

БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

М.В. Шеянов¹, И.С. Щедрина², В.А. Сулимов¹

¹Кафедра факультетской терапии № 1 лечебного факультета,

²Факультетская терапевтическая клиника им. В.Н. Виноградова 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Михаил Васильевич Шеянов msheyanov@mail.ru

Цель исследования — оценка связи качества жизни (КЖ) больных ревматоидным артритом (РА) с наличием и выраженностью бронхолегочных поражений.

Материалы и методы. Обследованы 104 больных РА и 100 пациентов, не страдавших РА и верифицированными хроническими заболеваниями органов дыхания. Проведен анализ КЖ пациентов с помощью вопросников EQ-5D (EuroQoL Group, 1990) и SGRQ (анкета Госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции), выполнены спирометрия, бодиплетизмография, пульсоксиметрия, определение диффузионной способности легких, мультиспиральная компьютерная томография легких.

Результаты. Показатели всех шкал и результирующие индексы вопросников EQ-5D и SGRQ свидетельствовали о достоверном снижении КЖ больных РА по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы и в общей популяции. Выявлена корреляция индекса EQ-5D с жизненной емкостью ($r=0,47$; $p<0,001$) и диффузионной способностью ($r=0,67$; $p<0,01$) легких. Основной причиной уменьшения индексов вопросника SGRQ у больных РА было наличие одышки. Установлено многофакторное происхождение одышки у больных РА при существенной роли бронхолегочных поражений.

Заключение. Бронхолегочные поражения в рамках основного заболевания оказывают неблагоприятное воздействие на КЖ больных РА. Перспективными направлениями улучшения КЖ больных РА с бронхолегочными поражениями можно считать проведение мероприятий по сохранению дыхательной функции легких, осуществление контроля активности РА, устранение анемии, коррекцию психоэмоциональных нарушений тревожно-депрессивного характера.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, поражение легких, качество жизни

BRONCHOPULMONARY LESIONS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

M.V. Sheyanov¹, I.S. Schedrina², V.A. Sulimov¹

¹Faculty Therapy Department №1, Medical Faculty,

²Vinogradov Faculty Therapy Clinic I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Aim — assessment of quality of life (QoL) in patients with rheumatoid arthritis (RA) with the presence and severity of bronchopulmonary lesions.

Materials and methods. The study included 104 patients with RA and 100 patients not suffering from RA and verified chronic respiratory diseases. The analysis of the QOL of patients using questionnaires EQ-5D (EuroQoL Group, 1990) and SGRQ (St. George's Hospital questionnaire to assess respiratory function), performed spirometry, bodyplethysmography, pulse oximetry, the definition of lung diffusion capacity, multispiral computed tomography of the lungs.

Results. Performance of all scales and the resulting indices of questionnaires EQ-5D and SGRQ showed a significant decrease in QoL of RA patients compared with those in control group and the general population. A correlation index of EQ-5D with vital capacity ($r=0.47$; $p<0.001$) and diffusion capacity ($r=0.67$; $p<0.01$) of the lungs is revealed. The main reason for the reduction of indices of the questionnaire SGRQ in patients with RA was the presence of shortness of breath. The multi-factorial origin of dyspnea in patients with RA with the essential role of bronchopulmonary lesions was established.

Conclusion. Bronchopulmonary lesions in the underlying disease have an adverse impact on the QOL of patients with RA. Promising directions for improving the QOL of RA patients with bronchial lesions can be considered for activities for the conservation of respiratory lung function, exercise control RA activity, elimination of anemia correction of psycho-emotional disturbances of anxiety-depressive character.

Key words: rheumatoid arthritis, lung damage, quality of life

Введение

Качество жизни (КЖ) больных ревматоидным артритом (РА) сегодня рассматривают в числе основных характеристик заболевания, критериев его ис-

хода и оценки эффективности лечения [1–3]. При изучении КЖ у больных РА основное внимание уделяют влиянию болезни на опорно-двигательный аппарат и неспецифические составляющие КЖ [1–3].

Кроме того, все больший интерес привлекают к себе внесуставные проявления РА. Они не только являются важной составной частью симптомокомплекса болезни у значительного числа пациентов, но и могут определять прогноз для их жизни и трудоспособности [4–6]. Среди внесуставных проявлений РА заметную роль играют поражения легких и нижних дыхательных путей (НДП) [7–9]. Однако их влияние на КЖ пациентов практически не изучено. Это существенно затрудняет оценку клинической значимости бронхолегочных проявлений РА и формирование подходов к их диагностике и лечению.

Цель исследования — оценка связи КЖ больных РА с наличием и выраженностью внесуставных бронхолегочных поражений.

Материалы и методы

Обследованы 104 больных (14 мужчин и 90 женщин) с достоверным диагнозом РА, установленным на основании критериев Американской ревматологической ассоциации (1988) [10]. Средний возраст пациентов составил $55,8 \pm 14,7$ года. Средняя продолжительность заболевания — $12,4 \pm 8,6$ года. Серопозитивный РА имел место у 79 (76%), серонегативный — у 25 (24%) больных. Активность РА согласно индексу активности заболевания (DAS 28) составила $5,5 \pm 1,4$ ($2,0–7,9$) балла. Контрольная группа была сформирована из 100 пациентов (22 мужчины и 78 женщин) в возрасте $52,9 \pm 14,4$ года, не страдавших РА. В группу обследованных лиц (больные РА и пациенты контрольной группы) не включали курильщиков и пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, острой и хронической сердечной и почечной недостаточностью, заболеваниями крови.

У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Проведение работы одобрено Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов (Москва).

У больных РА и пациентов контрольной группы исследованы показатели КЖ с помощью общего и специального вопросников. В качестве общего инструмента оценки КЖ была использована русская версия вопросника EQ-5D (EuroQoL Group, 1990) [11]. Для более точной оценки влияния бронхолегочных поражений на КЖ больных РА применяли русскую версию специального вопросника SGRQ (анкета Госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции, P.W. Jones, S. Spencer, 2003) [12]. Пригодность обоих вопросников для изучения КЖ у пациентов с РА и другими ревматическими заболеваниями ранее была подтверждена рядом исследователей [1, 3, 13]. Обработку вопросников проводили по авторским методикам с использованием предоставленных калькуляторов. Показатели КЖ больных РА сопоставляли с соответствующими показателями пациентов контрольной группы и популяционными нормами, предоставленными авторами вопросников [14, 15]. Количественные показатели КЖ были представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение (минимум —

максимум). При осуществлении анализа различий между группами использовали критерий Пирсона χ^2 и U-тест Манна–Уитни. Исследование связи признаков проводили с помощью методов корреляционного анализа (ранговый коэффициент корреляции Спирмена — r) и множественной шаговой регрессии. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Помимо изучения КЖ, больным РА и пациентам контрольной группы были выполнены общеклиническое обследование, спирометрия, бодиплетизмография, определение диффузионной способности легких (ДСЛ), исследование газового состава крови методом пульсоксиметрии, мультиспиральная компьютерная томография (КТ) легких.

Результаты и обсуждение

У больных РА выявлена высокая частота поражения легких и НДП. Распространенность респираторных жалоб, нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) и отклонений от нормы по данным КТ значительно превышала у этих пациентов аналогичные показатели в контрольной группе (табл. 1).

При изучении КЖ больных РА с помощью общего и специального вопросников установлено существенное неблагоприятное воздействие на него бронхолегочных поражений. Вовлечение в патологический процесс легких и НДП было ассоциировано у пациентов с появлением субъективно неприятных симптомов, снижением переносимости физических нагрузок, а также с нарушением социального функционирования и наличием психосоциальной дезадаптации. Ухудшение КЖ в связи с поражением органов дыхания у обследованных нами больных РА было не столь выраженным, как у лиц с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмой [16, 17], однако ощутимым и достоверным.

По всем измерениям вопросника EQ-5D (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия), величине индекса EQ-5D и оценке пациентом уровня собственного здоровья по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (EQ-5D ВАШ) показатели КЖ, физического благополучия и социального функционирования больных РА были достоверно ниже соответствующих индексов у лиц контрольной группы и в общей взрослой популяции (рис. 1). Индекс EQ-5D составил у больных РА $0,57 \pm 0,20$ ($0,17–0,83$) балла, что почти в 2 раза ниже, чем у пациентов контрольной группы — $0,93 \pm 0,12$ ($0,62–1,0$) балла ($p < 0,001$). Индекс EQ-5D ВАШ у больных РА был равен $52,6 \pm 16,9$ ($10–80$) балла по сравнению с $72,7 \pm 8,6$ ($60–100$) балла у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$).

Наибольшие проблемы в сфере здоровья были связаны у больных РА с наличием боли и физического дискомфорта (100% случаев, см. рис. 1). Проблемы с пере-

Таблица 1. Патологические проявления со стороны легких и НДП у больных РА и пациентов контрольной группы

Показатель	Больные РА (n = 104)	Контрольная группа (n = 100)	p
Жалобы:			
одышка	62 (60)	16 (16)	
кашель	54 (52)	9 (9)	< 0,001
отхождение мокроты	60 (58)	11 (11)	
затрудненное дыхание	53 (51)	4 (4)	
боль в груди при дыхании и кашле	23 (22)	0	
	26 (25)	0	
Нарушения ФВД:	57 (55)	9 (9)	< 0,001
генерализованная обструкция	19 (18)	0	< 0,001
дистальная обструкция	27 (26)	9 (9)	< 0,01
рестриктивные нарушения	11 (11)	0	< 0,001
снижение ДСЛ	13 (13)	0	< 0,001
гипоксемия в покое	0	0	
Изменения на КТ легких:	93 (89)	14 (34)	< 0,01
уплотнение легочной ткани	5 (5)	0	0,07
интерстициальный фиброз	56 (54)	11 (27)	< 0,01
утолщение стенки bronхов	57 (55)	6 (15)	< 0,001
бронхоэктазы	19 (18)	2 (5)	< 0,01
признаки наличия бронхиолита	36 (35)	1 (2)	< 0,001
плевральные наложения	14 (13)	1 (2)	< 0,01

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент). КТ легких проведена у 41 пациента контрольной группы.

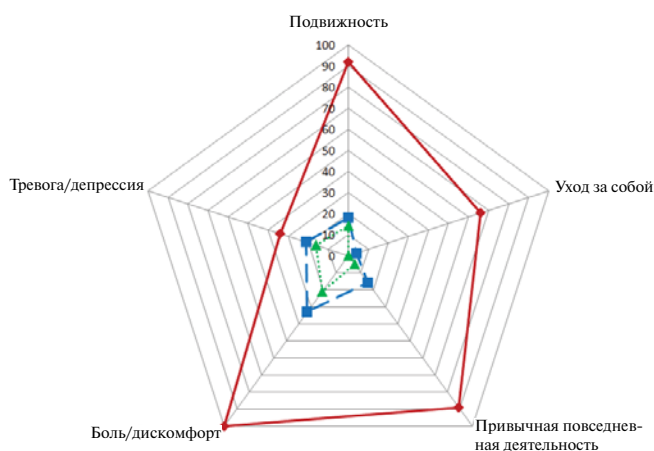


Рис. 1. Профиль показателей КЖ больных РА по разделам вопросника EQ-5D (доля респондентов с наличием проблем в данной сфере): сплошная линия — больные РА; штриховая — общая популяция; пунктирная — пациенты контрольной группы; различия с контрольной группой и общей популяцией достоверны по всем измерениям вопросника ($p < 0,01$)

движением отмечены у 96 (92%) больных РА и 14 (14%) пациентов контрольной группы ($p < 0,001$), трудности при выполнении повседневных дел — у 92 (89%) и 5 (5%) пациентов соответственно ($p < 0,001$), при уходе за собой (одевание, мытье и др.) — у 69 (66%) больных РА, у пациентов контрольной группы не зарегистрировано ($p < 0,001$). О возникновении нарушений в эмоциональной сфере (чувство тревоги или депрессия) сообщили 35 (34%) респондентов, страдающих РА, и 16 (16%) пациентов контрольной группы ($p < 0,01$).

При обследовании больных РА нами выявлены достоверные корреляции индекса EQ-5D с характеристиками основного заболевания. Индекс EQ-5D был обратно связан с индексом активности РА DAS 28 ($r = -0,32$; $p < 0,05$), числом припухших суставов из 28 — ЧПС-28 ($r = -0,29$; $p < 0,05$), наличием у больных лихорадки ($r = -0,30$; $p < 0,05$), а также с оценивавшейся врачом степенью функциональной недостаточности ($r = -0,55$; $p < 0,05$).

Одновременно обнаружена устойчивая связь индексов EQ-5D и EQ-5D ВАШ с показателями, отражающими состояние кислородтранспортной функции легких: жизненной емкостью легких — ЖЕЛ ($r = 0,47$; $p < 0,001$ и $r = 0,45$; $p < 0,01$ соответственно) и ДСЛ для окиси углерода (II) — ДСЛ_{CO} ($r = 0,67$; $p < 0,01$ и $r = 0,53$; $p < 0,05$). Отрицательное влияние на величину индекса EQ-5D оказывало наличие у больных КТ-признаков поражения легких по типу интерстициального фиброза ($r = -0,37$; $p < 0,05$), а также болей в груди плеврального характера ($r = -0,30$; $p < 0,05$).

Роль клинических и функциональных признаков поражения легких и НДП как факторов, определяющих КЖ больных РА, изучали с применением метода множественной шаговой регрессии. Регрессионная модель для индекса EQ-5D, построенная с учетом совокупности рассмотренных клинических характеристик больных РА (коэффициент множественной корреляции $R = 0,91$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,83$; $p < 0,001$), продемонстрировала выраженное влияние на общий уровень здоровья и КЖ пациентов функциональных показателей легких (ДСЛ) и симптомов поражения органов дыхания (кашель, боли в груди плеврального характера) (табл. 2). В первую очередь обращала на себя внимание тесная прямая зависимость индекса EQ-5D от уровня ДСЛ. Наличие связи результирующих индексов EQ-5D с функциональными показателями легких позволяет предположить, что нарушение кислородного обеспечения метаболических процессов может способствовать изменению психоэмоционального фона и снижению болевого порога у больных РА с бронхолегочными поражениями с усугублением у них субъективного ощущения нездоровья [18].

В ходе исследования КЖ больных РА, проведенного с помощью вопросника SGRQ, была подтверждена высокая распространенность у них жалоб дыхательного характера, выявлены существенное снижение переносимости физических нагрузок и изменение образа

Таблица 2. Результаты множественной линейной регрессии для индекса EQ-5D

Показатель	β	p
ДСЛ _{со}	1	< 0,001
ЧПС-28	-0,73	< 0,01
Боль в груди при дыхании и кашле	-0,5	< 0,01
Продуктивный кашель	0,38	< 0,05
Длительность заболевания	-0,29	< 0,05

Примечание. β — стандартизованный регрессионный коэффициент.

жизни, обусловленные развитием бронхолегочных поражений (рис. 2).

Показатель шкалы Симптомы вопросника SGRQ (оценка выраженности дыхательных симптомов) составил у больных РА $19,3 \pm 16,5$ (0–74,7) балла по сравнению с $2,9 \pm 5,4$ (0–29,4) балла у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$) и средним показателем в популяции — 12 (95% доверительный интервал 9–12) баллов ($p < 0,001$). Показатель шкалы Активность (оценка степени ограничения физической активности в связи с наличием дыхательных расстройств) был равен у больных РА $24,4 \pm 23,4$ (0–79,7) балла по сравнению с $1,1 \pm 3,5$ (0–17,1) балла у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$) и средним показателем в популяции — 9 (7–12) баллов ($p < 0,001$). Показатель шкалы Влияние (оценка степени психологических проблем и ограничения социальной активности в связи с наличием дыхательных расстройств) составил у больных РА $9,9 \pm 14,9$ (0–61,7) балла по сравнению с $0,5 \pm 1,5$ (0–5,0) балла у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$) и средним показателем в популяции — 2 (1–3) балла ($p < 0,001$). Итоговый показатель воздействия дыхательных расстройств на КЖ по вопроснику SGRQ был равен у больных РА $15,9 \pm 16,1$ (0–66,9) балла, у пациентов контрольной группы — $1,0 \pm 2,0$ (0–9,4) балла ($p < 0,001$), средний показатель в популяции — 6 (5–8) баллов ($p < 0,001$).

По результатам регрессионного анализа, наибольшее воздействие на величину итогового индекса SGRQ у больных РА оказывали показатели шкал Влияние ($R=0,99$; $R^2=0,99$; $\beta=0,49$; $p < 0,001$) и Активность ($\beta=0,44$; $p < 0,001$), отражающие снижение переносимости физических нагрузок, появление психоэмоциональных проблем и нарушение социального функционирования респондентов под воздействием бронхолегочных поражений. Основной причиной снижения физической толерантности и социальной активности больных РА дыхательного характера была одышка (табл. 3). При этом значимость показателя шкалы Симптомы была наименьшей ($\beta=0,17$; $p < 0,001$), что свидетельствует об относительно небольшом вкладе других субъективно неприятных симптомов поражения органов дыхания в общее

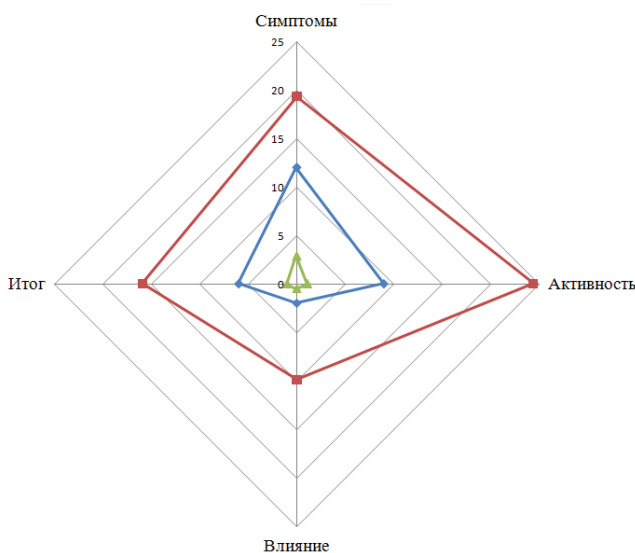


Рис. 2. Профиль показателей КЖ больных РА по измерениям вопросника SGRQ: красная линия — больные РА; синяя — общая популяция; зеленая — пациенты контрольной группы; различия с контрольной группой и общей популяцией достоверны по всем шкалам вопросника ($p < 0,01$)

снижение КЖ больных РА. Таким образом, среди неблагоприятных проявлений дыхательного характера основную роль в снижении КЖ пациентов играла одышка.

Достоверной связи между выраженностью одышки у больных РА по шкале Medical Research Council [19] и функциональными показателями легких (общая емкость, ЖЕЛ, ОФВ₁, максимальная скорость выдоха в средней части экспираторного маневра, ДСЛ_{со}) выявить не удалось ($p > 0,05$ для всех признаков). Соответственно, не отмечено и достоверных корреляций между указанными показателями ФВД и индексами вопросника SGRQ — Симптомы, Активность, Влияние, Итог ($p > 0,05$ для всех признаков).

Регрессионная модель возникновения одышки у больных РА, учитывающая совокупность их клинических характеристик ($R=0,97$; $R^2=0,93$; $p < 0,001$), продемонстрировала существенную связь этого симптома с такими показателями, как наличие кашля ($\beta=0,93$; $p < 0,001$), содержание гемоглобина в крови ($\beta=0,85$; $p < 0,01$) и уровень тревоги по вопроснику EQ-5D ($\beta=0,75$; $p < 0,01$). Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о многофакторном происхождении одышки у данной категории пациентов с существенным влиянием бронхолегочных поражений. Помимо бронхолегочных поражений, заметную роль в возникновении одышки у больных РА играло наличие в рамках основного заболевания анемии и связанных с состоянием здоровья эмоциональных расстройств (тревога и/или депрессия). Полученные в ходе настоящего исследования данные о причинах и многофакторной природе одышки у больных РА согласуются с современными представлениями [20, 21] и позволяют уточнить особенности ее происхождения у этой категории пациентов.

Таблица 3. Результаты множественной линейной регрессии для показателей вопросника SGRQ

Шкала	R	R ²	β							p
			одышка	кашель	мокрота	затрудненное дыхание	ЖЕЛ	ОФВ ₁	ДСЛ _{co}	
Симптомы	0,93	0,86	0,41	0,30	0,27	0,34	0,14	-0,15	*	< 0,001
Активность	0,95	0,90	0,91	*	*	*	*	-0,10	*	< 0,001
Влияние	0,85	0,73	0,55	*	*	*	*	*	*	< 0,001
Итог	0,90	0,81	0,71	*	0,12	0,16	0,17	-0,23	*	< 0,001

Примечание. * $p > 0,05$. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с.

Заключение

Развивающиеся в рамках основного заболевания бронхолегочные поражения оказывают существенное неблагоприятное влияние на КЖ больных РА. Причиной ухудшения КЖ являются снижение переносимости физических нагрузок и развитие в связи с этим психосоциальной дисфункции. Неблагоприятное воздействие бронхолегочных поражений на КЖ больных РА может реализовываться через нарушение кислород-транспортной функции легких и кислородного обеспечения метаболических процессов, что в свою очередь приводит к снижению физической работоспособности и появлению у пациентов неблагоприятных симптомов витального характера (одышка, эмоциональные нарушения, уменьшение болевого порога). Снижение показателей КЖ у больных РА с поражением легких

и НДП определяет существенную клиническую значимость последних и требует активного использования вопросников по КЖ при выявлении, оценке тяжести и лечении бронхолегочных поражений.

Каким же образом можно минимизировать негативное влияние бронхолегочных поражений на КЖ больных РА? С учетом результатов настоящего исследования на сегодняшний день могут быть обозначены следующие перспективные направления воздействия: максимальное сохранение дыхательной функции легких, адекватный контроль активности основного заболевания, устранение анемии, а также коррекция психоэмоциональных нарушений тревожно-депрессивного характера, которые в числе прочих причин могут быть связаны у больных РА с поражением органов дыхания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Амиджанова В.Н. Ревматоидный артрит с позиций оценки качества жизни больных. Терапевтический архив 2007;(5):9–15.
- Brooks P, Boers M., Simon L., et al. Outcome measures in rheumatoid arthritis – the OMERACT process. Expert Rev Clin Immunol 2007;3:271–5.
- Linde L., Sorensen J., Ostergaard M., et al. Health-related quality of life: validity, reliability, and responsiveness of SF-36, EQ-15D, EQ-5D, RAQoL, and HAQ in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008;35:1528–37.
- Gabriel S.E., Crowson C., Kremers H., et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Arthritis Rheum 2003;48:54–8.
- Swinson D.R., Symmons D., Suresh U., et al. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis. Br J Rheumatol 1997;36:689–91.
- Turesson C., Matteson E. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2004;16:206–11.
- Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. Allergy 2005;60:715–34.
- Brown K. Rheumatoid lung disease. Proc Am Thorac Soc 2007;4:443–8.
- Шеянов М.В., Терновой С.К., Фоминых Е.В. и др. Поражения легких и нижних дыхательных путей у больных ревматоидным артритом. Клиническая медицина 2010;(2):46–50.
- Arnett F., Edworthy S., Bloch D., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315–24.
- EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990;16:199–208.
- Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St George's Respiratory Questionnaire. Respir Med 1991;85(Suppl B):25–31.
- Beretta L., Santaniello A., Lemos A., et al. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. Rheumatology 2007;46:296–301.
- Ferrer M., Villante C., Alonso J., et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. Eur Respir J 2002;19:405–13.
- MVH Group. The measurement and valuation of health. Final report on the modelling of valuation tariffs. York Centre for Health Economics, 1995.
- Domindo-Salvany A., Lamarca R., Ferrer M., et al. Health-related quality of life and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:680–5.
- Gallefoss F., Bakke P.S., Kjaersgaard P. Quality of life assessment after patient education in a randomized controlled study on asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:812–7.
- Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы и одышки. Российское респираторное общество. Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2005.
- Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Lancet 1965;1(7389):775–9.
- Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Одышка: механизмы развития, оценка и лечение: Пособие для врачей. М., 2002.
- Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: A Consensus Statement. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:321–40.