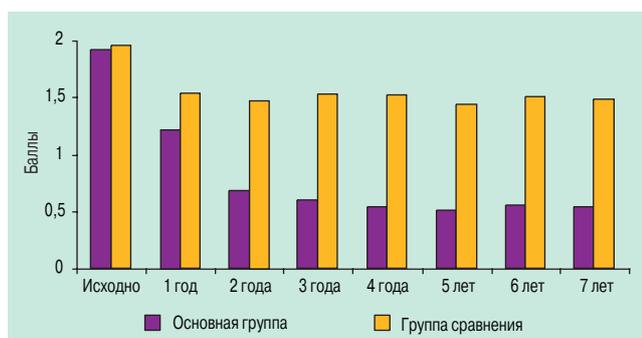


Рис. 3. Динамика респираторной симптоматики (по кумулятивному индексу) у больных основной группы

которые интегрирует множество физических и психологических характеристик пациента, отражающих его способность адаптироваться к проявлению заболевания [17]. Результаты анализа КЖ, представленные на рис. 4, позволяют сделать вывод, что применение фенспирида позволяет уменьшить выраженность симптомов ХОБЛ и неблагоприятных психологических последствий данной патологии, а также повысить физическую активность больных. В группе сравнения такие результаты получены не были.

Безопасность

В ходе лечения фенспиридом отклонения лабораторных показателей, отражающих функцию печени, почек и других органов, а также электрокардиографические изменения, выявлены не были. Нежелательные явления, связанные с приемом фенспирида, зарегистрированы у 9 больных (9,1 %). Из них у 4 пациентов (4 %) рецидивировала язвенная болезнь 12-перстной кишки, у 2 (2 %) – возникла гипотония, а у 2 (2 %) – тахикардия. Эти больные были исключены из исследования на начальном его этапе. У 1 (1 %) пациента отмечалась сонливость, которая прошла после адаптации к препарату.

Заключение

Таким образом, даже в период стабильного течения заболевания у пациентов с ХОБЛ имеются признаки воспаления трахео-бронхиального дерева, которые подтверждаются данными цитологического исследования. Наличие персистирующего воспаления, вероятнее всего, лежит в основе прогрессирующего течения ХОБЛ. В связи с этим противовоспалительная терапия должна начинаться уже при легкой стадии заболевания и составлять основу лечения.

Длительное применение фенспирида в сочетании с бронхолитическими препаратами позволяет контролировать воспаление в трахео-бронхиальном дереве у больных легкой и среднетяжелой ХОБЛ (ОФВ₁ ≥ 60 %), уменьшить клинические проявления и улучшить КЖ пациентов.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М.; 2004. 1–61.

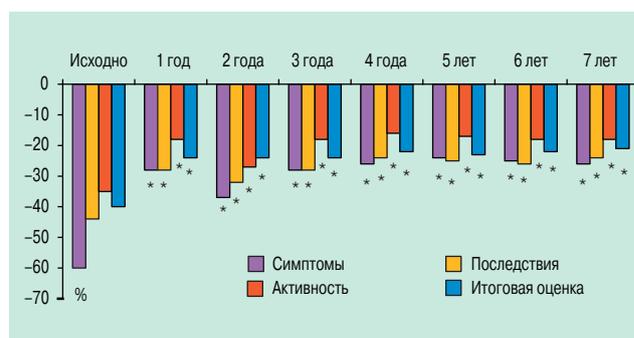


Рис. 4. Показатели качества жизни больных основной группы

2. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких: Серия монографий Российского респираторного общества. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2008.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2007. www.goldcopd.com
4. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. В кн. Чучалин А.Г. (ред.). Пульмонология: Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 303–360.
5. Лещенко И.В. Медикаментозная терапия стабильного течения хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2008; 3: 73–82.
6. Carre Ph., Pinelli E., Forgue M.F. et al. In vitro effects of fenspiride on the production of free oxygen radicals, prostaglandins and leucotrienes by guinea-pig alveolar macrophages. Eur. Respir. Rev. 1991; 1, 2: 79–85.
7. Pipy B., Pinelli E., Forgue M.F. et al. Fenspiride inhibits arachidonic acid metabolite production and cytosolic Ca²⁺ increase by inflammatory macrophages. Eur. Respir. J. 1992; 5: 237.
8. Pinelli E., Frisach M.F., Crambes O., Pipy B. Fenspiride inhibits the production of eicosanoids after stimulation of airways epithelial cells by histamine. Eur. Respir. J. 1994; 7 (suppl. 18): 186.
9. Pipy B., Quartulli F., Pinelli E. et al. Histamine H1 receptor mediated calcium increase and eicosanoid production in W1 26VA4 human lung epithelial cell line: effect of fenspiride". Eur. Respir. J. 1995; 8 (suppl. 19): 43.
10. Чучалин А.Г., Шмелев Е.И., Овчаренко С.И. и др. Эффективность фенспирида (Эреспала) у больных хронической обструктивной болезнью легких. Материалы фармацевтической группы Сервье. М.; 2005.
11. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effects du fenspiride (Pneumorel 80) sur la fonction respiratoire et la gazometrie de patients presentant une bronchopathie chronique obstructive stable. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (suppl. 2): 51–65.
12. Pirozynski M., Skucha W., Smolenski M. The efficacy of fenspiride on the number of exacerbation and the time of first exacerbation in patients with chronic bronchitis. Pol. Merk. Lek. 2005. 19 (110): 139–143.
13. Tardif C., Ozenne G., Patron P. et al. Effect of fenspiride on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl. 17): 426.
14. Стандартизация тестов исследования легочной функции. Пульмонология 1993; прил.: 1–92.
15. Jones P.W. Quirk of health status for chronic air flow limitation – the St. George's Respiratory Questionnaire. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145 (6): 1321–1327.
16. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54: 581–586.
17. Чучалин А.Г. (ред.). Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2004.

Информация об авторах

Безлепко Александр Викторович – к. м. н., доцент, начальник пульмонологического отделения Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н.Бурденко Минобороны РФ; тел.: (499) 263-50-30; e-mail: bezlepko@rol.ru

Безлепко Евгений Александрович – врач-терапевт, начальник медицинской службы, начальник медицинского пункта Войсковой части Минобороны РФ; тел.: (499) 189-44-41; e-mail: ea_dok@mail.ru

Захарова Наталья Константиновна – к. м. н., зав. пульмонологическим кабинетом ФГУ "9-й Лечебно-диагностический центр Минобороны России"; тел.: (499) 244-55-30; e-mail: magakharoff@mail.ru

Ефимова Валентина Евгеньевна – зав. пульмонологическим кабинетом ФГУ "12-й Лечебно-диагностический центр Минобороны России"; тел.: (495) 371-40-55; e-mail: vl_efimov@mail.ru

Поступила 15.06.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-036.12-085.275

Эреспал®

фенспирид

**Новое эффективное
противовоспалительное средство**

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхоконстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса
- ✓ **2-3 таблетки в день**



Рег. уд. П № 012547/02 от 26.08.2005 (Эреспал сироп)
Рег. уд. П № 012547/01 от 26.08.2005 (Эреспал таблетки)

Диагностика синдрома обструктивного апноэ во сне и первый опыт длительной CPAP-терапии в домашних условиях

ГОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет Росздрава": 656038, Барнаул, пр-т Ленина, 40

Ya.N.Shoykhet, T.I.Martynenko, A.V.Markin

The diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and the first experience of long-term respiratory support at home

Summary

The purpose of the study was to investigate prevalence of the obstructive sleep apnea (OSA) syndrome and efficacy of long-term respiratory support at home. The study was based on the data of 249 patients with sleep disorders (197 males, 52 females, age from 33 to 74 yrs). The prevalence of OSA in patients of a somnology centre was 86.4 %. In CPAP treated patients, the apnea / hypopnea index decreased from 55.4 ± 5.9 to 3.4 ± 0.5 ($p < 0.001$), the daytime sleepiness (Epworth scale) decreased from 14.0 ± 1.0 to 2.2 ± 0.2 ($p < 0.001$), the minimal nighttime SaO₂ increased from 72.7 ± 2.5 % to 86.1 ± 0.8 % ($p < 0.001$), mean nighttime SaO₂ increased from 89.87 ± 1.3 % to 94.1 ± 0.5 % ($p < 0.01$). In 6 months of CPAP therapy, the arterial blood pressure normalized in 68.8 % of the patients, body mass decreased by 12.2 kg (range, from 2 to 25 kg) in 63.6 % of the patients. Thus, we have demonstrated significant prevalence the OSA in the somnology centre and positive effects CPAP-therapy on the airway obstructive disorders, nighttime SaO₂, daytime sleepiness, body mass, and arterial pressure.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, CPAP, apnea / hypopnea index, oxygen saturation.

Резюме

Цель исследования – изучить распространенность синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) и эффективность длительной респираторной поддержки в домашних условиях. Изучались данные 249 пациентов (197 мужчин и 52 женщин) с расстройствами сна в возрасте от 33 до 74 лет. Распространенность СОАС среди пациентов сомнологического центра составила 86,4 %. В результате CPAP-терапии индекс апноэ / гипопноэ снизился с $55,4 \pm 5,9$ до $3,4 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) а степень дневной сонливости по шкале Эпфорт – с $14,0 \pm 1,0$ до $2,2 \pm 0,2$ балла ($p < 0,001$). Отмечено повышение минимального уровня насыщения крови кислородом в ночной период с $72,7 \pm 2,5$ до $86,1 \pm 0,8$ % ($p < 0,001$) и среднего уровня насыщения крови кислородом в ночной период с $89,8 \pm 1,3$ % до $94,1 \pm 0,5$ % ($p < 0,01$). Через 6 мес. артериальное давление стабилизировалось у 68,8 % больных, снизился вес в среднем на 12,2 кг (от 2 до 25 кг) у 63,6 %. Таким образом, продемонстрирована значительная распространенность СОАС среди пациентов сомнологического центра. Анализ отдаленных результатов CPAP-терапии показал не только нормализацию инструментальных показателей обструкции верхних дыхательных путей, но и существенную динамику снижения веса, дневной сонливости и стабилизации артериального давления у большинства пациентов.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ во сне, CPAP-терапия, индекс апноэ / гипопноэ, насыщение крови кислородом.

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) – это угрожающее жизни пациента дыхательное расстройство, определяемое как период асфиксии во время сна и приводящее к развитию избыточной дневной сонливости, гемодинамическим расстройствам и нестабильности сердечной деятельности [1]. Результаты крупных исследований, проведенных в США, Европе, Австралии и Азии, показали, что примерно у 1 из 5 взрослых лиц имеются инструментальные признаки СОАС легкой степени с индексом апноэ / гипопноэ (ИАГ) ≥ 5 , а у 1 из 15 – среднетяжелой или тяжелой СОАС (ИАГ ≥ 15) [2]. Полная клиническая картина заболевания встречается у 1–5 % мужчин и 0,5–2,0 % женщин [3].

В настоящее время СОАС считается одним из существенных факторов риска развития артериальной гипертензии (АГ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), нарушений ритма сердца, ишемии миокарда во время сна [4, 5].

Основными причинами осложнений со стороны системы кровообращения при СОАС являются ги-

поксемия, дисбаланс между активностью парасимпатической и симпатической систем и процессы воспаления, включающие оксидативный стресс, гиперпродукцию оксида азота, С-реактивного протеина, интерлейкина-6, активацию тромбоцитов, развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [6].

По разным данным, летальность в течение больных СОАС 5 лет составляет 11–37 % [7, 8]. Сосудистые нарушения стали причиной смерти 71 % больных СОАС, 1/2 из которых умерли в ночное время [8].

Доказана связь между избыточной дневной сонливостью пациентов СОАС и дорожно-транспортными происшествиями (ДТП): 20 % аварийных ситуаций возникают из-за засыпания за рулем. Среди пациентов с СОАС риск ДТП в 4–6 раз выше, чем у лиц в состоянии алкогольного опьянения [9].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности СОАС и эффективности длительной респираторной поддержки в домашних условиях.

Материалы и методы

Были изучены данные 249 пациентов (197 мужчин и 52 женщины) с расстройствами сна в возрасте от 33 до 74 лет, находившихся под наблюдением в Алтайском краевом пульмонологическом центре (Барнаул) в 2006–2008 гг.

Среди жалоб у наблюдаемых больных обращали на себя внимание остановки дыхания во сне, громкий или прерывистый храп, избыточная дневная сонливость, учащенное ночное мочеиспускание, длительное нарушение ночного сна, подъем артериального давления, особенно в ночные и утренние часы. Учитывалось наличие избыточного веса.

Наличие указаний на остановку дыхания во сне или сочетание любых 3 из указанных выше признаков служили показанием для инструментального обследования [10]. Проводились полисомнография (ПСГ) и кардиореспираторный мониторинг на оборудовании *Embla N7000* (*Medcare*, США).

Целью ПСГ было определение вида и характера расстройств дыхания (обструктивный или центральный), регистрация ИАГ – количества эпизодов апноэ и гипопноэ в среднем за час. Изучались электроэнцефалограмма, электроокулограмма, электромиограмма, храп, дыхательный поток, насыщение крови кислородом, дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки, положение тела, движения нижних конечностей, а также осуществлялось видеонаблюдение. Определялась зависимость нарушений дыхания от положения тела и стадии сна, влияния на насыщение крови кислородом, ритм и проводимость сердца, структуру сна и развитие микроактиваций мозга (реакций *arousal*).

Чтобы оценить состояние слизистой оболочки ротоглотки и определить возможные причины обструкции верхних дыхательных путей, проводилась прямая фарингоскопия и эндоскопическая фиброринофаринголарингоскопия с помощью эндоскопа *Olympus BF-P30* (*Olympus Corporation*, Япония).

В качестве базисной терапии СОАС использовалась СРАР-терапия – метод, основанный на создании непрерывного положительного давления в дыхательных путях (*Continuous Positive Airway Pressure*), подаваемого пациенту посредством носовых или носоротовых масок. Показанием для назначения СРАР-терапии были [11]:

- 1) индекс апноэ ≥ 20 или ИАГ ≥ 30 в час независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов;
- 2) $5 \leq$ ИАГ < 30 до в час, если заболевание сопровождалось хотя бы одним из ниже перечисленных факторов: дневной сонливостью, нарушением памяти, психоэмоциональными расстройствами, бессонницей, документированными сердечно-сосудистыми поражениями (АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС) или инсультом), нарушением сердечного ритма и проводимости, связанными с нарушениями дыхания во сне.

Назначение лечения требовало проведения пробной (тестовой) ночи для подбора параметров респи-

раторной поддержки, в первую очередь уровня давления, и для оценки комплаентности больного. СРАР-терапия проводилась автоматическими посредством приборов *Somnolance* (*Weinmann*, Германия) и *AutoSet Spirit* (*ResMed*, США).

Результаты и обсуждение

У всех наблюдаемых больных были показания для проведения инструментального обследования. Остановки дыхания во время сна имелись у 69 пациентов (27,7%), громкий, прерывистый храп – у 215 (86,4%), избыточная дневная сонливость – у 198 (79,5%). Длительное нарушение ночного сна было выявлено у 200 человек (80,3%), учащенное ночное мочеиспускание – у 145 (58,2%). Ночной и утренний подъем артериального давления регистрировался у 160 (64,3%), избыточный вес – у 220 пациентов (88,4%).

У 215 (86,4%) из 249 обследованных был диагностирован СОАС. Из них у 92 больных (42,8%) степень заболевания была тяжелой (ИАГ ≥ 40), у 60 (27,9%) – среднетяжелой (ИАГ = 20–39), у 63 (29,3%) – легкой (ИАГ = 10–19).

У 200 (93,0%) больных СОАС была АГ, у 183 (85,1%) – ожирение, у 86 (40,0%) – ИБС. В анамнезе у 65 пациентов (30,2%) отмечены нарушения ритма сердца, у 26 (12,1%) – острый инфаркт миокарда, у 19 (8,8%) – ОНМК (рис. 1).

У всех пациентов из-за ожирения глоточное кольцо было сужено, имелись признаки хронического воспаления слизистой, травмируемой при храпе (отек, гиперемия или цианоз), или другие изменения, например резко гипертрофированные миндалины, подтверждающие возможность обструкции верхних дыхательных путей во время сна (рис. 2).

У 8 (3,2%) больных с целью локализации уровня обструкции верхних дыхательных путей выполнялась эндоскопическая фиброринофаринголарингоскопия (рис. 3).

У 172 (80,0%) больных СОАС имелись показания для СРАР-терапии. Это были 92 (42,8%) пациента с тяжелой формой СОАС, 60 (27,9%) – со средней и 20 (9,3%) – с легкой. Им проводилось тестирование респираторной поддержки. Курсовое лечение аппаратным методом в течение 3–20 сут. получил 131 пациент (60,9%) с СОАС. У 38 человек (17,6%) курсовое лечение не проводилось в связи с низкой комплаентностью. Из них у 18 (8,4%) была легкая

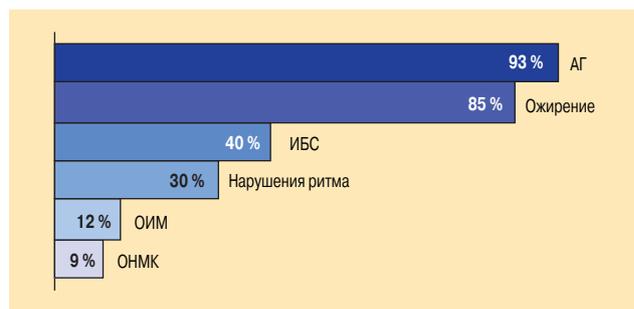


Рис. 1. Сопутствующие заболевания у больных СОАС ($n = 215$)

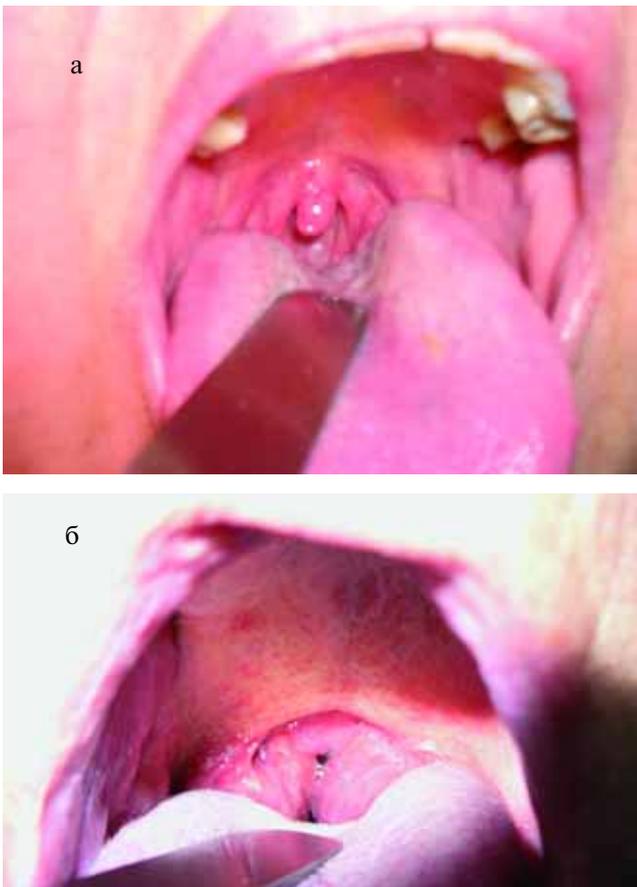


Рис. 2. Глоточное кольцо при ожирении (а) и выраженной гипертрофии миндалин (б)

степень тяжести СОАС, у 3 (1,4 %) – непереносимость маски. Длительная CPAP-терапия в домашних условиях проводилась 25 пациентам (11,6 %) в течение 2–36 мес. Полугодовой рубеж лечения преодолели 22 человека (10,2 %) с СОАС (20 мужчин, 2 женщины в возрасте от 36 до 76 лет с ИАГ от 11 до 105,4).

На фоне длительной CPAP-терапии ИАГ снизился с $55,4 \pm 5,9$ до $3,4 \pm 0,5$ ($p < 0,001$), а степень дневной сонливости по шкале Эпфорт (ESS) – с $14,0 \pm 1,0$ до $2,2 \pm 0,2$ балла ($p < 0,001$), как показано на рис. 4. Произошло повышение минимального уровня насыщения крови кислородом ($\text{SaO}_{2\text{min}}$) в ночной период с $72,7 \pm 2,5$ до $86,1 \pm 0,8$ % ($p < 0,001$) и среднего уровня насыщения крови кислородом ($\text{SaO}_{2\text{средн.}}$) в ночной период с $89,8 \pm 1,3$ до $94,1 \pm 0,5$ % ($p < 0,01$), как показано на рис. 5.

В результате длительной CPAP-терапии в домашних условиях через 6 мес. стабилизация артериального давления произошла у 15 (68,8 %) из 22 пациентов, снижение веса на $12,2 \pm 6,6$ кг (от 2 до 25 кг) – у 14 больных (63,6 %).

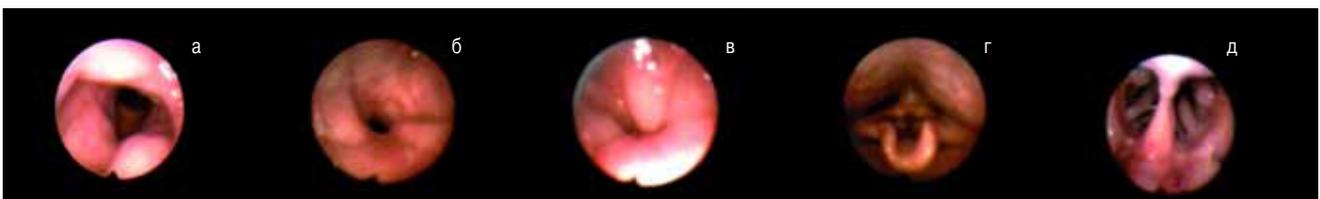


Рис. 3. Различная степень обструкции верхних дыхательных путей на уровне ротоглотки (а–в) при отсутствии патологии со стороны надгортанника, головных связок (г) и носоглотки (д)

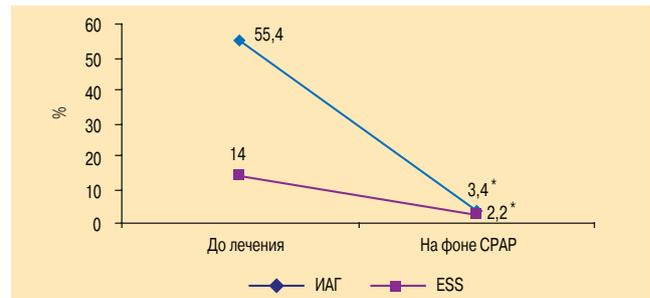


Рис. 4. Динамика ИАГ и дневной сонливости на фоне CPAP-терапии
Примечание: * – $p < 0,001$.

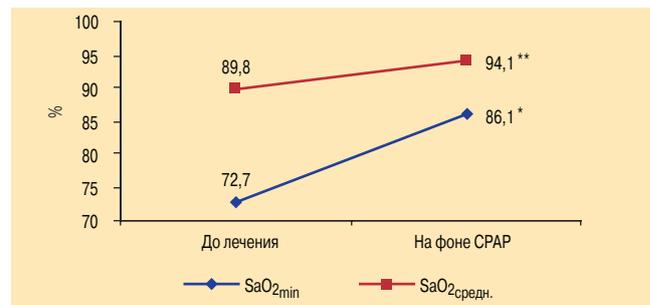


Рис. 5. Динамика минимального и среднего уровня ночной SaO_2 на фоне CPAP-терапии
Примечание: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$.

При самооценке пациентами результата лечения 11 человек (50,0 %) обозначили его как "отличный", 10 (45,5 %) – "хороший", 1 (4,5 %) – "удовлетворительный".

Заключение

Распространенность СОАС среди пациентов сомнологического центра составила 86,4 %. В результате CPAP-терапии в течение 6 мес. произошла стабилизация артериального давления у 68,8 % больных и снижение веса на 12,2 кг у 63,6 % пациентов. На фоне лечения уменьшились ИАГ в 16,3 раза ($p < 0,001$), степень дневной сонливости – в 6,4 раза ($p < 0,001$). Отмечено повышение минимального и среднего уровня SaO_2 в ночной период на 13,4 % ($p < 0,001$) и 4,3 % ($p < 0,01$) соответственно.

Литература

1. Guilleminault C., Dement W. Sleep apnea syndromes and related sleep disorders. Sleep disorders: Diagnosis and treatment. New York: Wiley; 1978. 9–28.
2. Somers V., White D., Raouf Amin et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. AHA / ACCF Scientific Statement. Circulation 2008; 118: 1080–1111.
3. Parati G., Lombardi C., Narkiewicz K. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular

- risk. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007; 293: 1671–1683.
4. *Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г.* Синдром апноэ во сне. М.: Эйдос Медиа; 2002.
 5. *Valham F., Mooe Th., Rabben T. et al.* Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea. A 10-year follow-up. Circulation 2008; 118: 955–960.
 6. *Литвин А.Ю., Чазова И.Е.* Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения (обзор). Кардиология СНГ 2006; IV: 96–110.
 7. *Partien M., Jameison A., Guilleminault C.* Long-term outcome for obstructive sleep apnea patients; mortality. Chest 1988; 94 (1): 1200–1204.
 8. *Thorpy M., Ledereich P., Burack B.* Death in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Res. 1990; 19: 301.
 9. *George C.* Driving and automobile crashes in patients with obstructive sleep apnoea / hypopnoea syndrome. Thorax 2004; 59: 804–807.
 10. *Бузунов Р.В., Ерошина В.А., Легейда И.В.* Храп и синдром обструктивного апноэ сна: Учеб. пособие для врачей. М.; 2007.
 11. *Loube D.I., Gay P.C., Strohl K.P. et al.* Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. Chest 1999; 115: 963–866.

Информация об авторах

Шойхет Яков Нахманович – член-корр. РАМН, д. м. н., проф., зав. кафедрой факультетской хирургии с курсом хирургии ФУВ им. И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 68-50-23

Мартыненко Татьяна Ивановна – д. м. н., проф. кафедры терапии и семейной медицины ФУВ с курсом клинической иммунологии и аллергологии Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 68-85-12; e-mail: rtpul@ab.ru

Маркин Алексей Вячеславович – к. м. н., докторант кафедры факультетской хирургии с курсом хирургии ФУВ им. И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 25-22-21; e-mail: markinal@inbox.ru

Поступила 25.05.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-008.444-085

И.Д.Дугарова, Э.Х.Анаев, А.Г.Чучалин

О роли цитокинов при бронхиальной астме

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

I.D.Dugarova, E.Kh.Anaev, A.G.Chuchalin

To the role of cytokines in asthma

Key words: asthma, cytokines, exhaled breath condensate, interleukins.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитокины, конденсат выдыхаемого воздуха, интерлейкины.

Цитокины и хемокины – белковые медиаторы, которые играют ключевую роль в управлении патофизиологическими процессами при бронхиальной астме (БА). На данный момент известно около 50 таких цитокинов и хемокинов [1].

Цитокины участвуют в развитии хронического воспалительного процесса и отвечают за характер течения воспалительной реакции. При БА в воспалительный процесс вовлекаются эффекторские клетки воспаления: эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, базофилы, нейтрофилы. Эпителиальные клетки, миоциты и фибробласты, также ответственны за синтез и высвобождение медиаторов воспаления и могут быть их основным источником [2]. Этим можно объяснить активность воспаления при отсутствии провоцирующего фактора. Синтез цитокинов запрограммирован генетически, он кратковременен и регулируется ингибиторами [3].

Медиаторы воспаления вызывают бронхоконстрикцию, экссудацию плазмы, гиперсекрецию слизи, активацию и вовлечение воспалительных клеток, способствуют развитию фиброза за счет депозиции коллагеновых волокон в собственной пластинке слизистой оболочки, вызывают гиперплазию и гипертрофию миоцитов стенки бронхов, приводят к ангиогенезу, повышают секрецию желез подслизистого слоя и нарушают иннервацию стенки дыхательных путей [1].

Механизм действия

Цитокины связываются с рецепторами, которые локализованы на мембранах иммунокомпетентных клеток, эпителиальных, эндотелиальных и гладкомышечных, а вне клетки – с растворимыми рецепторами, которые транспортируют их в очаг поражения и выводят из сосудистого русла. Синтез рецепторов протекает более интенсивно и длительно, чем синтез цитокинов, что обуславливает более полную реализацию их биологического эффекта в очаге поражения и быстрое удаление из организма [3].

Цитокины являются белковыми медиаторами и выполняют пусковую функцию в координации и персистенции воспалительного процесса при БА, хотя роль каждого из них до конца не выясне-

на. Воспалительный процесс при БА уникален по своей природе: стенки дыхательных путей инфильтрованы Т-лимфоцитами с Th2-фенотипом, эозинофилами, макрофагами / моноцитами и тучными клетками. В стадии обострения БА увеличивается количество эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток, повышается выброс гистамина и лейкотриенов из эозинофилов и тучных клеток, вызывая бронхоконстрикцию, отек стенки дыхательных путей и гиперсекрецию слизи. Th2-лимфоциты продуцируют такие цитокины, как интерлейкины (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) и колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ).

Механизм, активирующий Th2-тип клеток, полностью не изучен. Но существует версия о возможном влиянии самого антигена или антиген-презентирующей клетки на развитие воспалительной реакции. Дендритные клетки одними из первых взаимодействуют с антигеном, осуществляя первичный контакт иммунной системы организма с экзогенным аллергеном. К примеру, наличие костимулирующих молекул на поверхности антиген-презентирующих клеток, в частности соединение молекулы B7.2 / CD28, может приводить к активации Th2-клеток воспаления [2].

В последнее время изучается роль тимус-стромального лимфопоэтина (TSLP) в развитии аллергического ответа при БА [1]. Он продуцируется преимущественно эпителиальными клетками и активированными тучными клетками дыхательных путей, а также кератиноцитами кожи. TSLP взаимодействует с дендритной клеткой, после чего она инициирует дифференцировку нативных Т-лимфоцитов CD4+ в клетки с Th2-фенотипом. Помимо этого, он способен подавлять синтез Th1-цитокинов, например интерферона- γ (INF- γ).

В свою очередь, активация Th2-клеток воспаления ведет к усилению синтеза иммуноглобулина E (IgE) В-лимфоцитами под влиянием IL-4, который активно участвует в синтезе IgE В-лимфоцитами (рисунок). Синтезированный IgE взаимодействует с тучными клетками, активируя их. Процессы дифференциации, миграции и патобиологические эффекты эозинофилов развиваются под воздействием ГМ-КСФ, IL-13 и IL-5. При этом эозинофилы

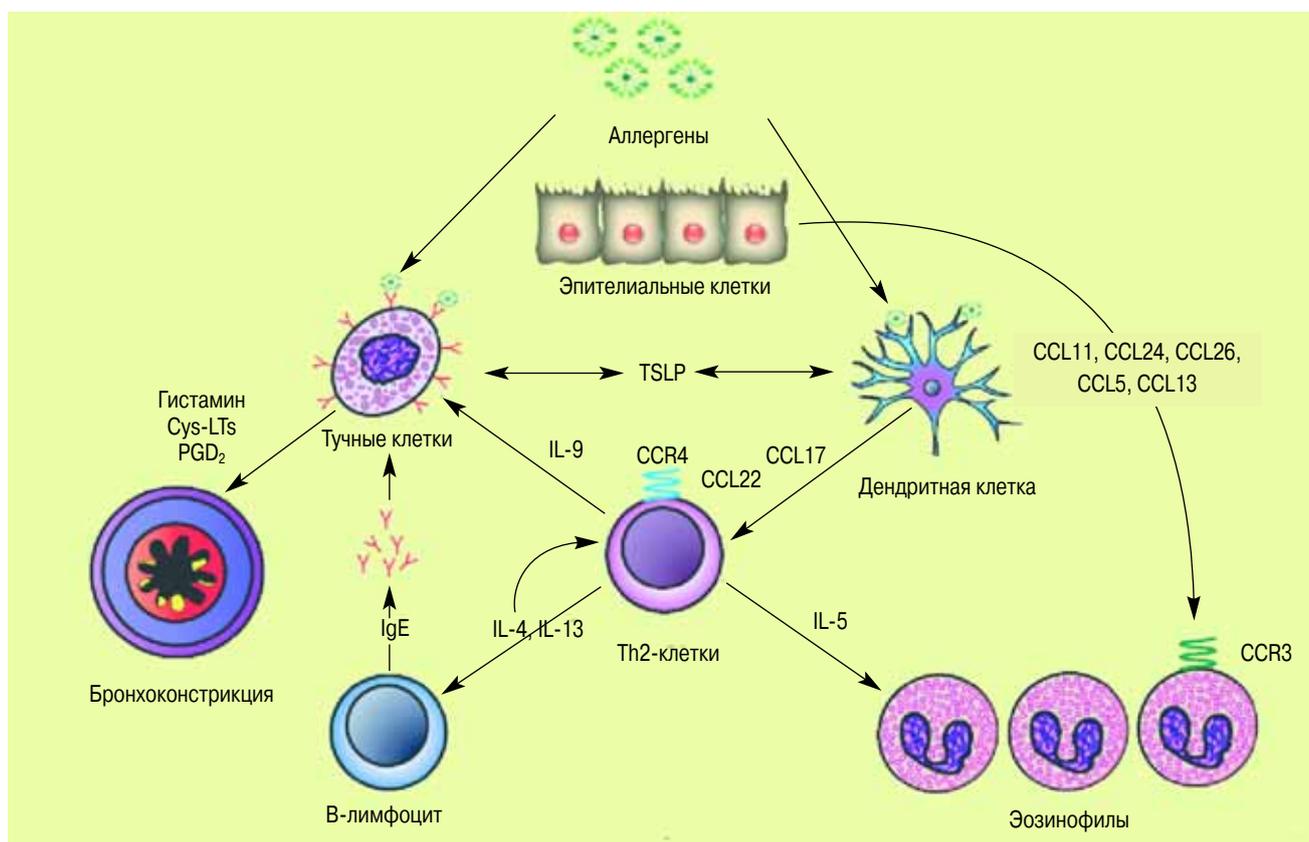


Рисунок. Воспалительный и иммунный ответ при БА (по P.J. Barnes [1])

в стенке бронхов становятся более жизнеспособными, синтезируют большой объем лейкотриенов, оказывающих цитотоксическое действие на клетки дыхательных путей.

Цитокины играют важную роль в процессе активации антигенов, подавляют презентующую способность макрофагов. $\text{INF-}\gamma$ и ГМ-КСФ повышают способность макрофагов к презентации аллергена [4]. Макрофаги могут стать источником цитокинов "1-й волны", таких как IL-1 , фактор некроза опухоли- α ($\text{TNF-}\alpha$) и IL-6 . Эти цитокины, воздействуя на эпителиальные клетки, приводят к высвобождению медиаторов "2-й волны" (ГМ-КСФ, IL-8 , RANTES), что вызывает воспалительный ответ и активацию клеток воспаления, например эозинофилов, которые сами синтезируют цитокины.

Цитокины регулируют экспрессию адгезивных молекул на эпителиальных клетках дыхательных путей. Например, IL-4 повышает экспрессию молекулы адгезии эндотелия сосудов 1-го типа (VCAM-1) на эндотелиальном слое сосудов и эпителии дыхательных путей. Эта молекула имеет способность к вовлечению эозинофилов и лимфоцитов [5].

Особенностью хронического воспалительного процесса при БА является пролиферация миофибробластов, гиперплазия и гипертрофия миоцитов. Механизм этих структурных изменений окончательно не исследован. Считается, что ряд факторов роста, таких как фактор роста тромбоцитов (PDGF) и трансформирующий фактор роста- β ($\text{TGF-}\beta$) могут стимулировать фиброгенез путем активации фибробластов и депозиции коллагеновых волокон

в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов. Кроме того, они способны вызывать пролиферацию гладкомышечных клеток.

Таким образом, многие цитокины вовлечены в развитие аллергической реакции и хронического воспалительного процесса при БА, вызывают выброс таких медиаторов, как гистамин и лейкотриены, запускают процессы ремоделирования дыхательных путей, провоцируют бронхоконстрикцию и гиперреактивность дыхательных путей.

Классификация

Цитокины, участвующие в патогенезе БА, сложно классифицировать из-за их плеотропности и перекрестного взаимодействия. Учитывая специфические особенности, их можно разделить на несколько групп, представленных в таблице.

Существуют средства, способные подавлять синтез цитокинов [1], которые различаются механизмами действия:

- ингибиторы синтеза цитокинов (глюкокортикостероиды (ГКС), циклоспорин А, такролимус, микофенолат – "помощник" Th2-пути селективных ингибиторов);
- гуманизированные ингибирующие антитела к цитокинам и их рецепторам;
- растворимые частицы, блокирующие рецепторы интерлейкинов;
- низкомолекулярные рецепторы-антагонисты и лекарственные средства, блокирующие процесс трансдукции цитокинов;

Таблица
Ключевые цитокины при БА

Цитокины атопии (лимфокины)	Провоспалительные цитокины	Противовоспалительные цитокины	Хемокины	Факторы роста
IL-5 → эозинофилы	IL-1a	IL-10	Эотаксин	PDGF
IL-4 → Th2-клетки	IL-6	IL-12	RANTES	TGF- β
IL-4, IL-13 → IgE	IL-11	INF- γ	MCP-3, MCP-4	IGF
IL-9 → Th2-цитоканы	IL-17	IL-18	MCP-1	EGF / TGF- α
IL-25 ГМ-КСФ	TNF- α		TARC, MDC	VEGF

- некоторые цитокины сами по себе способны подавлять развитие аллергического воспаления.

Цитокины атопии

IL-5

IL-5 играет важную роль в регуляции эозинофильного воспаления при БА. Он индуцирует дифференцировку, активацию и хемотаксис эозинофилов, повышает их жизнеспособность, усиливает пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов [6].

Участие IL-5 в активации эозинофилов было подтверждено в исследованиях с использованием антител к IL-5 (*mepolizumab*). При лечении больных БА этим препаратом обнаружено снижение уровня эозинофилов в крови и индуцированной мокроте. Примечательно, что другие признаки клинического улучшения состояния пациентов, кроме снижения числа циркулирующих эозинофилов, отсутствовали. Эти данные ставят под сомнение ведущую роль эозинофилов в воспалительном процессе при БА. Кроме того, их содержание в дыхательных путях после лечения антагонистами IL-5 снижалось недостаточно [2].

IL-4

IL-4 является одним из медиаторов, ответственных за развитие воспаления по Th2-пути. Он участвует в продукции IgE В-лимфоцитами и экспрессии VCAM-1 на эндотелиальных клетках, вызывает миграцию эозинофилов из крови и индуцирует продукцию слизи. IL-4 стимулирует дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th2-лимфоциты и, следовательно, секрецию IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13. Кроме того, он активирует выработку факторов роста, которые стимулируют ремоделирование дыхательных путей [1].

IL-4, введенный ингаляционным путем, вызывает повышение уровня эозинофилов в индуцированной мокроте и бронхиальную гиперреактивность у больных БА. Он запускает процесс Th2-воспаления — этот механизм особенно важен при разработке новых методов лечения. Антитела к IL-4 уменьшают гиперреактивность дыхательных путей, метаплазию тучных клеток и уровень эозинофилов в индуцированной мокроте. Ингибирование IL-4 можно проводить разными способами, в т. ч. с использованием антагонистов к рецептору IL-4 [2].

Гуманизированная растворимая рекомбинантная форма рецептора к IL-4 (*Nuvance, Altrakincept*) инактивирует IL-4 без вовлечения клеточного звена. Применение этого препарата в дозе 1 500 мг вызыва-

ло достоверное повышение значения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) на 4-е сут. терапии, по сравнению с плацебо. Однократная ингаляция антагонистов IL-4R через небулайзер предотвращала снижение показателей легочной функции у больных со среднетяжелым течением БА на протяжении 12-недельного периода [7].

IL-13

IL-13 имеет схожую с IL-4 биологическую активность. Он активизирует синтез IL-4, увеличивая число В-лимфоцитов, усиливая синтез IgE, увеличивает экспрессию CD23 на В-лимфоцитах. IL-13 отвечает за процесс развития и поддержания воспалительного процесса при БА. Эозинофилия и гиперреактивность дыхательных путей купировались антителами к IL-4 лишь на первичном этапе сенсibilизации. При вторичной презентации антигена введение антител к IL-4 не вызывало подобного эффекта. Однако применение антител к IL-13 купировало патологические эффекты [2].

M.Wills-Karp et al. установили корреляционную связь между концентрацией IL-13 и уровнем эозинофилов. Рецептор к IL-13 состоит из 2 цепей. 2-я цепь рецептора к IL-13-IL-13Ra2, имеет высокую комплементарность к IL-13. Блокирование α_2 -цепи рецептора IL-13 оказалось наиболее эффективным в подавлении бронхиальной гиперреактивности, синтеза IgE и легочной эозинофилии на модели мышей [8]. Соответственно, воздействие на IL-13 является наиболее продуктивным. Поэтому в последнее время проводится много исследований, посвященных синтезу гуманизированной формы IL-13Ra2.

IL-9

IL-9 является Th2-цитоканом, который может провоцировать развитие воспаления по Th2-типу и стимулировать выброс медиаторов тучными клетками и синтез IgE. IL-9 активирует Т-лимфоциты и тканевые базофилы, усиливает продукцию IgE и иммуноглобулина G4 при помощи IL-4 [6]. В эксперименте на трансгенных мышках, которым экспрессировали IL-9, обнаружена массивная инфильтрация эпителия дыхательных путей эозинофилами, лимфоцитами и тучными клетками.

На линии родственных мышей была доказана роль IL-9 как фактора, регулирующего бронхиальную гиперреактивность. В настоящее время продолжается разработка антител к IL-9 и других средств подавления IL-9 [2].

Провоспалительные цитокины

Другие цитокины, например IL-1 β , IL-6 и TNF- α , могут синтезироваться множеством клеток, включая макрофаги и эпителиальные клетки. Данные медиаторы играют важную роль в формировании воспалительной реакции. Их уровень коррелирует со степенью тяжести БА. TNF- α и IL-1 β запускают провоспалительный фактор транскрипции, нуклеарный фактор-kB (NF-kB) и активирующий протеин, который в свою очередь приводит в действие множество генов, отвечающих за воспалительный процесс в дыхательных путях [1]. TNF- α может служить для оценки тяжести БА, т. к. его уровень значительно повышается при тяжелом течении заболевания.

IL-6

IL-6 продуцируется различными клетками – макрофагами / моноцитами, Т- и В-лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными, стромальными и др. Он усиливает терминальную дифференцировку В-клеток и продукцию антител [6]. Было показано, что данный медиатор обладает антивирусной защитой. Повышенный уровень IL-6 был обнаружен в назальных смывах детей, перенесших риновирусную инфекцию. Также наблюдалось повышение содержания IL-6 в альвеолярных макрофагах у больных БА после воздействия аллергена [2].

TNF- α

TNF- α синтезируется различными типами клеток, включая моноциты и макрофаги. Этот цитокин вызывает множество эффектов, выраженность которых зависит от его концентрации. В низких концентрациях TNF- α увеличивает синтез адгезивных молекул на эндотелиальных клетках, что позволяет нейтрофилам прикрепляться к стенке сосуда в очаге воспаления. TNF- α активирует окислительный стресс в нейтрофилах, приводит к усилению киллинговой потенции фагоцитирующих клеток. Кроме того, TNF- α усиливает синтез лимфокинов Т-хелперами и стимулирует рост В-клеток, способствует пролиферации Т- и В-лимфоцитов, а также активации макрофагов, усиливает продукцию простагландинов, которые реализуют его токсические эффекты. Помимо этого, он активирует продукцию IL-1, IL-6 [6]. TNF- α играет ключевую роль в воспалительном процессе при БА посредством активации NF-kB, активатора белка-1 и факторов транскрипции [2].

Альвеолярные макрофаги больных БА в поздней фазе аллергической реакции секретировали большее количество TNF- α и IL-6. TNF- α повышал гиперреактивность дыхательных путей на модели крыс и людей, увеличивал число нейтрофилов в индуцированной мокроте. Он может быть важным медиатором в инициации хронического воспалительного процесса путем активации секреции цитокинов разными типами клеток дыхательных путей.

При применении антагонистов TNF- α в виде антител (*Infliximab*) и блокатора рецептора TNF- α (*Etanercept*) отмечался выраженный клинический

эффект у больных ревматоидным артритом, резистентных к лечению ГКС. Применение этих препаратов при лечении БА обоснованно, особенно при тяжелом течении заболевания. В настоящее время проводится разработка низкомолекулярных форм антагонистов TNF- α . В частности, разрабатывается препарат из группы металлопротеиназ – антагонист фермента, блокирующего высвобождение TNF- α [2].

IL-17

IL-17A и IL-17F синтезируются группой CD4-клеток – Th17-лимфоцитами, которые высвобождают IL-8, IL-6 и TNF- α . IL-17 представляет собой семейство цитокинов, играющих ключевую роль в регуляции воспаления при БА. Его уровень повышается при нейтрофильном воспалении, прежде всего при тяжелом течении заболевания [9].

Противовоспалительные цитокины

При БА и других аллергических заболеваниях существует дефект противовоспалительного ответа, в результате чего происходит усиление воспалительного процесса дыхательных путей.

IL-10

IL-10 является потенциальным противовоспалительным медиатором, который подавляет синтез многих белков воспаления, включая цитокины (TNF- α , GM-KCФ, IL-5 и хемокины) и ферменты воспаления, такие как индуцибельная нитрооксидсинтаза (iNOS) и циклооксигеназа-2.

Существует предположение, что IL-10 имеет ряд дефектов при atopических заболеваниях. При БА встречаются нарушения процессов транскрипции и секреции IL-10. Имеются сведения о повышении продукции IL-10 Т-хелперами после курса аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ).

IL-10 может иметь определенную терапевтическую ценность при лечении БА. Доказана эффективность применения рекомбинантного человеческого IL-10 (однократная еженедельная инъекция) при лечении ряда заболеваний внутренних органов и псориаза.

Хотя применение IL-10 ограничено наличием гематологических побочных эффектов, в качестве лекарств будущего будут рассматриваться вещества, увеличивающие эндогенную продукцию IL-10 и активирующие процесс трансдукции рецептора IL-10R. В эксперименте на мышах были получены вещества, повышающие синтез IL-10 (например, аденозин-монофосфат). Однако эта модель для человеческого организма не подходит [2].

IL-12

IL-12 является эндогенным регулятором, который поддерживает баланс между Th1- и Th2-типом воспаления [10]. При введении IL-12 крысам аллерген-индуцированная воспалительная реакция подавлялась. Уменьшение токсических эффектов рекомбинантного IL-12 было отмечено при медленном повышении

его дозировки. У пациентов со среднетяжелым течением БА еженедельное введение IL-12 в возрастающих дозах к 4-й нед. приводит к резкому падению количества эозинофилов крови и индуцированной мокроты [11]. При этом гиперреактивность дыхательных путей не менялась. Следует отметить, что у большинства животных отмечалось общее недомогание, а у 1 из 12 крыс зарегистрирован эпизод аритмии сердца. Таким образом, применение IL-12 было ограничено наличием побочных эффектов.

В эксперименте на мышах применение IL-12 в сочетании с аллергенами вызывало активацию Th1-типа воспалительной реакции на аллерген с повышением синтеза IgG2, что приводило к подавлению IgE-ассоциированной Th2-воспалительной реакции [12]. Это указывает на то, что в АСИТ сочетание IL-12 со специфичными аллергенами наиболее эффективно. Применение IL-12 может быть эффективным на ранних стадиях аллергического заболевания.

INF- γ

INF- γ подавляет Th2-воспалительный процесс и уменьшает проявления атопии. Он ингибирует эозинофилию и гиперреактивность дыхательных путей – возможно, вследствие индукции IL-10. Ингаляции INF- γ через небулайзер у сенсibilизированных животных незначительно подавляли развитие эозинофильного воспаления [13]. После проведения АСИТ у больных БА повышался уровень INF- γ за счет увеличения циркулирующих Т-лимфоцитов и наблюдался рост INF- γ -продуцирующих клеток в слизистой оболочке носа у пациентов с аллергическим ринитом [14].

Ингаляционное введение INF- γ больным БА приводит к уменьшению уровня эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), что свидетельствует о наличии у IL-12 определенного терапевтического потенциала при лечении БА [15]. Предварительные данные свидетельствуют, что INF- γ может быть эффективным при лечении тяжелой БА, не отвечающей на терапию ГКС [16].

Хемокины

В активацию воспалительных клеток при БА вовлекаются многие хемокины. Согласно имеющимся данным, в процессе воспаления при БА участвуют > 50 хемокинов, которые активируют > 20 поверхностных рецепторов [17]. Некоторые хемокины обладают избирательным действием к одному цитокину, а другие способны взаимодействовать с родственными цитокинами. Хемокины действуют по цепочке, формируя финал ответной реакции на аллерген. Таким образом, ингибиторы могут быть более или менее эффективными, что зависит от кинетики развития воспаления [18].

Некоторые хемокины, включая эотаксин (CCL11), эотаксин-2 (CCL24), эотаксин-3 (CCL26), CCL5 – молекулы регуляции активации экспрессии и секреции нормальных Т-клеток (RANTES) и CCL13 MCP-4, активируют общий рецептор для всех эози-

нофилов CCR3. Нейтрализующие АТ к эотаксину снижают уровень легочной эозинофилии при воздействии аллергена, а также уменьшают явления бронхиальной гиперреактивности. Некоторые ингибиторы CCR3, включая UC35625, SB297006 и SB328437, уменьшали количество эозинофилов в дыхательных путях [16]. Ингибиторы хемокинов из этой группы проходят клинические испытания в качестве лекарственных средств. Считается, что CCR3-хемокины действуют преимущественно на эозинофилы, но имеются сведения о влиянии их на Th2-клетки и тучные клетки. Ингибиторы хемокинов имеют широкий спектр действия, что делает их перспективными при лечении БА.

Факторы роста

При тяжелой БА в дыхательных путях были описаны определенные структурные изменения, связанные с ремоделированием дыхательных путей, а также действием некоторых цитокинов и факторов роста. Гипертрофия и гиперплазия гладкомышечного слоя, особенно при тяжелом течении заболевания, могут развиваться под действием различных факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), и усиления ангиогенеза в стенках бронхов, который запускается посредством фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и TNF- α [19]. Концентрация VEGF в БАЛ повышается, также экспрессия данного фактора и его рецептора Ang-1 коррелирует с количеством сосудов. Рецепторы эпидермального фактора роста (EGF) могут быть активированы при помощи трансформирующих факторов роста (TGF), и они могут играть важную роль в процессе секреции слизи в верхних и нижних дыхательных путях [20].

Цитокины в конденсате выдыхаемого воздуха у больных БА

Цитокины и активность воспалительного процесса в дыхательных путях определяют в разных биологических средах, в т. ч. в сыворотке крови [21], мокроте [22] и БАЛ [23]. Измерение биомаркеров воспаления в моче и сыворотке крови позволяет обнаружить системные проявления воспалительного процесса в легких. К недостаткам анализа индуцированной мокроты можно отнести колебания уровня белков в исследуемом материале и наличие посторонних белков – антител, протеиназ и рецепторов [24]. Поэтому в последнее время возрос интерес к неинвазивным методам выявления маркеров воспаления, прежде всего к исследованию конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ). Анализ КВВ – неинвазивный метод, который хорошо переносится пациентами, в отличие от инвазивных методов диагностики (например, БАЛ), его можно проводить повторно и многократно. В КВВ можно определять цитокины и их роль при БА, оценить активность воспалительного процесса и эффективность проводимого лечения.

В КВВ удастся определить ряд цитокинов, хотя в некоторых случаях они могут не обнаруживаться

или достигать минимального уровня [25]. Содержание цитокинов в КВВ определяют при помощи иммуноферментного метода *ELISA* [26], метода *Multilex ELISA* [27], поточной цитометрии [28], масс-спектрометрии [29] и метода с применением белкового чипа [30]. Чувствительность метода *ELISA* зависит от производственных характеристик используемых тест-систем (пределы обнаружения, вариабельность при проведении повторных исследований).

Shahid et al. (2002), оценивая уровень IL-4 у детей с БА в КВВ при помощи метода *ELISA* (*Cayman Ann Arbor, MI*) установили, что уровень IL-4 в КВВ больных БА был достоверно выше, по сравнению со здоровыми. Концентрация IL-4 в КВВ была ниже у детей, получавших терапию ингаляционными ГКС (иГКС), по сравнению с детьми, которые не лечились. Однако прямую зависимость уровня IL-4 от дозы иГКС обнаружить не удалось [26].

K. Matsunaga et al. [29] использовали белковый чип для анализа содержания ~40 цитокинов в КВВ больных БА. Уровень IL-4, IL-8, IL-17, TNF- α , RANTES, INF- γ , активирующего протеин-10, TGF- β , MIP-1 α и MIP-1 β были достоверно выше в КВВ у пациентов с БА, по сравнению со здоровыми субъектами. Повышение IL-4, IL-17 и IL-8 можно объяснить их доминирующей ролью в воспалительном процессе при БА. Особый интерес вызывает INF- γ , активирующий протеин-10, который является классическим Th1-цитокинном и индуцирует синтез INF- γ . Исследования последних лет показали, что данный маркер играет ведущую роль в миграции тучных клеток в гладкомышечный слой дыхательных путей. Также в данном исследовании уровень RANTES в КВВ коррелировал с показателем ОФВ₁, который отражает наличие бронхообструктивных нарушений. Обструкция дыхательных путей вызывается множеством факторов. Основной причиной обструкции является утолщение стенки бронхов за счет отека, клеточной инфильтрации, образования слизистых пробок и процесса ремоделирования дыхательных путей. RANTES являются мощными хемоаттрактантами для воспалительных клеток (эозинофилов, Т-лимфоцитов и базофилов), могут активировать высвобождение медиаторов бронхоконстрикции (гистамин, лейкотриены) из этих клеток. Эти механизмы объясняют роль RANTES в развитии бронхообструктивных нарушений. Были обнаружены сильные корреляционные связи между содержанием TNF- α и TGF- β в КВВ с концентрацией метахолина при проведении бронхоконстрикторного теста и недельными колебаниями показателя пиковой скорости выдоха.

Роль TNF- α в развитии бронхообструктивных нарушений была подтверждена в исследовании с использованием антител к рецептору TNF- α у больных с тяжелой БА. На фоне их применения отмечалась положительная динамика, в т. ч. снижение гиперреактивности дыхательных путей. Была обнаружена корреляционная связь между толщиной субэпителиально расположенной фиброзной ткани и экспрессией РНК к TGF- β — биомаркеру в ткани бронхов.

Таким образом, подтверждено влияние TGF- β на развитие бронхообструктивных нарушений [30].

H. T. Robroeks et al. изучали содержание цитокинов (IL-2, -4, -5, -10 и INF- γ) в КВВ у детей с разной степенью тяжести БА, используя метод поточной цитометрии. Концентрация IL-4 и INF- γ в КВВ у больных БА была достоверно выше, по сравнению со здоровыми детьми [27]. Содержание IL-10 в КВВ было достоверно ниже у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА, по сравнению с легкой формой заболевания. Концентрация IL-10 в КВВ у детей с неконтролируемым течением БА была значительно ниже, чем у детей с контролируемой БА.

Заключение

Имеющиеся данные подтверждают теорию дисбаланса типов воспаления Th2 и Th1, доказывают преобладание при БА воспалительной реакции Th2-типа. Определение цитокинов в КВВ может быть полезно при изучении патогенеза заболевания, оценке активности воспаления в легких и эффективности проводимой терапии БА. Однако внедрение этого метода в практику ограничивают методические сложности, связанные с низкой чувствительностью используемых методик. Исследования последних лет направлены на поиск наиболее чувствительных методов выявления цитокинов в КВВ.

Литература

1. *Barnes P.J.* The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (11): 3546–3556.
2. *Barnes P.J.* Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic airway diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14 (6): 511–522.
3. *Царегородцева Т.М., Серова Т.И.* Цитокины в гастроэнтерологии. М.: Анахарсис; 2003.
4. *Fischer H.G., Frosch S., Reske K. et al.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activates macrophages derived from bone marrow cultures to synthesis of MHC class II molecules and to augmented antigen presentation function. *J. Immunol.* 1988; 141: 3882–3888.
5. *Schleimer R.P., Sterbinsky C.A., Kaiser C.A. et al.* Interleukin-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium: association with expression of VCAM-1. *J. Immunol.* 1992; 148: 1086–1092.
6. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология. М.: Мед. информ. агентство; 2003.
7. *Steinke J.W., Borish L.* Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir. Res.* 2001; 2: 66–70.
8. *Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X. et al.* Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282: 2258–2261.
9. *Kawaguchi M., Adachi M., Oda N. et al.* IL-17 cytokine family. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1265–1273.
10. *Gately M.K., Renzetti L.M., Magram J. et al.* The interleukin-12 / interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Ann. Rev. Immunol.* 1998; 16: 495–521.

11. Bryan S., O'Connor B.J., Matti S. et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyperactivity and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2149–2153.
12. Kim T.S., DeKruyff R.H., Rupper R. et al. An ovalbumin-IL-12 fusion protein is more effective than ovalbumin plus free recombinant IL-12 in inducing a T helper cell type 1-dominated immune response and inhibiting antigen-specific IgE production. *J. Immunol.* 1997; 158: 4137–4144.
13. Lack G., Bradley K.L., Hamelmann E. et al. Nebulized IFN-gamma inhibits the development of secondary allergic responses in mice. *J. Immunol.* 1996; 157: 1432–1439.
14. Gratzl S., Palca A., Schmitz M., Simon H.U. Treatment with IFN- α in corticosteroid-unresponsive asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 1035–1036.
15. Boguniewicz M., Martin R.J., Martin D. et al. The effects of nebulized recombinant interferon-gamma in asthmatic airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95 (1, pt. 1): 133–135.
16. White J.R., Lee J.M., Dede K. et al. Identification of potent, selective non-peptide CC chemokine receptor-3 antagonist that inhibits eotaxin-, eotaxin-2-, and monocyte chemoattractant protein-4-induced eosinophil migration. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 36626–36631.
17. Rossi D., Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Ann. Rev. Immunol.* 2000; 18: 217–242.
18. Gutierrez-Ramos J.C., Lloyd C., Kapsenberg M.L. et al. Non-redundant functional groups of chemokines operate in a coordinate manner during the inflammatory response in the lung. *Immunol. Rev.* 2000; 177: 31–42.
19. Wilson J. The bronchial microcirculation in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30 (suppl. 1): 51–53.
20. Feltis B.N., Wignarajah D., Zheng L. et al. Increased vascular endothelial growth factor and receptors: relationship to angiogenesis in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1201–1207.
21. Delgado J., Barranco P., Quirce S. Obesity and asthma. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2008; 18 (6): 420–425.
22. Dixon A.E., Raymond D.M., Suratt B.T. et al. Lower airway disease in asthmatics with and without rhinitis. *Lung* 2008; 186 (6): 361–368.
23. Goleva E., Hauk P.J., Hall C.F. et al. Corticosteroid-resistant asthma is associated with classical antimicrobial activation of airway macrophages. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (3): 550–559.
24. Bayley D.L., Abusriwil H., Ahmad A., Stockley R.A. Validation of assays for inflammatory mediators in exhaled breath condensate. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (5): 943–948.
25. Horváth I., Hunt J., Barnes P.J. On behalf of the ATS / ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 523–548.
26. Lasagna L., Peveri S., Pilotti E. et al. Inflammatory cytokines in exhaled breath condensate (EBC) of exacerbated COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (52): 1105.
27. Robroeks C.M., van de Kant K.D., Jöbbsis Q. et al. Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2007; 37 (9): 1303–1311.
28. Borrill Z.L., Roy K., Singh D. Exhaled breath condensate biomarkers in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 472–486.
29. Matsunaga K., Yanagasima S., Ueshima K. et al. Airway cytokine expression measured by means protein array in exhaled breath condensate: Correlation with properties in asthmatic patients. *Rinsho Byori* 2007; 55 (4): 375–380.
30. Shahid S.K., Kharitonov S.A., Wilson N.M. et al. Increased interleukin-4 and decreased interferon-gamma in exhaled breath condensate of children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1290–1293.

Информация об авторах

Дугарова Ирина Далаевна – аспирант ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: idug2001@mail.ru
 Анаев Эльдар Хусеевич – д. м. н., зав. лабораторией неинвазивных методов диагностики клинического отдела ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: el_anaev@hotmail.com
 Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 11.03.09
 © Коллектив авторов, 2009
 УДК 616.248-092

Н.Е.Чернеховская¹, И.Ю.Коржева², А.В.Поваляев³, В.Г.Андреев⁴

Доброкачественные эпителиальные опухоли гортани, трахеи и бронхов

1 – ГОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования": 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 7;

2 – ГКБ им. С.П.Боткина: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

3 – ГКБ № 52: 123182, Москва, ул. Пехотная, 3;

4 – ЗАО "Алина": 461743, Оренбургская обл., г. Абдулино, ул. Школьная, 2

N.E. Chernekhovskaya, I. Yu. Korzheva, A. V. Povalyayev, V. G. Andreev

Benign epithelial tumors of larynx, trachea and bronchi

Key words: bronchoscopy, adenoma, papilloma, polyp, radiosurgery.

Ключевые слова: бронхоскопия, аденома, папиллома, полип, радиохирургия.

Впервые доброкачественную опухоль легкого на вскрытии определил *Р.Лээннек* в 1831 г. Вначале для обозначения всех таких новообразований использовали термин "аденома", однако впоследствии стало известно, что они различаются гистологически, гистохимически и гистогенетически [1]. Однако, несмотря на морфологические различия, все доброкачественные опухоли легких отличаются медленным ростом, отсутствием или скудостью клинических симптомов до возникновения осложнений и относительно редким озлокачиванием, поэтому большинство из них диагностируют поздно, когда осложнения уже развились [2].

Выделяют эпителиальные и неэпителиальные доброкачественные опухоли легких. К первым относятся аденома, папиллома и полип [3]. Среди всех доброкачественных опухолей легких наиболее часто встречается аденома (75–95 % случаев) [4].

Как правило, аденомы локализируются в главных, верхнедолевых и промежуточном бронхах – справа несколько чаще, чем слева. Они растут эндобронхально, экстрабронхально, либо характер роста может быть смешанным (рис. 1). Особой разновидностью являются новообразования в форме гантели, песочных часов или айсберга, когда эндобронхиальная и экстрабронхиальная порции опухоли разделены

перетяжкой между раздвинутыми или разрушенными бронхиальными хрящами.

Аденома бронха обычно развивается медленно, иногда годами или даже 10-летиями, вызывая сначала частичное, а затем полное закрытие просвета бронха. Оно может быть обусловлено не только интрабронхиальной, но и экстрабронхиальной порцией опухоли, которая сдавливает бронх снаружи. В результате нарушения бронхиальной проходимости возникают гиповентиляция, ателектаз, обструктивный пневмонит, цирроз легкого, бронхоэктазы, хронический нагноительный процесс [5].

Клиническая картина аденомы складывается из проявлений ее осложнений. В зависимости от степени стенозирования просвета бронха опухолью в ее клиническом течении условно выделяют 3 периода. 1-й период характеризуется кашлем с выделением небольшого количества мокроты и легочным кровотечением I степени (кровохарканье). У женщин кровотечение усиливается в период менструации. Во 2-м периоде наблюдаются кратковременные подъемы температуры, усиление кашля с выделением слизисто-гноющей мокроты (это связано с частичной обтурацией просвета бронха опухолью), учащение и увеличение интенсивности кровотечения. В 3-м периоде вся клиническая симптоматика обусловлена полной обтурацией просвета бронха и деструктивными изменениями в зоне ателектаза. Отмечаются длительное повышение температуры, боли в груди, одышка, удушье, кашель с гноющей мокротой, легочное кровотечение II и III степени [6].

Аденомы бронхов формируются в эпителии слизистой оболочки и слизистых желез стенки бронха. Из особенностей их строения следует отметить богатую васкуляризацию и возможность образования участков костной ткани [7].

Папиллому впервые описал *Н.Е.Шкотт* в 1865 г. Как правило, это множественные образования, локализирующиеся в гортани, трахее и крупных бронхах. Опухоль состоит из соединительной ткани, покрытой

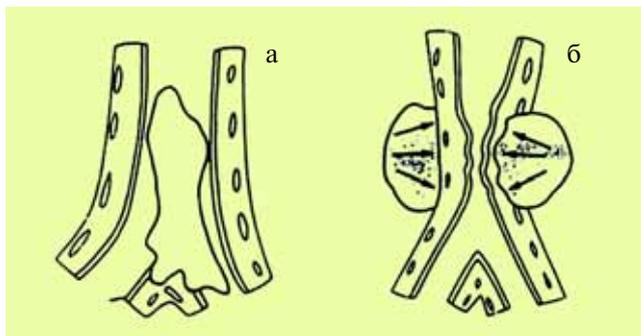


Рис. 1. Эндобронхиальный (а) и экстрабронхиальный (б) рост аденомы

кубическим, или цилиндрическим, или метаплазированным многослойным эпителием, в строме имеются сосуды. Папилломы чаще встречаются у молодых больных и вначале протекают бессимптомно. При быстром росте и больших размерах опухолей гортани наступает осиплость голоса [8]. Опухоли, локализующиеся в трахее и крупных бронхах, клинически проявляются одышкой и кровотечением.

Полип является очень редкой доброкачественной эпителиальной опухолью трахеобронхиального дерева.

Бронхоскопия показана не только пациентам с рентгенологически подтвержденными признаками опухоли, но и при стойком кашле, кровотечении, рецидивирующих пневмониях. Однако, как правило, интервал между появлением первых клинических симптомов и ее проведением в среднем составляет 3–5 лет [9]. В 1-м периоде заболевания бронхоскопия выполняется редко, только при возникновении легочного кровотечения неясной этиологии.

Папилломатоз гортани диагностирован у 3 больных. При этом у 2 пациенток папилломатоз был левосторонним, у 1 больного – 2-сторонним. Папиллома представляет собой опухоль различной формы, размером от 0,2 до 1 см в диаметре, серовато-желтого цвета, с мелкобугристой поверхностью, на широком основании, мягкой или плотной консистенции в зависимости от количества в ней соединительной ткани.

Полип выглядит как опухоль на ножке, с гладкой поверхностью, до 1 см в диаметре, розового или темно-розового цвета. При инструментальной пальпации полип мягкий, при взятии биопсии возникает умеренная контактная кровоточивость.

В 1917 г. *Ch. Jackson* описал бронхоскопическую картину аденомы бронха и удалил ее щипцами через эндоскоп. В дальнейшем стали применяться такие эндоскопические способы удаления доброкачественных опухолей бронхов, как гальванокаустика, прижигание химическими веществами, удаление с помощью петли с последующей диатермокоагуляцией основания опухоли.

История медицинской радиохирургии начинается с 1907 г., когда *Л. де Форест* использовал в генераторной цепи триодный электровакуумный прибор, который вырабатывал полностью выпрямленную волну и применялся для грубого разреза и коагуляции. В 1928 г. *У.Т.Бови* разработал низкочастотный электрохирургический аппарат, который с 1930 г. первым применил в своей работе нейрохирург *Х.Кушинг*.

В 1967 г. *И.Элман*, стоматолог и инженер-электронщик, начал исследовать медицинские электрохирургические аппараты. Поскольку операции в полости рта требуют высокой точности, он приступил к разработке и модификации низкочастотного высокотемпературного электрохирургического оборудования. Он установил, что при увеличении рабочей частоты аппарата ткани разрушаются меньше. Наибольшая точность при выполнении разрезов наблюдалась при повышении частоты до 4,0 МГц.

Учитывая интерес хирургов к радиохирургии в США и во всем мире, компания *Ellman International* на основе модели прибора с частотой 3,8 МГц выпустила цифровую модель с частотой 4,0 МГц "Сургитрон"[™]. Хирургическое вмешательство, производимое с помощью прибора "Сургитрон"[™], значительно отличается по действию и по результатам от механического, электрохирургического или лазерного вмешательства. Радиоволновой разрез осуществляется с помощью тепла, которое образуется в тканях при прохождении через них направленных высокочастотных волн, излучаемых активным электродом. Благодаря теплу внутриклеточная жидкость "вскипает" и разрывает клеточную оболочку. При этом отсутствует непосредственный контакт электрода с тканями, и разрушению подвергаются только те слои, которые воспринимают узко направленную радиоволну [10]. Таким образом, в отличие от механического скальпеля, электроножа, лазерного излучения, работающих при прямом воздействии на ткань, радиоволновой разрез осуществляется без ожога и некроза окружающих слоев.

У прибора 4 рабочих режима – 3 разные формы волны (фильтрованная, полностью выпрямленная и частично выпрямленная) и фульгурационный ток. Формам волны соответствуют чистый разрез (90 % – разрез, 10 % – коагуляция), одновременный разрез и коагуляция (соответственно по 50 %). Поверхностное прижигание осуществляется искрой переменного тока (фульгурация). Техника радиохирургии полностью исключает ожог пациента. Вместо заземляющей пластины используется антенная, размещаемая в проекции операционного поля. Высокочастотная энергия концентрируется на кончике электрода, повышает образование молекулярной энергии внутри каждой клетки и разрушает ее, вызывая нагревание ткани и фактически испаряя клетку. При этом сам электрод не нагревается. Если пла-



Рис. 2. Аденома среднедолевого бронха

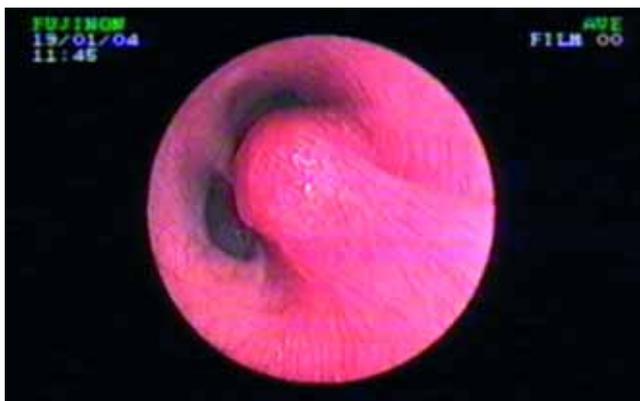


Рис. 3. Аденома промежуточного бронха справа

нируется использовать с лечебной целью прибор "Сургитрон"™ у больного с кардиостимулятором, необходима предварительная консультация врача-кардиолога.

Целью настоящего исследования явилось изучение результатов эндоскопической диагностики и удаления эпителиальных опухолей гортани, трахеи и бронхов с помощью радиоволнового вмешательства.

Под наблюдением находились 18 больных – 12 мужчин и 6 женщин в возрасте от 19 до 63 лет. С жалобами на легочное кровотечение поступили 12 человек, одышка была у 4 больных, кашель со слизисто-гноющей мокротой – у 4, осиплость голоса – у 3 пациентов. Всем им выполняли диагностическую бронхоскопию посредством видеобронхоскопа *Fujinon* (США) под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина (10 мл). Была обнаружена следующая патология: папилломатоз гортани – у 3 больных, папилломы трахеи – у 2, полип трахеи – у 1, аденомы бронхов – у 12 пациентов. Установле-



Рис. 4. Площадка белесоватого цвета на месте аденомы, удаленной с помощью радиоволнового воздействия

но, что аденомы локализовались справа у 10 больных (в главном бронхе – у 2 пациентов, в верхнедолевом бронхе – у 4, в промежуточном бронхе – у 2, в среднедолевом – у 1, в нижнедолевом бронхе – у 1), слева в нижнедолевом бронхе – у 2 больных.

Во время бронхоскопии аденома выглядела как опухоль овальной или шаровидной формы, плотно-эластической консистенции, бледно-розового или темно-розового цвета, с гладкой поверхностью и выраженным сосудистым рисунком на ней. Размеры опухолей не превышали 3 см в диаметре. Все опухоли имели широкое основание (рис. 2, 3). Продолжающееся диапедезное кровотечение диагностировано у 10 пациентов. В связи с этим биопсию не выполняли.

Все эпителиальные опухоли, независимо от размеров, подлежат обязательному удалению во время бронхоскопии. Аденомы удаляли в операционной под общей анестезией, проводя гибкий эндоскоп через интубационную трубку и используя петлю из мононити. Пассивный электрод накладывали на область грудины. Петлю набрасывали на опухоль, затягивали у основания и на смешанном режиме "коагуляция – резание" при 4,5–5,5 МГц опухоль отсекали, извлекали и направляли на гистологическое исследование. На ее месте оставался плоский дефект слизистой без коагуляционного струпа, покрытый белесоватой пленкой (рис. 4). У 2 пациентов аденомы главных бронхов были удалены методом кускования. В процессе операции у 1 больной возникло кровотечение, которое было остановлено с помощью радиоволнового воздействия в режиме фульгурации. При гистологическом исследовании были диагностированы аденомы карциноидного типа. Больные находились под наблюдением в течение 3–10 лет. Рецидив отмечен у 1 пациентки с аденомой нижнедолевого бронха справа. Произведено повторное удаление опухоли.

Папилломы и полип удаляли в бронхоскопическом кабинете под местной анестезией: полип трахеи – за 1 операцию, множественные папилломы гортани и трахеи – в несколько этапов, набрасывая петлю на их основание и отсекая новообразования посредством радиоволнового воздействия. На месте удаленных папиллом оставались плоские дефекты слизистой. Через 3–4 дня выполняли повторную бронхоскопию для оценки эффективности лечения и удаления оставшихся папиллом. Все они были полностью удалены (рис. 5).

Заключение

В целях ранней диагностики эпителиальных опухолей гортани, трахеи и бронхов необходимо выполнять бронхоскопическое исследование. Абсолютными показаниями к диагностической бронхоскопии являются легочное кровотечение (кровохарканье), осиплость голоса, часто рецидивирующая пневмония.

Все эпителиальные опухоли трахеобронхиального дерева необходимо удалять во время бронхоскопии. Для удаления доброкачественных эпителиальных опухолей следует шире использовать метод

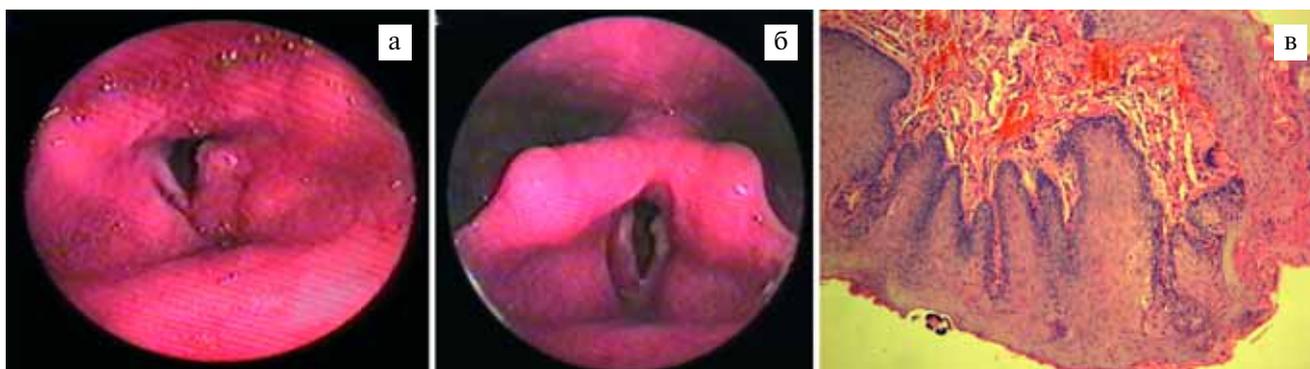


Рис. 5. Папилломатоз гортани: а – до удаления; б – папилломы полностью удалены; в – морфологическая картина (окраска гематоксилином и эозином; $\times 150$)

радиоволновой хирургии, который позволяет практически избежать интраоперационных кровотечений, а при возникновении последнего режим флуоресценции способствует остановке кровотечения.

На месте удаленной с помощью радиоволнового метода опухоли остается плоский дефект слизистой оболочки, без коагуляционного струпа. Благодаря этому отсутствует опасность отторжения струпа на 3–5-е сутки от момента удаления опухоли с развитием кровотечения.

Литература

1. Перельман М.И., Ефимов Б.И., Бирюков Ю.В. Доброкачественные опухоли легких. М.: Медицина; 1981.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 1, 2.
3. Перельман М.И., Королева Н.С., Бирюков Ю.В. и др. Первичные опухоли трахеи: диагностика и хирургическое лечение. Хирургия 1998; 6: 58–63.
4. Шулутко А.М., Овчинников А.А., Ясногородский О.О., Мотус И.Я. Эндоскопическая торакальная хирургия. М.: Медицина; 2006.
5. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Поваляев А.В. Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания. М.: МЕДпресс-информ; 2008.
6. Чернеховская Н.Е., Федченко Г.Г., Андреев В.Г., Поваляев А.В. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
7. Охо К., Атемиа Р. Practical fiberoptic bronchoscopy. Токуо: Igaku-Shoin; 1980.
8. Поддубный Б.К., Белоусова Н.В., Унгуадзе Г.В. Диагностическая и лечебная эндоскопия верхних дыхательных путей. М.: Практ. медицина; 2006.
9. Лукомский Г.И., Шулутко М.Л., Винер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопульмонология. М.: Медицина; 1982.
10. Чернеховская Н.Е. Удаление доброкачественных опухолей трахеобронхиального дерева радиохирургическим методом. В кн.: Материалы международного конгресса "Радиоволновая хирургия на современном этапе". М.; 2004. 193–194.

Информация об авторах

Чернеховская Наталья Евгеньевна – д. м. н., проф. кафедры эндоскопии Российской медицинской академии последипломного образования; тел.: (495) 945-05-35; e-mail: chernekhovskaya@mail.ru
 Коржева Ирина Юрьевна – к. м. н., врач-эндоскопист ГКБ им. С.П.Боткина; тел.: (495) 945-05-35; e-mail: korg@ Rambler.ru
 Поваляев Алексей Владимирович – врач-эндоскопист ГКБ № 52; тел.: (499) 196-31-11; e-mail: povalyaev.alexey@mail.ru
 Андреев Владимир Георгиевич – д. м. н., главный врач поликлиники "ЗАО "Алина"; тел.: (35355) 2-78-78; e-mail: andvlad@km.ru

Поступила 24.04.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК [616.22+616.231+616.233]-006.5

Информационное письмо Российского респираторного общества
(по материалам Совета экспертов 14–15 февраля 2009 г., Германия, Берлин, Международный конгресс-центр)

Хроническая обструктивная болезнь легких – новые успехи в лечении

Information letter of the Russian Respiratory Society (based on data of the Expert Council, February 14–15, 2009, Berlin, Germany, International Congress Center)

Chronic obstructive pulmonary disease: novel therapeutic achievements

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, в т. ч. в России. Большинству больных диагноз ХОБЛ ставится на поздних стадиях, характеризующихся развитием малообратимых изменений бронхиального дерева и перенхимы легких. До недавнего времени существовало нигилистическое отношение к возможностям и результатам лечения больных ХОБЛ, т. к. не было современных высокоэффективных препаратов для лечения данной патологии.

Появление в 2003 г. ингаляционного антихолинергического препарата длительного действия тиотропия (Спиривы) и положительные результаты многочисленных международных клинических рандомизированных исследований, доказавших эффективность тиотропия в лечении ХОБЛ, дали основание в совместных рекомендациях Европейского респираторного и Американского торакального обществ утверждать, что ХОБЛ является заболеванием, которое можно предупредить и лечить.

Основными целями лечения ХОБЛ являются: уменьшение клинической симптоматики, предупреждение прогрессирования заболевания, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение качества жизни, предупреждение и лечение осложнений, предупреждение и лечение обострений, уменьшение смертности.

Одногодичные рандомизированные плацебо-контролируемые и сравнительные с ипратропием и сальметеролом исследования тиотропия бромидом доказали, что поддерживающая терапия тиотропием у больных ХОБЛ позволяет улучшить функцию легких, уменьшить одышку, улучшить качество жизни, сократить частоту и длительность обострений заболевания и связанных с ними госпитализаций.

В настоящее время получены новые результаты изучения эффективности долгосрочной терапии ХОБЛ с применением тиотропия.

Исследование UPLIFT®

UPLIFT ("Понимание потенциального долговременного воздействия тиотропия на функцию легких") – крупнейшее 4-летнее международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, в котором проведено сравнительное изучение терапии тиотропием и плацебо у пациентов ХОБЛ. При этом больным разрешалось принимать все лекарственные препараты, влияющие на респираторную систему, за исключением ингаляционных антихолинергиков. В исследовании участвовали 5 993 больных ХОБЛ со средним значением объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) после бронходилатации 48 %_{долж.}. Основной целью исследования UPLIFT являлась оценка влияния длительной поддерживающей терапии тиотропием на степень ежегодного снижения ОФВ₁; вторичными конечными точками были оценка влияния терапии тиотропием на функциональные показатели, качество жизни, частоту обострений и летальность больных ХОБЛ.

Результаты

Спирива позволяет добиться стойкого и выраженного улучшения функции легких по сравнению с контрольной группой, без изменения темпов ежегодного падения.

Функциональные легочные показатели на протяжении всего исследования были значительно лучше у больных, принимавших тиотропий: среднее различие ОФВ₁ между группами до приема бронхолитиков составило от 87 до 103 мл, после приема бронхолитиков – от 47 до 65 мл ($p < 0,001$).

Прием тиотропия заметно улучшает качество жизни больных ХОБЛ. Среднее различие между группами по общему числу баллов РОСГ на протяжении исследования составило 2,7 балла в пользу тиотропия ($p < 0,001$).

Прием тиотропия приводит к снижению риска обострений на 14 % по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Также у больных в группе тиотропия отмечено существенное увеличение времени до 1-го обострения: 16,7 мес. по сравнению с 12,5 мес. в группе контроля ($p < 0,05$).

Тиотропий не повышал риск смерти от всех причин, в т. ч. сердечно-сосудистых, острого инфаркта миокарда и инсульта. Более того, было показано, что терапия тиотропием снижает летальность больных ХОБЛ: при изучении всех включенных в исследование пациентов (*intent-to-treat analysis*), т. е. получивших хотя бы 1 дозу препарата, в независимости от выбывания, во время всего периода (на 1 440-й день), относительный риск (ОР) летального исхода составил 0,87 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,72–0,99; $p < 0,05$). В исследовании UPLIFT было отмечено достоверное уменьшение риска летальности от сердечно-сосудистых причин во время терапии тиотропием (ОР – 0,73; 95%-ный ДИ – 0,56–0,95).

Резолюция

Длительная поддерживающая терапия Спиривой позволяет модифицировать клиническое течение ХОБЛ и приводит:

- к стойкому улучшению функциональных легочных показателей;
- стойкому улучшению качества жизни больных;
- уменьшению риска развития обострений заболевания;
- снижению летальности пациентов;
- уменьшению числа сердечно-сосудистых нежелательных реакций и нежелательных реакций со стороны нижних дыхательных путей (в т. ч. сокращение количества эпизодов дыхательной недостаточности).

Раннее начало лечения с применением Спиривы может обеспечить стойкие преимущества при терапии сроком до 4 лет и оказать влияние на клиническое течение ХОБЛ.

Новые данные, полученные в исследовании UPLIFT, подтверждают преимущества терапии с применением Спиривы как в форме монотерапии, так и в сочетании с другими респираторными препаратами.

Председатель правления Российского респираторного общества,
главный терапевт Минздравсоцразвития России,
директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России,
акад. РАМН, проф. А.Г.Чучалин




Приложение

Протокол обсуждения

С.И.Овчаренко, д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии № 1 ММА им. И.М.Сеченова: Подчеркнута важность проспективного исследования UPLIFT – самого масштабного исследования среди пациентов с ХОБЛ. Оно охватило все континенты, участие приняли 37 стран по всему миру, в т. ч. Россия, было включено около 6 000 пациентов. Настоящее исследование максимально приближено к реальной практике, т. к. в группе плацебо пациенты в течение всего периода наблюдения могли получать любые респираторные препараты, кроме ингаляционных антихолинэргиков. Именно поэтому следует говорить не о группе плацебо, а о группе контроля.

С.Н.Авдеев, д. м. н., проф., зам. директора по науке ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: Впервые показано, что препарат оказывает влияние на смертность у больных ХОБЛ. Оценка смертности – заранее спланированной вторичной точки – проводилась с использованием 3 различных анализов: 1) во время лечения; 2) *intention to treat* (ИТТ) в конце определенного протоколом лечения (день 1 440-й); 3) ИТТ по прошествии 30 дней наблюдения (день 1 470-й). Отмечено снижение смертности на 16 % при назначении Спиривы во время приема исследуемого препарата ($p = 0,016$). Эф-

фект (снижение риска смерти на 13 %; $p = 0,034$) сохранялся до конца периода лечения (1 440-й день), определенного протоколом. Эффект становился статистически незначимым в течение периода наблюдения длительностью 30 дней (1 470-й день), когда пациенты прекращали прием исследуемого препарата. Это очень хороший результат, т. к. ИТТ на 1 440-й день включал в себя анализ данных 95 % больных, что является бесспорным с точки зрения статистики. ИТТ на 1 470-й день содержал анализ данных 75 % больных.

В группе тиотропия отмечено уменьшение числа серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы на 16 %, по сравнению с группой контроля, и сокращение количества серьезных нежелательных явлений со стороны дыхательной системы – также на 16 %.

У больных, принимавших тиотропий, число острых инфарктов миокарда снизилось на 29 %, по сравнению с группой контроля, число эпизодов застойной сердечной недостаточности – на 41 %. С патофизиологических позиций, данный феномен можно объяснить следующим образом: уменьшение гиперинфляции ведет к уменьшению постнагрузки на левый желудочек. Впервые показано, что на фоне лечения Спиривой уменьшается



**Глобальное исследование
в области ХОБЛ**

**СПИРИВА® продемонстрировала
долгосрочное положительное влияние
на клиническое течение ХОБЛ, по данным
4-х летнего глобального исследования UPLIFT^{1,2,3} :**

Стойкое улучшение функции легких и повышение качества жизни
Снижение риска обострений и связанных с ними госпитализаций
Влияние на смертность

**Назначайте СПИРИВУ® раньше и помогайте
вашим пациентам сохранить более активный
образ жизни^{1,2,3}**

РАННЕЕ НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ

**сохранение активного
образа жизни завтра**

¹ Изучение долгосрочного влияния титропия на функцию легких

² Дополнительные первичные точки оценки степени снижения функции легких (пре- и постбронходилатационный ОФВ1), были статистически не достоверны. Вторичные конечные точки включали оценку: улучшения функции легких и качества жизни, частоты обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций, а также смертности.

Литература:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: executive summary. Updated 2007. <http://www.goldcopd.com>. Accessed September 5, 2008.
2. Tashkin DP, Cell B, Senn S, et al, on behalf of the UPLIFT® (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-1554.
3. Адров С.Н. Результаты глобального исследования UPLIFT: влияние титропия на течение ХОБЛ, справочник pulmonологического врача, 2008, №14-15, стр.30-35.



Московское представительство
Пфайзер Интеграция ЗнЗдСк
109004 Москва, Таганская ул., 21
Телефон (495) 258-5535



**Boehringer
Ingelheim**

Московское представительство
Байер Ингалейм Фарма Гейбл
119049 Москва, Давыдская ул., 25/9, стр. 1
Телефон (495) 411-7801

SPIRIVA®
(tiotropium)



Жизнь. Продолжение следует.

Имеется противопоказание, проконсультируйтесь у врача.
Для получения более подробной информации обратитесь к инструкции по применению препарата. Препарат СПИРИВА® разработан компанией Boehringer Ingelheim, его производство осуществляет компания Pfizer и Boehringer Ingelheim.
Рег. номер: П №0164108/1 от 18.11.2007. Означено в России. © 2008. Не следует рисковать.

число эпизодов дыхательной недостаточности (на 31 %).

Уменьшение побочных сердечно-сосудистых явлений на фоне приема тиотропия в исследовании UPLIFT особенно интересно и важно в свете недавно опубликованных метаанализа *Singh et al.* (2008) и ретроспективного исследования *Lee et al.* (2008).

Выводы: лечение тиотропием в течение 4 лет уменьшает летальность больных ХОБЛ и является безопасным, т. к. снижаются нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы.

С.Л.Бабак, д. м. н., зав. лабораторией по изучению дыхательных расстройств в период сна ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: Идет активное изучение противовоспалительного действия тиотропия при ХОБЛ. В настоящее время показано наличие M_3 -холинорецепторов в бронхах всех генераций, включая бронхиолы < 2 мм в диаметре. Сегодня активно обсуждается противовоспалительный эффект тиотропия, *in vitro* продемонстрированы подавление высвобождения из эпителиальных клеток эйкозаноидов и ингибирование высвобождения факторов хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов из альвеолярных макрофагов. В нескольких работах были представлены новые данные о способности тиотропия угнетать ацетилхолин-индуцированную хемотаксическую активность воспалительных клеток.

К.А.Зыков, д. м. н., зав. лабораторией пульмонологии и иммунопатологии Кардиоцентра РКНПК: Как известно, преобладающим фенотипом воспалительного процесса при стабильном течении ХОБЛ является нейтрофильный. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), которые назначаются пациентам с ХОБЛ и являются высокоэффективными при бронхиальной астме (учитывая преимущественно эозинофильный характер воспаления в бронхиальном дереве), не предотвращают прогрессирования процесса при ХОБЛ, т. к. приводят к активации нейтрофилов. Также необходимо принять во внимание позицию *Suisa et al.*, которые, проанализировав данные многих многоцентровых исследований эффективности иГКС при ХОБЛ, сделали вывод, что "лечение данными препаратами пациентов с ХОБЛ в настоящее время остается сомнительным". На практике в данный момент иГКС слишком часто назначаются больным ХОБЛ (при этом иГКС рекомендуются для постоянного приема пациентам даже со II стадией заболевания, что противоречит GOLD).

Согласно современным международным рекомендациям, только больным ХОБЛ III стадии (если ОФВ₁ < 50 % и обострения ХОБЛ требуют применения пероральных ГКС или антибиотиков как минимум ежегодно) или IV стадии иГКС показаны для постоянного приема. При этом необходимо учитывать, что назначение иГКС повышает вероятность развития пневмонии и не уменьшает смертность от всех причин. Более раннее назначение иГКС (при II стадии) неоправ-

данно и может приводить к "селекции" нейтрофильного воспаления в бронхиальном дереве.

Е.И.Шмелев, д. м. н., проф., руководитель отдела гранулематозных заболеваний легких ЦНИИ туберкулеза РАМН: Исследование UPLIFT показало наиболее значительное улучшение ОФВ₁ у больных ХОБЛ II стадии. Поэтому чем раньше назначать Спириву, тем больше эффективность лечения ХОБЛ и больше экономическая целесообразность.

А.С.Белевский, д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ: Чего может ожидать пациент с ХОБЛ от проводимой терапии? Уменьшения клинической симптоматики, улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения качества жизни. Исследование UPLIFT показало, что динамика изменения качества жизни была одинакова в группах тиотропия и контроля. Однако в группе тиотропия в течение 4 лет отмечалось стойкое улучшение качества жизни пациентов, помогавшее им сохранять повседневную активность. Кроме того, в течение исследования пациенты, получавшие Спириву, давали лучшую оценку качества жизни по РОСГ, по сравнению с началом исследования. Именно пробы с переносимостью физической нагрузки хорошо отражают состояние пациентов, и именно тесты с физической нагрузкой могут продемонстрировать им влияние фармакотерапии на заболевание.

А.Н.Цой, д. м. н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова: Надо назначать лечение Спиривой, начиная со II стадии ХОБЛ, как рекомендовано GOLD пересмотра 2008 г. Ряд проведенных исследований показал, что при сравнении групп тиотропия + длительнодействующего β_2 -агониста (ДДБА), тиотропия + иГКС, тиотропия + иГКС + ДДБА не было получено достоверных различий. Следовательно, базисным препаратом первого выбора для больных ХОБЛ является тиотропия бромид (Спирива).

Заключение

С.И.Овчаренко, д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии № 1 ММА им. И.М.Сеченова:

1. Исследование UPLIFT подтвердило высокий профиль безопасности тиотропия бромида (Спиривы), особенно в отношении сердечно-сосудистой и дыхательной систем.
2. Тиотропия бромид (Спириву) надо назначать начиная со II стадии ХОБЛ; следовательно, необходима ранняя диагностика заболевания.
3. Раннее назначение тиотропия позволяет оказывать положительное влияние на качество жизни и все его составляющие.
4. При лечении больных ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени (с часто повторяющимися обострениями) рекомендовано назначать комбинацию тиотропия + ДДБА + иГКС.
5. Начато изучение противовоспалительных свойств тиотропия.

Резолюция IV Европейского педиатрического конгресса по антибактериальной терапии синегнойной инфекции пациентов с муковисцидозом

Resolurion of the 4th European Paediatric Congress on antibacterial therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis

3–6 июля 2009 г. в Москве состоялся IV Европейский педиатрический конгресс, в рамках которого 3 июля было проведено заседание ведущих специалистов в лечении пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. Председательствовали руководитель Российского и Московского центров муковисцидоза, заслуженный деятель науки РФ, проф. *Н.И.Капранов*, директор НИИ АХТ Смоленска, проф. *Р.С.Козлов* и ведущий научный сотрудник ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА РФ, заведующая лабораторией муковисцидоза ФГУ НИИ пульмонологии, к. м. н. *Е.Л.Амелина*. Обсуждались распространенность муковисцидоза в РФ, выживаемость пациентов и основные факторы, влияющие на смертность среди этих больных.

Основной причиной летальности при муковисцидозе является дыхательная недостаточность, которая быстрее развивается у пациентов, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*, и становится причиной смерти 90 % больных. Так, у детей с обнаруженной *P. aeruginosa* 8-летняя выживаемость в 2,6 раза ниже, чем у неинфицированных. Именно поэтому так важны для этих пациентов своевременные методы диагностики и контроля синегнойной инфекции.

Среди докладов был представлен отчет о применении в России оригинального тобрамицина в форме раствора для ингаляций 300 мг / 5 мл (ТОБИ) у 50 пациентов от 3 до 36 лет. Данный препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность. Особо следует отметить, что при терапии ТОБИ у пациентов снижался титр *P. aeruginosa* вплоть до эрадикации, улучшалась и стабилизировалась функция легких. Мы уверены, что применение ТОБИ в России увеличит продолжительность жизни пациентов и улучшит их социальную адаптацию.

Терапия ТОБИ является жизненно важной для больных муковисцидозом. На этом основании мы просим включить ТОБИ в "Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств" и "Перечень лекарственных средств, предназначенных для лечения больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей".

Амелина Елена Львовна – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

Ашерова Ирина Карловна – к. м. н., главный детский пульмонолог, руководитель респираторного центра, зав. отделением пульмонологии МУЗ "Детская клиническая больница № 1", Ярославль

Ермакова Ирина Николаевна – главный детский пульмонолог Тверской обл., Тверская государственная медицинская академия.

Ильenkova Наталья Анатольевна – к. м. н., главный детский аллерголог-пульмонолог МЗ Красноярского края, зав. кафедрой детских болезней с курсом ПО, руководитель центра муковисцидоза, Краевая клиническая больница № 1, Красноярск

Калинина Юлия Эриховна – главный детский пульмонолог Тульской обл., зав. отделением пульмонологии ГУЗ "Тульская детская областная больница", Тула

Капранов Николай Иванович – д. м. н., проф., заслуженный деятель науки РФ, руководитель Российского и Московского центров муковисцидоза, Москва

Клещенко Елена Ивановна – главный врач Краснодарской краевой детской клинической больницы, Краснодар

Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., проф., директор НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

Костарева Татьяна Юрьевна – зам. главного врача по педиатрии Нижегородской областной детской клинической больницы, Нижний Новгород

Красовский Станислав Александрович – научный сотрудник ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

Никонова Виктория Сергеевна – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН", Москва

Орлов Александр Владимирович – к. м. н., доцент кафедры педиатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, зав. отделением пульмонологии Детской городской клинической больницы № 4 Святой Ольги, Санкт-Петербург

Протасова Татьяна Александровна – руководитель центра муковисцидоза, главный внештатный детский пульмонолог Кемеровской обл., Кемеровская областная клиническая больница, Кемерово

Пятеркина Оксана Геннадьевна – главный детский пульмонолог Республики Татарстан, Детская республиканская клиническая больница МЗ республики Татарстан, Казань

Семькин Сергей Юрьевич – к. м. н., зав. отделением генетики Российской детской клинической больницы, Москва

Симанова Татьяна Владимировна – к. м. н., руководитель Респираторного центра муковисцидоза МЗ Удмуртской республики, зав. отделением пульмонологии ГУЗ "Республиканская детская больница МЗ Удмуртской республики", Ижевск

Симонова Ольга Игоревна – д. м. н., проф., зав. отделением пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей РАМН, Москва

Шагиахметова Диляра Сабировна – руководитель центра муковисцидоза, зав. отделением пульмонологии Детской республиканской клинической больницы МЗ Республики Татарстан, Казань

Шуляк Ирина Павловна – главный внештатный детский пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской обл., зав. отделением пульмонологии Первой областной клинической больницы, Екатеринбург

Отчет о видеоконференции "Хроническая обструктивная болезнь легких в современном мире: новые возможности ведения пациентов"

"Chronic obstructive lung disease today: novel opportunities of management": report on a video-conference to the honour of the International day of COPD

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является хроническим прогрессирующим заболеванием, в основе которого лежит патологическое воспаление дыхательных путей, приводящее к снижению дыхательной функции легких. К настоящему времени патогенез и возможности лечения пациентов с ХОБЛ достаточно изучены, но исследования, открывающие новые аспекты данного заболевания, регулярно публикуются в ведущих научных журналах и обсуждаются на крупнейших международных и национальных конференциях.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уделяет этой патологии большое внимание, ежегодно проводя Всемирный день борьбы с ХОБЛ в сотрудничестве с Глобальной инициативой по борьбе с ХОБЛ (GOLD), специалистами здравоохранения и профессиональными научными обществами во многих странах мира. Цель данного мероприятия — повысить уровень знаний и усовершенствовать подходы к лечению пациентов во всем мире. В его организации принимают участие специалисты-пульмонологи, редакторы газет и журналов и члены общественных организаций, которые хотят помочь предотвратить распространение ХОБЛ. Впервые Всемирный день борьбы с ХОБЛ прошел в 2002 г. Каждый год в более чем 50 странах он становится одним из наиболее важных образовательных событий. В прошлом году мероприятия в рамках Дня ХОБЛ состоялись уже в 128 различных географических регионах. Так, День ХОБЛ в Индии прошел при участии 26 учреждений здравоохранения из разных городов, в США — 23, в Великобритании и Канаде — 14 и 7 организаций соответственно.

В РФ 18 ноября 2008 г. была организована видеоконференция с участием 14 городов (Москва, Санкт-Петербург, Ростов-на-Дону, Самара, Нижний Новгород, Кемерово, Саратов, Казань, Ярославль, Екатеринбург, Новосибирск, Красноярск, Кострома, Иваново), которая транслировалась в 12 регионах России. В ней участвовали 300 пульмонологов. Ее открыл *Н.Г.Халтаев*, официальный представитель ВОЗ по респираторным заболеваниям.

Конференция была проведена под руководством директора ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, главного терапевта Минздравсоцразвития РФ,

акад. РАМН *А.Г.Чучалина*. Модераторами мероприятия выступили: главный пульмонолог Санкт-Петербурга, проф. *М.М.Илькович*; заведующий клиническим отделом НИИ пульмонологии ФМБА России, проф. *С.Н.Авдеев*; заведующий физиологическим отделом НИИ пульмонологии ФМБА России, проф. *З.Р.Айсанов*; заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом ПО Красноярского медицинского университета, проф. *И.В.Демко*; главный пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы, проф. кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ *А.С.Белевский*; заведующий отделом эпидемиологии НИИ пульмонологии ФМБА России, проф. *Н.С.Антонов*; проф. кафедры и клиники детских болезней ММА им. И.М.Сеченова *И.К.Волков*.

Модераторы конференции ответили на множество вопросов, касающихся современных принципов ведения пациентов с ХОБЛ.

Вопрос: Скажите, если у больного имеется сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА), к какой нозологии, по медико-экономическим стандартам, отнести это заболевание?

А.Г.Чучалин: Основываясь на патофизиологии заболевания, корректным диагнозом будет ХОБЛ, однако нельзя забывать о фармакоэкономике и медикоэкономических стандартах. Больные БА на сегодняшний день имеют определенные льготы, в первую очередь в обеспечении лекарственными препаратами. Поэтому иногда в интересах больного мы можем от этих принципов отходить. Около 10 % пациентов страдают как ХОБЛ, так и БА, и предельно сложно провести дифференциальный диагноз между этими заболеваниями.

М.М.Илькович: Я согласен, есть пациенты, которым мы можем поставить оба диагноза. В настоящее время такие случаи нередки, хотя раньше нам представлялось, что эти две нозологии должны быть обособлены. В клинической практике мы наблюдаем пациентов, у которых данные заболевания сочетаются. Учитывая то, что ХОБЛ является более тяжелым, непрерывно прогрессирующим заболеванием, я думаю, что нужно шифровать нозологию как ХОБЛ. Конечно, бывают ситуации, когда преобладают признаки БА: хороший ответ на терапию бронхолитическими препаратами

и ингаляционными глюкокортикостероидами. В этих случаях, наверное, следует говорить о БА, как основном заболевании, но ХОБЛ — это все-таки более тяжелая патология. Исследование, проведенное в Санкт-Петербурге, показало, что продолжительность жизни больного с ХОБЛ, получившего инвалидность, составляет около 6–8 лет, а пациент с БА в подобном случае живет в среднем еще 23 года.

А.Г.Чучалин: Сохраняется определенная сложность в трактовке диагноза у пациентов, у которых наблюдается сочетание ХОБЛ и БА, т. к. нет четких диагностических критериев. Этот вопрос является предметом дальнейших исследований, к которым мы еще будем возвращаться.

Вопрос: Расскажите, пожалуйста, про признак Кемпбелла. Какова высота гортани в норме и у больных ХОБЛ? Каковы рекомендации по применению топических стероидов при ХОБЛ? На какой стадии ХОБЛ целесообразно начинать лечение ингаляционными глюкокортикостероидами?

С.Н.Авдеев: Данный клинический признак известный английский пульмонолог *Джон Кемпбелл* описал в 1970 г. У среднестатистического человека высота гортани в норме составляет чуть более 4 см. Если показатель менее 4 см, это, скорее всего, свидетельствует о легочной гиперинфляции, которая является неабсолютным признаком ХОБЛ. У больных с тяжелым бронхиолитом, тяжелым муковисцидозом, БА также имеет место гиперинфляция, т. е. повышение легочного объема, и данный признак может быть положительным.

Топические глюкокортикоиды, безусловно, применяются и при терапии ХОБЛ. Согласно GOLD, препараты этой группы назначаются пациентам с ХОБЛ III и IV стадий, т. е. тяжелым и очень тяжелым, с частыми обострениями заболевания. Однако, к сожалению, их эффективность не столь велика, как при БА, из-за различий в самом характере воспаления в клеточных элементах, в цитокинах и т. д. Но по существующим в настоящее время данным, эффективность такой терапии можно повысить, если к глюкокортикоидам добавить β_2 -агонист длительного действия. Проведены исследования, включающие и биопсию слизистой оболочки бронхов, которые свидетельствуют именно о том, что комбинация препаратов является более эффективной в плане воздействия на элементы хронического воспаления, такие как лимфоциты CD 8+ и макрофаги. В настоящее время поиск ниши, которую могут занять топические глюкокортикоиды, продолжается. По результатам некоторых исследований, преобладание эозинофилов в воспалении дыхательных путей пациентов с ХОБЛ указывает на то, что такие больные отвечают на ингаляционные глюкокортикоиды столь же хорошо, как и больные бронхиальной астмой. Существуют определенные фенотипы воспалительной реакции при ХОБЛ, которые могут быть предикторами назначения глюкокортикоидов.

Вопрос: Когда ранее в Кемерово проводилась школа по ХОБЛ, мы задавали вопрос о поражении легких у наркоманов, т. к. этим больным чаще ставится диагноз ХОБЛ, чем БА. В настоящее время поражение легких у наркоманов все чаще правильно трактуется как токсический бронхиолит, но сохраняется сложность в шифровке диагноза по МЭС даже в случае смерти пациента от нетоксического бронхиолита.

А.Г.Чучалин: Это очень сложный вопрос. Год назад мы провели специальную конференцию по поражению легких у наркоманов. Данная проблема весьма серьезна, потому что структура поражения органов дыхания у наркоманов бывает разнообразной. В настоящее время мы много говорим о таком факторе риска, как табакокурение, но предельно мало изучено поражение легких при употреблении марихуаны и других канабиоидов, т. к. организовать такие исследования очень трудно. Тем не менее подчеркивается, что поражение легких и развитие ХОБЛ в этом случае возникает на 10–15 лет раньше, чем при табакокурении. У людей, которые используют наркотические вещества внутривенно, существует риск эмболии. Нельзя забывать, что этот контингент больных имеет ряд инфекционных заболеваний, таких как гепатиты В и С (последний сам по себе может оказывать влияние на легкие, вызывая легочную гипертензию, интерстициальную пневмонию) и СПИД, который характеризуется спектром легочных заболеваний. Следует помнить, что поражение легких у данной группы пациентов может иметь различную этиологию. Может развиваться как обструктивная болезнь органов дыхания, так и интерстициальное поражение легких или легочная гипертензия. Я считаю, что правильнее ставить именно тот диагноз, клинические признаки которого наблюдаются. Если это действительно заболевание легких, сопровождающееся обструкцией дыхательных путей, врач должен его диагностировать. Говорить о бронхиолите следует в тех случаях, когда поражены мелкие бронхи; диагноз интерстициальной пневмонии, легочной гипертензии устанавливается с учетом факторов риска, что крайне важно. Врачи в России в диагнозах практически не указывают индивидуальные факторы риска, что создает определенные сложности в понимании клинической картины.

М.М.Илькович: Хотелось бы отметить, что в диагностике поражения легких у наркоманов нельзя забывать о некардиогенном отеке легких, который встречается нередко (особенно у употребляющих кокаин и другие наркотики). Если распознать эту проблему, то пациент сможет получить корректную медицинскую помощь.

А.Г.Чучалин: Поражение легких у наркоманов по-прежнему является мало изученной темой, которая требует более пристального анализа как патологоанатомов, так и специалистов практической медицины. Среди данного контингента часто встречаются внезапные смерти, некардиогенные

отеки легких, поэтому желательно, чтобы материал, который накапливается в регионах, публиковался, а специалисты делились бы своим опытом — мы все в этом нуждаемся.

Вопрос: В глобальной инициативе по ХОБЛ для базисной терапии рекомендуется фиксированная комбинация во всех дозировках. Какие дозировки указанных препаратов рекомендуются на различных стадиях ХОБЛ?

З.Р.Айсанов: Это достаточно сложный вопрос. Терапия комбинациями ингаляционных стероидов и длительно действующих β_2 -агонистов должна проводиться на разных стадиях ХОБЛ; в зависимости от стадии показаны разные дозировки. Дело в том, что ХОБЛ является стероидорезистентным заболеванием, и применение длительно действующих β_2 -агонистов позволяет в какой-то мере преодолеть данную проблему. Об этом свидетельствуют исследования с использованием биопсии, в которых было показано, что на разных стадиях ХОБЛ (в т. ч. и II стадии) комбинация длительно действующих β_2 -агонистов и ингаляционных стероидов оказывает влияние на маркеры воспаления. Что касается рекомендуемых доз комбинированной терапии у больных ХОБЛ, такой препарат, как флутиказона пропионат / сальметрол (Серетид) обычно назначается в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в сутки, что, несомненно, подтверждено результатами многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Другие комбинации, фиксированные или нефиксированные, используются в эквивалентных дозах, которые хорошо известны.

А.Г.Чучалин: В настоящее время важным является отказ от фреоносодержащих препаратов. По конвенциям, запрещено использовать с медицинской целью фреоносодержащие препараты, но в нашей стране, к сожалению, их выпуск продолжается. Так, в Барнауле Алтайский химический завод производит фреоносодержащий сальбутамол. Это очень серьезная проблема в России. Препараты существуют в 2 формах: без содержания фреона и в виде сухой пудры.

Дозировки флутиказона пропионата / сальметрола бывают разными; для взрослых норма составляет 50 / 250 мкг или 50 / 500 мкг дважды в день.

Существует проблема, которую мы мало обсуждали: как правильно назначить ингаляционные препараты. Проф. *З.Р.Айсанов* говорит, что биомаркеры — очень важные индикаторы ответа на терапию, но нельзя забывать, что подход к оценке лечения должен быть комплексным. Прежде чем назначить препарат, очень важно всесторонне проанализировать состояние пациента, получить консультации офтальмолога, кардиолога. Следует оценить сопутствующую патологию: психоэмоциональный статус, сердечно-сосудистые заболевания, состояние желудочно-кишечного тракта. В дальнейшем важно мониторировать состояние больного, учитывая не только

ответ на терапию со стороны бронхолегочной системы, но и развитие нежелательных реакций.

Вопрос: Решается ли вопрос о льготном обеспечении лекарственными средствами пациентов с ХОБЛ, являющихся инвалидами?

А.Г.Чучалин: Министр здравоохранения и социального развития Татьяна Алексеевна Голикова 10 дней назад провела расширенное заседание экспертного Совета Минздравсоцразвития, на котором ученым России было рекомендовано подготовить новое поколение стандартов и процедур. Следует объединить усилия, чтобы хотя бы частично справиться с острой проблемой, которая стоит перед нами. В ее решение все вы будете вовлечены, поэтому готовьтесь к новой работе по подготовке стандартов и протоколов.

Вопрос: В Кемерово проводилось исследование по распространенности ХОБЛ, согласно которому распространенность ХОБЛ среди мужчин составляет 53 на 100 тыс. населения, среди женщин — 13 на 100 тыс. населения. Полученные данные превышают официальную статистику в 12 раз. Обратите на это внимание! Было ли осуществлено подобное исследование в Красноярске?

И.В.Демко: В Красноярске такого исследования не проводилось, но я хочу сказать, что страдают БА в основном женщины. Доля больных с сочетанием БА и ХОБЛ у нас достигает 57 %. В настоящее время в Екатеринбурге выполняется исследование GARD. В ходе его были опрошены более 10 тыс. пациентов, и я надеюсь, что в декабре мы опубликуем полученные результаты.

Вопрос: Согласно Федеральному руководству по ХОБЛ, диагностическим критерием является снижение индекса Тиффно менее 70 %. Эпидемиологические исследования показывают, что это не всегда коррелирует с клиническими проявлениями.

З.Р.Айсанов: Вопрос о корреляции клинических исследований и показателей респираторной функции довольно сложен. Что касается индекса Тиффно, это достаточно чувствительный показатель, поскольку он отражает степень бронхиальной обструкции как раз на тех стадиях заболевания, когда еще объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) не опускается ниже границы нормы. Но в последнее время возникла дискуссия по поводу индекса Тиффно. Считается, что использование его как критерия у пожилых пациентов, у которых возникают возрастные структурные изменения легких, не вполне достоверно, поскольку происходит гипердиагностика обструкции. Поэтому неудивительно, что не наблюдается такой строгой корреляции клинико-эпидемиологических данных и показателей индекса Тиффно.

А.Г.Чучалин: Я хотел бы дать чисто практическую рекомендацию. Итак, врач столкнулся с некоторым противоречием, его пациента беспокоит кашель, отхождение мокроты и, возможно, даже одышка. Обязательно следует провести спирометрическое исследование и бронходилатационный тест. Есть определенный стандарт по выполнению

спирометрии. Если полученные данные не совсем коррелируют с клиническим представлением, я посоветовал бы через год повторить это исследование. Такой больной должен находиться в группе риска ХОБЛ. Если в течение года происходит снижение жизненной емкости легких, через год спирометрическое исследование следует провести обязательно. Наблюдение в динамике позволит точнее провести дифференциальный диагноз между ХОБЛ и другим поражением легких.

Вопрос: Существует ли в России опыт создания центров пульмонологии на амбулаторном этапе?

А.С.Белевский: Да, конечно, такие центры существуют. В Москве, например, есть несколько центров по пульмонологии, в которых проводятся функциональные обследования, рентгенологические и лабораторные. На базе дневного стационара применяют различные методы респираторной поддержки и физиотерапевтические процедуры. Надо сказать, что значение подобных центров очень велико. К сожалению, пока их мало, поэтому чем больше таких центров создается, тем лучше. Такой опыт есть, и он весьма положителен.

А.Г.Чучалин: В Москве большое распространение получили кабинеты доврачебного осмотра с исследованием функции дыхания.

А.С.Белевский: Раньше в рамках диспансеризации в кабинетах доврачебного контроля врач измерял давление, температуру, пульс и т. д. Теперь в комплекс мер внедряются спирография и анкетирование. Результат потрясающий: выявляется огромное количество людей, у которых никогда не диагностировалась патология органов дыхания, в т. ч. ХОБЛ и БА. Кроме того, иногда выявляются случаи туберкулеза.

Вопрос: Что может существенно повлиять на течение ХОБЛ, кроме отказа от курения?

И.В.Демко: Значительно повлиять на течение ХОБЛ, помимо отказа от курения, может образование пациентов и врачей в плане назначения базисной терапии. Мы сегодня уже говорили о том, с какой стадии ХОБЛ следует начинать лечение глюкокортикостероидами. По международным и отечественным рекомендациям, эти препараты следует вводить в терапию с III стадии ХОБЛ, и мы должны следовать этому предписанию. Но в российской инструкции к комбинированному препарату флутиказона пропионат / сальметерол указано, что, если у пациента ОФВ₁ меньше 60 %_{долж.} и есть частые обострения, врач может рассмотреть его назначение. Я думаю, что огромное значение имеют и реабилитационные программы, которые, к сожалению, у нас недостаточно развиты. Доверие между врачом и пациентом, желание пациента выполнять рекомендации врача тоже важны. Существуют факторы риска, которые могут утяжелить течение ХОБЛ. Кроме курения, это инфекции, с которыми мы тоже можем с этим бороться, проводя вакцинацию в осенний период.

Вопрос: Появится ли в ближайшее время у больных ХОБЛ возможность получать лекарственные средства по льготным рецептам?

И.В.Демко: Этот вопрос по-прежнему остается трудным. И, как уже было сказано ранее, нам приходится выносить в диагнозе на первое место БА, чтобы больной мог получать льготные лекарственные препараты.

А.Г.Чучалин: Я полагаю, что мы еще раз обратимся с таким предложением в Минздравсоцразвития, потому что лекарственные препараты, применяемые в лечении ХОБЛ, очень дороги. Очень важной представляется мне роль региональных инициатив.

А.С.Белевский: В Москве инвалиды могут получать все лекарственные средства. Существуют программы по предоставлению бесплатных препаратов для определенных пациентов с ХОБЛ, но здесь есть очень серьезная проблема — это люди т. н. декретированной категории населения. Решение о ее создании принято Правительством Российской Федерации, поэтому пока не будет директивы, одобренной на федеральном уровне, к сожалению, регионы должны находить собственные решения.

Вопрос: Какие новые лекарственные препараты для лечения этой группы больных ожидаются?

З.Р.Айсанов: В настоящее время разрабатывается целый пул лекарственных препаратов, и, пожалуй, наиболее перспективны такие средства, как ингибиторы фосфодиэстеразы. Идет поиск препаратов, которые могли бы влиять на стероидную резистентность при ХОБЛ. Появляются средства, которые можно комбинировать со стероидами. Фосфодиэстеразные ингибиторы могут улучшать воздействие стероидов на воспаление при ХОБЛ. В настоящее время уже проходят клинические испытания комбинации длительно действующих β_2 -агонистов и длительно действующих антихолинэргических препаратов, в частности аклидиниума бромида — пролонгированного антихолинэргика и формотерола. Готовится комбинация тiotропиума с длительно действующим β_2 -агонистом (возможно, это будет сальметерол). Кроме того, сейчас много говорят о том, что вновь будут активно использоваться теофиллины: поскольку они тоже показали свою способность влиять на преодоление стероидной резистентности, то комбинация теофиллина в сочетании с ингаляционными стероидами, возможно, будет эффективна у определенной категории больных. Сейчас идет поиск комбинаций препаратов, принадлежащих к основным группам. ХОБЛ — очень сложное по своей патофизиологии заболевание, и трудно представить, что в ближайшее время появится какая-то молекула, которая бы действовала на все компоненты воспаления при ХОБЛ.

Вопрос: Согласно рекомендациям GOLD, фиксированные комбинации β_2 -агонистов и глюкокортикостероидов назначаются только при тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ (III–IV стадии). В России

показанием для назначения флутиказона пропионата / сальметерола является среднетяжелая стадия ХОБЛ при ОФВ₁ менее 60 %_{долж.}. Будет ли включено это показание в новый пересмотр российских рекомендаций по лечению ХОБЛ?

А.Г.Чучалин: Проблема в том, что ХОБЛ в легкой форме не диагностируется. Под пристальным вниманием врачей, как правило, находятся пациенты, у которых проявления заболевания уже достаточно выражены, поэтому в клинической практике всегда надо приступать к комбинированной терапии длительнодействующими β_2 -агонистами и кортикостероидами. Но этой темы мы уже касались. Очень важна, конечно, правильная клиническая оценка эффективности и безопасности назначения лекарственных средств, учитывающая все параметры, о которых уже шла речь.

Вопрос: Каковы современные тенденции терапии ХОБЛ в России и в мире?

М.М.Илькович: Сейчас должна идти речь о том, что на ранней стадии действительно стоит назначать те препараты, которые активно используются. Учитывая то, что мы имеем дело с многокомпонентным заболеванием, дать какую-то одну рекомендацию невозможно. Важным является диалог врача и пациента. Врач может обозначить перспективы течения заболевания для пациента, потому что лучше знает его. Препараты, которые применяются в мире, используются и в нашей стране. Однако новые препараты будут появляться в России с некоторым опозданием, но они будут уже апробированы.

И в настоящее время исследования, которые уже были проведены – TORCH, UPLIFT – и результаты которых только оцениваются, являются многоцентровыми. Я думаю, что вскоре появятся новые рекомендации – не кардинальные, но уточняющие какие-то аспекты, позволяющие найти новые подходы к целенаправленной борьбе с этим заболеванием.

Вопрос: Каковы факторы риска ХОБЛ у некурящих и не имеющих контакта с поллютантами? Каков механизм резистентности глюкокортикоидов при ХОБЛ?

А.Г.Чучалин: 2008 год войдет в историю изучения ХОБЛ как период новых знаний в данной области. Существует несколько теорий, и, расшифровывая механизмы резистентности, мы пришли к заключению, что выстраивается определенная цепь событий. Считается, что с альвеолярными макрофагами связан выход определенных ферментов, в первую очередь, протеолитических. На это указывают проф. *Саета* из Италии, группа американских исследователей, и основная концепция выглядит так: эмфизема является аутоиммунным заболеванием. Когда имеется аутоиммунное воспаление, необходимо назначение глюкокортикоидов. Но существует такая проблема, как резистентность к глюкокортикоидам. В настоящее время ей уделяется большое внимание, т. к. стероидорезистентность является барье-

ром в лечении целого ряда воспалительных заболеваний – ХОБЛ, респираторного дистресс-синдрома, БА и др. В настоящее время идентифицировано несколько механизмов глюкокортикоидной резистентности, таких как активация митоген-активированного протеина (МАР) киназы цитокинами, чрезмерная активация транскрипции фактора, активирующего протеин-1, снижение экспрессии гистон-диацетилазы-2 (HDAC2), повышение фактора, подавляющего миграцию макрофагов, и увеличение Р-гликопротеина. Механизмы инактивации HDAC2 у больных с ХОБЛ не были изучены. Возможно, оксидативный стресс может ингибировать HDAC2, и подобная реакция часто выявляется у пациентов с тяжелой и резистентной к глюкокортикоидам ХОБЛ.

Дополнительные механизмы также влияют на противовоспалительную активность глюкокортикоидов. Эти препараты способны значительно подавлять сигнальный путь МАР-киназы посредством индукции фосфатазы МКР1, которая может ослаблять экспрессию нескольких противовоспалительных генов.

Некоторые исследования сообщают о повышении экспрессии глюкокортикоидного рецептора β у пациентов с устойчивостью к глюкокортикоидам. Таким больным может быть назначена терапия альтернативными противовоспалительными препаратами широкого спектра (ингибиторы кальциневрина) или оригинальными противовоспалительными средствами (ингибиторы фосфодиэстеразы-4 или ядерного фактора κ B), но прием этих лекарств, скорее всего, будет сопровождаться нежелательными реакциями. Альтернативная стратегия терапии базируется на блокировании механизмов, вызывающих резистентность к глюкокортикоидам. Могут использоваться направленные на подавление р38МАР киназы, витамин D для восстановления ответа интерлейкина-10, активация HDAC2-экспрессии посредством теофиллина, антиоксидантов. Планируются исследования по изучению других препаратов, способных восстановить чувствительность к стероидам.

Вопрос: Показанием для первой двусторонней пересадки легких в России была тяжелая эмфизема. Пациентка никогда не курила, практически никогда не находилась среди курящих людей, но у нее была предельно тяжелая форма поражения легких. С чем это связано?

А.Г.Чучалин: В настоящее время нет однозначного ответа на этот вопрос. Мы пытаемся анализировать информацию о клеточных составляющих воспаления и надеемся, что это позволит нам лучше понять заболевание. В легочной ткани происходит депонирование Т-хелперных лимфоцитов 1-го типа, чрезвычайно высока активность металлопротеиназ и, как следствие, эластазы нейтрофилов, что приводит к подобным патоморфологическим и, в конечном итоге, клиническим проявлениям.

Вопрос: Обязательно ли выполнение бронхолитической пробы лицам с нормальными спирометрическими показателями при проведении клинико-функционального скрининга?

З.Р.Айсанов: Бронхолитические тесты показаны лицам со сниженным ОФВ₁. Но всегда надо помнить, что эти показатели зависят от статистически должных величин. У некоторых пациентов с измененным размером грудной клетки должные величины рассчитываются по возрасту и росту. В таком случае результат может отличаться от обычной нормы. У таких больных показатели ОФВ₁, соответствующие должным, могут быть ненормальными. Здесь может иметь место т. н. скрытый (при использовании обычных критериев диагностики) бронхоспазм. Поэтому больным с нормальными значениями ОФВ₁, но измененной кривой поток–объем показан бронходилатационный тест. Хотя обычная методика такова: если у пациента нормальные показатели респираторной функции и вместе с тем он жалуется на приступ удушья, то целесообразно проводить бронхопровокационные тесты. Еще один момент, на котором я хотел бы остановиться: является ли бронходилатационный тест критерием диагноза ХОБЛ? Вообще, ХОБЛ характеризуется меньшей обратимостью, по сравнению с БА. В рамках клинических исследований постоянно приходится сталкиваться со следующей проблемой: показатели бронхиальной обструкции у одного и того же пациента могут варьироваться от визита к визиту. А у больных БА обратимость может и вовсе отсутствовать. Поэтому в настоящее время данный критерий в диагностике ХОБЛ не используется так часто, как раньше.

Вопрос: Имеет ли значение оксид азота в диагностике ХОБЛ?

А.Г.Чучалин: Имеет, но не такое большое, как в случае БА. Уровень оксида азота особенно заметно повышается при обострении ХОБЛ.

Вопрос: В каких регионах России существуют системы кислородной поддержки?

А.Г.Чучалин: В Москве, Костроме, Санкт-Петербурге, Барнауле и других городах. Этот метод лечения достаточно активно используется по всей стране.

Вопрос: Почему, несмотря на рекомендации GOLD, анкетирование больных показывает, что многие из них получают неадекватное лечение? Согласно исследованию UPLIFT, 50 % больных ХОБЛ III и IV стадий получают бронхолитики и 62 % – глюкокортикоиды. Как можно изменить ситуацию?

З.Р.Айсанов: На самом деле такая ситуация отражена не только в исследовании UPLIFT, но и во многих других. Известно, что использование β_2 -агонистов и их сочетания с ингаляционными стероидами доминирует в лечении ХОБЛ не только в Российской Федерации, но и во всем мире.

Вопрос: Можно ли считать терапию ХОБЛ, рекомендуемую GOLD, универсальной для обоих типов заболевания – бронхитического и эмфизематозного?

А.Г.Чучалин: Нет, нельзя. Это рекомендации общего характера. Они не основаны на дифференциации фенотипов заболеваний органов дыхания.

Вопрос: Как можно оценить последние данные по безопасности холинолитиков в лечении ХОБЛ?

А.Г.Чучалин: На сайте Агентства по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (*Food and Drug Administration*) США, которое занимается изучением безопасности различных препаратов и вакцин, можно найти подробную информацию. Замечу, что М-холинолитики сохраняют свои высокие позиции в лечении ХОБЛ.

Заключение

Для российского здравоохранения ХОБЛ является исключительно актуальной проблемой, наряду с такими заболеваниями, как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь мозга, сахарный диабет, особенно II типа, и др. Для решения задач диагностики и терапии ВОЗ инициировала обширную программу по хроническим неинфекционным заболеваниям у человека. На сегодняшний день приоритетными методами являются сбор анамнеза, клинический осмотр и динамическое наблюдение за пациентами. Обширная клиническая практика и глубокое знание проблемы позволяют сформировать группу риска и выявлять заболевание на ранних этапах. Очень важно динамическое наблюдение за пациентами: необходимо проводить осмотр каждые полгода или хотя бы 1 раз в год, чтобы убедиться в корректности заключений врача, – данная методика применяется во всем мире. Среди пациентов, подвергающихся влиянию факторов риска, обязательно должно быть выполнено спирометрическое исследование, даже если отсутствуют жалобы на кашель и одышку. Спирометрия позволяет выявить достаточно большое количество больных с нарушением вентиляционной функции легких. Целесообразно реализовать стратегию первичной, вторичной и третичной профилактики, в рамках которой ведется активная борьба с табакокурением и курением канабиоидов. К мерам первичной профилактики относится вакцинирование: внедряются новые вакцины против гриппа, пневмококков, гемофильной палочки. В настоящее время имеются эффективные лекарственные средства: фиксированные комбинации β_2 -агонистов и глюкокортикостероидов, а также антихолинергический препарат длительного действия – тиотропия бромид. Длительным многоцентровым исследованием подтверждено замедление падения функции легких в результате приема сальметерола / флутиказона пропионата, что свидетельствует об отсутствии резкого прогрессирования ХОБЛ. Эксперты ВОЗ указывают, что современные методы лечения позволяют приостановить прогрессивное развитие этой патологии.

Материалы видеоконференции подготовлены к печати д. м. н., проф. З.Р.Айсановым.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании "ГлаксоСмитКляйн".

Дж.Буске, П.Дж.Бурней, Т.Зубербир, П. ван Ковенберг, С.А.Акдис, С.Бинслев-Йенсен, С.Бонини, В.Дж.Фоккенс, Ф.Кауфманн, М.Л.Ковальски, К.Лодруп-Карлсен, Дж.Муллол, Е.Низанковска-Могилника, Н.Пападопулос, Е.Тоскала, М.Викман, Дж.Анто, Н.Овернье, С.Бачерт, П.Дж.Буске, Б.Брунекриф, Дж.В.Каноника, К.Х.Карлсен, М.Гемаркай, П.Ховарт, Дж.Лензен, Дж.Лотвалл, К.Радон, Дж.Ринг, М.Салапатас, Х.Дж.Шунеман, А.Щеклик, А.Тодо-Бом, Е.Валовирта, Е. вон Мутуус, Дж.П.Зок

Европейская сеть по глобальной аллергии и астме (GA²LEN) изучает "эпидемию" аллергии и астмы

J.Bousquet, P.G.Burney, T.Zuberbier, P.Van Cauwenberge, C.A.Akdis, C.Binslev-Jensen, S.Bonini, W.J.Fokkens, F.Kauffmann, M.L.Kowalski, K.Lodrup-Carlson, J.Mullol, E.Nizankowska-Mogilnicka, N.Papadopoulos, E.Toskala, M.Wickman, J.Anto, N.Auvergne, C.Bachert, P.J.Bousquet, B.Brunekreef, G.W.Canonica, K.H.Carlson, M.Gjomarkaj, P.Howarth, G.Lenzen, J.Lotvall, K.Radon, J.Ring, M.Salapatas, H.J.Schünemann, A.Szcecklik, A.TODO-BOM, E.Valovirta, E.von Mutius, J.P.Zock

GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma "epidemic"

Key words: GA²LEN, asthma, allergy, European Union.

Ключевые слова: GA²LEN, астма, аллергия, Европейский Союз.

Аллергические заболевания в странах Европы

Европейская сеть по глобальной аллергии и астме (*Global Allergy and Asthma European Network* – GA²LEN) в рамках программы FP6 была создана, чтобы объединить ученых и клиницистов стран Евросоюза и выработать общие подходы к научным исследованиям в данной области. Аллергические заболевания, включая аллергический ринит, астму, риноконъюнктивит, желудочно-кишечные симптомы, крапивницу и экзему, являются одними из самых распространенных в мире [1] и занимают 1-е место по распространенности в Европе. Масштабы этой патологии продолжают расти: сегодня каждый 3-й ребенок имеет аллергию. При существующих тенденциях к 2015 г. от нее будет страдать каждый 2-й житель Европы. Для всех аллергических заболеваний характерна гиподиагностика и неоптимальная терапия – большинство пациентов не получают лечения в соответствии с современными медицинскими стандартами. Некоторые виды аллергии в исключительных случаях могут приводить к смертельному исходу. Аллергия, иногда протекающая в тяжелой и изнуряющей форме, негативно влияет на социальную активность, производительность труда и успеваемость в учебе [2–4]. У многих пациентов имеются сопутствующие заболевания [5], из-за которых сложность и стоимость лечения повышаются.

На сегодняшний день распространенность аллергических заболеваний среди работающего населения превышает 35 %, поэтому крайне важно проанализировать расходы систем здравоохранения Европы на их лечение, а также социально-экономические по-

следствия неудовлетворительного контроля данной патологии. Прямые медицинские расходы тесно коррелируют со стадией заболевания. Так, например, лечение аллергического ринита, в среднем, обходится в 30–50 центов в день, тогда как затраты только на купирование тяжелой стойкой аллергической астмы (вследствие неудовлетворительной терапии на ранних стадиях) могут превышать 30 евро в день [6]. Таким образом, эффективное лечение аллергического заболевания на ранней стадии, чтобы не допустить его прогрессирования, важно не только с клинической, но и с экономической точки зрения. Однако во многих странах Европейского Союза (ЕС) аллергический ринит не рассматривается как серьезное заболевание, и его лекарственная терапия не предусматривает страхового покрытия. В результате возникает тревожная ситуация: корректный диагноз и адекватная терапия отсутствуют более чем у 1/2 населения с аллергическим ринитом. Это приводит к тяжелым социально-экономическим последствиям. Аллергический ринит, как и обычная простуда, может ослаблять когнитивные функции и обучаемость на 30 %, вызывая снижение производительности труда [7]. Поэтому косвенные издержки, связанные только с этой патологией, могут быть гораздо выше, чем обычно предполагается [8]. Клинико-экономический анализ участников объединения GA²LEN, выполненный в сотрудничестве с Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (EAACI), показал, что издержки для экономики стран ЕС, связанные только с потерями

рабочего времени, составляют порядка 100 млрд евро [9]. Согласно этому анализу и результатам недавнего исследования [8], лечение аллергического ринита на сумму в 50 центов в день способно сэкономить 50 евро в день за счет сохранения производительности труда. Аллергия и астма являются единственными серьезными неинфекционными заболеваниями, которые часто возникают в раннем детстве и сохраняются всю жизнь [10]. Полный спектр их социально-экономических последствий трудно оценить, учитывая тот факт, что их негативное влияние начинается со снижения школьной успеваемости [4].

Роль GA²LEN

В соответствии с полномочиями ЕС, целью объединения GA²LEN является не столько проведение исследований, сколько создание долговременной инфраструктуры для координации будущих научных работ в области аллергических заболеваний и систематического распространения их результатов. Для достижения этой цели перед GA²LEN была поставлена задача создания централизованных структур, например специальной информационной сети на основе веб-технологий, для защищенного обмена информацией, ознакомления с деятельностью участников объединения и синхронизации планов научных исследований. Эта задача была связана не только со многими техническими и юридическими сложностями, но и с необходимостью формирования новой атмосферы взаимного доверия. Поскольку результаты научных исследований и созданные на их основе знания принадлежат авторам, очевидно, что объединение этих ресурсов, с одной стороны, обогащает общую копилку знаний, но, с другой стороны, поднимает чувствительные проблемы права интеллектуальной собственности. Поэтому для максимально эффективного изучения всех аспектов аллергических заболеваний нужна хорошо организованная координирующая сеть.

В настоящее время инфраструктура GA²LEN полностью сформирована и может использоваться другими научными программами ЕС в качестве примера оптимизации общественных затрат на научные исследования.

Тематика работ GA²LEN охватывает все аспекты аллергических заболеваний, включая фундаментальные, клинические, эпидемиологические и прикладные исследования. Результаты этих работ публикуются в форме клинических рекомендаций для медицинских специалистов и научно-популярных материалов — для пациентов и общественности. Проведение объединенных исследований с участием пациентов из многих стран Европы, живущих в разных условиях и ведущих разный образ жизни, дает ученым неоценимую возможность изучить причины и возрастное прогрессирование аллергических болезней, отыскать оптимальные методы лечения, снизив тем самым их социально-экономическое бремя.

В изучении аллергических заболеваний и астмы возникают новые научные вопросы, и объединение

GA²LEN планирует разрешить некоторых из них [11], включая проблемы неаллергического ринита [12], лекарственной аллергии [13] и хронического риносинусита [14].

Структура GA²LEN

GA²LEN — это междисциплинарное научно-исследовательское объединение [15–17].

Его назначение — накопление знаний по всем аспектам аллергических заболеваний и распространение этих знаний среди населения, пациентов, медицинских специалистов и руководителей здравоохранения, разработка высоких стандартов медицинской помощи пациентам с аллергическими заболеваниями и астмой с конечной целью снижения их социально-экономического бремени в странах Европы.

Основные задачи

GA²LEN призвано решить научно-исследовательские и клинические задачи, касающиеся всех аспектов аллергических заболеваний и астмы, — от фундаментальных и научно-практических (трансляционных) исследований до широкого внедрения их результатов в клиническую практику с целью установления высоких стандартов индивидуализированной медицинской помощи пациентам с аллергией и астмой. Деятельность GA²LEN направлена на повышение качества и актуальности европейских исследований, распространение лучшего практического опыта и знаний среди медицинских профессионалов, пациентов и руководителей здравоохранения. Знание причин и механизмов развития аллергии позволит повысить эффективность борьбы с этим заболеванием и улучшить качество жизни > 80 млн жителей Европы.

Объединение GA²LEN включает в себя:

- 27 научно-исследовательских центров и 60 центров сотрудничества;
- 500 ученых из 25 стран;
- 9 тематических программ — от научных исследований до составления клинических практических руководств;
- EAACI;
- Европейскую федерацию ассоциаций пациентов, страдающих аллергией и заболеваниями верхних дыхательных путей (EFA);
- 2 предприятия малого и среднего бизнеса.

Успехи GA²LEN

Объединение было организовано для интеграции программ научных исследований по аллергии и астме в странах Европы и придания ему статуса мирового лидера в этой области. Кроме того, были проведены совместные исследования, результаты которых опубликованы.

В целом главными достижениями GA²LEN можно считать создание устойчивой инфраструктуры научного взаимодействия и налаживание работы над совместными проектами.

Инфраструктура GA²LEN

Объединение GA²LEN имеет демократическую форму управления: решения принимаются ассамблеей, на которой все партнеры имеют равное право голоса. Между ассамблеями организацией работы и решением текущих вопросов занимается исполнительный комитет. Повседневные функции выполняют сотрудники офиса GA²LEN под руководством генерального секретаря. Объединение GA²LEN является юридическим лицом с зарегистрированным фирменным наименованием для обеспечения деятельности независимо от программ ЕС. Однако его инфраструктура не может быть самокупаемой в течение длительного времени без дополнительного финансирования, и его работа, по крайней мере, отчасти зависит от будущего использования в научных программах. Основные принципы организации и элементы инфраструктуры включают в себя:

- платформу для защищенного хранения неопубликованных знаний;
- знания по биобанкам;
- защищенную информационно-технологическую платформу *SharePoint*[®], обеспечивающую сохранность данных, для облегчения взаимодействия участников объединения, независимо от их местонахождения;
- платформу для организации клинических исследований с использованием новейших методик, обеспечивающих высокое качество исследований;
- административную поддержку для облегчения распределения финансовых и человеческих ресурсов и расчетов;
- организационную поддержку для координации планов научных исследований участников консорциума, во избежание дублирования.

Направления исследований

Управление качеством. Были опубликованы стандарты медицинской помощи при аллергии и стандарты проведения диагностических процедур (например, кожного прик-теста) [18]. Члены объединения GA²LEN, работающие в разных направлениях, опубликовали (в основном, совместно с ЕААСИ) ряд рекомендательных статей по стандартизации следующих методов:

- аспириновая проба [19];
- аппликационные тесты [20];
- экзематозные реакции на пищу при atopическом дерматите [21];
- астма напряжения у спортсменов [22, 23] – в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS);
- неспецифические провокационные пробы [24].

Эпидемиологические исследования. Участники объединения GA²LEN и некоторые центры сотрудничества предприняли новое исследование по оценке распространенности аллергических заболеваний и патологии дыхательных путей. Его результаты позволят полнее изучить распространенность и влияние

на качество жизни (по шкале *EuroQOL*) различных патологических состояний, включая астму и тяжелые хронические заболевания верхних дыхательных путей. В этом исследовании использованы методы, разработанные для исследования по респираторному здоровью в странах ЕС (*European Community Respiratory Health Survey*), но с включением большего числа возрастных групп и заболеваний, например хронического риносинусита. Полученные данные станут основой для оценки тенденций и тяжести аллергических заболеваний и астмы у жителей Европы. Совместные исследования позволили гармонизировать методики исследований различных научных групп. Одним из результатов этой работы явился углубленный анализ взаимосвязи между использованием парацетамола и селена с развитием астмы [25, 26].

Возрастные группы пациентов. Это инновационное исследование уникально для мировой науки и выходит за рамки Европы. В нем сделана попытка объединить в одной базе данных сведения о разных возрастных группах пациентов с астмой и аллергическими болезнями для анализа специфических факторов риска и тяжести заболевания [27, 28]. Были объединены сведения о 41 420 пациентах из 24 возрастных групп по 20 исследовательским центрам 9 стран мира. Анализ выявил 50 факторов риска и защиты. В качестве 1-го пробного тестирования для проверки возможности выявления возрастных закономерностей был проведен анализ корреляции между наличием домашних животных и аллергическими заболеваниями [29]. В течение 2009 г. планируется пополнить базу данных сведениями о жителях неевропейских стран. Ожидается, что накопленный в данном исследовании банк данных станет основой для решения вопросов, которые трудно разрешимы на более узком фактическом материале.

Изучение роли половых различий при аллергических заболеваниях. В ряде исследований были выявлены половые различия в распространенности одышки и астмы. Был проведен анализ литературных данных по половым различиям в заболеваемости и распространенности астмы у детей и подростков, современным концепциям патогенеза и необходимости в дополнительных исследованиях [30]. Было показано, что половые гормоны могут иметь большое значение в развитии аллергической иммунной реакции и, в частности, астмы. Результаты анализа были учтены при разработке эпидемиологического опросника GA²LEN.

Аллергические болезни и питание. Был проведен подробный анализ взаимосвязи аллергической иммунной реакции и астмы с питанием. При этом возникла серьезная методологическая проблема организации международных исследований по питанию и унификации опросников, позволяющих получить адекватную информацию по разнообразным рационам. Был разработан опросник, который прошел успешное тестирование в 5 странах, значительно различающихся по традициям питания. Он также помог в разработке эпидемиологического опросника GA²LEN [31].

GA²LEN DARE. Вирусные инфекции являются самой распространенной причиной тяжелых обострений астмы [32]. Однако существует настоятельная необходимость в создании высоко воспроизводимой и приемлемой для детей методики сбора и хранения назальных проб. Такая методика была разработана и протестирована в некоторых центрах GA²LEN. В настоящее время проводится расширенное исследование.

Регуляторные Т-клетки (Treg) играют ключевую роль в иммунологической толерантности к аллергенам. Считается, что клетки Treg регулируют и подавляют активность Т-клеток других типов (например, Т-хелперных клеток I и II типа), которые запускают патологические реакции. Был проведен анализ накопленных знаний о роли клеток Treg в развитии аллергии и нормальной иммунной реакции на аллергены. Было выявлено, что у пациентов с соответствующей патологией уменьшено содержание аллерген-специфичных клеток Treg, а специфическая иммунотерапия повышает их количество. Обнаружено также, что повышенная толерантность к пчелиному яду у пчеловодов связана с увеличенным содержанием клеток Tg1, продуцирующих интерлейкин-10, и наличием множества супрессорных факторов [33].

Кроме того, было организовано европейское исследование с целью разработки общего протокола определения клеток Treg в крови. Его результаты составят основу для дальнейшего анализа. Протокол исследования разработан и опробован в опытной лаборатории (SIAF, Швейцария), после чего распространен по лабораториям всех остальных исследовательских центров GA²LEN. Протокол охватывает всю процедуру: определение праймеров, тесты и используемые материалы, включая культуры клеток и реагенты, анализ данных по содержанию интересующих генов.

Загрязнение окружающей среды. Эпидемиологические исследования по воздействию окружающей среды сосредоточены на экологических факторах риска общего характера, не связанных с профессиональными вредностями [34]. В последние годы в Европе было проведено несколько исследований по выявлению корреляций между загрязнением воздуха в городах и различными показателями здоровья, включая смертность в когортных исследованиях среди взрослых, а также респираторную заболеваемость в профильных (бесповторных) и когортных исследованиях среди детей. Во многих из них в качестве основного экологического фактора риска использовали содержание NO₂. Это поднимает вопрос о том, связана ли заболеваемость непосредственно с воздействием NO₂ или NO₂ служит суррогатным показателем комплексного загрязнения воздуха продуктами горения, в основном выхлопными газами [35–37].

Профессиональные вредности играют немаловажную роль в заболеваемости астмой и ринитом среди взрослого населения стран Европы [38, 39]. Исследования выявляют все новые профессиональные аллергены и раздражающие вещества, включая мою-

щие средства [40], которые требуют разработки новых методов профилактики [38]. GA²LEN и другие европейские объединения создают программы исследований по специфическим профессиональным вредностям, например для медицинских работников или мойщиков. Кроме того, о вредном влиянии профессиональных факторов на заболеваемость аллергией и астмой должны помнить не только дерматологи и пульмонологи, но и педиатры. Последние должны принимать активное участие в профилактике профессиональной астмы и аллергии у подростков с atopическими заболеваниями. Как показало недавнее исследование участников объединения GA²LEN, эти подростки не учитывают свое заболевание при выборе профессии [41]. Вместе с тем, воздействие вредных факторов в ранние годы трудовой деятельности играет важную роль в развитии профессиональной аллергии и астмы [42]. При этом исследований, посвященных данной проблеме, крайне мало. Отчасти это связано с тем, что к этим исследованиям необходимо привлекать как педиатров, так и специалистов по гигиене труда. Такое сотрудничество редко встречалось до настоящего времени, но было налажено в рамках объединения GA²LEN. В результате в ближайшем будущем текущие возрастные исследования дополнятся анализом профессиональных вредностей, когда зарегистрированные в них участники-подростки достигнут рабочего возраста.

Сенсибилизация и симптомы. Не у всех людей, демонстрирующих ответ иммуноглобулина E (IgE) на ингаляционные аллергены, развиваются симптомы аллергии [43]. Эпидемиологические исследования, проведенные в общих популяциях, показали, что для 15–20 % населения стран ЕС характерна бессимптомная сенсибилизация [44–46]. Изучение причин развития симптомов у IgE-сенсибилизированных людей имеет очень большое значение. В исследовательских центрах GA²LEN проведено изучение механизмов взаимосвязи симптомов аллергии с уровнем IgE у людей, сенсибилизированных к пыльце березы и растения *Parietaria* из семейства крапивных. В отличие от общей популяции, в данной группе после назальной пробы симптомы отсутствовали у очень небольшого числа пациентов. Поэтому включение в данное исследование происходило медленнее, чем планировалось, и первые результаты ожидаются через год.

Ремоделирование при астме и рините. У пациентов с аллергией назальное ремоделирование выражено слабее, чем бронхиальное. Причины рассмотрены в обзоре, опубликованном участниками GA²LEN [47]. В клиническом исследовании в ходе годичного наблюдения за детьми с астмой оценивали взаимосвязь между содержанием медиаторов воспаления и ремоделированием с тяжестью и уровнем контроля заболевания. У детей с умеренно тяжелой астмой была обнаружена положительная корреляция между некоторыми биомаркерами (FeNO, эозинофилами, интерлейкином-8) и числом обострений в течение года [48]. Результаты продемонстрировали необходимость проведения более масштабных исследований

для подтверждения важности измерения специфических биомаркеров в оценке субклинического воспаления дыхательных путей и активности астмы.

Хронический риносинусит. Во многих публикациях, включая отчеты Центров по контролю и профилактике заболеваний США, утверждается, что риносинусит является таким же распространенным заболеванием, как и аллергический ринит, и сопряжен со значительным социально-экономическим бременем. На практике распространенность хронического риносинусита неизвестна. В рамках GA²LEN было проведено эпидемиологическое исследование по единому протоколу, охватившее 9 оториноларингологических центров в 8 странах, для оценки реального уровня заболеваемости хроническим риносинуситом. Была сформирована единая база данных, содержащая 1 200 случаев хронического риносинусита, однако возникла необходимость расширения числа участвующих центров. Большой фактический материал нужен для определения фенотипов пациентов с хроническим риносинуситом и назальным полипозом, исходя из клинических и биологических признаков, а также для оценки механизмов формирования этих фенотипов [14].

Исследование GA²LEN SEARCH (Severe Asthma Research In Children) – изучение тяжести астмы у детей) было начато в Осло (*K.H. Carlsen*) [49] и Стокгольме (*G. Hedlin*). Его протокол предусматривал наблюдение за детьми с тяжелой астмой для анализа фенотипа пациентов и естественного прогрессирования заболевания.

Олимпийское исследование GA²LEN. Несколько центров GA²LEN решили провести клиническое наблюдение за спортсменами, участвующими в Олимпийских играх в Пекине, чтобы спрогнозировать успешность их выступлений в зависимости от наличия аллергических заболеваний и астмы [50]. Ожидается, что анализ результатов этого исследования послужит основой для более широкого прогноза выступлений атлетов на будущих Олимпийских играх. Кроме того, планируется длительное наблюдение за атлетами, поскольку у некоторых из них обнаружены стойкие нарушения дыхательных путей.

Качество жизни. Аллергические заболевания приводят к снижению качества жизни пациентов. В 2 обзорах был проведен анализ клинических исследований, посвященных качеству жизни при аллергическом рините и астме [51, 52]. Эти исследования послужили основой для более глубокого изучения данной проблемы.

Тяжелая астма. Одна из тем исследований объединения GA²LEN касается тяжести астмы. Это направление явилось продолжением работы проекта *BioAir* в рамках программы FP5. До настоящего времени нет единого определения тяжелой астмы. В развитых странах, где в распоряжении пациентов имеются эффективные лекарства, тяжесть астмы определяется по реакции на терапию. Однако в тех странах, где эффективные лекарственные средства отсутствуют или недоступны для больных, тяжесть астмы определяется клиническим исходом. Кроме того, тяжесть

и уровень контроля патологии также являются разными понятиями, требующими общепринятых определений. Существует настоятельная необходимость в единых определениях тяжелой и неконтролируемой астмы, которые позволят упорядочить знания по данному предмету и разработать на их основе клинические рекомендации. ВОЗ при поддержке GA²LEN планирует провести консультации по данной тематике 8–9 апреля 2009 г., а их материалы будут доступны к концу 2009 г.

Клинические исследования. В центрах GA²LEN было проведено 2 крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследования [53, 54]. Крайне важное значение имеет исследование по перемежающемуся аллергическому риниту, которое может стать основой для клинических рекомендаций, поскольку данный фенотип изучался впервые [53].

Генетика и биобанки

Работа GA²LEN в области генетики, геномики и постгеномики сосредоточена в основном на методологических аспектах сбора генетического материала и совершенствования анализа биологических проб. Было проведено исследование по контролю качества и доаналитической подготовке биологических проб в сотрудничестве с европейским проектом *MolPage*, организованы семинары и учебные курсы [55], опубликована статья с практическими предложениями по учету биологических банков для целей дальнейшего научного сотрудничества и обмена [56]. Запущен веб-сайт, предлагающий ученым методологическую помощь по юридическим вопросам обмена биологическим материалом (*Human Sample Exchange Regulation Navigator* – навигатор по законодательству в области обмена пробami тканей человека). Планируется продолжать работу в сотрудничестве с проектом ЕС по инфраструктуре биобанков и биомолекулярных исследований (*BBMRI – Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*).

Были изучены возможности генетических исследований по тяжести астмы, и сформирована очень подробная база данных для метаанализа исследований по генетике данной патологии. Согласованность итогов этой работы с результатами последних исследований по геномным ассоциациям (*genome-wide association – GWA*) в рамках европейского проекта GABRIEL свидетельствует, что эти 2 подхода дополняют друг друга и могут использоваться для анализа других фенотипов.

На недавнем международном семинаре "Постгеномная респираторная эпидемиология II: междисциплинарный подход", организованном совместно с ERS, генетики, эпидемиологи, клиницисты, иммунологи и статистики обсудили перспективы междисциплинарных научных исследований.

Клинические руководства и совместные рекомендации

Инициатива ARIA в сотрудничестве с GA²LEN и AllerGen. В рамках инициативы ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* – аллергический ринит и его влияние на астму), организованной совместно

с Всемирной организацией здравоохранения, были разработаны первые клинические рекомендации по лечению аллергического ринита, основанные на принципах доказательной медицины. Пересмотр этого документа начался с публикации статей по новым, не рассматривавшимся ранее аспектам аллергического ринита, таким как нетрадиционные и вспомогательные методы лечения [57], ринит и астма у спортсменов [58]. Кроме того, были обновлены имеющиеся данные по взаимосвязи астмы и ринита [59], фармакотерапии [60, 61], контролю экологических факторов [62] и иммунотерапии [63]. Большинство этих публикаций было подготовлено участниками GA²LEN. В новом руководстве ARIA за 2008 г. собрана информация, опубликованная с 2001 по 2007 гг. совместно с GA²LEN и *AllerGen*. Полный текст документа уже переведен на китайский, японский, испанский и вьетнамский языки, а краткое резюме – еще на 25 языков мира. ARIA прежде всего предназначено для врачей первичной медицинской помощи, т. к. большинство пациентов с аллергическим ринитом обращаются именно к этим специалистам [64, 65]. Поэтому был выпущен карманный вариант рекомендаций в сотрудничестве с *Wonca* (Всемирной организацией врачей общей практики), IPCRG (Международной группой по первичной респираторной помощи) и ассоциацией пациентов EFA [66].

Руководство по крапивнице. По мнению членов объединения GA²LEN, лечение кожных аллергических заболеваний требует междисциплинарного подхода [67]. Клиническое руководство по крапивнице было составлено совместно с ЕААСИ и Европейской дерматологической федерацией [68, 69]. Этот документ был принят после обсуждения на 2-м согласительном заседании по крапивнице в 2004 г. Новое совместное руководство было представлено в декабре 2008 г. в Берлине. К его созданию присоединилась Всемирная организация по аллергии (*World Allergy Organization*). В настоящее время документ готовится к публикации.

Клинические руководства по правилам GRADE. Рабочая группа по разработке клинических руководств в настоящее время пересматривает руководства по астме и аллергии в соответствии с рекомендациями GRADE [70]. Совместно с инициативой ARIA разработано руководство по аллергическому риниту и взаимосвязи ринита с астмой. Это будет первое международное руководство, разработанное на методологии оценки научной доказательности GRADE, одобренной ВОЗ.

Заключение

Созданная для научно-исследовательской сети GA²LEN инфраструктура предлагает европейским аллергологам идеальную основу для координации научных исследований, повышения их полноты и продуктивности. Были разработаны специальные средства и платформы, позволяющие проводить многонациональные научные исследования по аллергии в странах ЕС. С их помощью объединение

GA²LEN может успешно продолжать работу по изучению всех аспектов аллергии, способствуя снижению социально-экономического бремени этой патологии в странах Европы и всего мира.

Статья переведена и опубликована с любезного разрешения авторов.

Литература

1. *Bousquet J., Khaltaev N.* Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. A comprehensive approach. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases. Wld Health Organization. ISBN 978 92 4 156346 8. 2007: 148 pages.
2. *Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N.* Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (suppl. 5): S147–S334.
3. *Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (suppl. 86): 8–160.
4. *Walker S., Khan-Wasti S., Fletcher M. et al.* Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007 Aug.; 120 (2): 381–387.
5. *Shaaban R., Zureik M., Soussan D. et al.* Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008; 372 (9643): 1049–1057.
6. *Sullivan S.D., Turk F.* An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. *Allergy* 2008; 63 (6): 670–684.
7. *Bousquet J., Neukirch F., Bousquet P.J. et al.* Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (1): 158–162.
8. *Bousquet J., Demarteau N., Mullol J.* Costs associated with persistent allergic rhinitis are reduced by levocetirizine. *Allergy* 2005; 60 (6): 788–794.
9. *Zuberbier T., Lötvall J.* Allergies have a socio-economic impact. European Academy of Allergology and Clinical Immunology, annual meeting. Barcelona June 2008. *Allergy* 2008; suppl. 84.
10. 2008–2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of non communicable diseases. Prevent and control cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases, diabetes. [www.hoint/nmh/Actionplan-PC-NCD-2008pdf](http://www.hoint/nmh/Actionplan-PC-NCD-2008.pdf). 2008.
11. *Bousquet J., Bieber T., Fokkens W. et al.* Important questions in allergy: novel research areas. *Allergy* 2008; 63 (2): 143–147.
12. *Bousquet J., Fokkens W., Burney P. et al.* Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA²LEN paper. *Allergy* 2008; 63 (7): 842–853.
13. *Demoly P., Pichler W., Pirmohamed M., Romano A.* Important questions in allergy: 1-drug allergy / hypersensitivity. *Allergy* 2008; 63 (5): 616–619.
14. *Bachert C. et al.* Important research questions in allergy and related diseases. 3-chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2009; in press.
15. *Van Cauwenberge P., Watelet J.B., Van Zele T.* Spreading excellence in allergy and asthma: the GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) project. *Allergy* 2005; 60 (7): 858–864.
16. *Warner J.O.* Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN) – a focus for paediatric allergy research. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17 (3): 163.

17. Frew A.J. GA²LEN – The Global Allergy and Asthma European Network. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35 (2): 122–125.
18. Heinzerling L., Frew A.J., Bindslev-Jensen C. et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe – a survey from the GALEN network. *Allergy* 2005; 60 (10): 1287–1300.
19. Nizankowska-Mogilnicka E., Bochenek G., Mastalerz L. et al. Aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin sensitivity. EAACI / GA²LEN guideline. *Allergy* 2007; 62 (10): 1111–1118.
20. Turjanmaa K., Darsow U., Niggemann B. et al. EAACI / GA²LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61 (12): 1377–1384.
21. Werfel T., Ballmer-Weber B., Eigenmann P.A. et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA²LEN. *Allergy* 2007; 62 (7): 723–728.
22. Carlsen K.H., Anderson S.D., Bjermer L. et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy* 2008; 63 (5): 492–505.
23. Carlsen K.H., Anderson S.D., Bjermer L. et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA²LEN. *Allergy* 2008; 63 (4): 387–403.
24. Bonini S., Rasi G., Brusasco V. et al. Nonspecific provocation of target organs in allergic diseases: EAACI-GA(2)LEN consensus report. *Allergy* 2007; 62 (6): 683–694.
25. Burney P., Potts J., Makowska J. et al. A case-control study of the relation between plasma selenium and asthma in European populations: a GA²LEN project. *Allergy* 2008; 63 (7): 865–871.
26. Shaheen S., Potts J., Gnatiuc L. et al. The relation between paracetamol use and asthma: a GA²LEN European case-control study. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (5): 1231–1236.
27. Keil T., Kulig M., Simpson A. et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Comparison of study designs – a GALEN initiative. *Allergy* 2006; 61 (2): 221–228.
28. Keil T., Kulig M., Simpson A. et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures – a GALEN initiative. *Allergy* 2006; 61 (9): 1104–1111.
29. Eller E., Roll S., Chen C.M., Herbarth O. et al. Meta-analysis of determinants for pet ownership in 12 European birth cohorts on asthma and allergies: a GA²LEN initiative. *Allergy* 2008 Nov; 63 (11): 1491–1498.
30. Almqvist C., Worm M., Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA²LEN review. *Allergy* 2008; 63 (1): 47–57.
31. Tricon S., Willers S., Smit H. et al. Nutrition and allergic diseases. *Clin. Exp. Rev.* 2006; 6: 117–188.
32. Papadopoulos N.G., Xepapadaki P., Mallia P. et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA²LEN and InterAirways document. *Allergy* 2007; 62 (5): 457–470.
33. Meiler F., Zumkehr J., Klunker S. et al. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J. Exp. Med.* 2008; 205 (12): 2887–2898.
34. Brunekreef B. Environmental epidemiology and risk assessment. *Toxicol Lett.* 2008 Aug. 15; 180 (2): 118–122.
35. Brunekreef B. Health effects of air pollution observed in cohort studies in Europe. *J. Expo Sci. Environ. Epidemiol.* 2007; 17 (suppl. 2): S61–S65.
36. Madsen C., Lodrup-Carlsen K., Hoek G. et al. Modeling the intraurban variability of outdoor traffic pollution in Oslo, Norway- A GA²LEN study. *Atmosph. Environ.* 2007; 41: 7500–7511.
37. Aguilera I., Sunyer J., Fernandez-Patier R. et al. Estimation of outdoor NO(x), NO(2), and BTEX exposure in a cohort of pregnant women using land use regression modeling. *Environ. Sci. Technol.* 2008; 42 (3): 815–821.
38. Kogevinas M., Zock J.P., Jarvis D. et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007; 370 (9584): 336–341.
39. Radon K., Gerhardinger U., Schulze A. et al. Occupation and adult onset of rhinitis in the general population. *Occup. Environ. Med.* 2008; 65 (1): 38–43.
40. Medina-Ramon M., Zock J.P., Kogevinas M. et al. Short-term respiratory effects of cleaning exposures in female domestic cleaners. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (6): 1196–1203.
41. Radon K., Huemmer S., Dressel H. et al. Do respiratory symptoms predict job choices in teenagers? *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (4): 774–778.
42. Riu E., Dressel H., Windstetter D. et al. First months of employment and new onset of rhinitis in adolescents. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (3): 549–555.
43. Bousquet J., Anto J.M., Bachert C. et al. Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting an IgE sensitization to allergens. A GALEN project. *Allergy* 2006; 61 (6): 671–680.
44. Bousquet P.J., Chatzi L., Jarvis D., Burney P. Assessing skin prick tests reliability in ECRHS-I. *Allergy* 2008; 63 (3): 341–346.
45. Bousquet P.J., Hooper R., Kogevinas M. et al. Number of allergens to be tested to assess allergenic sensitization in epidemiologic studies: results of the European Community Respiratory Health Survey I. *Clin. Exp. Allergy* 2007; 37 (5): 780–787.
46. Bousquet P.J., Leynaert B., Neukirch F. et al. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2008; 63 (10): 1301–1309.
47. Watelet J.B., Van Zele T., Gjomarkaj M. et al. Tissue remodelling in upper airways: where is the link with lower airway remodelling? *Allergy* 2006; 61 (11): 1249–1258.
48. Gagliardo R., La-Grutta S., Chanez P. et al. Noninvasive markers of airway inflammation and remodeling in childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009; in press.
49. Lang A., Carlsen K.H., Haaland G. et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy* 2008; 63 (8): 1054–1060.
50. Carlsen K.H., Kowalski M.L. Asthma, allergy, the athlete and the Olympics. *Allergy* 2008; 63 (4): 383–386.
51. Baiardini I., Braido F., Brandi S. et al. The impact of GINA suggested drugs for the treatment of asthma on Health-Related Quality of Life: a GA(2)LEN review. *Allergy* 2008; 63 (8): 1015–1030.
52. Baiardini I., Braido F., Tarantini F. et al. ARIA-suggested drugs for allergic rhinitis: what impact on quality of life? A GA²LEN review. *Allergy* 2008; 63 (6): 660–669.
53. Bousquet J., Zuberbier T., Mullol J. ACCEPT-1 Study Group icwGL. Improvement in disease-specific quality of

- life and reduced symptom burden measured with a visual analogue scale in subjects with intermittent allergic rhinitis treated with desloratadine. *Allergy* 2008; 62 (suppl. 64).
54. *Bousquet J., del-Carpio J., Group A-S.* Improvement in disease-specific quality of life and reduced symptom burden measured with a visual analogue scale in subjects with persistent allergic rhinitis treated with desloratadine. *American College of Allergy, Asthma and Immunology, Seattle, November 2008.*
55. *Kabesch M.* Gene by environment interactions and the development of asthma and allergy. *Toxicol Lett.* 2006; 162 (1): 43–48.
56. *Kauffmann F., Cambon-Thomsen A.* Tracing biological collections: between books and clinical trials. *J. A. M. A.* 2008; 299 (19): 2316–2318.
57. *Passalacqua G., Bousquet P.J., Carlsen K.H. et al.* ARIA update: I-systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (5): 1054–1062.
58. *Bonini S., Bonini M., Bousquet J. et al.* Rhinitis and asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GA²LEN. *Allergy* 2006; 61 (6): 681–692.
59. *Cruz A.A., Popov T., Pawankar R. et al.* Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 2007; 62 (suppl. 84): 1–41.
60. *Bousquet J., Bindslev-Jensen C., Canonica G.W. et al.* The ARIA / EAACI criteria for antihistamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine. *Allergy* 2004; 59 (suppl. 77): 4–16.
61. *Bousquet J., van Cauwenberge P., Ait Khaled N. et al.* Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GALEN). *Allergy* 2006; 61 (9): 1086–1096.
62. *Custovic A., Wijk R.G.* The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005; 60 (9): 1112–1115.
63. *Passalacqua G., Durham S.R.* Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (4): 881–891.
64. *van Weel C.* General practitioners' central role in management of asthma and allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63 (8): 1005–1007.
65. *Ryan D., van Weel C., Bousquet J. et al.* Primary care: the cornerstone of diagnosis of allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63 (8): 981–989.
66. *Bousquet J., Reid J., van Weel C.* Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy* 2008; 63 (8): 990–996.
67. *Zuberbier T., Worm M.* Allergies and the skin, an interdisciplinary approach in GA(2)LEN and EAACI activities. *Allergy* 2006; 61 (12): 1373–1376.
68. *Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al.* EAACI / GA²LEN / EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61 (3): 321–331.
69. *Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al.* EAACI / GA²LEN / EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61 (3): 316–320.
70. *Brozek J.L., Baena-Cagnani C.E., Bonini S. et al.* Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy* 2008; 63 (1): 38–46.

Поступила 03.06.09
УДК 116.248+616-056.3

Тетенев Федор Федорович К 70-летию со дня рождения

Fedor F. Tetenev To the 70th birthday



17 августа 2009 г. исполнилось 70 лет проф. Федору Федоровичу Тетеневу, заслуженному врачу Российской Федерации, заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней Сибирского государственного медицинского университета, которую он возглавляет с 1980 г.

Основные научные исследования Ф.Ф.Тетенева посвящены актуальным проблемам клинической физиологии дыхания. Полученные результаты нашли свое отражение в кандидатской диссертации "Механика дыхания при эмфиземе легких" (1967) и докторской диссертации "Особенности механики дыхания при различных формах патологии бронхолегочной системы" (1978). Изучая биомеханику дыхания, Ф.Ф.Тетенев обнаружил факты, которые не укладывались в общепринятую парадигму: отрицательный легочный эластический гистерезис, деформация плато транспульмонального давления, преобладание амплитуды дыхательных колебаний давления в альвеолах над таковой в плевральной полости. Обладая нестандартным мышлением, Ф.Ф.Тетенев выдвинул концепцию о наличии в легких самостоятельного источника механической энергии. Дальнейшие исследования подтвердили это смелое предположение и позволили сформулировать теорию механической

активности легких, имеющую фундаментальное значение в клинической физиологии дыхания. Изучение структуры общего неэластического сопротивления завершилось описанием ранее неизвестного асинфазного сопротивления легких, которое является причиной неспецифичности изменения биомеханических свойств бронхолегочной системы при различных заболеваниях. Одновременно была создана концепция функционального изменения эластического напряжения легких, а также описаны общий и регионарный механический гомеостазис легких в норме и при патологии. Под руководством проф. Ф.Ф.Тетенева разработана метаболическая концепция этиопатогенеза бронхиальной астмы. Совместно с сотрудниками он активно изучает влияние малых доз радиации на организм человека, результаты морфологических исследований легли в основу концепции об особой форме лучевой болезни – "латентной лучевой болезни микроциркуляции".

Ф.Ф.Тетенев – прекрасный педагог, пользующийся большим авторитетом у студенческой молодежи. Воспитанный видными представителями сибирской клинической школы – акад. Д.Д.Яблоковым, проф. Б.М.Шершевским, он является их достойным продолжателем. Он уделяет особое внимание активизации творческой работы студентов, формированию у них клинического мышления. Ф.Ф.Тетенев созданы учебные пособия по теории диагностики, систематизации и свойствам категорий, им обоснованы схемы диагностического процесса.

Ф.Ф.Тетенев – автор 430 научных публикаций, 10 монографий, 10 патентов. Им подготовлены 20 кандидатств и 6 докторов наук.

Проф. Ф.Ф.Тетенев награжден медалью "Ветеран труда", медалью "400 лет г. Томску", медалью А.Нобеля от Российской академии естествознания (РАЕ), медалью им. В.И.Вернадского, медалью им. Р.Коха Европейской академии естественных наук. Он заслуженный деятель науки и образования РФ от РАЕ, действительный член Академии естествознания, действительный член Международной академии экологии и безопасности по секции "Безопасность жизнедеятельности".

Коллеги, ученики, друзья, ректорат СибГМУ, редакция журнала "Пульмонология" поздравляют Федора Федоровича Тетенева с юбилеем и желают ему дальнейшей творческой активности, жизнелюбия, крепкого здоровья.



НОВОСТИ ERS

Одна из функций сайта Европейского респираторного общества – информационная поддержка врачей, занимающихся респираторной медициной. Высокоприоритетные и рекомендуемые к прочтению работы, специально отобранные экспертами ERS, можно найти по ссылке <http://dev.ersnet.org/40-paper-recommendations.htm#par2997>. Вот примеры из такой выборки на конец августа 2009 г.

A.Ferreira et al. (Chest 2009; 135 (2): 442–447) обсуждают проблему легочной реабилитации при интерстициальных заболеваниях легких. Они отметили, что доступная информация по этой проблеме ограничена, но существующие исследования свидетельствуют о целесообразности рассмотрения легочной реабилитации как составляющей ведения пациентов с такой патологией.

Руководство по интерстициальным заболеваниям легких разработали комитет по стандартам Британского торакального общества и торакальные общества Австралии, Новой Зеландии и Ирландии (*Thorax 2008; 63 (suppl. 5): v1–v58*).

K.Fan Chung и I.D.Pavord (Lancet 2008; 371: 1364–1374) рассматривают эпидемиологию, патогенез и причины хронического кашля. Они отмечают, что хронический кашель, продолжающийся более 8 недель, достаточно распространен, труден для лечения и может быть вызван различными причинами. Авторы подготовили обзор литературы по данной проблеме, который пригодится клиницистам в практической работе.

M.I.Restrepo et al. (Eur. Respir. J. 2009; 33 (1): 153–159) изучили влияние макролидов на смертность больных с тяжелым шоком, развившимся при пневмонии. Эта статья поднимает проблему иммуномодулирующего эффекта макролидов при лечении острых респираторных инфекций. Ее полный текст доступен на сайте для членов ERS.

S.Sethi и T.F.Murphy (N. Engl. J. Med. 2008; 359 (22): 2355–2365) подготовили блестящую обзорную статью о существующих концепциях роли инфекции в патогенезе развития и течения ХОБЛ. Полностью ее можно найти по ссылке <http://content.nejm.org/cgi/content/full/359/22/2355>.

J.Garbino et al. (Thorax 2009; 64 (5): 399–404) представили результаты когортного исследования респираторных вирусов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа посредством полимеразной цепной реакции у 299 госпитализированных больных. Выявление вирусов в лаважной жидкости сопровождалось наличием респираторных симптомов, отсутствием инфильтратов в легких. При этом лечение антибиотиками было неэффективным. Наиболее часто встречались коронавирусы, риновирусы и вирусы парагриппа.

H.C.Roberts et al. (J. Thoracic Oncology 2009; 4 (5): 620–628) провели скрининг мезотелиомы плевры среди лиц, имевших контакт с асбестом. Злокачественная мезотелиома имеет очень плохой прогноз. В настоящее время раннее мультимодальное лечение, сочетающее хирургию и химиотерапию, может уменьшить смертность и даже привести к излечению у ограниченного числа пациентов. Однако в большинстве случаев эту патологию выявляют поздно. Необходим эффективный метод скрининга мезотелиомы в группах риска. Определение маркеров крови сопровождается большим числом ложнопозитивных реакций. Авторы обратились к методам имидж-диагностики, в частности рентгеновской компьютерной томографии грудной клетки. Эксперты ERS также рекомендуют прочесть более раннюю работу *T.Vierikko et al. (Eur. Respir. J. 2007; 29: 78–84; статья доступна для членов ERS)*.