

Доктор медицинских наук,
профессор МУМИНОВ Т. А.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

В Казахстане заболеваемость населения болезнями органов дыхания составляет 27653 на 100000 населения и далеко опережает этот показатель по другим классам болезней (рис.1).

Абсолютные цифры количества больных респираторными болезнями в динамике составили 4165648 и 4233179 соответственно в 2005, 2006 годах.

Заболевания легких по-прежнему входят в четверку наиболее распространенных болезней во всем мире. Анализ литературы показывает, что основными направлениями пульмонологической науки являются исследования по следующим нозологиям:

- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Бронхиальная астма
- Рак легких
- Проблемы вентиляции легких
- Медицина сна
- Интерстициальные болезни легких
- Муковисцидоз
- Легочные инфекции
- Внебольничная пневмония (ВБП)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

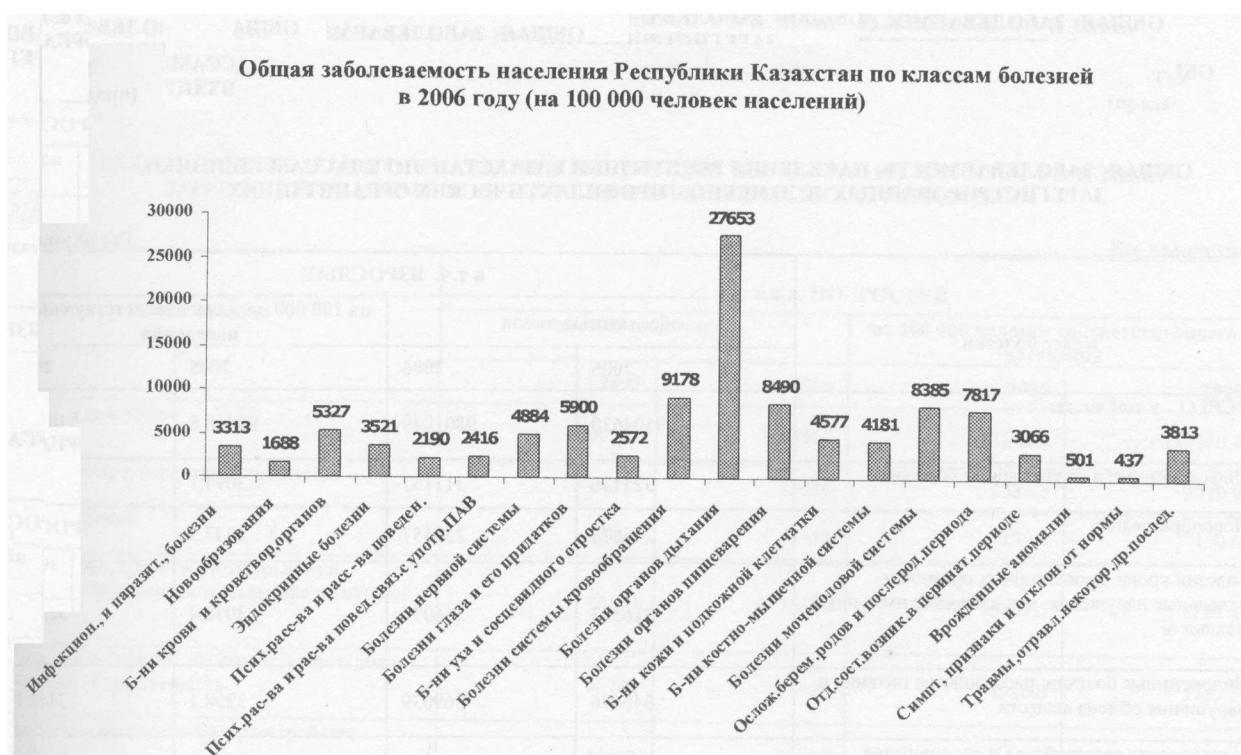
ХОБЛ является весьма распространенным заболеванием. Несмотря на прогресс в лечении и понимании патогенеза, болезнь не поддается лечению. В последнее десятилетие отмечается повышенный интерес к проблеме, что видно из числа публикаций как в общемедицинской, так и пульмонологической литературе.

ХОБЛ – это прогрессирующий обструктивный необратимый процесс, возникающий как результат аномального воспалительного ответа на вдыхаемые вредные частицы или газы, главным образом, сигаретный дым. В 2004 г. Американское торакальное общество и Европейское респираторное общество определили утверждением того, что ХОБЛ, будучи легочным процессом, оказывает значительные системные последствия, что существенно влияет на смертность.

Эпидемиология

Значительная часть больных ХОБЛ не выявляется и не лечится, тем самым обесценивая

Общая заболеваемость населения Республики Казахстан по классам болезней в 2006 году (на 100 000 человек населения)



имеющиеся эпидемиологические данные. Продолжается четкая связь между распространностью курения и уровнем заболеваемости ХОБЛ.

В двух исследованиях, проведенных в 2005 г. в Корее и в Швеции, показано, что 17,2 % обследованных старше 45 лет имеют ХОБЛ средней и умеренной степени тяжести. Большинство были выявлены впервые и не получали лечения. Факторы риска включали возраст, низкий доход, курение в течение более чем 20 лет и мужской пол.

Генетика

Отсутствие ХОБЛ у всех курящих говорит в пользу наличия генетических факторов, предрасполагающих к заболеванию. На сегодняшний день единственным подтвержденным фактором является недостаток б-1 антитрипсина. Несколько, но имеется вариабельность из 15 нуклеотидов с 6 гаплотипами в SERPINA 1 gene, подразумевая высокий риск ХОБЛ.

На возможную связь гена MMP-9 в развитии эмфиземы (участие в деградации внеклеточных компонентов матрикса – желатина, коллагена 4, 5, 11, 17 и эластина) указывает полиморфизм в регуляторном участке C-1562T на хромосоме 20q11.1-13.1. Эти наблюдения достоверно связаны с развитием эмфиземы в верхних отделах легких у ХОБЛ больных. Результаты исследования, проведенного Takabatake, подчеркивают связь изоформы sPLATIID [вариант фосфолипазы A₂ (PLA₂s)] в генотипе больного ХОБЛ со склонностью к потере в весе.

Рост числа нейтрофилов, макрофагов и CD8+ лимфоцитов, химокинов и оксидантов в ответ на вдыхание вредных факторов ведет при ХОБЛ к развитию воспаления в различных участках легкого, бронхиолиту и эмфиземе. Lundblad демонстрирует, что экспериментально увеличенный уровень б- TNF наряду с воспалительными изменениями в структуре легочной ткани ведет к фиброзу и эмфиземе.

Baraldo отмечает, что факт снижения экспрессии TGF-I RII связан с увеличением бронхиальных желез у курильщиков с ХОБЛ. Последнее ведет к структурным изменениям в легких, а также к гиперсекреции слизи.

Оксидантный стресс

Активное и пассивное курение снижает функции антиоксидантных систем. McKeever показал

влияние ацетаминофена на функции антиоксидантных систем в легочной ткани, указывая на дозозависимое увеличение риска ХОБЛ и астмы. Santus отмечает увеличение выработки нейтрофилами leukotriene B4 у больных ХОБЛ. Yasuda показал, что увеличение карбоксигемоглобина ведет к увеличению тяжести ХОБЛ посредством системного воспаления и образования оксидантного взрыва. Антиоксидантная терапия оказалась эффективной из-за понижения интенсивности воспаления дыхательных путей. В то же время 3-летние клинические исследования с антиоксидантом ацетилцистеином у больных ХОБЛ не подтвердили его существенного влияния на результаты лечения. Интересно, что оксидативный стресс оказывает влияние на дыхательную мускулатуру.

Клеточные механизмы болезни

Поскольку ХОБЛ развивается вследствие контакта органов дыхания с факторами окружающей среды, указанные процессы необходимо продолжать изучать. На ранних стадиях ХОБЛ нарушаются экспрессия генов, определяющих передачу сигнала с апикальной части эпителиальной клетки на внутриклеточные процессы. Эпителиальная клетка несет в себе механизмы врожденного иммунитета – одного из важнейших клеточных барьеров.

Трансплантация легких открывает новые возможности для понимания сути болезни. Через 35 дней после пересадки респираторный эпителий в пересаженном легком полностью восстанавливается. Подобный феномен требует дополнительного объяснения. На поддержание постоянства целостности эпителиальных клеток оказывают влияние стволовые клетки, матричные металлопротеиназы, цитокины и факторы роста. Говоря о развитии заболевания, следует подчеркнуть ответ со стороны бокаловидной клетки при её контакте с интерлейкином 8 (ИЛ-8). С ИЛ-8 связана экспрессия генов, определяющих передачу сигналов на бокаловидную клетку, синтез в ней гранул и взаимодействия с нейтрофилами. На начальных стадиях заболевания большое количество лимфоцитов депонируются в lamina propria, проникают в слой эпителиальных клеток и способствуют разрыву контакта между ними. Это делает эпителиальную клетку уязвимой для инвазии вирусами, бактериями, а также для влияния поллютантов.

Наряду с изучением пептидов бокаловидных клеток, пероксиридоксинов, определяющих процесс регенерации на поздних стадиях болезни, среди будущих направлений в изучении ХОБЛ – это и поиск средств, которые будут снижать миграцию воспаления и повреждения эпителиальных клеток.

Принципиально новой областью исследований, которое стало развиваться в последние годы, является влияние и роль стволовых клеток в формировании ХОБЛ. Разработки в цепи: стволовая клетка – регенерация – редифференцировка эпителиальных клеток весьма перспективное направление. В организации клеточного семейства легких принимают участие более 40 видов клеток и некоторым из них придается большое значение во взаимоотношении со стволовыми клетками костного мозга и прежде всего с клетками Клара, имеющими отношение к регенераторным процессам.

Оценка тяжести болезни и эффективности лечения

У больных с тяжелыми обструктивными и интерстициальными болезнями легких развивается хроническая дыхательная недостаточность, которая является главной причиной смерти пациентов.

Наш опыт по организации респираторной поддержки больным с хронической дыхательной недостаточностью (ДН), развившейся на фоне хронической обструктивной болезни, фиброзирующего альвеолита, тяжелой бронхиальной астмы показывает, что кислородотерапия в индивидуально подобранном режиме позволила добиться значительного увеличения выживаемости больных. Организация центров респираторной поддержки больным с дыхательной недостаточностью и активное внедрение длительной кислородотерапии на дому, должно продлить физическую активность пациентов, уменьшить число обострений и улучшить качество жизни.

Вопросы лечения ХОБЛ и изучения влияния фармпрепаратов на летальность отражаются в немногочисленных многоцентровых исследованиях. По данным метанализа TORCH снижение летальности у больных ХОБЛ, получавших антихолинергические препараты, по сравнению с плацебо составило 73%. Окончательный

ответ на вопрос: замедляет ли применение тиотропия бромида темп прогрессирования ХОБЛ будет решен к 2008 году по окончании исследования UPLIFT.

Наряду с заболеваниями, этиологически строго детерминированными наследственностью или факторами внешней среды (травмы, ожоги), есть нозологическая группа заболеваний, развитие которых определяется взаимодействием определенных наследственных факторов и факторов среды. Наши знания о заболеваниях бронхолегочной системы, полученные в сочетании с молекулярно-генетическими исследованиями факторов риска, помогают сориентироваться в патогенезе этих заболеваний.

Casanova показал, что отношение объема максимального вдоха к общему объему легких может служить лучшим независимым фактором риска при оценке смертности у больных ХОБЛ.

BODE index (показатель веса, обструкции, одышки и толерантности к нагрузке), демонстрирует более точный прогноз, чем ФОВ 1 при оценке риска госпитализации и смерти у больных ХОБЛ.

Повышенный уровень С-реактивного белка у больных ХОБЛ снижается после лечения стероидами. Высокая концентрация связана с системными осложнениями. Отмечено наличие легочной гипертензии у больных ХОБЛ. Катетеризация правых отделов сердца выявила значительную у 5 % гипертензию (40 mm Hg). Всего больных в наблюдении было 998.

Лучевая диагностика

Компьютерная томография высокого разрешения дает точную оценку состояния бронхов среднего и крупного калибра, а также возможность показать состояние мелких бронхов, что является самым важным местом обструкции при ХОБЛ. Метод позволяет выявлять нижнедолевые бронхэкстазы.

Дыхательная скелетная мускулатура

Функциональные нарушения связаны с потерей тяжелых цепей миозина и увеличением уровня убиквитин – конъюгированных белков говорит об усиленном распаде мышечной ткани. Остающиеся сократительные белки становятся нефункциональными, а также имеют сниженную чувствительность к кальцию.

Гормоны

Нарушения, связанные с гипогонадизмом (сочетание снижения андрогенов с необъяснимой усталостью и упадком сил) у больных ХОБЛ сводятся к дистрофическим процессам в мышечной ткани и их ослаблению. Кратковременные курсы андрогенов положительно влияют на увеличение мышечной массы и улучшение общего состояния. Тем не менее, требуются дополнительные исследования на предмет развития побочных эффектов.

Обострения

Обострения связаны с увеличением бактериальной нагрузки, изменениями в ее локализации, появлением более вирулентных штаммов. Основную роль отводят колонизации нижних дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*. По сравнению с *Haemophilus influenzae*, штаммы синегнойки ведут к более выраженному воспалению. До 40 % обострений связано с вирусными инфекциями, главным образом, picornaviruses, coronaviruses, и influenza.

Фармакологическое лечение

Кроме симптоматических средств, нет фармакологических препаратов, оказывающих влияние на естественный ход болезни. Только отказ от курения и долговременная кислородная терапия снижает болезненность и смертность. Tiotropium – это антихолинергический препарат пролонгированного действия. При его применении доказано снижение затрат на лечение, количества обострений.

Важным этапом исследований представляется выяснение синергизма действия комбинаций препаратов с разным механизмом действия. Интересна комбинация tiotropium и formoterol, клинически показавших аддитивный эффект.

Стероиды (аэрозоль) в сочетании с бронходилляторами снижают частоту и тяжесть приступов у больных ХОБЛ.

Интересна комбинация salmeterol и fluticasone, которая демонстрирует значительный противовоспалительный эффект как у настоящих, так и у бывших курильщиков с ХОБЛ.

Примечателен факт использования препарата ghrelin (пептид, высвобождающий гормон роста). Он ведет к улучшению функциональных показателей у кахексичных больных, повышает

мышечную массу, обращает вспять некоторые системные осложнения.

Новые препараты

Оригинальный препарат, который, возможно, скоро станет доступен больным с ХОБЛ – это ингибитор фосфодиэстеразы 4 (PDE4), в особенности roflumilast и cilomilast. Препарат препятствует деградации циклического аденоцина монофосфата, являющегося естественным модулятором воспаления. К сожалению, препарат infliximab (это моноклональные антитела против TNF- α) в клинических исследованиях с небольшими группами больных ХОБЛ не оказал положительного эффекта и требует проведения широкомасштабных исследований на больших группах больных.

В моделях на грызунах ретиноиды показали регенеративный эффект на альвеолы, в настоящее время ведутся исследования у больных.

Кислородная терапия

Два рандомизированных исследования, проведенные в разных странах, четко прослеживают увеличение продолжительности жизни у больных ХОБЛ при лечении кислородом на дому. Как результат программы здравоохранения, во многих странах закладывают статью на финансирование кислородной терапии на дому для соответствующих больных.

Хирургическое уменьшение объема легких

Было показано снижение смертности и улучшение качества жизни, но ранняя послеоперационная смертность в 5% делает вмешательство слишком рискованным. Разрабатываются альтернативы: уменьшение объема бронхоскопически, установка эндобронхиального клапана. В результате вмешательств улучшается функция диафрагмы (увеличения ее длины), как результат – снижение дыхательных усилий, более оптимальный ответ на нагрузку и улучшение качества жизни.

Заключение по ХОБЛ

Новые эпидемиологические данные, генетика, механизмы стероидной устойчивости и новые альтернативы лечения – вот области, где достигнут прогресс в исследованиях. Однако мы считаем, что самым значимым является принятие концепции системности ХОБЛ с массой ос-

ложнений, влияющих на тяжесть болезни и смертность.

Бронхиальная астма (БА)

БА – одно из распространенных хронических заболеваний, существенно влияющее на качество жизни больных. Тяжелая БА является гетерогенным заболеванием. Вопросы, касающиеся определения фенотипов, патогенетических аспектов, ответа на фармакотерапию, активно обсуждаются в различных международных и отечественных документах и являются предметом научных исследований. Воспалительный процесс при БА сопровождается нарушением баланса цитокинов, дефицитом антиоксидантной и антипротеолитической систем в тканях бронхов и легких, развитием фиброза базальной мембраны и ремоделирование бронхов.

Несмотря на мощное противовоспалительное действие глюкокортикоидных средств (ГКС), реакция на это лечение у пациентов БА значительно различается. Больные БА делятся на «стериодочувствительных», «стериодорезистентных» и «стериодозависимых».

Проблема резистентности активно изучается в различных областях медицины. Понятие резистентности к лекарственным препаратам не означает абсолютную нечувствительность клеток к ним. За несколько лет до того, как была открыта структура белка – продукта гена MDR-1 (ген множественной лекарственной устойчивости), исследователи обнаружили новый большой белок, условно названный p-170 (молекулярная масса около 170 кДа). Ген MDR -1 расположен на участке хромосомы 7 (q 21- q23) и кодирует транспортный белок Pgp, который является трансмембранным АТФ-зависимым насосом. Pgp – белок-переносчик с широкой специфичностью. Неизученным остается вопрос о характере экспрессии и функциональной активности Pgp в клетках бронхиального эпителия и иммунной системы при БА. Решение этого вопроса позволит существенно оптимизировать прогнозирование эффективности терапии БА и чувствительности к ГКС.

Проводятся фармакоэкономические исследования новой концепции применения в качестве базисной терапии симбикорта. Концепция SMART (Simbikort Maintenance Reliever Therapy) была одобрена в странах Евросоюза в 2006г., а с 2007 г.

– в России и в Казахстане. Исследования российских ученых выявили, что использование SMART позволит не только существенно повысить качество медицинской помощи больным БА, но и значительно уменьшить расходы системы здравоохранения и общее бремя БА.

В последние годы большое внимание уделяется генетическому полиморфизму в-2 адренорецепторов, так как изменения их аминокислотной последовательности может оказывать существенное влияние на течение БА и определять чувствительность больных к терапии в-2 агонистами. Так, пациенты с полиморфизмом в-2 адренорецепторов В16 Arg /Arg, имели крайне малый прирост объема дыхания на фоне терапии в-2 агонистами. В исследованиях Американского торакального общества показано влияние бронхолитиков разных классов на парциальное давление кислорода крови. Существует риск развития неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы даже при использовании высокоселективных агонистов в- адrenoрецепторов.

Рак легких

Анализ пятилетней выживаемости показал, что отсутствует статистически достоверная разница в прогнозе выживаемости больных с IV и IIIA стадиями, то же справедливо для прогноза стадий IIIA и IV. В настоящее время в Азии, Северной Америке, Европе и Австралии 109 тыс. больных вовлечены в исследование, результаты которого будут использованы для пересмотра TNM системы.

Показаны положительные результаты при использовании адьювантной химиотерапии у больных раком легких после хирургического лечения (кроме мелкоклеточного). В частности, 4 цикла различных доз цисплатина с дополнением второго препарата привело к улучшению прогноза у больных, особенно со II стадией.

Несмотря на значительную смертность у больных III и IV стадией, удалось добиться улучшений выживаемости при использовании комбинации из 2 препаратов. Кроме того, использование Erlotinib (ингибитор тирозин киназную активность рецептора к эпидермальному фактору роста) улучшает эффект терапии на 10 – 20 %. К сожалению, последний препарат дорог, вызывает диарею и сыпь.

Вентиляция легких

Профилактическое использование неинвазивной вентиляции ведет к снижению смертности в реанимации с 12 % до 3 %, снижает развитие дыхательной недостаточности с 33 % до 16 %, если используется у пациентов с высоким риском развития дыхательной недостаточности после экстубации.

Следует рассматривать возможность использования меньших объемов дыхательных экскурсий при механической вентиляции у всех больных с острой легочной травмой, что ведет к значительному снижению смертности с 34 % до 23 % .

Медицина сна

Ряд перспективных исследований показал, что снижение продолжительности сна ведет к увеличению массы тела вне зависимости от диеты и физической активности и связан с изменением выброса гормонов насыщения и голода. Установлено, что с возрастом увеличивается распространенность апное во время сна, чему способствуют нарушение активации дилататоров в верхних дыхательных путях, парафарингеальное отложение жира (вне зависимости от системного распределения жировой ткани), что способствует коллапсу. Апное увеличивает риск инсульта в 2 раза. Использование СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях) снижает число летальных исходов от сердечно-сосудистой этиологии.

К примеру, поддержание СРАР у больных с центральным апне, сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка привело к улучшению функции последнего и снижению уровня катехоламинов, но не имело влияния на выживаемость.

Интерстициальные болезни легких

Семейный интерстициальный пневмофиброз – это два или более случая идиопатической интерстициальной пневмонии у больных в пределах троюродного родства. Значительная роль отводится генетическим факторам, в частности, аутосомно – домinantному типу наследования. Факторы риска – мужской пол, курение, возраст. В 45% семей, где описано более 1 подтипа заболевания, доминирует интерстициальная пневмония – идиопатический легочный фиброз. Исследова-

ние подтвердило генетическую детерминированность заболевания и связь с курением.

Антиоксидантная терапия интрестициального пневмофиброза

Изучена эффективность п- ацетилцистеина, сильного антиоксиданта (600 mg 3 раза в день, 182 пациента), в сравнении со стандартной терапией (азатиоприн с преднизолоном, 92 больных). Оценка производилась по изменению ЖЕЛ и диффузионной способности. При лечении ацетилцистеином эффект был лучше на 9 и 24 % соответственно.

Пневмонит: гистологические подклассы и клиническая характеристика

Часто диагностируется как идиопатический легочный фиброз. Больные с неспецифической интерстициальной пневмонией и облитерирующими бронхиолитом-пневмонией имеют самые высокие показатели лимфоцитов при бронхоальвеолярном лаваже, при лучшем ответе на лечение кортикоステроидами и лучшем прогнозе.

Сигнатуры экспрессии генов

Были определены сигнатуры для пневмонита и идиопатического легочного фиброза, что по мнению авторов может играть роль в диагностике, которая в настоящее время базируется только на клинико-рентгенологической картине.

Муковисцидоз

За обозреваемый период наиболее значительным сообщением было 4 % улучшение объема форсированного выдоха и 14% снижение обострений при лечении аэрозолем из гипертонического хлорида натрия (7%) в сравнении с физраствором (Elkins).

В другой группе из 219 больных исследованы эффективность трехкратного внутривенного введения тобрамицина при лечении пневмонии, вызванной синегнойной палочкой против однократного (10 mg/kg). Не было обнаружено различий ни в исходе лечения, ни в улучшении объема форсированного выдоха за секунду. Авторы рекомендуют однократное использование, что удобней и менее токсично для почек. Кроме того, сравнение обычной постановки лекарственной чувствительности с оценкой чувствительности всевозможных комбинаций препаратов не пока-

зато улучшения исходов лечения. Выявлено, что макролиды, помимо противомикробного обладают мощными противовоспалительными свойствами. Азитромицин показал улучшение форсированного объема выдоха за секунду и снижение числа обострений.

Легочные инфекции. Госпитальные пневмонии (ГП).

ГП характеризуются высокой смертностью – 19,8%, против 10% при внебольничных пневмониях (ВБП), но ниже чем при пневмониях, ассоциированных с интубацией (29,3%). Самый частый патоген – золотистый стафилококк, 56% которого устойчивы к метициллину. Кроме того, у 25% была высеяна синегнойная палочка. ГП отличаются более долгим пребыванием в больнице, а эпидемиология схожа с пневмониями после интубации.

Отмечено, что грамотрицательные палочки составляют 65,9% патогенов внутрибольничных пневмоний. *Acinetobacter* возрос с 4 до 7 %. Устойчивость кишечной палочки и *Klebsiella pneumoniae* к цефалоспоринам 3 поколения существенно выросла. *Acinetobacter* и синегнойная палочка выработали устойчивость к карбапенему. Исследования связывают рост устойчивости с методикой назначения антибиотиков в реанимационных отделениях.

Исследование Michel показало ценность проведения диагностических посевов у больных, находящихся на ИВЛ 48 и более часов. Это позволило проводить более адекватный подбор терапии.

Рост мультирезистентности отмечен при лечении фторхинолонами. Из 135 больных, проученных от пневмонии (офлоксацин или ципрофлоксацин), у 77 были выделены устойчивые штаммы, 40 % штаммов были устойчивы еще и к метициллину. Исследование подтверждает развитие устойчивости не только к фторхинолонам, но и к другим антибиотикам.

Предшествующая противомикробная терапия практически гарантирует устойчивость пневмококка к использованному препарату и требует назначения альтернативного препарата. Сравнение эмпирической терапии (β-лактамы плюс ингибитор лактамазы плюс эритромицин) против лечения с определением возбудителя внебольничной пневмонии не показала разницы в исходе лечения, смертности или продолжительности пре-

бывания в госпитале. Также исследовали монотерапию при лечении тяжелой внебольничной терапии (кроме случаев, требующих интубации, либо находящихся в состоянии септического шока). Результаты лечения статистически не отличались (79,1% моно левофлоксацин, 79,5% левофлоксацин плюс цефотаксим). Таким образом, левофлоксацин можно использовать в монотерапии, хотя, принимая во внимание исключения, к такой рекомендации следует относиться осторожно.

Внебольничная пневмония (ВБП)

ВБП относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека. Заболеваемость ВБП в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1000 человек в год, в России – 3,9 случаев на 1000 человек в год среди лиц старше 18 лет. Её лечение остается одной из самых сложных проблем современной пульмонологии. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, в настоящее время имеется отчетливая тенденция к увеличению количества госпитализаций и смертности от ВБП, особенно среди пожилых пациентов. При тяжелой пневмонии воспалительный ответ выходит за пределы пораженного легкого, приобретая системный характер. До настоящего времени остается неясным, почему локализованная форма воспаления легких наблюдается не у всех пациентов и почему в ответ на локальное инфицирование легочной ткани формируется диффузное поражение (острый респираторный дистресс-синдром). Объяснения пытаются найти в генетическом полиморфизме.

Для улучшения помощи больным с ВБП обсуждают вопросы современной концепции затяжной пневмонии, факторов риска и новых подходов к терапии.

Использованные источники:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Workshop Report, Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Update Sept. 2005. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2005. Available from: www.goldcopd.com.

2. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004;23:932-946.

3. Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: how many lives can we save? Lancet 2005;366:1578-1582.

4. Fishman AP. One hundred years of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:941-948.
5. Shapiro SD, Ingenito EP. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;32:367-372.
6. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu A W. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294:716-724.
7. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorae Sac* 2005;2:367-370. [Discussion 371-372.]
8. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Sac* 2005;2: 50-60.
9. Man WD, Hopkinson NS, Harraff F, Nikoletou D, Polkey MI, Moxham J. Abdominal muscle and quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:718-722.
10. Oudijk EJ, Nijhuis EH, Zwank MD, van de Graaf EA, Mager HJ, Coffer PJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in COPD visualised by gene profiling in peripheral blood neutrophils. *Thorax* 2005;60:538-544.
11. Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:760-765.
12. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorae Sac* 2005;2:71-77.
13. Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorae Sac* 2005; 2:26-33.
14. Yasuda H, Yamaya M, Nakayama K, Ebihara S, Sasaki T, Okinaga S, Inoue D, Asada M, Nemoto M, Sasaki H. Increased arterial carboxyhemoglobin concentrations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1246-1251.
15. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
16. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.
17. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorae Sac* 2005;2:8-11.
18. Ito I, Nagai S, Handa T, Muro S, Hirai T, Tsukino M, Mishima M. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1378-1382.
19. Hogg Je. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709-721.
20. Taggart CC, Greene CM, Carroll TP, O'Neill SJ, McElvaney NG. Elastolytic proteases: inflammation resolution and dysregulation in chronic infective lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171: 1070-1076.
21. Kelleher CM, Silverman EK, Broekelmann T, Litonjua AA, Hernandez M, Sylvia JS, Stoler J, Reilly n, Chapman HA, Speizer FE, et al. A functional mutation in the terminal exon of elastin in severe, earlyonset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Bioi* 2005;33:355-362.
22. Triggiani M, Granata F, Giannattasio G, Marone G. Secretory phospholipases A2 in inflammatory and allergic diseases: not just enzymes. *T Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1000-1006.
23. Takabatake N, Sata M, Inoue S, Shibata Y, Abe S, Wada T, Machiya J, Ji G, Matsuura T, Takeishi Y, et al. A novel polymorphism in secretory phospholipase A2- IID is associated with body weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1097-1104.
24. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-2653.
25. Lundblad LK, Thompson-Figueroa J, Leclair T, Sullivan MJ, Poynter ME, Irvin CG, Bates JH. Tumor necrosis factor-alpha overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1363-1370.
26. Woodruff PG, Koth LL, Yang YH, Rodriguez MW, Favoreto S, Dolganov GM, Paquet AC, Erle OJ. A distinctive alveolar macrophage activation state induced by cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1383-1392.
27. Baraldo S, Bazzan E, Turato G, Calabrese F, Beghe B, Papi A, Maestrelli P, Fabbri LM, Zuin R, Saetta M. Decreased expression of TGF-beta type II receptor in bronchial glands of smokers with capo. *Thorax* 2005;60:998-1002.
28. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Akin A, Arslan M, Kara T, Apaydin Z, Demir S. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005;99:93-98.
29. Iwai K, Mizuno S, Miyasaka Y, Mori T. Correlation between suspended particles in the environmental air and causes of disease among inhabitants: cross-sectional studies using the vital statistics and air pollution data in Japan. *Environ Res* 2005;99:106-117.
30. Jansen KL, Larson TV, Koenig JQ, Mar TF, Fields C, Stewart J, Lippmann M. Associations between health effects and particulate matter and black carbon in subjects with respiratory disease. *Environ Health Perspect* 2005;113:1741-1746.
31. Nannini I., Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003794. 131. Calverley PM. The role of corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:235-245.
32. Wonters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, Pasma HR, Hensing CA, Creutzberg Ee. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480-487.
33. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, Parker D, Davis PA, Zhu J, Johnson M, Thomson N C, Jeffery PK. Anti - inflammatory effects of salmeterol/ fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:736-743.
34. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive

- pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;2:CD000998.
35. *Mallampalli A.* Nutritional management of the patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr Clin Pract* 2004;19:550-556.
36. *Luo FM, Liu XJ, Li SQ, Wang ZL, Liu CT, Yuan YM.* Circulating ghrelin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2005;21:793-798.
37. *Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Uematsu M, Miyatake K, Kangawa K.* Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest* 2005;128:1187-1193.
38. *Kiri VA, Pride NB, Soriano JB, Vestbo J.* Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: results from two observational designs free of immortal time bias. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:460-464.
39. *Sin DD, Wu I, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, Calverley PM, Connett JE, Lindmark B, Pauwels RA, et al.* Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-997.
40. *Vestbo J.* The TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004;24:206-210.
41. *Sin DD, Man SF.* Can inhaled steroids mend a broken heart in chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J* 2005;25:589-590.
42. *Tinetti ME, Bogardus ST Jr, Agostini JV.* Potential pitfalls of diseasespecific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004;351:2870-2874.
43. *Lipworth BJ.* Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2005;365:167-175.
44. *Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbrocker D, Bethke TD.* Roflumilast-an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 563-571.
45. *Rennard SI, Schachter N, Strek M, Rickard K, Amit O.* Cilomilast for COPD: results of a 6-month, placebo-controlled study of a potent, selective inhibitor of phosphodiesterase 4. *Chest* 2006;129:56-66.
46. *Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, Troy S, Qiu Y, Zhu J, Parker D, Matin D, Majumdar S, Vignola AM, et al.* Antiinflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:976-982.
47. *Martorana PA, Beume R, Lucattelli M, Wollin L, Lungarella G.* Roflumilast fully prevents emphysema in mice chronically exposed to cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:848-853.
48. *Seifert C, Dempfle A, Plagens A, Seifert U, Clostermann U, Muller B, Vogelmeier C, von Wichert P.* TNF-alpha-, TNF-beta-, 11.-6-, and IL-10-promoter polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tissue Antigens* 2005;65:93-100.
49. *Nash PT, Florin TH.* Tumour necrosis factor inhibitors. *Med J Aust* 2005;183:205-208.
50. *van der Vaart H, Koeter GH, Postma DS, Kauffman HF, ten Hacken NH.* First study of infliximab treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172: 465-469.
51. *Hind M, Maden M.* Retinoic acid induces alveolar regeneration in the adult mouse lung. *Eur Respir J* 2004;23:20-27.
52. *Ingenito EP, Tsai LW, Majumdar A, Suki B.* On the role of surface tension in the pathophysiology of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:300-304.
53. *Macnee W.* Prescription of oxygen: still problems after all these years. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:517-518.
54. *Croxton TL, Bailey We.* Long-term oxygen treatment in COPD: recommendations for future research. An NHLBI Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med* [online ahead of print] 13 Apr 2006; DOI: 10.1164/rccm.200507-1161WS. Most recent version available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200507-1161WS>.
55. *Guyatt GH, Nonoyama M, Lacchetti C, Goeree R, McKim D, HeelsAnsdel D, Goldstein R.* A randomized trial of strategies for assessing eligibility for long-term domiciliary oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:573-580.
56. *Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, Goldstraw P, Moxham J, Geddes DM, Polkey MI.* Effect of bronchoscopy lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:453-460.
57. *Kim V, Criner GJ, Abdallah HY, Gaughan JP, Furukawa S, Solomides Ce.* Small airway morphometry and improvement in pulmonary function after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:40-47.
58. *Gorman RB, McKenzie DK, Butler JE, Tolman JF, Gandevia Se.* Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1259-1266.
59. *World Health Organization.* Global alliance against chronic respiratory diseases [accessed 2006]. Available from: www.who.int/respiratory/gard/en.
60. *Epping-Jordan JE, Galea G, Tukuitonga C, Beaglehole R.* Preventing chronic diseases: taking stepwise action. *Lancet* 2005;366:1667-1671.