

Глобальная инициатива  
по Хронической  
Обструктивной  
Болезни  
Легких



**ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ,  
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ  
ПЕРЕСМОТР 2006 г.**

---

**ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ,  
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ  
ПЕРЕСМОТР 2006 г.**

**GLOBAL INITIATIVE FOR  
CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE**

**GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND  
PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2006)**



Глобальная инициатива  
по Хронической  
Обструктивной  
Болезни  
Легких



**ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ,  
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

Пересмотр 2006 г.

Перевод с английского

Москва  
**Издательский дом «АТМОСФЕРА»**  
2007

ББК 54.12  
Г52  
УДК 616.23+616.24

**Г52 Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких** / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007. — 96 с., ил.

Книга представляет собой Доклад рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) — пересмотр 2006 г. Рассмотрены определение хронической обструктивной болезни легких, ущерб, связанный с ней, факторы риска, механизмы развития хронической обструктивной болезни легких, диагностика и классификация, обучение медицинских работников и пациентов. Основное внимание уделено программе ведения больных хронической обструктивной болезнью легких: представлен всеобъемлющий план лечения хронической обструктивной болезни легких с целью снижения заболеваемости, болезненности и преждевременной смерти.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, руководителей органов здравоохранения.

© Перевод на русский язык, ООО «Издательский дом «Атмосфера», 2007

# Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (2006)

## Исполнительный комитет GOLD\*

A. Sonia Buist, MD, *Chair*  
Oregon Health  
& Science University  
*Portland, Oregon, USA*

Antonio Anzueto, MD  
(Representing the American  
Thoracic Society)  
University of Texas  
Health Science Center  
*San Antonio, Texas, USA*

Peter Calverley, MD  
University Hospital Aintree  
*Liverpool, UK*

Teresita S. deGuia, MD  
Philippine Heart Center  
*Quezon City, Philippines*

Yoshinosuke Fukuchi, MD  
(Representing the Asian Pacific  
Society for Respiriology)  
*Tokyo, Japan*

Christine Jenkins, MD  
Woolcock Institute  
of Medical Research  
*Sydney, NSW, Australia*

Nikolai Khaltaev, MD  
(Representing the World Health  
Organization)  
*Geneva, Switzerland*

James Kiley, PhD  
(Representing the National Heart,  
Lung, and Blood Institute,  
National Institutes of Health,  
Department of Health  
and Human Services)  
*Bethesda, Maryland, USA*

Ali Kocabas, MD  
Cukurova University  
School of Medicine  
*Balcali, Adana, Turkey*

Mará Victorina López, MD  
(Representing the Latin American  
Thoracic Society)  
*Montevideo, Uruguay*

Ewa Nizankowska-Mogilnicka,  
MD  
University School of Medicine  
*Krakow, Poland*

Klaus F. Rabe, MD, PhD  
Leiden University Medical Center  
*Leiden, The Netherlands*

Roberto Rodriguez Roisin, MD  
Hospital Clinic  
*Barcelona, Spain*

Thys van der Molen, MD  
University of Groningen  
*Groningen, The Netherlands*

Chris van Weel, MD  
(Representing the World  
Organization of Family Doctors  
(WONCA))  
University of Nijmegen  
*Nijmegen, The Netherlands*

## Научный комитет GOLD\*

Klaus F. Rabe, MD, PhD, *Chair*  
Leiden University Medical Center  
*Leiden, The Netherlands*

A. G. Agusti, MD (Effective  
June 2006)  
Hospital Universitari Son Dureta  
*Palma de Mallorca, Spain*

Antonio Anzueto, MD  
University of Texas Health  
Science Center  
*San Antonio, Texas, USA*

Peter J. Barnes, MD  
National Heart and Lung Institute  
*London, UK*

A. Sonia Buist, MD  
Oregon Health & Science  
University  
*Portland, Oregon, USA*

Peter Calverley, MD  
University Hospital Aintree  
*Liverpool, UK*

Marc Decramer, MD (Effective  
June 2006)  
University Hospital  
*Leuven, Belgium*

Yoshinosuke Fukuchi, MD  
President  
Asian Pacific Society  
for Respiriology  
*Tokyo, Japan*

Paul Jones, MD (Effective  
June 2006)  
St. George's Hospital  
Medical School  
*London, UK*

Roberto Rodriguez Roisin, MD  
Hospital Clinic  
*Barcelona, Spain*

Jorgen Vestbo, MD (Effective  
June 2006)  
Hvidovre University Hospital  
*Hvidovre, Denmark*

Jan Zielinski, MD  
Institute of TB and Lung Diseases  
*Warsaw, Poland*

## Участники работы над отдельными главами

Leonardo Fabbri, MD  
University of Modena  
& Reggio Emilia  
*Modena, Italy*

James C. Hogg, MD  
St. Paul's Hospital  
*Vancouver, British Columbia,  
Canada*

Christine Jenkins, MD  
Woolcock Institute  
of Medical Research  
*Sydney, NSW, Australia*

Ewa Nizankowska-Mogilnicka,  
MD  
University School of Medicine  
*Krakow, Poland*

Sean Sullivan, MD  
University of Washington  
*Seattle, Washington, USA*

Thys van der Molen, MD  
University of Groningen  
*Groningen, The Netherlands*

Chris van Weel, MD  
University of Nijmegen  
*Nijmegen, The Netherlands*

## Рецензенты

Bart Celli, MD  
Caritas St. Elizabeth's  
Medical Center  
*Brighton, Massachusetts, USA*

M.W. Elliott, MD  
St. James's University Hospital  
*West Yorkshire, UK*

H.A.M. Kerstjens, MD, PhD  
University Medical Center  
Groningen  
*Groningen, The Netherlands*

Peter Lange, MD  
Hvidovre Hospital  
*Hvidovre, Denmark*

Carlos M. Luna, MD  
President, ALAT  
*Buenos Aires, Argentina*  
Dennis Niewoehner, MD

University of Minnesota  
*Minneapolis, Minnesota, USA*

Jim Reid, MD  
Dunedin School of Medicine  
University of Otago  
*Dunedin, New Zealand*

Sanjay Sethi, MD  
VA Medical Research  
*Buffalo, New York, USA*

Peter Sterk, MD  
Leiden University Medical Center  
*Leiden, The Netherlands*

## Руководители Национальных программ GOLD, приславшие свои комментарии

Lorenzo Corbetta, MD  
Università di Firenze  
*Firenze, Italy*

Maia Gotua, MD, PhD  
Center of Allergy & Immunology  
*Tbilisi, Georgia*

Gérard Huchon, MD  
University of Paris  
*Paris, France*

Prof. E.M. Iruksen  
South Africa Thoracic Society  
University of Stellenbosch  
*Cape Town, South Africa*

Youssef Mohammad, MD  
Tishreen University School  
of Medicine  
*Lattakia, Syria*

Jaromir Musil, PhD  
Stanislav Kos, MD, PhD  
F. Salajka, PhD  
Vladimir Vondra, MD, PhD  
Czech Association Against COPD  
*Prague, Czech Republic*

Júlio Oliveira, MD  
Fernando Lundgren, MD  
José R. Jardim, MD  
*Brasil*

Vesna Petrovic, MD  
JUDAH Association for Asthma  
and COPD  
*Serbia*

\* Дополнительная информация о членах комитетов GOLD представлена на веб-сайте GOLD [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Предисловие к русскому переводу</b> .....	9	Социально-экономический статус .....	32
<b>Предисловие</b> .....	10	Питание .....	32
<b>Введение</b> .....	11	Бронхиальная астма .....	32
<b>Глава 1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ</b> .....	15	Список литературы .....	32
Ключевые положения .....	16	<b>Глава 4: ПАТОМОРФОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ</b>	
Определение .....	16	<b>И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ</b> .....	34
Ограничение скорости		Ключевые положения .....	35
воздушного потока при ХОБЛ .....	16	Введение .....	35
ХОБЛ и сопутствующие заболевания .....	17	Патоморфология .....	35
Течение заболевания .....	17	Патогенез .....	36
Спирометрическая классификация		Воспалительные клетки .....	36
тяжести заболевания .....	17	Воспалительные медиаторы .....	36
Стадии ХОБЛ .....	18	Окислительный стресс .....	36
Границы информации,		Дисбаланс в системе	
представленной в докладе .....	19	протеиназы–антипротеиназы .....	37
БА и ХОБЛ .....	19	Особенности воспаления	
Туберкулез легких и ХОБЛ .....	19	при ХОБЛ и БА .....	37
Список литературы .....	19	Патофизиология .....	38
<b>Глава 2: УЩЕРБ ОТ ХОБЛ</b> .....	21	Ограничение скорости воздушного	
Ключевые положения .....	22	потока и воздушные ловушки .....	38
Введение .....	22	Нарушения газообмена .....	38
Эпидемиология .....	22	Гиперсекреция слизи .....	38
Распространенность .....	22	Легочная гипертензия .....	38
Болезненность .....	24	Системные проявления .....	39
Смертность .....	24	Обострения .....	39
Экономический и социальный ущерб от ХОБЛ	25	Список литературы .....	39
Экономический ущерб .....	25	<b>Глава 5: ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ</b> .....	40
Социальный ущерб .....	26	Введение .....	41
Список литературы .....	26	<b>Компонент 1:</b>	
<b>Глава 3: ФАКТОРЫ РИСКА</b> .....	28	<b>ОЦЕНКА И МОНИТОРИРОВАНИЕ БОЛЕЗНИ</b> .....	42
Ключевые положения .....	29	Ключевые положения .....	42
Введение .....	29	Начальная диагностика .....	42
Факторы риска .....	29	Оценка симптомов .....	42
Гены .....	29	Одышка .....	43
Ингаляционные воздействия .....	30	Кашель .....	43
Курение табака .....	30	Продукция мокроты .....	43
Профессиональные пыли и химикаты .....	30	Свистящее дыхание	
Загрязнение воздуха		и стеснение в груди .....	43
внутри помещений .....	30	Дополнительные симптомы при тяжелом	
Загрязнение атмосферного воздуха .....	31	течении заболевания .....	44
Рост и развитие легких .....	31	История болезни .....	44
Окислительный стресс .....	31	Физикальное обследование .....	44
Пол .....	31	Осмотр .....	44
Инфекции .....	31	Пальпация и перкуссия .....	44
		Аускультация .....	45
		Измерение ограничения скорости	
		воздушного потока (спирометрия) .....	45

Оценка степени тяжести ХОБЛ .....	46
Дополнительные исследования .....	47
<i>Бронходилатационный тест</i>	
<i>на обратимость обструкции</i> .....	47
<i>Рентгенологическое исследование</i>	
<i>грудной клетки</i> .....	47
<i>Исследование газов</i>	
<i>артериальной крови</i> .....	47
<i>Определение дефицита</i>	
<i><math>\alpha_1</math>-антитрипсина</i> .....	47
Дифференциальная диагностика .....	47
Мониторирование и оценка	
течения заболевания .....	48
Мониторирование прогрессирования	
болезни и развития осложнений .....	48
<i>Функция легких</i> .....	49
<i>Исследование газов</i>	
<i>артериальной крови</i> .....	49
<i>Оценка легочной гемодинамики</i> .....	49
<i>Диагностика правожелудочковой</i>	
<i>недостаточности</i>	
<i>или легочного сердца</i> .....	49
<i>КТ и вентиляционно-перфузионное</i>	
<i>сканирование</i> .....	49
<i>Гематокрит</i> .....	49
<i>Функция респираторных мышц</i> .....	49
<i>Исследования сна</i> .....	49
<i>Тесты с физической нагрузкой</i> .....	49
Мониторирование фармакотерапии	
и другого лечения .....	49
Мониторирование обострений .....	50
Мониторирование	
сопутствующих заболеваний .....	50

## Компонент 2:

### УМЕНЬШЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

#### ФАКТОРОВ РИСКА .....

Ключевые положения .....	51
Введение .....	51
Табачный дым .....	51
Предупреждение курения .....	51
Отказ от курения .....	52
<i>Роль медицинских работников</i>	
<i>в отказе от курения</i> .....	52
<i>Консультация по поводу</i>	
<i>отказа от курения</i> .....	53
<i>Фармакотерапия</i> .....	54
Профессиональные воздействия .....	55
Загрязнение атмосферного воздуха	
и воздуха внутри помещений .....	55
Регулирование качества воздуха .....	55

План действий для медицинских	
работников и пациентов .....	55

## Компонент 3:

### ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ .....

Ключевые положения .....	57
Введение .....	57
Обучение .....	58
Цели обучения	
и его основные направления .....	58
Компоненты программ обучения .....	58
Экономическая эффективность	
программ обучения больных ХОБЛ ...	59
Фармакологическое лечение .....	59
Обзор средств для лечения ХОБЛ .....	59
Бронхолитики .....	60
<i><math>\beta_2</math>-агонисты</i> .....	61
<i>Антихолинергические препараты</i> .....	62
<i>Метилксантины</i> .....	62
<i>Комбинированная бронхолитическая</i>	
<i>терапия</i> .....	63
Глюкокортикостероиды .....	63
Короткий курс таблетированных ГКС ...	63
Длительное лечение	
<i>таблетированными ГКС</i> .....	63
<i>Ингаляционные ГКС</i> .....	63
Фармакологическое лечение	
в зависимости от степени тяжести ...	64
Другое фармакологическое лечение .....	64
<i>Вакцины</i> .....	64
<i><math>\alpha_1</math>-антитрипсинзамещающая терапия</i> .....	64
<i>Антибиотики</i> .....	64
<i>Муколитические (мукокинетические,</i>	
<i>мукорегуляторные) средства</i> .....	65
<i>Антиоксиданты</i> .....	65
<i>Иммунорегуляторы (иммуностимуляторы,</i>	
<i>иммуномодуляторы)</i> .....	65
<i>Противокашлевые препараты</i> .....	65
<i>Вазодилататоры</i> .....	65
<i>Наркотики (морфин)</i> .....	66
<i>Другие препараты</i> .....	66
Нефармакологическое лечение .....	66
Реабилитация .....	66
<i>Отбор пациентов и дизайн программы</i> .....	66
Компоненты программ легочной	
<i>реабилитации</i> .....	67
<i>Оценка и наблюдение</i> .....	68
<i>Стоимость реабилитационных</i>	
<i>программ</i> .....	68
Кислородотерапия .....	69
<i>Экономические аспекты</i> .....	70
<i>Использование кислорода</i>	
<i>в самолетах</i> .....	70
Вентиляционная поддержка .....	70



Хирургическое лечение .....	70	Лечение в стационарных условиях .....	76
<i>Буллэктомия</i> .....	70	Стационар .....	76
<i>Операция уменьшения</i>		<i>Контролируемая кислородотерапия</i> ....	76
<i>объема легкого</i> .....	71	<i>Бронхолитическая терапия</i> .....	77
<i>Трансплантация легких</i> .....	71	<i>Глюкокортикостероиды</i> .....	77
Особые обстоятельства .....	71	<i>Антибиотики</i> .....	77
<i>Хирургия при ХОБЛ</i> .....	71	<i>Дыхательные стимуляторы</i> .....	78
<b>Компонент 4:</b>		<i>Вентиляционное пособие</i> .....	78
<b>ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ</b> .....	73	<i>Другие мероприятия</i> .....	80
Ключевые положения .....	73	Выписка из стационара	
Введение .....	73	и дальнейшее наблюдение .....	80
Диагноз и оценка степени тяжести .....	74	Список литературы .....	80
Анамнез .....	74		
Оценка степени тяжести .....	74	<b>Глава 6: РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ</b>	
<i>Исследование функции легких</i> .....	74	<b>ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА</b> .....	92
<i>Пульсоксиметрия и анализ газов</i>		Ключевые положения .....	93
<i>артериальной крови</i> .....	74	Введение .....	93
<i>Рентгенография грудной клетки и ЭКГ</i>	74	Диагностика .....	93
<i>Другие лабораторные тесты</i> .....	74	Респираторные симптомы .....	93
Дифференциальная диагностика .....	75	Спирометрия .....	94
Лечение в домашних условиях .....	75	Сопутствующие заболевания .....	94
Бронхолитическая терапия .....	75	Уменьшение воздействия факторов риска .....	94
Глюкокортикостероиды .....	75	Внедрение рекомендаций GOLD .....	95
Антибиотики .....	76	Список литературы .....	95

# ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ПЕРЕВОДУ

Дорогие друзья!

Перед вами перевод на русский язык новой версии доклада рабочей группы международной программы GOLD – «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (пересмотр 2006 года). Этот доклад является важнейшим документом, определяющим дальнейшее направление работ в области диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ на основе достижений медицины, фармакологии и молекулярной биологии. С течением времени накапливается всё больше научных сведений о ХОБЛ, всё больше практического опыта накапливается как у специалистов по респираторной медицине, так и у врачей первичного звена. В последние годы в силу социальной значимости проблема ХОБЛ привлекает внимание не только специалистов, но и широких слоев общества.

Тем актуальнее дальнейшее развитие программы GOLD, продуктом которого является «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких». Этот документ вообрал в себя последние научные изыскания, результаты многочисленных клинических испытаний препаратов, новые приемы в ведении больных ХОБЛ. Как и прежде, «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» основана на уровнях доказательности, что позволяет оценивать то или иное мероприятие по его эффективности, изученной на достаточном количестве клинических случаев. Новая версия доклада рабочей группы международной программы GOLD не является догмой. В каждой

стране существуют свои особенности, обусловленные социально-экономической ситуацией. Поэтому книга – добротная основа, на которой базируются национальные рекомендации, как и было в случае клинических рекомендаций по ХОБЛ Российского респираторного общества.

«Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» пересмотра 2006 года отличается от предыдущих версий. Представлены новые сведения по научным основам ХОБЛ, тем или иным лекарственным препаратам, подходам к диагностике. Более подробно изложены вопросы, связанные с микробной контаминацией и антимикробной терапией, местом глюкокортикостероидов в лечении ХОБЛ. Широко освещена тема реабилитации, которой при этой патологии придается всё большее и большее значение. Важной частью рекомендаций является глава, предназначенная для врачей первичного звена. Это подчеркивает значимость этих специалистов в диагностике, лечении и профилактике ХОБЛ.

Полагаю, что «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» пересмотра 2006 года станет важным и полезным документом для врачей различных специальностей, работающих в различных медицинских учреждениях и обладающих различным уровнем подготовки.

Редактор перевода,  
председатель Российского респираторного общества,  
академик РАМН, профессор  
А.Г. Чучалин

# ПРЕДИСЛОВИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из важнейших проблем здравоохранения. Она стоит на четвертом месте по уровню болезненности и смертности в США, и предполагается, что она выйдет на пятое место в 2020 г. по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе, как вытекает из данных, опубликованных Всемирным банком и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Более того, хотя в последние годы ХОБЛ привлекает всё большее внимание со стороны медицинского сообщества, это заболевание остается относительно неизвестным или малозначимым для широких слоев населения, а также официальных представителей органов здравоохранения и правительственных структур.

Для того чтобы привлечь большее внимание к проблеме ХОБЛ, ее лечению и профилактике, в 1998 г. инициативная группа ученых убедила Национальный институт сердца, легких и крови (США) и ВОЗ сформировать «Глобальную инициативу по хронической обструктивной болезни легких» (GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Среди наиболее важных целей GOLD следует выделить повышение уровня знаний о ХОБЛ и помощь миллионам людей, которые страдают от этого заболевания и преждевременно умирают от ХОБЛ или от ее осложнений.

Первым шагом в программе GOLD была подготовка согласительного доклада рабочей группы «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ», опубликованного в 2001 г. Доклад был подготовлен группой экспертов под председательством профессора Romain Pauwels (Бельгия); в разработке участвовали признанные специалисты в областях респираторной медицины, эпидемиологии, социэкономике, здравоохранения и медицинского обучения. Группа экспертов проанализировала существующие руководства по лечению ХОБЛ и новую информацию о патогенетических механизмах развития ХОБЛ, отразив результаты этой работы в согласованном документе. Настоящий пересмотренный документ имеет такую же структуру, как и исходный согласительный доклад, однако он обновлен, чтобы от-

разить данные многих публикаций по проблеме ХОБЛ, появившихся с 2001 г.

После публикации первого совместного доклада 2001 г. сформировалась сеть международных экспертов (Национальных лидеров GOLD), задачей которых является внедрение рекомендаций доклада. Многие из этих экспертов организовали в своих странах исследования с целью выяснения причин ХОБЛ и ее распространенности, а также разработали новые подходы к распространению и внедрению рекомендаций по лечению ХОБЛ. Мы высоко оцениваем огромную работу Национальных лидеров GOLD, выполненную в интересах пациентов с ХОБЛ.

Несмотря на то что многое было достигнуто за пять лет со времени публикации первого доклада GOLD, нам предстоит еще много работы, чтобы справиться с такой важной проблемой здравоохранения, как ХОБЛ. Инициатива GOLD будет, как и прежде, стремиться привлечь внимание правительств, руководителей здравоохранения, медицинских работников и широких слоев населения к ХОБЛ, однако для этого потребуются общие усилия всех работников здравоохранения, имеющих отношение к этой проблеме.

Я бы хотела поблагодарить за работу членов Научного комитета GOLD, подготовивших данный обновленный доклад. Мы готовы продолжить наше сотрудничество с заинтересованными организациями и Национальными лидерами GOLD для достижения целей инициативы.

Мы выражаем особую признательность за неограниченные образовательные гранты, выделенные фирмами Альтана, АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Къези, ГлаксоСмитКляйн, Мицубиши Фарма, Никкен Кемикалс, Новартис и Пфайзер, которые сделали возможным разработку этого доклада.



A. Sonia Buist, MD  
Портленд, Орегон, США  
Председатель Исполнительного комитета GOLD

# ВВЕДЕНИЕ

---

## О ГЛОБАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ХОБЛ

---

ХОБЛ – одна из важнейших причин нарушения здоровья и смертности по всему миру. Годами многие люди болеют ХОБЛ, преждевременно умирая от нее или от ее осложнений. ХОБЛ является четвертой причиной смертности в мире [1], и, как предсказывается, в ближайшие десятилетия будет наблюдаться увеличение ее распространенности и смертности от нее [2].

Целями GOLD являются повышение уровня знаний о ХОБЛ и снижение уровня болезненности и смертности от нее. GOLD ставит перед собой цель улучшить профилактику и лечение ХОБЛ путем объединения усилий людей, работающих в различных областях здравоохранения и медицинской политики, а также повысить уровень и широту исследовательского интереса к этой весьма распространенной болезни. Нигилистическое отношение некоторых медицинских работников к ХОБЛ сохраняется из-за сравнительно небольшого успеха первичной и вторичной профилактики (т.е. исключения факторов, которые вызывают ХОБЛ или ее прогрессирование), преобладающего мнения, что в заболевании виноват сам больной, и разочарования в имеющихся методах лечения. Одной из важных целей инициативы GOLD является преодоление такого нигилистического подхода путем распространения информации о доступном лечении (как фармакологическом, так и нефармакологическом) и работа с сетью экспертов – Национальными лидерами GOLD – для внедрения эффективных программ лечения ХОБЛ, разработанных в соответствии с принятыми местными стандартами медицинской практики.

Курение табака остается основной причиной ХОБЛ, а равно и многих других заболеваний. Повсеместное снижение курения приведет к значительному улучшению здоровья и снижению распространенности ХОБЛ и других болезней, связанных с курением. Неотложной задачей является разработка более эффективных программ, направленных на снижение потребления табака. Однако курение табака не является единственной причиной ХОБЛ и, возможно, не самой главной в некоторых частях света. Более того, не все курильщики демонстрируют клинически значимую ХОБЛ, что предполагает наличие других факторов, имеющих отношение к индивидуальной чувствительности. Поэтому изучение факторов риска ХОБЛ и путей снижения их воздействия, молекулярных и клеточных механизмов патогенеза ХОБЛ остается важной областью научных исследований, направленных на разработку более эффективных

методов лечения, которые затормозят или остановят развитие болезни.

Одним из направлений, которое поможет достичь задач GOLD, является обеспечение медицинских работников, официальных лиц органов здравоохранения и общественности современной информацией о ХОБЛ и рекомендациями по основным направлениям лечения и профилактики. Доклад GOLD «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» основан на наиболее достоверных современных концепциях патогенеза ХОБЛ и имеющихся доказательствах, касающихся наиболее эффективных лечебных и профилактических мероприятий. Доклад был разработан специалистами с большим опытом научных исследований и лечения пациентов с ХОБЛ и получил рецензии многих других экспертов в данной области. Этот доклад содержит современную информацию о ХОБЛ для пульмонологов и других врачей, интересующихся этим заболеванием. На основе доклада GOLD подготавливаются различные документы, предназначенные для других аудиторий, в том числе Краткое руководство, Карманное руководство для медицинских работников и Руководство для пациентов [2].

Доклад GOLD не претендует на роль всеобъемлющего учебника по ХОБЛ, он, скорее, суммирует имеющиеся на сегодняшний день знания об этой болезни. Каждая глава начинается с *Ключевых положений*, которые являются кристаллизацией современных знаний. Главы «Ущерб от ХОБЛ» и «Факторы риска» показывают глобальную значимость ХОБЛ, а также важность различных причинных факторов, имеющих отношение к этой болезни. Глава «Патоморфология, патогенез и патофизиология» содержит современное понимание, а также оставшиеся неразрешенными вопросы о механизмах, которые приводят к ХОБЛ, а также о структурных и функциональных изменениях в легких при данной патологии.

Основная часть доклада рабочей группы GOLD посвящена лечению ХОБЛ и представляет собой план ведения, состоящий из 4 компонентов: 1) «Оценка и мониторинг болезни»; 2) «Уменьшение воздействия факторов риска»; 3) «Лечение ХОБЛ стабильного течения»; 4) «Лечение обострений». Рекомендации по ведению больных ХОБЛ основываются, главным образом, на наличии симптомов и представлены в соответствии со степенью тяжести заболевания на базе простой классификации по степеням тяжести, так, чтобы упростить практическое внедрение имеющихся лечебных подходов. Там, где это необходимо, включена информация об обучении пациентов. Новая глава в конце документа поможет читателю в *применении рекомендаций руководства на уровне первичного звена медицинской помощи*.

Значительная часть населения Земли живет в странах с неадекватным уровнем медицинской помощи и скудным финансированием, вследствие чего во многих странах использование неизменных международных рекомендаций и жестких научных протоколов может оказаться неэффективным. Поэтому рекомендации данного доклада должны быть адаптированы к местным условиям с учетом доступности медицинской помощи. По мере расширения деятельности участников программы GOLD необходимо предпринимать активные шаги по налаживанию контактов с пациентами и группами врачей в разных медицинских учреждениях на национальном, региональном и местном уровнях, а также в медицинских учреждениях различных типов с целью непрерывной оценки новых подходов, способных обеспечить больным ХОБЛ наилучший возможный уровень медицинской помощи, и проведения программ ранней диагностики и профилактики заболевания. Инициатива GOLD является партнером программы GARD (Всемирный альянс по борьбе с хроническими заболеваниями органов дыхания), которая была начата ВОЗ в марте 2006 г. Деятельность комитетов GOLD и сотрудничество с инициативами GARD должны обеспечить значительное улучшение качества медицинской помощи всем больным ХОБЛ в следующем десятилетии.

## МЕТОДЫ СОЗДАНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

**А. Подготовка ежегодных обновлений.** Сразу после выпуска первого доклада GOLD в 2001 г. Исполнительный комитет GOLD создал Научный комитет, задачей которого является обновление документов GOLD путем анализа публикаций, оценки влияния опубликованных научных данных на рекомендации GOLD, а также размещение ежегодных обновлений на веб-сайте GOLD. Первая обновленная версия доклада GOLD была размещена в июле 2003 г. и основывалась на публикациях, вышедших в период с января 2001 г. по декабрь 2002 г. Вторая обновленная версия появилась в июле 2004 г., третья – в июле 2005 г. В обновленные доклады включались данные публикаций, вышедших в период с января по декабрь предшествующего года.

Подготовка ежегодного обновления начиналась с поиска в базе данных PubMed (<http://www.nlm.nih.gov>) с использованием критериев поиска, заданных Научным комитетом: 1) *ХОБЛ ИЛИ хронический бронхит ИЛИ эмфизема, все поля, все взрослые, 19+ лет, только ссылки с наличием резюме, клиническое исследование, у человека, сортировка по авторам*; 2) *ХОБЛ ИЛИ хронический бронхит ИЛИ эмфизема И систематический, все поля, все взрослые, 19+ лет, только ссылки с наличием резюме, у человека, сортировка по авторам*. Кроме того, рецензируемые публикации, не вошедшие в PubMed, могли направляться отдельным членам Научного комитета при условии, что резюме и статья в целом были представлены на английском языке (или переведены на английский язык).

Все члены Комитета получали сводку цитирований и все резюме. Каждое резюме направлялось двум членам Комитета (которые не являлись авторами рецензируемой статьи), при этом каждый член Комитета имел возможность высказать свое мнение о любом резюме. Члены Комитета оценивали полученные резюме (или, если считали необходимым, статью целиком), письменно отвечая на специальные вопросы короткого вопросника и указывая, повлияют ли представленные научные данные на рекомендации доклада GOLD. При положительном ответе члена Комитета просили указать, какие именно изменения должны быть внесены в доклад. Встречи Научного комитета GOLD происходили регулярно. Во время этих встреч обсуждалась каждая отдельная публикация, если хотя бы один член Комитета указал, что она повлияет на рекомендации по лечению и профилактике ХОБЛ; достигалось согласие по вопросу необходимых изменений в докладе GOLD. В случае разногласий проводилось голосование.

Публикации, соответствующие критериям поиска для ежегодного обновления (100–200 статей в год), в первую очередь способствовали изменению главы 5, «Лечение ХОБЛ». Списки публикаций, ежегодно рассматриваемых Научным комитетом, а также ежегодные обновленные версии докладов размещены на веб-сайте GOLD ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).

**Б. Подготовка нового доклада за 2006 г.** В январе 2005 г. Научный комитет GOLD начал работу над полностью обновленной версией доклада. В течение двухдневной встречи Комитет установил, что структура доклада должна остаться такой же, как в документе 2001 г., однако каждая глава должна быть тщательно пересмотрена и изменена в соответствии с новыми опубликованными данными. В мае и сентябре 2005 г. члены Комитета встречались с целью оценки сделанного и согласования содержания каждой главы. На протяжении всей работы усилия членов Комитета были направлены на разработку документа, который должен предназначаться для медицинских работников во всем мире, основываться на современных научных данных и быть по возможности кратким, но в то же время сохранять одно из важнейших назначений доклада GOLD, а именно содержать всю основную информацию о лечении ХОБЛ и научные данные, на которых эти рекомендации по лечению основаны.

В январе 2006 г. произошла встреча Научного комитета и Исполнительного комитета. В течение 2 дней члены Комитетов проводили еще одну тщательную оценку каждой главы. Во время этой встречи произведен анализ публикаций за 2005 г. с использованием таких же критериев, которые были выбраны для процесса обновления. Список обсужденных публикаций за 2005 г. представлен на веб-сайте GOLD. Во время встречи в январе стало понятно, что объем оставшейся работы позволит завершить доклад летом 2006 г., поэтому Научный комитет предложил также оценить то влияние, которое могут оказать на рекомендации GOLD публикации, появившиеся в начале 2006 г. На следующей встрече в мае 2006 г.

были рассмотрены публикации, соответствующие критериям поиска, и эти данные были включены в главы доклада. Заключительная встреча Комитета произошла в сентябре 2006 г., на этой встрече оценивалось влияние на рекомендации доклада тех публикаций, которые вышли до 31 июля 2006 г.

На протяжении всего периода работы над докладом (в мае и сентябре 2005 г., мае и сентябре 2006 г.) происходили встречи представителей Научного комитета GOLD с Национальными лидерами GOLD для обсуждения лечения ХОБЛ и вопросов, относящихся к каждой конкретной главе. Национальные лидеры GOLD включают представителей более 50 стран, многие участвовали в обсуждении промежуточных результатов. Помимо этого Национальным лидерам GOLD было предложено присылать свои комментарии по предварительной версии доклада; эти комментарии учитывались членами Комитета. По завершении работы Комитета документ был отправлен на рецензию еще нескольким экспертам. Рецензенты и Национальные лидеры GOLD перечислены на первых страницах доклада.

## НОВОЕ В ДОКЛАДЕ

1. Во всех главах документа подчеркивается, что ХОБЛ характеризуется хроническим ограничением скорости воздушного потока, разнообразными патологическими изменениями в легких, существенными внелегочными проявлениями и серьезными сопутствующими заболеваниями, которые могут дополнительно отягощать течение ХОБЛ у отдельных пациентов.

2. В определении ХОБЛ включена фраза «заболевание, которое можно предотвратить и лечить», что соответствует рекомендации ATS/ERS, согласно которым необходимо подчеркивать позитивные перспективы для пациентов, тем самым поощряя работников здравоохранения более активно участвовать в разработке программ профилактики ХОБЛ и проводить эффективные программы лечения пациентов с ХОБЛ.

3. В настоящее время спирометрическая классификация степени тяжести ХОБЛ включает четыре стадии: *стадия I – легкая; стадия II – среднетяжелая; стадия III – тяжелая; стадия IV – крайне тяжелая*. Пятая категория – «стадия 0 – риск развития болезни», появившаяся в докладе в 2001 г., больше не рассматривается в качестве стадии ХОБЛ, так как имеется недостаточно доказательств того, что пациенты, соответствующие критериям определения «риск развития болезни» (хронический кашель, продукция мокроты, нормальные показатели спирометрии), обязательно перейдут в следующую группу – *I стадия (легкая ХОБЛ)*. Однако в докладе по-прежнему подчеркивается, что наличие хронического кашля и отделения мокроты не является нормальным.

4. В спирометрической классификации ХОБЛ по степени тяжести, как и раньше, рекомендовано использовать заданную величину постбронходилатационного отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$  в качестве критерия ограничения скорости воздушного потока. Использование за-

данного отношения ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ) особенно проблематично у пожилых больных с легким течением ХОБЛ, так как нормальный процесс старения оказывает влияние на легочные объемы. Для того чтобы избежать гипердиагностики в этой группе больных, настоятельно необходимо оценивать функцию легких на основе постбронходилатационных величин.

5. В главе 2 «Ущерб от ХОБЛ» приводятся данные опубликованных исследований, посвященных распространенности заболевания в различных странах. Использование стандартизованных методов оценки, включая спирометрию, позволило обнаружить, что примерно у четверти взрослых лиц в возрасте 40 лет и старше имеется ограничение скорости воздушного потока, соответствующее *стадии I (легкая ХОБЛ)* или выше. Также представлены данные о том, что ХОБЛ (*стадия I или выше*) значительно чаще встречается у курильщиков или куривших в прошлом пациентов по сравнению с некурящими, у лиц старше 40 лет по сравнению с лицами до 40 лет и чаще у мужчин, чем у женщин. В главе также приведены новые данные о болезненности и смертности от ХОБЛ.

6. Во всех главах документа подчеркивается, что сигаретный дым является самым распространенным из известных факторов риска ХОБЛ, и устранение этого фактора риска служит важным этапом профилактики и лечения ХОБЛ. (В тех случаях, когда в данном докладе, как и в предыдущих версиях, говорится о «сигаретном дыме» и «курении сигарет», следует понимать эти обороты речи шире, а именно как «табачный дым» и «курение табака»; о сигаретном дыме и курении сигарет в английском оригинале чаще говорится потому, что этой форме курения табака привержено подавляющее большинство курящих во всем мире. – *Прим. пер.*) Тем не менее следует по возможности учитывать и воздействие других факторов риска ХОБЛ. К ним относятся профессиональные вредности – пыль и химические вещества, загрязнение воздуха внутри помещений при использовании органического топлива для приготовления пищи и обогрева плохо вентилируемого помещения, причем последний фактор особенно влияет на здоровье женщин в развивающихся странах.

7. Глава 4 «Патоморфология, патогенез и патофизиология» продолжает тему о том, что вдыхание сигаретного дыма или иных вредных частиц вызывает воспаление в легочной ткани; такое воспаление является нормальным ответом, но у больных ХОБЛ этот ответ оказывается чрезмерным. Эта глава подверглась значительному пересмотру и обновлению.

8. Лечение ХОБЛ по-прежнему представлено четырьмя компонентами: 1) «Оценка и мониторинг болезни»; 2) «Уменьшение воздействия факторов риска»; 3) «Лечение ХОБЛ стабильного течения»; 4) «Лечение обострений». Все компоненты были пересмотрены в соответствии с данными последних публикаций. Во всех разделах доклада подчеркивается, что общий подход к лечению ХОБЛ стабильного течения следует конкретизи-

зировать с учетом индивидуальных особенностей пациентов для оптимального воздействия на симптомы и улучшения качества жизни.

9. В компоненте 4 («Лечение обострений») обострение ХОБЛ определяется следующим образом: «*Обострение – это эпизод в естественном течении заболевания, характеризующийся усилением одышки, кашля и/или отделения мокроты, которое выходит за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, имеет острое начало и может потребовать изменения схемы обычной терапии пациентов с ХОБЛ*».

10. Хорошо известно, что для точной диагностики ХОБЛ и эффективного лечения пациентов с ХОБЛ требуется широкий спектр различных медицинских учреждений. Формирование эффективно работающих команд по лечению ХОБЛ будет зависеть от особенностей местной системы здравоохранения, и определение оптимальной структуры таких команд пока остается нерешенной задачей. В доклад включена глава, посвященная внедрению программ лечения ХОБЛ в клиническую практику,

однако эта проблема по-прежнему требует пристального внимания.

### УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ

По возможности в главе 5 «Лечение ХОБЛ» для каждой рекомендации указывали уровень доказательности. Уровни доказательности приводили после соответствующего утверждения полужирным шрифтом в скобках, например (**уровень доказательности А**). Тщательно рассматривались методологические аспекты, касающиеся использования уровней доказательности по данным метаанализов [3]. Приведенная ниже **таблица** с описанием уровней доказательности аналогична таблице в предшествующих докладах GOLD, ее использовали на протяжении всего процесса подготовки документа. Научный комитет GOLD недавно получил информацию о новом подходе к определению уровней доказательности [4]; рассмотрение и внедрение нового подхода планируется в будущем, при подготовке новых версий доклада.

Описание уровней доказательности		
Категория доказательности	Источники	Определение
A	Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Большое количество данных.	Доказательность основана на результатах хорошо спланированных РКИ, которые предоставляют данные, соответствующие данным в популяции, для которой представлены рекомендации. Категория А требует проведения значительного количества исследований с участием большого количества пациентов.
B	Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Ограниченное количество данных.	Доказательность основана на результатах исследований, включающих вмешательства в ход заболевания (интервенционные исследования), которые включают ограниченное число участников; на post hoc анализе; анализе подгрупп РКИ или метаанализе РКИ. В целом к категории В относятся данные небольшого количества рандомизированных исследований, которые были небольшие по размеру, были проведены с участием популяции, отличающейся от популяции, для которой даются рекомендации, или если результаты указанных исследований в некоторой степени противоречивы.
C	Нерандомизированные исследования. Исследования-наблюдения.	Доказательность основана на исходах неконтролируемых или нерандомизированных исследований или исследованиях-наблюдениях.
D	Заключения экспертов	Данная категория применяется только в тех случаях, когда предлагаемые рекомендации представляются обоснованными, но клинической литературы по данному вопросу недостаточно для того, чтобы поместить утверждение в одну из вышеизложенных категорий. Заключение экспертов основано на клиническом опыте или знаниях, которые не соответствуют вышеперечисленным критериям.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *World Health Report*. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>; 2000.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27(2):397-412.
3. Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Sigouin C, Fuentes M, *et al*. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000;320(7234):537-40.
4. Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, Kunz R, Magrini N, Schunemann H. An emerging consensus on grading recommendations? *ACP J Club* 2006;144(1):A8-9. Available from URL: <http://www.evidence-basedmedicine.com>

**ГЛАВА**

**1**

***ОПРЕДЕЛЕНИЕ***



# Глава 1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся существенными внелегочными проявлениями, способными дополнительно отягощать течение болезни у отдельных пациентов. Ее легочная составляющая характеризуется ограничением скорости воздушного потока, которое обратно не полностью. Ограничение скорости воздушного потока обычно прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов.
- Хроническое ограничение скорости воздушного потока, характерное для ХОБЛ, вызывается как поражением мелких бронхов (обструктивный бронхолит), так и деструкцией паренхимы (эмфизема), причем степень преобладания того или другого различается у разных больных.
- ХОБЛ имеет различное течение заболевания, и у разных людей оно неодинаково. Однако общим является прогрессирование ХОБЛ, особенно если продолжается воздействие на пациента патогенных агентов.
- Воздействие ХОБЛ на каждого пациента зависит от степени тяжести симптомов (особенно одышки и снижения переносимости физической нагрузки), системных эффектов и наличия любых сопутствующих заболеваний, а не только от выраженности ограничения скорости воздушного потока.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется хроническим ограничением скорости воздушного потока и разнообразными патологическими изменениями в легких, существенными внелегочными проявлениями и серьезными сопутствующими заболеваниями, которые могут дополнительно отягощать течение ХОБЛ у отдельных пациентов. Таким образом, ХОБЛ следует считать заболеванием легких, но для более точного определения ее степени тяжести и правильного выбора терапии следует также учитывать указанные серьезные сопутствующие заболевания.

Основываясь на современных знаниях, рабочее определение ХОБЛ можно сформулировать следующим образом: *ХОБЛ – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся существенными внелегочными проявлениями, способными дополнительно отягощать течение болезни у отдельных пациен-*

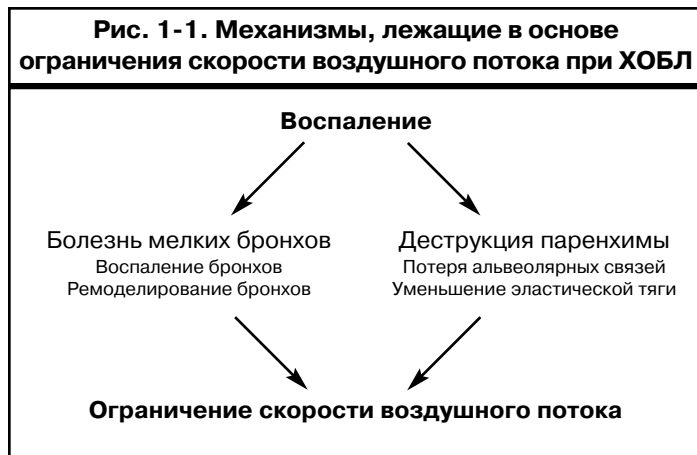
*тов. Ее легочная составляющая характеризуется ограничением скорости воздушного потока, которое обратно не полностью. Ограничение скорости воздушного потока обычно прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов.*

Во всем мире самым распространенным фактором риска ХОБЛ является курение сигарет, хотя во многих странах фактором риска ХОБЛ также является загрязнение воздуха при сжигании дерева и другого органического топлива.

## Ограничение скорости воздушного потока при ХОБЛ

Хроническое ограничение скорости воздушного потока, характерное для ХОБЛ, вызывается как поражением мелких бронхов (обструктивный бронхолит), так и деструкцией паренхимы (эмфизема), причем степень преобладания того или другого различается у разных больных (**рис. 1-1**). Хроническое воспаление приводит к структурным изменениям и сужению мелких бронхов. Деструкция легочной паренхимы, также являющаяся результатом воспаления, приводит к потере связей альвеол с мелкими бронхами и уменьшению эластической тяги легких; в свою очередь, эти изменения уменьшают способность дыхательных путей оставаться раскрытыми во время выдоха. Ограничение скорости воздушного потока лучше всего измеряется с помощью спирометрии, поскольку это наиболее распространенный и воспроизводимый метод исследования функции легких.

Многие предыдущие определения придавали особое значение терминам «эмфизема» и «хронический бронхит», которые не включены в определение ХОБЛ, используемое в этом и предыдущих докладах GOLD. Эмфизема, или деструкция газообменной поверхности легких (альвеол), – патоморфологический термин, кото-



рый часто (однако некорректно) используется в клинике и описывает только одно из многих структурных изменений, присутствующих при ХОБЛ. Хронический бронхит, т.е. присутствие кашля и продукции мокроты на протяжении не менее 3 мес в течение каждого из двух последовательных лет, остается термином, который применяется как для клинических, так и для эпидемиологических целей. Однако он не отражает важнейшее влияние ограничения скорости воздушного потока на расстройство здоровья и смертность больных ХОБЛ. Важно также понимать, что кашель и продукция мокроты могут предшествовать развитию ограничения скорости воздушного потока; с другой стороны, у некоторых пациентов значимые симптомы ограничения скорости воздушного потока развиваются без кашля и продукции мокроты.

### ХОБЛ и сопутствующие заболевания

Поскольку ХОБЛ обычно развивается у длительно курящих лиц в среднем возрасте, такие пациенты часто страдают различными другими заболеваниями, связанными или с курением, или с возрастом [1]. Кроме того, ХОБЛ сама по себе обладает выраженными внелегочными (системными) эффектами, приводящими к сопутствующим болезненным состояниям [2]. Данные, полученные в Нидерландах, показали, что до 25% лиц в возрасте 65 лет и старше страдают двумя сопутствующими заболеваниями, а до 17% – тремя [3]. Хорошо известны такие внелегочные проявления ХОБЛ, как снижение веса, нарушение питания и нарушение функции скелетных мышц; также пациенты имеют повышенный риск развития инфаркта миокарда, стенокардии, остеопороза, инфекций дыхательных путей, переломов костей, депрессии, сахарного диабета, нарушений сна, анемии и глаукомы [4]. Наличие ХОБЛ может фактически повышать риск и других заболеваний; это особенно ярко видно для сочетания ХОБЛ и рака легких [5–8]. Пока не установлено, обусловлена ли эта взаимосвязь общими факторами риска (например, курением), участием генов, определяющих склонность к заболеваниям, или нарушением выведения канцерогенов.

Таким образом, при лечении ХОБЛ следует также уделять большое внимание сопутствующим заболеваниям и их влиянию на качество жизни пациента. У каждого пациента с хроническим ограничением скорости воздушного потока необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику и точную оценку степени тяжести сопутствующих заболеваний.

### ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ХОБЛ имеет различное течение заболевания, и у разных людей оно неодинаково. Однако общим является прогрессирование ХОБЛ, особенно если продолжается воздействие на пациента патогенных агентов. Прекращение влияния этих агентов, даже если имеется значитель-

ное ограничение скорости воздушного потока, может привести к некоторому улучшению функции легких и, безусловно, замедлит или даже остановит прогрессирование болезни. Однако развившуюся ХОБЛ и связанные с ней сопутствующие заболевания нельзя полностью устранить, и, следовательно, они требуют постоянной терапии. Лечение ХОБЛ может уменьшить выраженность симптомов, улучшить качество жизни, уменьшить частоту обострений и, возможно, снизить смертность.

### Спирометрическая классификация тяжести заболевания

Для лучшего понимания процесса рекомендуется простая спирометрическая классификация тяжести ХОБЛ, выделяющая четыре стадии заболевания (табл. 1-1). Спирометрия необходима для установления диагноза и обеспечивает документирование тяжести патологических изменений при ХОБЛ. Для упрощения диагностики используются особые спирометрические пороговые критерии (например, постбронходилатационное отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$  или  $ОФВ_1 < 80, < 50$  или  $< 30\%$  от должных значений); строгое клиническое обоснование выбора именно этих численных значений отсутствует. Исследование в случайно отобранной популяции показало, что постбронходилатационное отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  превышало 0,70 во всех возрастных группах, что подтверждает возможность использования данного фиксированного отношения для диагностики [9].

Однако поскольку процесс старения влияет на легочные объемы, использование указанного фиксированного отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  может привести к гипердиагностике ХОБЛ у пожилых, прежде всего к гипердиагностике легкой стадии заболевания. Одним из способов сведения к минимуму риска неправильной диагностики служит использование нижней границы нормальных значений (НГН) отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , которая определяется по нормальному статистическому распределению

**Таблица 1-1. Спирометрическая классификация тяжести ХОБЛ, основанная на постбронходилатационном  $ОФВ_1$**

I – легкая	$ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ ; $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должного;
II – среднетяжелая	$ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ ; $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должных значений;
III – тяжелая	$ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ ; $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ от должных значений;
IV – крайне тяжелая	$ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ ; $ОФВ_1 < 30\%$ от должного или $ОФВ_1 < 50\%$ от должного в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью

Обозначения:  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; дыхательная недостаточность – парциальное давление кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) меньше 8 кПа (60 мм рт. ст.) при дыхании воздухом на уровне моря с повышением парциального давления  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) более 6,7 кПа (50 мм рт. ст.) или без него.

**Таблица 1-2. «Риск развития ХОБЛ»**

Главной целью GOLD является повышение уровня знаний среди медицинских работников и населения о значении симптомов ХОБЛ. В настоящее время классификация степени тяжести ХОБЛ включает четыре стадии, классифицируемые спирометрически: *стадия I – легкая; стадия II – среднетяжелая; стадия III – тяжелая; стадия IV – крайне тяжелая*. Пятая категория – «*стадия 0 – риск развития болезни*», появившаяся в докладе в 2001 г., больше не рассматривается в качестве стадии ХОБЛ, так как имеется недостаточно доказательств того, что пациенты, соответствующие критериям определения «риск развития болезни» (хронический кашель, продукция мокроты, нормальные показатели спирометрии), обязательно перейдут в следующую группу – *I стадия (легкая ХОБЛ)*. Тем не менее остается непреходящей важность «послания» системе здравоохранения о том, что хронический кашель и отделение мокроты не являются нормой, и наличие этих симптомов должно стимулировать поиск вызвавших их причин.

значений в здоровой популяции, а именно, те 5% обследованных, у которых выявлены самые низкие значения отношения, классифицируются как лица со сниженным отношением  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . В принципе, все программируемые спирометры могли бы производить такой расчет при наличии эталонных формул для НГН отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . Однако в настоящее время существует острая потребность в эталонных формулах, использующих постбронходилатационные значения  $ОФВ_1$ , и в проведении продольных исследований для валидизации использования НГН.

Спирометрию следует проводить после применения адекватной дозы ингаляционного бронхолитика (например, 400 мкг сальбутамола) [10] с целью минимизации вариабельности показателей. В исследовании, проведенном в случайно отобранной популяции с целью определения должных значений спирометрических показателей, постбронходилатационные показатели существенно отличались от пребронходилатационных [9]. Кроме того, показано, что постбронходилатационное исследование функции легких в амбулаторных условиях служит эффективным методом выявления лиц с ХОБЛ [11].

В то время как постбронходилатационные показатели  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  и  $ОФВ_1$  рекомендуются для диагностики и оценки степени тяжести ХОБЛ, степень обратимости ограничения скорости воздушного потока (например,  $\Delta ОФВ_1$  после бронхолитика или применения глюкокортикостероидов (ГКС)) больше не рекомендуется для диагностики ХОБЛ, дифференциальной диагностики с бронхиальной астмой (БА) или прогнозирования ответа на длительную терапию бронхолитиками или ГКС.

### Стадии ХОБЛ

Влияние ХОБЛ на конкретного пациента зависит не просто от степени ограничения скорости воздушного потока, но также от выраженности симптомов (особенно одышки и сниженных физических возможностей). Взаимосвязь между степенью ограничения скорости воздушного потока и наличием симптомов является лишь приблизительной. Таким образом, спирометрическое разделение на стадии является прагматическим подходом,

направленным на применение в практике, и должно рассматриваться только как инструмент обучения, несущий общую информацию о начальном подходе к лечению.

Характерными симптомами ХОБЛ являются хроническая и прогрессирующая одышка, кашель и продукция мокроты. Хронический кашель и выделение мокроты могут предшествовать развитию ограничения скорости воздушного потока в течение многих лет, хотя не у всех, у кого имеется продуктивный кашель, развивается ХОБЛ. С помощью этих симптомов имеется отличная возможность идентифицировать курильщиков и иных лиц, у которых имеется риск развития ХОБЛ (табл. 1-2), и вмешаться в течение заболевания до того, как оно станет главной проблемой.

Наоборот, выраженное ограничение скорости воздушного потока может не сопровождаться хроническим кашлем и продукцией мокроты. Хотя ХОБЛ определяется на основе оценки ограничения скорости воздушного потока, на практике решение обратиться за медицинской помощью (что, таким образом, позволяет установить диагноз) обычно принимается на основании влияния конкретных симптомов на образ жизни пациента. Таким образом, ХОБЛ можно диагностировать на любой стадии болезни.

*Стадия I – легкая ХОБЛ* – характеризуется легким ограничением скорости воздушного потока ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ ;  $ОФВ_1 \geq 80\%$  от должного). Симптомы хронического кашля и продукция мокроты могут присутствовать, но не всегда. На этой стадии человек обычно неосведомлен, что функция его легких нарушена.

*Стадия II – среднетяжелая ХОБЛ* – характеризуется ухудшением ограничения скорости воздушного потока ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ ;  $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$  от должных значений) с одышкой, которая, как правило, развивается во время физической нагрузки, а также кашлем и продукцией мокроты. На этой стадии пациенты обычно обращаются за медицинской помощью из-за хронических респираторных симптомов или обострения болезни.

*Стадия III – тяжелая ХОБЛ* – характеризуется дальнейшим усугублением ограничения скорости воздушного потока ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ ;  $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$  от должных значений), усилением одышки, снижением способности к физическим нагрузкам, утомляемостью и повторяющимися обострениями, которые почти всегда влияют на качество жизни пациента.

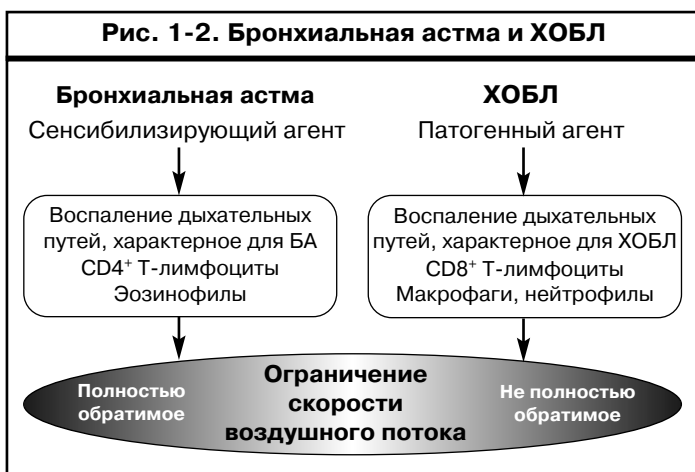
*Стадия IV – крайне тяжелая ХОБЛ* – характеризуется тяжелыми ограничениями скорости воздушного потока ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ ;  $ОФВ_1 < 30\%$  от должного или  $ОФВ_1 < 50\%$  от должного плюс наличие хронической дыхательной недостаточности). Дыхательная недостаточность определяется как снижение парциального давления кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) ниже 8 кПа (60 мм рт. ст.) с повышением или без повышения парциального давления углекислого газа ( $PaCO_2$ ) более 6,7 кПа (50 мм рт. ст.) при дыхании атмосферным воздухом на высоте, соответствующей уровню моря. Дыхательная недостаточность также может приводить к раз-

личным изменениям в сердце, например к легочному сердцу (правожелудочковая недостаточность). Клиническими признаками легочного сердца являются подъем югулярного венозного давления и небольшие отеки на голеностопных суставах. У больного может быть диагностирована *крайне тяжелая ХОБЛ (стадия IV)*, даже если  $ОФВ_1 > 30\%$  от должного, однако присутствуют перечисленные осложнения. На этой стадии качество жизни серьезно нарушено, а обострения могут угрожать жизни.

Распространенное мнение, что только 15–20% курильщиков имеют клинически значимую ХОБЛ, является ошибочным [12]. Нарушение функции легких на определенном этапе происходит у гораздо большей части курильщиков, если они не отказываются от курения [13]. Не у всех страдающих ХОБЛ можно проследить типичное линейное течение заболевания, как изображено на диаграмме Флетчера и Пето, которая на самом деле является усреднением многих индивидуальных особенностей течения ХОБЛ [14]. Главными причинами смерти больных ХОБЛ являются сердечно-сосудистые заболевания, рак легких и, при наличии далеко зашедшей ХОБЛ, дыхательная недостаточность [15].

## ГРАНИЦЫ ИНФОРМАЦИИ, ПРЕДСТАВЛЕННОЙ В ДОКЛАДЕ

В область проблем, рассматриваемых в данном докладе, не входит всестороннее обсуждение течения заболеваний, сопутствующих ХОБЛ; доклад фокусируется, в первую очередь, на хроническом ограничении скорости воздушного потока, вызванном воздействием ингалируемых частиц или газов, наиболее частым примером которых повсеместно является сигаретный дым. Однако хроническое ограничение скорости воздушного потока может также развиться у некурящих, проявляться сходными с ХОБЛ симптомами и может быть связано с другими заболеваниями, например БА, застойной сердечной недостаточностью, раком легких, бронхоэктазией, туберкулезом легких, облитерирующим бронхоолитом и интерстициальными болезнями легких. Плохо обратимое ограничение скорости воздушного потока,



связанное с перечисленными состояниями, не рассматривается в докладе, за исключением ситуаций, когда эти состояния перекрываются с ХОБЛ.

## БА и ХОБЛ

ХОБЛ может сосуществовать с БА – другой важной болезнью, которая вызывается воспалением дыхательных путей и сопровождается обструкцией бронхиального дерева. Лежащее в основе этих двух заболеваний хроническое воспаление дыхательных путей имеет очень выраженные различия (**рис. 1-2**). Однако у больных БА, подвергающихся воздействию патогенных агентов, особенно сигаретного дыма [16], может также развиться постоянное ограничение скорости воздушного потока и смесь астмаподобного воспаления и ХОБЛ-подобного воспаления. Более того, имеются эпидемиологические доказательства того, что сама по себе БА при длительном течении может приводить к постоянному ограничению скорости воздушного потока [17]. С другой стороны, у пациентов с ХОБЛ могут отмечаться характерные особенности БА, например смешанный тип воспаления с увеличением количества эозинофилов [18]. Таким образом, хотя обычно БА можно отличить от ХОБЛ, у некоторых пациентов с хроническими респираторными симптомами и постоянным ограничением скорости воздушного потока дифференциальная диагностика этих двух заболеваний представляется затруднительной. Популяционные исследования [19, 20] зафиксировали, что хроническое ограничение скорости воздушного потока можно выявить у значительной части (до 10%) людей в возрасте 40 лет и старше, никогда в жизни не куривших; причины ограничения скорости воздушного потока у некурящих лиц требуют дальнейшего изучения.

## Туберкулез легких и ХОБЛ

Во многих развивающихся странах распространены как туберкулез легких, так и ХОБЛ [21]. В странах, где распространенность туберкулеза очень велика, возможно, что любые респираторные нарушения слишком охотно приписываются именно этой болезни [22]. С другой стороны, там, где случаи туберкулеза редки, возможный диагноз этой болезни иногда не принимается в расчет.

Таким образом, у всех больных с симптомами ХОБЛ должен быть исключен диагноз туберкулеза, особенно если это происходит в районах с его высоким распространением [23].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128(4):2099-107.
2. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(4):367-70.
3. van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur J Gen Pract* 1996;2:17-21.

4. van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet* 2006;367(9510):550-1.
5. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, Bjornholt JV, Erikssen G, Thaulow E, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J* 2005;25(4):618-25.
6. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105(4):503-7.
7. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106(4):512-8.
8. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(3):613-7.
9. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(12):1316-25.
10. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
11. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005;60(10):842-7.
12. Rennard S, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006;367:1216-9.
13. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 years follow-up study of the general population. *Thorax* 2006;61:935-9.
14. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1(6077):1645-8.
15. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006;100(1):115-22.
16. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822-33.
17. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339(17):1194-200.
18. Chanez P, Vignola AM, O'Shaugnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1529-34.
19. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366(9500):1875-81.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries. *MMWR* 2002;51(No. SS-6).
21. Fairall LR, Zwarenstein M, Bateman ED, Bachmann M, Lombard C, Majara BP, et al. Effect of educational outreach to nurses on tuberculosis case detection and primary care of respiratory illness: pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331(7519):750-4.
22. de Valliere S, Barker RD. Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(6):767-71.
23. Bateman ED, Feldman C, O'Brien J, Plit M, Joubert JR. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 2004 revision. *S Afr Med J* 2004;94(7 Pt 2):559-75.

**ГЛАВА**

**2**

***УЩЕРБ ОТ ХОБЛ***

# Глава 2: УЩЕРБ ОТ ХОБЛ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- ХОБЛ – одна из важнейших причин болезненности и смертности по всему миру, приводящая к экономическому и социальному ущербу, который весьма существен, причем уровень его возрастает.
- Распространенность, болезненность и смертность от ХОБЛ различаются от страны к стране, а также между различными группами внутри страны, но в целом эти характеристики прямо зависят от распространенности курения табака; однако во многих странах значимым фактором риска ХОБЛ также является загрязнение воздуха, обусловленное сжиганием древесины и других видов биоорганического топлива.
- По прогнозам, распространенность ХОБЛ и ущерб от нее в ближайшие десятилетия будут увеличиваться, что обусловлено продолжающимся воздействием факторов риска ХОБЛ и изменениями возрастной структуры населения мира.
- ХОБЛ связана с высокими затратами – как прямыми (стоимость ресурсов здравоохранения, необходимых для диагностики и лечения ХОБЛ), так и косвенными (выраженные в денежном эквиваленте последствия инвалидизации, пропусков работы, преждевременной смертности, а также связанные с заболеванием затраты семей или лиц, ухаживающих за больным).

## ВВЕДЕНИЕ

ХОБЛ – одна из важнейших причин болезненности и смертности по всему миру, приводящая к экономическому и социальному ущербу, который весьма существен, причем уровень его возрастает. Распространенность, болезненность и смертность от ХОБЛ различаются от страны к стране, а также между различными группами внутри страны, но в целом эти характеристики прямо зависят от распространенности курения табака; однако во многих странах значимым фактором риска ХОБЛ также является загрязнение воздуха, обусловленное сжиганием древесины и других видов биоорганического топлива. По прогнозам, распространенность ХОБЛ и ущерб от нее в ближайшие десятилетия будут увеличиваться, что обусловлено продолжающимся воздействием факторов риска ХОБЛ и изменениями возрастной структуры населения мира (увеличение средней продолжительности жизни позволяет всё большему числу людей достичь возраста, при котором обычно развивается ХОБЛ).

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Использовавшиеся ранее неточные и переменные определения ХОБЛ затрудняли количественное определение распространенности ХОБЛ, болезненности и смертности от этого заболевания. Кроме того, недопонимание и гиподиагностика ХОБЛ приводят к значительному занижению числа сообщений о ХОБЛ. Степень такого занижения различна в разных странах и зависит от уровня информированности и понимания проблемы ХОБЛ среди медицинских работников, организации медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями и доступности лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ [1].

Для получения информации об ущербе от ХОБЛ могут использоваться следующие источники: публикации, например «Легкие 2003. Европейская Белая книга» (2003 European Lung White Book) [2], международные веб-сайты, например веб-сайт ВОЗ (<http://www.who.int>), где размещено «Исследование Всемирного банка/ВОЗ глобального ущерба от заболеваний» (World Bank/WHO Global Burden of Disease Study) ([http://www.who.int/topics/global\\_burden\\_of\\_disease](http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease)), и локальные веб-сайты разных стран, в частности веб-сайт Центров США по контролю и профилактике заболеваний (US Centers for Disease Control and Prevention – <http://www.cdc.gov>) и британский веб-сайт Исследования здоровья в Англии (UK Health Survey for England – <http://www.doh.gov.uk>).

## Распространенность

Существующие сведения о распространенности ХОБЛ демонстрируют значительные расхождения, что обусловлено различиями в методах исследования, диагностических критериях и подходах к анализу данных [3, 4]. Могут использоваться следующие методы исследования:

- самостоятельное сообщение пациентом о наличии у него установленного врачом диагноза ХОБЛ или эквивалентного состояния;
- спирометрия с бронхолитиком или без него;
- вопросники для выявления респираторных симптомов.

*Самые низкие* оценки распространенности обычно бывают получены из опросов пациентов о наличии у них установленного врачом диагноза ХОБЛ или эквивалентного состояния. Так, в большинстве стран показано, что менее 6% населения слышали от врача, что страдают ХОБЛ [3]. Это, вероятно, обусловлено повсеместным недопониманием и гиподиагностикой ХОБЛ [5], а также тем, что пациенты со стадией I (легкая ХОБЛ) могут вообще не иметь симптомов или иметь такие симптомы (например, хронический кашель и отделение мокроты), которые не расцениваются пациентами или их врачами

как отклонения от нормы, возможно указывающие на раннюю стадию ХОБЛ [5]. Однако рассматриваемые оценки могут иметь определенное значение, поскольку они могут наиболее точно отражать ущерб от *клинически выраженного заболевания*, тяжесть которого заставляет обращаться за медицинской помощью и, следовательно, весьма вероятно вызовет существенные прямые и непрямые затраты.

Напротив, по данным эпидемиологических исследований, проведенных во многих странах с использованием стандартизированных методов, в том числе спирометрии, до четверти лиц в возрасте 40 лет и старше могут иметь ограничение скорости воздушного потока, классифицируемое как *стадия I (легкая ХОБЛ)* или более тяжелой стадия ХОБЛ [6–9].

Вследствие большого разрыва между величиной распространенности ХОБЛ, определенной по наличию ограничения скорости воздушного потока, и величиной распространенности, определенной по клинически значимым проявлениям заболевания, продолжаются споры о том, какой из этих двух способов лучше использовать для оценки ущерба от ХОБЛ. Ранняя диагностика и вмешательство могут помочь выявить множество пациентов, которые эволюционируют к клинически выраженной стадии заболевания, однако в настоящее время имеется недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать проведение амбулаторного спирометрического скрининга для диагностики ХОБЛ [10].

Использование разных диагностических критериев также дает весьма различающиеся оценки распространенности, и в настоящее время нет единого мнения о том, какие критерии лучше всего соответствуют разным условиям (например, для эпидемиологических исследований или клинической диагностики), и о достоинствах или недостатках разных критериев. Известно, что определение необратимого ограничения скорости воздушного потока по величине постбронходилатационного отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , меньшей чем 0,70, сопряжено со значительным риском ошибки, а именно гиподиагностики (т.е. ложноотрицательных результатов) у молодых взрослых и гипердиагностики (т.е. ложноположительных результатов) у лиц в возрасте старше 50 лет [11–13]. Это привело к появлению рекомендации о предпочтительности использования для выявления необратимого ограничения скорости воздушного потока нижней границы нормы (НГН) постбронходилатационного отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , а не фиксированного значения отношения [14, 15]. Однако для оценки надежности такого критерия необходимо проведение дополнительных продольных популяционных исследований.

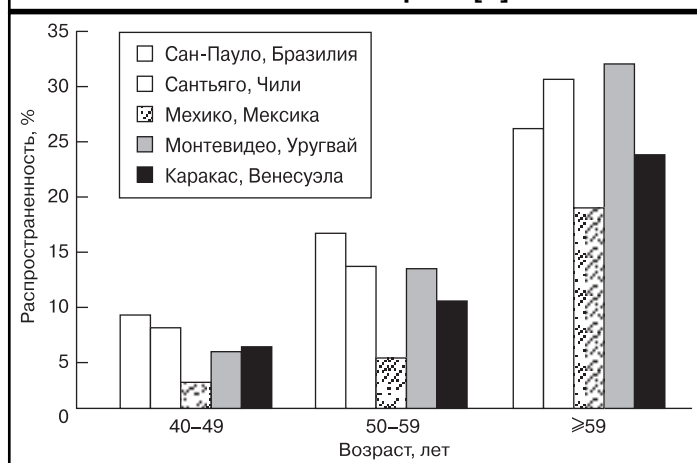
На вариабельность показателей распространенности ХОБЛ также могут повлиять многие другие факторы, в том числе методы отбора пациентов, частота получения ответов, контроль качества спирометрии, а также то, проводилась ли спирометрия до или после ингаляции бронхолитика. Не являющиеся популяционными выборки и низкая частота ответов на вопросники могут приве-

сти к систематической ошибке при оценке распространенности, при этом трудно определить, приводит ли ошибка к завышению или занижению показателя. Неадекватное опорожнение легких при спирометрическом маневре весьма распространено и приводит к завышению величины отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  и, следовательно, к недооценке распространенности ХОБЛ. Использование пребронходилатационных, а не постбронходилатационных показателей обуславливает гипердиагностику необратимого ограничения скорости воздушного потока. В будущих эпидемиологических исследованиях для подтверждения диагноза ХОБЛ следует использовать *постбронходилатационную спирометрию* [16].

Несмотря на перечисленные проблемы, появляющиеся данные позволяют сделать некоторые выводы о распространенности ХОБЛ. Систематический анализ и метаанализ исследований, проведенных в 28 странах с 1990 по 2004 г. [3], и данные дополнительного исследования в Японии [17] показали, что распространенность ХОБЛ (*стадия I (легкая ХОБЛ)* и выше) у курильщиков и бывших курильщиков значительно больше, чем у некурящих, у лиц старше 40 лет значительно больше, чем у лиц младше 40 лет, у мужчин значительно больше, чем у женщин.

В Латиноамериканском проекте по изучению обструктивной болезни легких (Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease, PLATINO) оценивали распространенность постбронходилатационного ограничения скорости воздушного потока (*стадия I (легкая ХОБЛ)* и выше) у лиц в возрасте старше 40 лет в пяти крупных городах разных стран Латинской Америки – Бразилии, Чили, Мексики, Уругвая и Венесуэлы. В каждой стране распространенность ХОБЛ (*стадия I (легкая ХОБЛ)* и выше) быстро увеличивалась с возрастом (рис. 2-1) и достигала максимума у лиц в возрасте старше 60 лет. Частота ХОБЛ колебалась от низкой (18,4% в Мехико (Мексика)) до высокой (32,1% в Монте-

**Рис. 2-1. Распространенность ХОБЛ у лиц разного возраста в пяти крупных городах Латинской Америки [6]**



Распространенность оценивали по критерию: постбронходилатационное  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$  – стадия I (легкая ХОБЛ) и более тяжелые стадии.



видео (Уругвай)). Во всех городах/странах распространенность ХОБЛ была значительно выше среди мужчин, чем среди женщин. Причины различной распространенности ХОБЛ в пяти крупных городах Латинской Америки пока не выяснены [6].

Исследование, проведенное в 12 странах Азиатско-Тихоокеанского региона и основывавшееся на модели оценки распространенности ХОБЛ, показало, что средняя по региону распространенность среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ у лиц в возрасте 30 лет и старше составляет 6,3%. Выявлены существенные (до 2 раз) различия в распространенности ХОБЛ в 12 странах; минимальная распространенность ХОБЛ (3,5%) отмечена в Гонконге и Сингапуре, максимальная (6,7%) – во Вьетнаме [18].

## Болезненность

При оценке болезненности традиционно учитывают такие показатели, как визиты к врачу, обращения за неотложной помощью и госпитализации. Несмотря на то что базы данных ХОБЛ об этих клинических исходах менее доступны и обычно менее надежны, чем базы данных о смертности, ограниченное количество доступных данных указывает на то, что связанная с ХОБЛ болезненность увеличивается с возрастом и у мужчин выше, чем у женщин [19–21]. Однако эти базы данных, как правило, не включают сведения о ранних стадиях ХОБЛ (*стадия I – легкая ХОБЛ* и *стадия II – среднетяжелая ХОБЛ*), так как на этих стадиях заболевание обычно не ощущается пациентами, не диагностируется и не лечится, а следовательно, может не регистрироваться в историях болезни.

На показатели болезненности от ХОБЛ могут влиять сопутствующие хронические заболевания [22] (например, болезни опорно-двигательного аппарата, сахарный диабет), которые не имеют непосредственной связи с ХОБЛ, но тем не менее ухудшают качество жизни пациента или могут затруднять лечение ХОБЛ. У пациентов с далеко зашедшими стадиями заболевания (*стадия III – тяжелая ХОБЛ* и *стадия IV – крайне тяжелая ХОБЛ*) болезненность, связанную с ХОБЛ, могут ошибочно относить на счет других заболеваний.

Данные о болезненности во многом зависят от доступности медицинских ресурсов (например, частота госпитализаций четко связана с доступностью больничных коек) и поэтому должны оцениваться с осторожностью и с четким пониманием возможности систематических ошибок, присущих рассматриваемому набору данных. Несмотря на ограничения, присутствие данным по ХОБЛ, в «Европейской Белой книге» представлена достаточно полная информация о среднем количестве консультаций по поводу наиболее распространенных респираторных заболеваний в 19 странах Европейского экономического сообщества [2]. В большинстве стран число консультаций по поводу ХОБЛ намного превосходит число консультаций по поводу бронхиальной астмы, пневмонии, рака легких и трахеи, а также туберкулеза. В 2000 г. в США ХОБЛ обусловила 8 млн. визитов во врачебные

офисы/амбулаторные отделения клиник, 1,5 млн. обращений за неотложной помощью и 673 000 госпитализаций [23].

Еще одним способом оценки ущерба, связанного с болезненностью, является расчет количества лет жизни с инвалидностью (ГЖИ). По данным «Исследования глобального ущерба от заболеваний», ХОБЛ обусловила 1,68 ГЖИ на 1000 населения, что составило 1,8% от всех ГЖИ, при этом ущерб среди мужчин был выше, чем среди женщин (1,93 и 1,42% соответственно) [8, 24, 25].

## Смертность

Всемирная организация здравоохранения ежегодно публикует сведения о смертности от отдельных причин для всех регионов ВОЗ; дополнительную информацию можно получить в отделе данных ВОЗ для определения политики здравоохранения (WHO Evidence for Health Policy Department, <http://www.who.int/evidence>). Однако при интерпретации этих данных необходима осторожность в связи с возможностью неправильного использования термина «ХОБЛ». Примерно до 1968 г. и публикации Международной классификации болезней (МКБ) 8-го пересмотра повсеместно использовались термины «хронический бронхит» и «эмфизема». В течение 1970-х годов термин «ХОБЛ» стал всё чаще замещать эти термины, хотя и не во всех странах, что чрезвычайно затруднило сравнение смертности от ХОБЛ в разных странах. Ситуация улучшилась с выходом МКБ 9-го и 10-го пересмотров, в которых смерти от ХОБЛ или хронической бронхиальной обструкции отнесены к широкой категории «ХОБЛ и близкие состояния» (коды 490–496 по МКБ-9 и коды J42–46 по МКБ-10).

Таким образом, проблема правильного кодирования была отчасти решена, хотя недостаточное распознавание и гиподиагностика ХОБЛ по-прежнему влияют на точность данных о смертности. Несмотря на то что ХОБЛ часто является *основной* причиной смерти, ее чаще называют как *дополнительную* причину смерти или вообще не упоминают в свидетельстве о смерти, приписывая смерть другим причинам, например сердечно-сосудистому заболеванию.

Несмотря на сложность получения точной информации о смертности от ХОБЛ, очевидно, что в большинстве стран ХОБЛ служит одной из самых важных причин смерти. По прогнозам «Исследования глобального ущерба от заболеваний» [8, 24, 25], ХОБЛ, занимавшая шестое место по числу смертей в 1990 г., к 2020 г. выйдет на третье место среди причин смерти. Такое увеличение смертности обусловлено распространяющейся эпидемией курения и изменяющейся демографией в большинстве стран, где растет продолжительность жизни. Из этих двух причин демографический фактор играет более важную роль.

Динамика показателей смертности позволяет получить дополнительную важную информацию, точность которой, однако, также зависит от правильности использо-

вания терминологии, информированности о заболевании и возможной систематической ошибки, связанной с полом, при диагностике заболевания. Увеличение смертности от ХОБЛ обычно на несколько десятилетий отстает от роста курения. Динамика стандартизованной по возрасту смертности от 6 ведущих причин смерти в США с 1970 по 2002 г. [26] показала, что, хотя за этот период смертность от нескольких из этих хронических заболеваний снизилась, смертность от ХОБЛ существенно возросла (рис. 2-2). В Канаде частота смертей от ХОБЛ у мужчин и женщин также увеличилась с 1997 г. Однако для Европы характерна другая динамика смертности: во многих странах уже можно видеть снижение частоты смертей от ХОБЛ [7]. Хотя явные причины таких различий в динамике смертности в Америке и Европе не установлены, нельзя исключить роль таких факторов, как информированность о заболевании, изменение терминологии и систематические ошибки диагностики.

Особенно выраженный рост смертности от ХОБЛ отмечается среди женщин. В Канаде коэффициент смертности от ХОБЛ среди женщин вырос в 1990-е годы и, по прогнозам, скоро превысит коэффициент смертности среди мужчин [21]. В США число смертей от ХОБЛ быстро увеличивалось с 1970-х годов. В 2000 г. количество смертей от ХОБЛ в США среди женщин было больше, чем среди мужчин (59936 и 59118 случаев соответственно), хотя коэффициент смертности у женщин оставался несколько ниже, чем у мужчин [27].

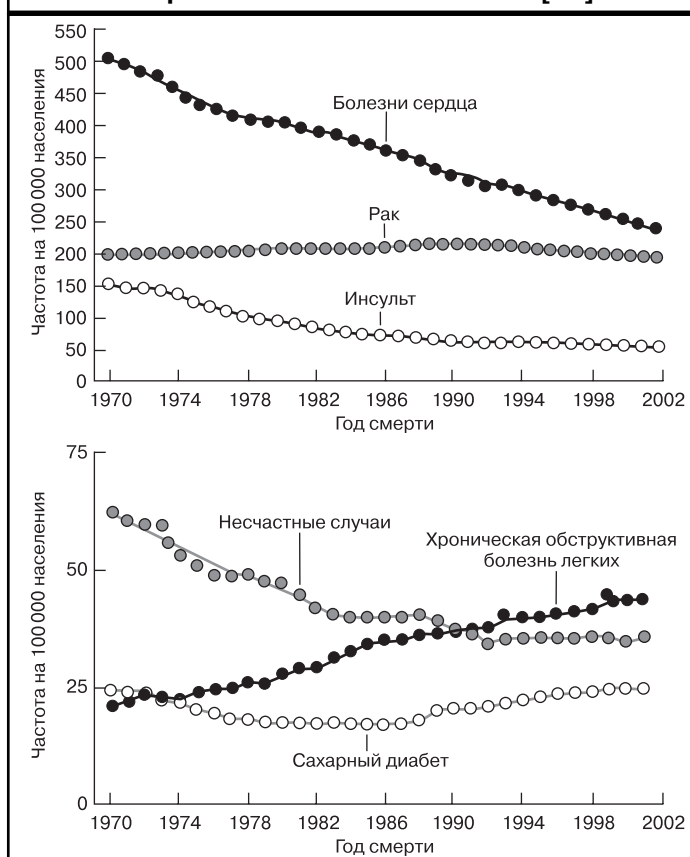
Отмеченный в последние десятилетия повсеместный рост смертности от ХОБЛ, вероятно, будет продолжаться. В «Исследовании глобального ущерба от заболеваний» [8, 24, 25] были предложены базовый, оптимистический и пессимистический прогнозы для динамики смертности от ХОБЛ с 1990 по 2020 г.; при создании этих моделей учитывали ожидаемое старение населения мира, предполагаемый рост распространенности курения и прогнозируемое снижение смертности от других болезней, таких как инфекционные диарейные заболевания и заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией.

## ЭКОНОМИЧЕСКИЙ И СОЦИАЛЬНЫЙ УЩЕРБ ОТ ХОБЛ

### Экономический ущерб

ХОБЛ связана с высокими затратами – как прямыми (стоимость ресурсов здравоохранения, необходимых для диагностики и лечения ХОБЛ), так и косвенными (выраженные в денежном эквиваленте последствия инвалидизации, пропусков работы, преждевременной смертности, а также связанные с заболеванием затраты семей или лиц, ухаживающих за больным) [2]. В развитых странах самые большие затраты для систем здравоохранения связаны с обострениями ХОБЛ. По расчетам, в Европейском союзе общие прямые затраты на болезни органов дыхания со-

**Рис. 2-2. Динамика стандартизованной по возрасту смертности от 6 ведущих причин смерти в США с 1970 по 2002 г. [26]**



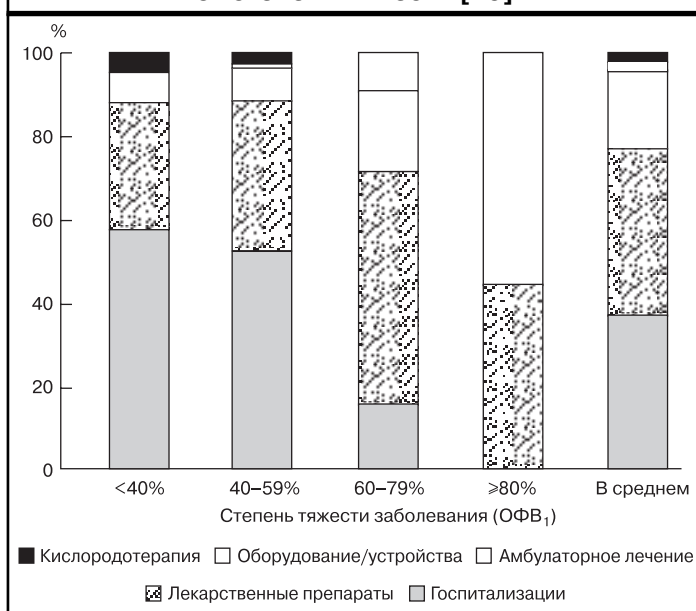
Приводится из: Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. JAMA 2005;294(10):1255-9 – с разрешения JAMA.

ставляют примерно 6% всего бюджета здравоохранения, при этом затраты на лечение ХОБЛ достигают 56% от этих затрат (38,6 млрд. евро) [2]. В 2002 г. в США прямые затраты на лечение ХОБЛ составили 18 млрд. долларов, а косвенные достигли 14,1 млрд. [28]. Стоимость лечения одного пациента различается в разных странах и зависит от системы здравоохранения и способов оплаты медицинской помощи [7].

Неудивительно, что имеется выраженная прямая взаимосвязь между степенью тяжести ХОБЛ и затратами на ее лечение [29] и что по мере прогрессирования заболевания происходит перераспределение затрат. Так, данные шведского исследования показали, что увеличение степени тяжести ХОБЛ приводит к многократному росту затрат, связанных с госпитализациями и амбулаторной кислородотерапией (рис. 2-3).

Наличие ХОБЛ значительно увеличивает общие затраты на лечение пациентов, особенно затраты на лечение в стационаре. В исследовании стоимости, связанной с ХОБЛ, проведенном в США и базировавшемся на Национальном исследовании медицинских расходов 1987 г., расходы на 1 госпитализированного больного ХОБЛ

**Рис. 2-3. Распределение прямых затрат на лечение ХОБЛ в зависимости от степени тяжести [29]**



Приводится с разрешения. Все права принадлежат American College of Chest Physicians, 2002.

(5409 долларов США на госпитализацию) превосходили в 2,7 раза стоимость госпитализации больных без ХОБЛ (2001 доллар США на госпитализацию) [30]. В 1992 г. в рамках Medicare (правительственной программы медицинского страхования США для лиц старше 65 лет) ежегодные расходы на 1 пациента с ХОБЛ (8482 долларов США) были почти в 2,5 раза выше, чем таковой показатель для больных без ХОБЛ (3511 долларов США) [31].

Пациенты с ХОБЛ часто получают профессиональную медицинскую помощь на дому. В некоторых странах национальные программы медицинского страхования оплачивают кислородотерапию, визиты сотрудников служб по уходу за больными, реабилитацию и даже вентиляционное пособие на дому, хотя в разных странах могут оплачиваться разные виды помощи [32]. Любая оценка величины прямых медицинских затрат на помощь на дому приведет к занижению истинной стоимости лечения обществу, потому что в эту оценку не будет включена экономическая стоимость ухода за больным ХОБЛ со стороны членов его семьи. В развивающихся странах прямые медицинские затраты могут быть менее существенными, чем влияние ХОБЛ на рабочий процесс и производительность труда на дому. Поскольку система здравоохранения не может обеспечить длительный уход за больным с тяжелой инвалидизацией, в результате ХОБЛ будет потеряно двое участников производственного процесса – сам пациент и член его семьи, которому придется остаться дома, чтобы ухаживать за беспомощным больным родственником. Так как нередко в развивающихся странах наибольшую ценность представляют именно человеческие ресурсы, связанные с ХОБЛ не-

прямые затраты могут представлять серьезную угрозу для экономики.

## Социальный ущерб

Поскольку смертность не в полной мере отражает ущерб от болезни для человечества, необходимо найти другие методы измерения ущерба, которые будут отражать существо проблемы и будут одинаковыми для применения в различных странах. Авторы «Исследования глобального ущерба от заболеваний» представили метод оценки вклада смертности и инвалидности, связанных с основными заболеваниями и травмами, в общий ущерб с помощью комплексной единицы измерения ущерба от каждого расстройства здоровья – DALY (Disability-Adjusted Life Year – дословно «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью». – Прим. пер.) [8, 24, 25]. Количество DALY (DALYs) – сумма лет жизни, потерянных в связи с преждевременной смертностью и жизнью в состоянии нетрудоспособности с учетом тяжести инвалидизации. В 1990 г. ХОБЛ была 12-й причиной потерь DALYs в мире, составляя 2,1% от общего количества. Согласно прогнозам, ХОБЛ будет 5-й причиной потерь DALYs в 2020 г. повсеместно, пропуская вперед ИБС, большие депрессии, несчастные случаи на дороге и цереброваскулярные заболевания. Это существенное увеличение глобального ущерба от ХОБЛ, предполагаемое в следующие 20 лет, в большой степени отражает продолжающееся широкое употребление табака во многих странах, а также изменение возрастной структуры населения в развивающихся странах.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tirimanna PR, van Schayck CP, den Otter JJ, van Weel C, van Herwaarden CL, van den Boom G, *et al.* Prevalence of asthma and COPD in general practice in 1992: has it changed since 1977? *Br J Gen Pract* 1996;46(406):277-81.
2. European Respiratory Society. European Lung White Book: Huddersfield, *European Respiratory Society Journals, Ltd*; 2003.
3. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006.
4. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 2003;123(5):1684-92.
5. van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, Tirimanna PR, den Otter JJ, van Grunsven PM, *et al.* Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(6):1730-8.
6. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366(9500):1875-81.
7. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, *et al.* Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27(1):188-207.
8. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27(2):397-412.
9. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, *et al.* The burden of obstructive lung disease initiative (BOLD): Rationale and Design. *J COPD* 2005;2:277-83.

10. Wilt TJ, Niewoehner D, Kim C, Kane RL, Linabery A, Tacklind J, et al. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid Rep Technol Assess* (Summ) 2005(121):1-7.
11. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case Definitions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J COPD* 2006;3:1-6.
12. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, et al. FEV<sub>1</sub>/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstructin at the extremes of age. *Chest* 2006;130:200-6.
13. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22(2):268-73.
14. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
15. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:179-87.
16. Sterk PJ. Let's not forget: the GOLD criteria for COPD are based on post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>. *Eur Respir J* 2004;23:497-8.
17. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9(4):458-65.
18. COPD Prevalence in 12 Asia-Pacific Countries and regions: Projections based on the COPD prevalence estimation model. Regional COPD Working Group. *Respirology* 2003;8:192-8.
19. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: US Department. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1998.
20. Soriano JR, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000;55:789-94.
21. Chapman KR. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin Chest Med* 2004;25(2):331-41.
22. Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van der Velden J, Hoogbergen SH, Van Eijk JT, Van Weel C. Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. *Br J Gen Pract* 1994;44(383):259-62.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries. *MMWR* 2002;51(No. SS-6).
24. Murray CJL, Lopez AD, editors. In: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
25. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.
26. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005;294(10):1255-9.
27. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51(6):1-16.
28. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases*. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2004.
29. Jansson SA, Andersson F, Borg S, Ericsson A, Jonsson E, Lundback B. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest* 2002;122(6):1994-2002.
30. Sullivan SD, Strassels S, Smith DH. Characterization of the incidence and cost of COPD in the US. *Eur Respir J* 1996;9(Supplement 23):S421.
31. Grasso ME, Weller WE, Shaffer TJ, Diette GB, Anderson GF. Capitation, managed care, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:133-8.
32. Fauroux B, Howard P, Muir JF. Home treatment for chronic respiratory insufficiency: the situation in Europe in 1992. The European Working Group on Home Treatment for Chronic Respiratory Insufficiency. *Eur Respir J* 1994;7:1721-6.

**ГЛАВА**

**3**

***ФАКТОРЫ РИСКА***

# Глава 3: ФАКТОРЫ РИСКА

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Курение сигарет является самым распространенным фактором риска ХОБЛ во всем мире.
- Наиболее документированным генетическим фактором риска является тяжелая наследственная недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина. Это заболевание служит моделью, позволяющей представить, как другие генетические факторы риска могут оказывать влияние на развитие ХОБЛ.
- Из многих ингаляционных воздействий, с которыми человек сталкивается в течение всей жизни, только табачный дым и профессиональная пыль и химикаты (пары, ирританты и дымы) могут сами по себе вызвать развитие ХОБЛ. Для определения роли других факторов риска необходимо получение дополнительной информации.
- Загрязнение воздуха внутри помещений, особенно обусловленное сжиганием биоорганических видов топлива в закрытом помещении, связано с повышенным риском ХОБЛ в развивающихся странах, особенно у женщин.

## ВВЕДЕНИЕ

Идентификация факторов риска является важным шагом на пути развития стратегии профилактики и лечения любой болезни. Определение курения сигарет в качестве наиболее распространенного фактора риска развития ХОБЛ привело к превращению программ отказа от курения в ключевой элемент профилактики ХОБЛ, а также в важный метод лечения пациентов, уже страдающих этим заболеванием. Однако курение является наиболее изученным, но не единственным фактором риска ХОБЛ, и данные эпидемиологических исследований неоднократно показали, что у некурящих лиц также возможно развитие хронического ограничения скорости воздушного потока [1, 2].

Большинство доказательств, касающихся факторов риска, получают из перекрестных эпидемиологических исследований, которые устанавливают, скорее, ассоциации, а не причинно-следственные связи. Несмотря на то что в нескольких продольных исследованиях ХОБЛ (которые способны выявить причинные взаимоотношения) проводилось длительное (до 20 лет) наблюдение за группами пациентов и населением [3], ни в одном из этих исследований не отслеживали течение заболевания от начала до конца и не наблюдали за пациентами в пре- и перинатальном периодах, которые могли иметь большое значение в формировании риска развития ХОБЛ в дальнейшей жизни. Таким образом, современное понимание факторов риска ХОБЛ во многих отношениях является неполным.

## ФАКТОРЫ РИСКА

По мере того как росло понимание важной роли факторов риска ХОБЛ (табл. 3-1), росло и осознание того, что по существу весь риск развития ХОБЛ проистекает из взаимодействия генетических факторов и окружающей среды. Так, если даже два человека имеют одинаковый стаж курения, ХОБЛ может развиться только у одного из них – из-за различий в генетической предрасположенности к заболеванию или в количестве прожитых лет. Факторы риска ХОБЛ могут также быть связаны друг с другом более сложным образом. Например, пол может повлиять на то, начнет ли человек курить, будет ли подвергаться воздействию профессиональных или атмосферных факторов; социально-экономический статус может влиять на вес ребенка при рождении (который оказывает влияние на рост и развитие легких); большая ожидаемая продолжительность жизни обусловит большее время воздействия факторов риска. Для лучшего понимания связей и взаимодействий между факторами риска необходимо проведение дальнейших исследований.

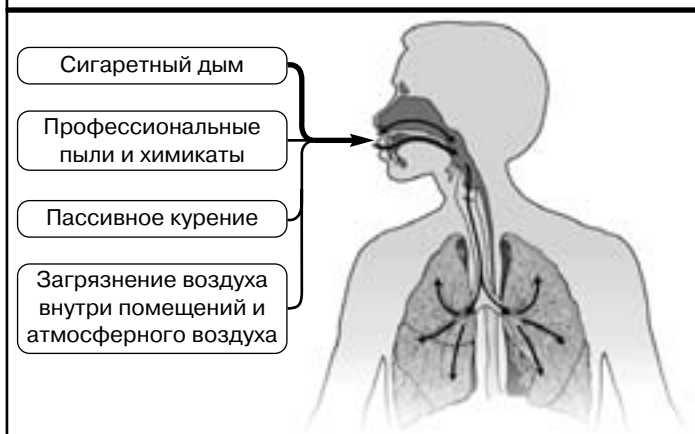
### Гены

ХОБЛ представляет собой полигенное заболевание и классический пример взаимодействия генов и окружающей среды. Наиболее документированным генетическим фактором риска является тяжелая наследственная недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина [4], основного ингибитора сериновых протеиназ в системном кровотоке. Этот редкий наследственный дефект является рецессивным признаком, который наиболее часто встречается у лиц родом из Северной Европы [5]. Раннее и заметное развитие панлобулярной эмфиземы, снижение легочной функции возникают как у курящих, так и у некурящих индивидуумов с тяжелым дефектом, хотя риск для курильщиков гораздо выше. Существует значительная разница между индивидуумами в объеме поражения и

**Таблица 3-1. Факторы риска развития ХОБЛ**

Генетическая предрасположенность
Ингаляционные воздействия
• табачный дым
• профессиональные пыли (органические и неорганические)
• загрязнение воздуха внутри помещений из-за отопления и приготовления пищи с использованием биоорганического топлива в плохо проветриваемых помещениях
• загрязнение атмосферного воздуха
Рост и развитие легких
Окислительный стресс
Пол
Возраст
Респираторные инфекции
Социально-экономический статус
Питание
Сопутствующие заболевания

**Рис. 3-1. Риск ХОБЛ связан с общим ущербом от ингалируемых частиц**



степени тяжести эмфиземы, а также в скорости снижения легочной функции. Хотя дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина имеет отношение к малой части популяции, он иллюстрирует приводящее к ХОБЛ взаимодействие между генами и воздействием окружающей среды.

Отмечено, что для курящих братьев/сестер больных тяжелой ХОБЛ характерен значительный семейный риск развития ограничения скорости воздушного потока [6]; это позволяет предположить влияние генетических факторов на склонность к заболеванию. С помощью анализа сцепления генетических признаков было выявлено несколько участков генома, включая длинное плечо 2-й хромосомы (2q) [7], которые, вероятно, содержат гены, определяющие склонность к развитию ХОБЛ. Исследования взаимосвязи генетических признаков позволили предположить, что в патогенезе ХОБЛ участвуют различные гены, в том числе гены трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) [8], микросомальной эпоксид-гидролазы 1 (mEPHX1) [9] и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [10]. Однако результаты этих исследований взаимосвязи генетических признаков нередко оказывались противоречивыми и не позволили с уверенностью выявить влияющие на развитие ХОБЛ функциональные генетические варианты (отличные от дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина) [7].

### Ингаляционные воздействия

Поскольку в течение жизни человек может подвергаться воздействию множества различных типов ингалируемых частиц, целесообразно использовать такое понятие, как общий ущерб от ингалируемых частиц (рис. 3-1). Каждый вид частиц в зависимости от размера или состава может вносить различный вклад в уровень риска, а общий риск будет зависеть от интеграла ингаляционных воздействий. Из многих ингаляционных воздействий, с которыми человек сталкивается в течение всей жизни, только табачный дым [11, 12] и профессиональная пыль и химикаты (пары, ирританты и дымы) [13–16] могут сами по себе вызвать развитие ХОБЛ. Табачный дым и профессиональные вредности также действуют в качестве дополнительных

факторов, увеличивая риск развития ХОБЛ. Однако на точность этой информации может повлиять неадекватный сбор данных о популяциях, которые подвергаются воздействию других факторов риска, например интенсивного загрязнения воздуха в помещениях при использовании биоорганических видов топлива для обогрева и приготовления пищи в плохо проветриваемом помещении.

**Курение табака.** В настоящее время курение сигарет является самым распространенным и важным фактором риска развития ХОБЛ. У курильщиков сигарет наблюдается повышенная распространенность респираторных симптомов и расстройств легочной функции, повышенное годовое снижение  $ОФВ_1$  и повышенная смертность от ХОБЛ по сравнению с некурящими. Курильщики трубок и сигар болеют ХОБЛ и умирают от этой болезни чаще, чем некурящие, хотя по этим показателям (т.е. болезненности и смертности) они отстают от курильщиков сигарет [11]. Другие виды курения табака, популярные в различных странах, также являются факторами риска развития ХОБЛ [17, 18], хотя о сравнении этого риска с риском от курения сигарет не сообщалось. Для курильщиков характерен дозозависимый риск развития ХОБЛ [12]. Возраст, в котором начато курение, общее количество пачек-лет и текущий статус курения являются прогностическими показателями для смертности от ХОБЛ. Клинически значимая ХОБЛ развивается не у всех курильщиков, что позволяет предположить влияние генетических факторов на величину риска у каждого конкретного человека [9].

Пассивное курение (синоним – вдыхание табачного дыма из окружающей среды – environmental tobacco smoke, или ETS) также может вносить свой вклад в развитие респираторных симптомов [19] и ХОБЛ [20] вследствие увеличения общего ущерба легким от ингалируемых частиц и газов [21, 22]. Курение во время беременности также может подвергать плод риску путем вредного воздействия на внутриутробный рост и развитие легких и, возможно, первичного антигенного воздействия на иммунную систему [23, 24].

**Профессиональные пыли и химикаты.** Профессиональные вредности являются недооцененным фактором риска ХОБЛ [14–16, 25]. Эти вредности включают в себя органические и неорганические пыли, а также химические агенты и дымы. В США было проведено крупное популяционное исследование NHANES III, включавшее почти 10 000 взрослых лиц в возрасте 30–75 лет, которым оценивали функцию легких. Анализ данных показал, что доля ХОБЛ, обусловленной профессиональной деятельностью, составляла 19,2% среди всех обследованных и 31,1% среди никогда не куривших лиц [16]. Эти результаты согласуются с опубликованным отчетом Американского торакального общества (American Thoracic Society), в котором делается вывод, что профессиональные вредности являются причиной 10–20% всех случаев развития симптомов или нарушений функции легких, характерных для ХОБЛ [26].

**Загрязнение воздуха внутри помещений.** Сжигание на открытом огне или в плохо работающей печи дре-

весины, навоза животных, остатков урожая (стеблей, ботвы и т.п.) и угля может приводить к чрезвычайно сильному загрязнению воздуха в помещении. Всё большее количество данных говорит о том, что загрязнение воздуха внутри помещений вследствие сжигания биоорганического топлива для приготовления пищи и обогрева в плохо вентилируемых жилых помещениях является важным фактором риска развития ХОБЛ (особенно у женщин в развивающихся странах) [27–33]; это подтверждается результатами исследований «случай–контроль» [32, 33] и других тщательно спланированных исследований.

Почти 3 млрд. людей в мире используют биоорганическое топливо и уголь в качестве основного источника энергии для приготовления пищи, обогрева и других хозяйственных целей. Таким образом, группа риска во всём мире чрезвычайно велика. В таких сообществах загрязнение воздуха внутри жилых помещений является более важным фактором риска ХОБЛ, чем  $\text{SO}_2$  или другие компоненты выхлопных газов, даже в городах с высокой концентрацией населения и транспорта. Использование женщинами биоорганического топлива для приготовления пищи служит причиной высокой распространенности ХОБЛ среди некурящих женщин в странах Среднего Востока, Африки и Азии [34, 35]. По оценкам, загрязнение воздуха внутри помещений вследствие сжигания древесины и других видов биоорганического топлива ежегодно служит причиной смерти 2 млн. женщин и детей [36].

**Загрязнение атмосферного воздуха.** Высокий уровень загрязнения городского воздуха опасен для людей с заболеваниями сердца или легких. Роль атмосферного загрязнения в развитии ХОБЛ неясна, однако, по-видимому, невелика по сравнению с сигаретным дымом. Трудно также оценить влияние отдельных поллютантов при длительном воздействии атмосферного загрязнения. Тем не менее загрязнение воздуха вследствие сжигания ископаемого топлива, прежде всего в моторах машин в городах, связано со снижением функции легких [37]. Пока неясно, что наносит больший вред – краткосрочное воздействие высоких концентраций поллютантов или длительное воздействие их низких концентраций.

### **Рост и развитие легких**

Рост легких зависит от различных процессов, происходящих во время беременности и родов, а также от воздействия различных веществ на детский организм [38–40]. Сниженная максимально достижимая функция легких (оцененная с помощью спирометрии) может выявлять лиц с увеличенным риском развития ХОБЛ [41]. Любой фактор, оказывающий неблагоприятное влияние на рост легких во время внутриутробного развития и в детском возрасте, может увеличивать индивидуальный риск развития ХОБЛ. Так, по данным крупного исследования и метаанализа, подтвердилось наличие положительной корреляции между весом ребенка при рождении и  $\text{ОФВ}_1$  во взрослом возрасте [42].

### **Окислительный стресс**

Легкие непрерывно подвергаются действию оксидантов, которые эндогенно образуются в фагоцитах и других клетках или поступают извне при загрязнении воздуха или в составе сигаретного дыма. Кроме того, внутриклеточные оксиданты (например, элементы митохондриальной цепи переноса электронов) вовлечены во многие клеточные процессы. Клетки легких защищены от таких окислительных факторов хорошо развитыми ферментными и неферментными системами. В случае сдвига баланса между оксидантами и антиоксидантами в сторону первых – например, при избытке оксидантов или истощении системы антиоксидантов – развивается окислительный стресс. Результатом окислительного стресса является не только непосредственное повреждающее действие оксидантов на легкие, но и активация молекулярных механизмов, запускающих воспалительный процесс в легочной ткани. Поэтому считается, что нарушение баланса между оксидантами и антиоксидантами играет значимую роль в патогенезе ХОБЛ [43].

### **Пол**

Пока остается неясным, как пол влияет на риск развития ХОБЛ [44]. Ранее в большинстве исследований было показано, что для мужчин характерна более высокая распространенность ХОБЛ и смертность от этого заболевания. Исследования в развитых странах [45, 46] показывают, что распространенность ХОБЛ в настоящее время почти одинакова среди женщин и среди мужчин, что, вероятно, отражает изменения общей картины курения табака. Результаты некоторых исследований позволили предположить, что женщины более чувствительны к действию табачного дыма, чем мужчины [44, 47, 48]. Ответ на этот вопрос чрезвычайно важен, если учитывать растущую распространенность курения среди женщин и в развитых и в развивающихся странах.

### **Инфекции**

Инфекции (вирусные и бактериальные) могут вносить свой вклад в патогенез и прогрессирование ХОБЛ [49]; бактериальная колонизация, связанная с воспалением в дыхательных путях [50], также может играть значимую роль в развитии обострений [51]. Перенесенная в детстве тяжелая респираторная инфекция может приводить к снижению функции легких и более частым респираторным симптомам во взрослом возрасте [38, 41, 52]. Существует несколько возможных объяснений такой взаимосвязи (которые не являются взаимоисключающими). Повышенная частота тяжелых инфекций в детском возрасте может отмечаться у детей с бронхиальной гиперреактивностью, которая сама по себе является фактором риска ХОБЛ. Восприимчивость к вирусным инфекциям может быть связана с другим фактором, например весом при рождении, который также имеет значение для развития ХОБЛ. Показано, что заражение вирусом иммунодефи-



цита человека (ВИЧ) обуславливает более раннее формирование эмфиземы, связанной с курением; в этом процессе может играть определенную роль индуцированное ВИЧ воспаление в легочной ткани [53].

### Социально-экономический статус

Имеются доказательства того, что риск развития ХОБЛ находится в обратной зависимости от социально-экономического статуса [54]. Однако неясно, связано ли это с воздействием загрязнения воздуха внутри помещений и атмосферного воздуха, скученностью людей, плохим питанием либо с другими факторами, которые определяются низким социально-экономическим статусом [55, 56].

### Питание

Роль питания как независимого фактора риска развития ХОБЛ неясна. Недостаточное питание и потеря веса могут приводить к снижению силы и выносливости дыхательных мышц, очевидно за счет уменьшения мышечной массы и силы сохранившихся мышечных волокон [57]. В экспериментальных исследованиях у животных была продемонстрирована взаимосвязь голодания и анаболического/катаболического статуса с развитием эмфиземы [58]. При компьютерной томографии легких у женщин с длительным снижением питания вследствие нервной анорексии были выявлены эмфиземоподобные изменения [59].

### Бронхиальная астма

БА может служить фактором риска развития ХОБЛ, хотя имеющиеся данные недостаточно убедительны. В продольном когортном Таксонском эпидемиологическом исследовании обструктивной болезни дыхательных путей (Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease) показано, что у взрослых пациентов с БА риск развития ХОБЛ был в 12 раз выше, чем у лиц без астмы (при анализе данных учитывали статус курения) [60]. В другом продольном исследовании пациентов с БА обнаружено, что примерно у 20% обследованных развились функциональные признаки ХОБЛ, необратимое ограничение скорости воздушного потока и сниженный коэффициент диффузии [61].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
2. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
3. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5):675-9.
4. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365(9478):2225-36.
5. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of Pi\*S and Pi\*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006;27(1):77-84.
6. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164 (8 Pt 1):1419-24.
7. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, Brown A, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002;70(5):1229-39.
8. Wu L, Chau J, Young RP, Pokorny V, Mills GD, Hopkins R, et al. Transforming growth factor-beta1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004;59(2):126-9.
9. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997;350(9078):630-3.
10. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(5):1436-9.
11. US Surgeon General. *The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease*. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services; 1984.
12. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977;115(2):195-205.
13. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(3 Pt 2):S85-91.
14. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(3):462-9.
15. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(8):645-51.
16. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156(8):738-46.
17. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Gupta D, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48(1):23-9.
18. Al-Fayez SF, Salleh M, Ardawi M, AZahrani FM. Effects of sheesha and cigarette smoking on pulmonary function of Saudi males and females. *Trop Geogr Med* 1988;40(2):115-23.
19. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US; 2006.
20. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
21. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(5 Pt 1):1222-8.
22. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65(2):161-71.
23. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.

24. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42(4):241-9.
25. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46(2):126-35.
26. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):787-97.
27. Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen: Indoor air pollution in developing countries. *ITDG Publishing, 103-105 Southampton Row, London WC1B HLD, UK* 2004:URL: <http://www.itdgpublishing.org.uk>
28. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366(9480):104-6.
29. Smith KR, Mehta S, Maeusezahl-Feuz M. Indoor air-pollution from household solid fuel use. In: Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, M., Murray, C. J., eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. *Geneva: World Health Organization; 2004.*
30. Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004;14(10):740-7.
31. Boman C, Forsberg B, Sandstrom T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J* 2006;27(3):446-7.
32. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
33. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16(1):59-62.
34. Smith KR. Inaugural article: national burden of disease in India from indoor air pollution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(24):13286-93.
35. Chan-Yeung M, Ait-Khaled N, White N, Ip MS, Tan WC. The burden and impact of COPD in Asia and Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(1):2-14.
36. Smith K. Pollution management in focus. The World Bank, Washington, DC 1999.
37. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):289-98.
38. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303(6804):671-5.
39. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993;152(1):55-8.
40. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax* 1997;52(10):895-9.
41. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(4):837-49.
42. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;60(10):851-8.
43. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(1):50-60.
44. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;7(6):1056-61.
45. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 2004. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>
46. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51(6):1-16.
47. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272(19):1497-505.
48. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2152-8.
49. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare P, Sciruba FC, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:469-73.
50. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:991-8.
51. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1618-23.
52. Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):616-9.
53. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Nagaraja HN, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000;132(5):369-72.
54. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13(5):1109-14.
55. Tao X, Hong CJ, Yu S, Chen B, Zhu H, Yang M. Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci Total Environ* 1992;127(1-2):57-67.
56. US Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for a recommended standard: occupational exposure to respirable coal mine dust: National Institute of Occupational Safety and Health; 1995.
57. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(6):1435-8.
58. Sahebajami H, Vassallo CL. Influence of starvation on enzyme-induced emphysema. *J Appl Physiol* 1980;48(2):284-8.
59. Coxson HO, Chan IH, Mayo JR, Hlynsky J, Nakano Y, Birmingham CL. Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(7):748-52.
60. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126(1):59-65.
61. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58(4):322-7.

**ГЛАВА**

**4**

***ПАТОМОРФОЛОГИЯ,  
ПАТОГЕНЕЗ  
И  
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ***

# Глава 4: ПАТОМОРФОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ\*

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Характерные для ХОБЛ патоморфологические изменения обнаруживают в проксимальных дыхательных путях, периферических дыхательных путях, паренхиме легких и легочных сосудах. Эти изменения включают признаки хронического воспаления и структурные изменения, обусловленные чередованием процессов повреждения и восстановления.
- Вдыхание сигаретного дыма и других вредных частиц приводит к воспалению в легочной ткани; этот нормальный ответ на повреждение чрезмерно усилен у лиц, склонных к развитию ХОБЛ.
- У пациентов с ХОБЛ отмечают характерные особенности воспаления в легких: увеличение количества нейтрофилов (в просвете бронхов), макрофагов (в просвете бронхов, стенке бронхов и паренхиме) и лимфоцитов CD8<sup>+</sup> (в стенке бронхов и паренхиме). Этот тип воспаления отличается от воспаления, характерного для БА.
- В результате окислительного стресса и избытка протеиназ в легочной ткани происходит дальнейшее усиление воспалительного процесса в легких.
- Характерными для ХОБЛ патофизиологическими изменениями являются гиперсекреция слизи, ограничение скорости воздушного потока и «воздушные ловушки» (приводящие к гиперинфляции), нарушения газообмена и легочное сердце.
- Системные проявления ХОБЛ, особенно у пациентов с тяжелым заболеванием, включают кахексию, потерю скелетной мускулатуры, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, анемию, остеопороз и депрессию.
- Обострения представляют собой дальнейшее усиление воспалительной реакции в дыхательных путях пациентов с ХОБЛ; причиной развития обострений могут являться бактериальные или вирусные инфекции или поллютанты окружающей среды.

## ВВЕДЕНИЕ

Вдыхание сигаретного дыма и других вредных частиц приводит к воспалению в легочной ткани; этот нормаль-

\* Иллюстрации к различным темам, обсуждаемым в этой главе, можно найти на веб-сайте GOLD (<http://www.goldcopd.org>).

ный ответ на повреждение чрезмерно усилен у лиц, склонных к развитию ХОБЛ. Такой патологический воспалительный ответ может вызвать разрушение паренхимы (приводящее к эмфиземе) и нарушение работы нормальных защитных и восстановительных механизмов (приводящее к фиброзу мелких бронхов). Следствием этих патологических изменений является образование «воздушных ловушек» и прогрессирующего ограничения скорости воздушного потока. Ниже представлен краткий обзор патоморфологических изменений при ХОБЛ, их клеточных и молекулярных механизмов, а также того, как эти изменения приводят к физиологическим нарушениям и появлению характерных симптомов заболевания [1].

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Характерные для хронической обструктивной болезни легких патоморфологические изменения обнаружива-

**Таблица 4-1. Патоморфологические изменения при ХОБЛ**

**Проксимальные дыхательные пути (трахея, бронхи с внутренним диаметром >2 мм)**

*Воспалительные клетки:* повышенное количество макрофагов, Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup> (цитотоксические), небольшое количество нейтрофилов или эозинофилов.

*Структурные изменения:* повышенное количество бокаловидных клеток, увеличенные подслизистые железы (обе особенности ведут к гиперсекреции слизи), плоскоклеточная метаплазия эпителия [3].

**Периферические дыхательные пути (бронхиолы с внутренним диаметром <2 мм)**

*Воспалительные клетки:* повышенное количество макрофагов, Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup> > CD4<sup>+</sup>) и В-лимфоцитов, лимфоидные фолликулы, повышенное количество фибробластов, небольшое количество нейтрофилов или эозинофилов.

*Структурные изменения:* утолщение стенки бронхиол, перибронхиальный фиброз, воспалительный экссудат в просвете бронха, сужение бронхиол (обструктивный бронхолит); усиление воспалительного ответа и увеличение экссудата коррелируют со степенью тяжести заболевания [4].

**Паренхима легких (респираторные бронхиолы и альвеолы)**

*Воспалительные клетки:* повышенное количество макрофагов и Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>.

*Структурные изменения:* разрушение альвеолярной стенки, апоптоз эпителиальных и эндотелиальных клеток [5].

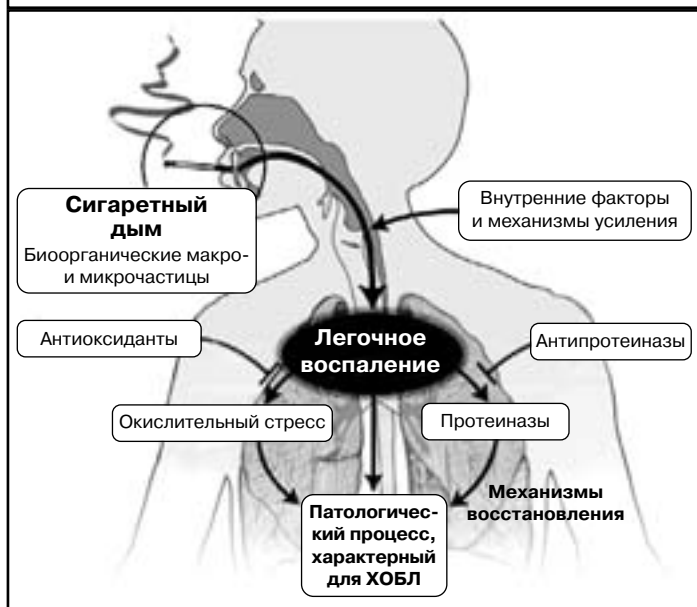
- Центрилобулярная эмфизема: дилатация и разрушение респираторных бронхиол, чаще всего выявляемые у курильщиков.
- Панацинарная эмфизема: разрушение альвеолярных мешочков, а также респираторных бронхиол; чаще всего обнаруживаются при дефиците  $\alpha_1$ -антитрипсина.

**Легочные сосуды**

*Воспалительные клетки:* повышенное количество макрофагов и Т-лимфоцитов.

*Структурные изменения:* утолщение интимы, дисфункция эндотелиальных клеток, гипертрофия гладкомышечных клеток → легочная гипертензия [6].

**Рис. 4-1. Патогенез ХОБЛ**



ют в проксимальных дыхательных путях, периферических дыхательных путях, паренхиме легких и легочных сосудах [2] (табл. 4-1). Эти патологические изменения

**Таблица 4-2. Воспалительные клетки при ХОБЛ**

**Нейтрофилы.** Повышенное количество в мокроте курильщиков без ХОБЛ. В дальнейшем повышается при ХОБЛ и зависит от тяжести заболевания. В тканях обнаруживается небольшое количество нейтрофилов. Они могут играть важную роль в гиперсекреции слизи и высвобождении протеиназ [8].

**Макрофаги.** Значительно повышенное количество в просвете дыхательных путей, паренхиме легких и жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Образуются из моноцитов крови, которые дифференцируются в макрофаги в ткани легких. У пациентов с ХОБЛ вырабатываются увеличенные количества воспалительных медиаторов и протеиназ в ответ на сигаретный дым и способны к защитному фагоцитозу [9].

**Т-лимфоциты.** В стенке дыхательных путей и легочной паренхиме отмечается повышение количества клеток  $CD4^+$  и  $CD8^+$ , причем увеличивается отношение  $CD8^+/CD4^+$ . Повышенное количество Т-клеток  $CD8^+$  (Tc1) и клеток Th1, которые выделяют интерферон- $\gamma$  и экспрессируют хемокиновый рецептор CXCR3 [9]. Клетки  $CD8^+$  могут оказывать цитотоксическое действие на альвеолярные клетки, что способствует их разрушению.

**В-лимфоциты.** Повышенное количество в периферических дыхательных путях и в лимфоидных фолликулах, возможно, в ответ на хроническую колонизацию и инфекцию дыхательных путей [4].

**Эозинофилы.** Увеличение количества эозинофильных белков в мокроте и эозинофилов в стенке дыхательных путей при обострениях.

**Эпителиальные клетки.** Могут активироваться под действием сигаретного дыма и вырабатывать воспалительные медиаторы.

**Таблица 4-3. Воспалительные медиаторы, участвующие в патогенезе ХОБЛ**

**Факторы хемотаксиса:**

- **Липидные медиаторы:** например, лейкотриен  $B_4$  (LTB $_4$ ) привлекает нейтрофилы и Т-лимфоциты
- **Хемокины:** например, интерлейкин-8 (IL-8) привлекает нейтрофилы и моноциты.

**Провоспалительные цитокины:** например, фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 и IL-6 усиливают воспалительный процесс и могут способствовать развитию некоторых системных эффектов ХОБЛ.

**Факторы роста:** например, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) может вызывать развитие фиброза в мелких бронхах.

включают признаки хронического воспаления с увеличением количества специфических типов воспалительных клеток в разных отделах легких, а также структурные изменения, обусловленные чередованием процессов повреждения и восстановления. В целом воспалительные и структурные изменения увеличиваются со степенью тяжести заболевания и сохраняются даже после прекращения курения.

**ПАТОГЕНЕЗ**

Воспаление в дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ выглядит как патологически усиленный нормальный воспалительный ответ дыхательных путей на хронические раздражители, например сигаретный дым. Механизмы такого усиления пока не вполне понятны, но могут быть генетически обусловлены. В ряде случаев ХОБЛ может развиваться у некурящих лиц, однако природа воспалительного ответа у таких пациентов неизвестна [7]. В результате окислительного стресса и избытка протеиназ в легочной ткани происходит дальнейшее усиление воспалительного процесса в легких. Вкупе все эти механизмы приводят к характерным для ХОБЛ патоморфологическим изменениям (рис. 4-1).

**Воспалительные клетки**

Для ХОБЛ характерна специфическая картина, включающая нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты [1] (табл. 4-2). Эти клетки выделяют воспалительные медиаторы и взаимодействуют со структурными клетками дыхательных путей и паренхимы легких.

**Воспалительные медиаторы**

Показано, что у пациентов с ХОБЛ повышаются концентрации многих воспалительных медиаторов [10], которые привлекают воспалительные клетки из кровотока (факторы хемотаксиса), усиливают воспалительный процесс (провоспалительные цитокины) и вызывают структурные изменения (факторы роста). В табл. 4-3 представлены примеры всех типов медиаторов.

**Окислительный стресс**

Окислительный стресс при ХОБЛ может играть роль важного усиливающего механизма [11]. У пациентов с ХОБЛ обнаруживают повышение концентраций биологических маркеров окислительного стресса (например, перекиси водорода, 8-изопростана) в конденсате выдыхаемого воздуха, мокроте и системном кровотоке. Окислительный стресс еще больше усиливается при обострениях. Под действием сигаретного дыма и других вдыхаемых частиц происходит образование оксидантов и их высвобождение из активированных клеток воспаления, в частности макрофагов и нейтрофилов [12]. У пациентов с ХОБЛ также возможно снижение уровня эндогенных антиоксидантов. В легких окисли-

**Таблица 4-4. Протеиназы и антипротеиназы, участвующие в развитии ХОБЛ**

Повышение уровня протеиназ	Снижение уровня антипротеиназ
<b>Сериновые протеиназы</b>	
Нейтрофильная эластаза Кателсин G Протеиназа 3	$\alpha_1$ -антитрипсин $\alpha_1$ -антихимотрипсин Секреторный ингибитор лейкопротеазы Элафин
<b>Цистеиновые протеиназы</b>	
Кателсины В, К, L, S	Цистатины
<b>Матриксные металлопротеиназы (ММП)</b>	
ММП-8, ММП-9, ММП-12	Тканевые ингибиторы ММП-1–ММП-4 (ТИМП 1–4)

тальный стресс сопровождается несколькими неблагоприятными последствиями: активацией генов воспаления, инактивацией антипротеиназ, стимуляцией секреции слизи и повышением экссудации плазмы. Медиатором многих из этих неблагоприятных эффектов является пероксинитрит, который образуется при взаимодействии супероксид-анионов с окисью азота. Окись азота, в свою очередь, образуется под действием индуцибельной синтазы окиси азота, которая экспрессируется в периферических дыхательных путях и легочной паренхиме пациентов с ХОБЛ. При ХОБЛ окислительный стресс может также способствовать снижению активности гистондеацетилазы в легочной ткани, что может приводить к повышенной экспрессии генов воспаления,

а также к снижению противовоспалительной активности ГКС [13].

### Дисбаланс в системе протеиназы–антипротеиназы

Существуют убедительные данные о том, что в легких больных ХОБЛ нарушен баланс между протеиназами, расщепляющими компоненты соединительной ткани, и антипротеиназами, защищающими от действия протеиназ. При ХОБЛ повышается уровень нескольких видов протеиназ, образующихся в воспалительных и эпителиальных клетках. Всё большее количество данных указывает на возможность взаимодействия между ферментами рассматриваемой системы (табл. 4-4). Опосредованное протеиназами разрушение эластина, главного соединительнотканного компонента паренхимы легких, служит важной характерной особенностью эмфиземы и, вероятно, является необратимым.

### Особенности воспаления при ХОБЛ и БА

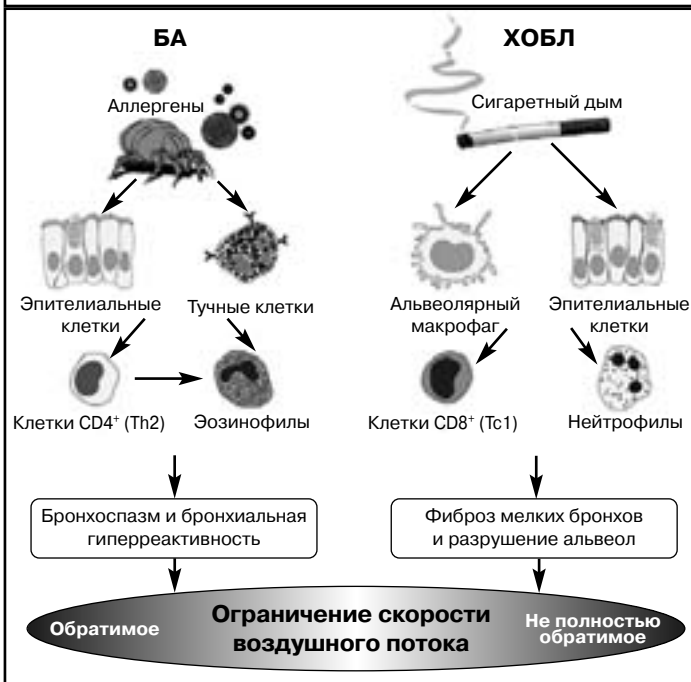
Несмотря на то что и для ХОБЛ, и для БА характерно хроническое воспаление респираторного тракта, в развитии этих двух заболеваний участвуют разные воспалительные клетки и медиаторы, что, в свою очередь, обуславливает различия в физиологических эффектах, симптомах и ответе на терапию (табл. 4-5, рис. 4-2). Однако при тяжелой БА и ХОБЛ воспаление в легких имеет гораздо больше схожих черт, чем различий. У некоторых пациентов с ХОБЛ имеются признаки БА и возможен смешанный характер воспаления с повышением

**Таблица 4-5. Особенности воспаления в легких при ХОБЛ и БА**

	ХОБЛ	БА	Тяжелая БА
<b>Клетки</b>	Нейтрофилы ++ Макрофаги +++ CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (Tc1)	Эозинофилы ++ Макрофаги + CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (Th2)	Нейтрофилы + Макрофаги CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (Th2), CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (Tc1)
<b>Основные медиаторы</b>	IL-8 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 NO +	Эотаксин IL-4, IL-5, IL-13 NO +++	IL-8 IL-5, IL-13 NO ++
<b>Окислительный стресс</b>	+++	+	+++
<b>Локализация изменений</b>	Периферические дыхательные пути Паренхима легких Легочные сосуды	Проксимальные дыхательные пути	Проксимальные дыхательные пути Периферические дыхательные пути
<b>Последствия</b>	Плоскоклеточная метаплазия Метаплазия слизистой Фиброз мелких бронхов Разрушение паренхимы Ремоделирование легочных сосудов	Повышенная ранимость эпителия Метаплазия слизистой Утолщение базальной мембраны Бронхоспазм	
<b>Ответ на лечение</b>	Незначительный ответ на бронхолитики Плохой ответ на ГКС	Выраженный ответ на бронхолитики Хороший ответ на ГКС	Менее выраженный ответ на бронхолитики Сниженный ответ на ГКС

Обозначения: NO – окись азота; +, ++, +++ – выраженность изменений легкой, средней и высокой степени соответственно.

**Рис. 4-2. Каскад воспаления при ХОБЛ и БА**



уровня эозинофилов. И наконец, у курящих больных БА развиваются патоморфологические изменения, типичные для ХОБЛ [14].

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В настоящее время достаточно хорошо изучено, как лежащие в основе ХОБЛ процессы приводят к формированию типичных физиологических нарушений и симптомов. Так, например, снижение  $ОФВ_1$ , в первую очередь, обусловлено воспалением и сужением периферических дыхательных путей, а снижение диффузионной способности легких является результатом разрушения паренхимы при эмфиземе.

### Ограничение скорости воздушного потока и воздушные ловушки

Выраженность воспаления, фиброза и экссудации в просвет мелких бронхов коррелирует со степенью снижения  $ОФВ_1$  и отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , а также, вероятно, с характерным для ХОБЛ ускоренным уменьшением  $ОФВ_1$  [4]. Такая обструкция периферических дыхательных путей всё сильнее препятствует выходу воздуха из легких в фазу выдоха (так называемые воздушные ловушки), и в результате развивается гиперинфляция. Хотя эмфизема в большей степени связана с нарушениями газообмена, чем со снижением  $ОФВ_1$ , она также способствует образованию воздушных ловушек при выдохе, особенно при разрушении контактов альвеолярных стенок с мелкими бронхами у пациентов с далеко зашедшим заболеванием. Гиперинфляция приводит к сниже-

нию инспираторной емкости, особенно при физической нагрузке (в таком случае говорят о динамической гиперинфляции), в результате появляются одышка и ограничение переносимости физической нагрузки. В настоящее время считают, что гиперинфляция развивается уже на ранних стадиях заболевания и служит основным механизмом появления одышки при нагрузке [15]. Бронхолитики, действующие на периферические бронхи, уменьшают выраженность воздушных ловушек, тем самым уменьшая легочные объемы, улучшая симптомы и переносимость физической нагрузки.

### Нарушения газообмена

Нарушения газообмена приводят к гипоксемии и гиперкапнии и при ХОБЛ бывают обусловлены несколькими механизмами. В целом газообмен ухудшается по мере прогрессирования заболевания. Степень тяжести эмфиземы коррелирует со снижением  $PaO_2$  в артериальной крови и другими признаками нарушенного вентиляционно-перфузионного отношения ( $V_A/Q$ ). Обструкция периферических бронхов также приводит к нарушению отношения  $V_A/Q$ ; при тяжелом заболевании обструкция сочетается с нарушением функции дыхательных мышц, что способствует снижению вентиляции с последующей задержкой в крови углекислого газа. Нарушение альвеолярной вентиляции и уменьшение легочного кровотока обуславливают дальнейшее прогрессирование дисбаланса  $V_A/Q$ .

### Гиперсекреция слизи

Гиперсекреция слизи, приводящая к хроническому продуктивному кашлю, является характерной особенностью хронического бронхита и не обязательно сочетается с ограничением скорости воздушного потока. Напротив, симптомы гиперсекреции слизи обнаруживаются не у всех пациентов с ХОБЛ. Если гиперсекреция имеется, она обусловлена метаплазией слизистой с увеличением количества бокаловидных клеток и размеров подслизистых желез в ответ на хроническое раздражающее действие на дыхательные пути сигаретного дыма и других вредных агентов. Гиперсекрецию слизи стимулируют различные медиаторы и протеиназы; многие из них действуют путем активации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [16].

### Легочная гипертензия

Легкая или среднетяжелая легочная гипертензия может развиваться уже на поздних стадиях ХОБЛ вследствие обусловленного гипоксией спазма мелких артерий легких, который в конечном счете приводит к структурным изменениям: гиперплазии интимы и позднее гипертрофии/гиперплазии гладкомышечного слоя [17]. В сосудах отмечается воспалительная реакция, сходная с реакцией в дыхательных путях, и дисфункция эндотелия. Обеднение легочного капиллярного кровотока при эмфиземе

**Таблица 4-6. Системные проявления ХОБЛ**

- Кахексия: потеря тощей массы
- Потеря скелетной мускулатуры: апоптоз, атрофия от бездействия
- Остеопороз
- Депрессия
- Нормохромная нормоцитарная анемия
- Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний: связан с повышением уровня СРБ

также может способствовать повышению давления в легочном круге. Прогрессирующая легочная гипертензия может приводить к гипертрофии правого желудочка и в итоге к правожелудочковой недостаточности (легочному сердцу).

### Системные проявления

Становится всё более очевидным, что ХОБЛ присущ ряд системных проявлений, особенно при тяжелом заболевании, и что эти проявления оказывают выраженное влияние на выживаемость пациентов и развитие сопутствующих заболеваний [18, 19] (табл. 4-6). У пациентов с тяжелой ХОБЛ часто отмечается кахексия. Возможна потеря мышечной массы и слабость мышц в результате активации апоптоза и/или бездействия мышц. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ повышен риск остеопороза, депрессии и хронической анемии [20]. Медиатором некоторых из этих системных эффектов может быть повышение концентраций воспалительных медиаторов, в том числе TNF- $\alpha$ , IL-6 и свободных кислородных радикалов. Отмечается увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, коррелирующее с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) [21].

### ОБОСТРЕНИЯ

Обострения представляют собой дальнейшее усиление воспалительной реакции в дыхательных путях пациентов с ХОБЛ; причиной развития обострений могут являться бактериальные или вирусные инфекции или поллютанты окружающей среды. Механизмы воспалительного процесса, участвующие в развитии обострений ХОБЛ, недостаточно изучены. При легких и среднетяжелых обострениях отмечается увеличение в мокроте и бронхиальной стенке количества нейтрофилов, а по данным некоторых исследований и эозинофилов [22]. Это увеличение сопровождается повышением концентраций определенных медиаторов, в том числе TNF- $\alpha$ , LTB<sub>4</sub> и IL-8, а также ростом уровня маркеров окислительного стресса. Еще меньше информации имеется о тяжелых обострениях, хотя в одном исследовании было показано значительное увеличение количества нейтрофилов в бронхиальной стенке и экспрессии хемокинов [23]. Во время обострения отмечается усиление выраженности гиперинфляции и воздушных ловушек в сочетании со сниженным экспираторным потоком, что приводит к усилению одышки [24]. Кроме того, выявляется усугубление дисбаланса V<sub>A</sub>/Q, что приводит к тяжелой гипоксемии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22(4):672-88.
2. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364(9435):709-21.
3. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1304-9.
4. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(26):2645-53.
5. Cosio MG, Majo J. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells. *Chest* 2002;121 (5 Suppl):160S-5S.
6. Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005;60(7):605-9.
7. Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1078-83.
8. Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002;121(5 Suppl):151S-5S.
9. Barnes PJ. Macrophages as orchestrators of COPD. *J COPD* 2004;1:59-70.
10. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004;56(4):515-48.
11. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005;43(1):167-88.
12. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001;429(1-3):195-207.
13. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005;352(19):1967-76.
14. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822-33.
15. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):770-7.
16. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004;59(11):992-6.
17. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(5):892-905.
18. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121(5 Suppl):127S-30S.
19. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(2):347-60.
20. Similowski T, Agusti AG, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006;27(2):390-6.
21. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59(7):574-80.
22. Wedzicha JA. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest* 2002;121(5 Suppl):136S-41S.
23. Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agusti AG. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005;60(4):293-300.
24. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26(3):420-8.



**ГЛАВА**

**5**

***ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ***

# Глава 5: ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ

## ВВЕДЕНИЕ

Эффективный план лечения больных ХОБЛ включает 4 компонента: 1) оценка и мониторинг болезни; 2) уменьшение воздействия факторов риска; 3) лечение стабильной ХОБЛ; 4) лечение обострений. Лечение легкой и среднетяжелой ХОБЛ (*стадии I и II*) включает в себя удаление факторов риска для предупреждения прогрессирования заболевания и фармакотерапию по потребности для контроля симптомов. Тяжелая (*стадия III*) и крайне тяжелая (*стадия IV*) формы заболевания часто требуют интеграции различных дисциплин, многообразия терапевтических подходов и участия терапевта в постоянной поддержке больного по мере прогрессирования болезни. Помимо обучения пациента, советов по поводу здоровья и фармакотерапии больным ХОБЛ может потребоваться специальная помощь для отказа от курения, обучение по физическим нагрузкам и постоянная помощь силами медицинских сестер. Не все больные нуждаются во всех видах помощи, и оценка потенциального успеха от каждого подхода на каждой стадии заболевания является чрезвычайно важным аспектом эффективного лечения болезни.

Несмотря на то что важнейшей задачей является профилактика заболевания, как только диагноз ХОБЛ установлен, целями эффективного лечения должны быть:

- облегчение симптомов;
- предупреждение прогрессирования болезни;
- улучшение толерантности к физической нагрузке;
- улучшение общего состояния здоровья;
- предупреждение и лечение осложнений;
- предупреждение и лечение обострений;
- снижение уровня смертности.

Эти цели должны достигаться с минимальными побочными эффектами от лечения, что является особенно важным требованием у больных ХОБЛ, поскольку обычно у них имеются сопутствующие заболевания. Степень реализации указанных целей различается у каждого конкретного индивидуума, а некоторые виды лечения могут приблизить к достижению сразу не-

скольких целей. При выборе плана лечения должны приниматься во внимание уровень ожидаемого успеха и риска, затраты на лечение (прямые и косвенные) для индивидуума, его (или ее) семьи и общества.

Диагноз должен устанавливаться как можно раньше и, разумеется, до наступления терминальных стадий, когда значимой становится инвалидизация больного. Ключевым фактором диагностики ХОБЛ является возможность проведения спирометрии; этот метод должен быть доступен всем медицинским работникам, занимающимся лечением больных ХОБЛ. Однако польза от спирометрического скрининга (по всей популяции или среди курильщиков) является до сих пор неясной.

Необходимым элементом мероприятий системы здравоохранения по борьбе с ХОБЛ должно являться обучение пациентов, врачей и широкой общественности тому, что кашель, продукция мокроты и особенно одышка не являются банальными симптомами.

Уменьшение объема терапии при достижении контроля над симптомами при ХОБЛ обычно невозможно. Дальнейшее ухудшение легочной функции обычно требует расширения лечебных мероприятий, как фармакологических, так и нефармакологических, для того чтобы попытаться ограничить ущерб от прогрессирования болезни. Обострения, которые несут усугубление признаков и симптомов болезни, что является чрезвычайно характерной чертой ХОБЛ, ухудшают качество жизни больных и снижают состояние их здоровья. Соответствующие методы лечения и мероприятия, которые направлены на предотвращение будущих обострений, должны внедряться как можно быстрее.

В разных странах существуют серьезные различия в подходах к такому хроническому заболеванию, как ХОБЛ, а также в наличии и доступности отдельных видов лечения. Этнические различия в метаболизме лекарств, особенно для пероральных форм, могут приводить к различным предпочтениям пациентов в различных странах. О таких важных проблемах в связи с ХОБЛ известно очень мало.

# Компонент 1: ОЦЕНКА И МОНИТОРИРОВАНИЕ БОЛЕЗНИ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Диагноз ХОБЛ следует заподозрить у всех пациентов с одышкой, хроническим кашлем или выделением мокроты и/или с воздействием характерных для этой болезни факторов риска в анамнезе. Диагноз должен быть подтвержден с помощью спирометрии.
- Спирометрия является «золотым стандартом» для диагностики и оценки ХОБЛ, так как она является наиболее воспроизводимым, стандартизованным и объективным способом измерения ограничения скорости воздушного потока. Постбронходилатационные показатели  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$  и  $ОФВ_1 < 80\%$  от должного подтверждают наличие не полностью обратимого ограничения скорости воздушного потока.
- Все медицинские работники, участвующие в диагностике и лечении ХОБЛ, должны иметь возможность проведения спирометрии.
- Оценка степени тяжести ХОБЛ основывается на выраженности симптомов, тяжести спирометрических нарушений и наличии осложнений.
- Исследование газов артериальной крови должно проводиться всем больным с  $ОФВ_1 < 50\%$  от должного или при клинических признаках дыхательной недостаточности или недостаточности правых отделов сердца.
- ХОБЛ обычно является прогрессирующим заболеванием, при котором следует ожидать постепенного ухудшения функции легких даже на фоне оптимального лечения. Следует мониторировать симптомы и объективные характеристики выраженности ограничения скорости воздушного потока, чтобы своевременно корректировать терапию и выявлять возможные осложнения.
- Для ХОБЛ характерно частое развитие сопутствующих заболеваний, которые необходимо активно выявлять. Сопутствующие заболевания нередко затрудняют лечение ХОБЛ и наоборот.

## НАЧАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ХОБЛ следует заподозрить у всех пациентов с одышкой, хроническим кашлем или выделением мокроты и/или с воздействием характерных для этой болезни

факторов риска в анамнезе (табл. 5-1-1). Диагноз должен быть подтвержден с помощью спирометрии. Постбронходилатационные показатели  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$  и  $ОФВ_1 < 80\%$  от должного подтверждают наличие не полностью обратимого ограничения скорости воздушного потока.

## Оценка симптомов

Несмотря на наличие исключений, основные модели развития симптомов при ХОБЛ хорошо установлены. Основными симптомами на стадии I (легкая ХОБЛ) являются хронический кашель и продукция мокроты. Эти симптомы могут присутствовать в течение многих лет до развития ограничения скорости воздушного потока и часто игнорируются или приносятся пациентами и приписываются старению или недостаточной заботе о физической форме. По мере того как ограничение скорости воздушного потока усугубляется на стадии II (ХОБЛ средней тяжести) у пациентов часто возникает одышка, которая может нарушать их повседневную активность [1]. Типичным является то, что на этой стадии пациенты обычно обращаются к врачу, и им может быть поставлен диагноз ХОБЛ. Однако у некоторых больных отсутствует кашель, продукция мокроты и одышка как на стадии I (легкая ХОБЛ), так и на стадии II (ХОБЛ средней тяжести). Поэтому они не находятся в поле зрения врача до тех пор, пока не произойдет серьезное ухудшение скорости воздушного потока или острое нарушение функции легких при развитии инфекции респираторного тракта. При усилении ограничения скорости воздушного потока и переходе пациента в стадию III (тяжелая ХОБЛ)

**Таблица 5-1-1. Основные признаки, позволяющие заподозрить диагноз ХОБЛ**

Следует заподозрить ХОБЛ и провести спирометрию, если у индивидуума в возрасте старше 40 лет присутствует какой-либо из нижеперечисленных признаков. Эти признаки сами по себе не являются диагностическими, но присутствие нескольких признаков увеличивает вероятность диагноза ХОБЛ. Для установления диагноза ХОБЛ необходима спирометрия.

<b>Одышка</b>	Прогрессирующая (ухудшается со временем). Обычно усиливается при физической нагрузке. Персистирующая (присутствует ежедневно). Пациентом описывается как «увеличение дыхательных усилий», «тяжесть», «нехватка воздуха» или «удушьё».
<b>Хронический кашель</b>	Может появляться эпизодически и может быть непродуктивным
<b>Хроническое отхождение мокроты</b>	Любой случай хронического отхождения мокроты может указывать на ХОБЛ
<b>В анамнезе воздействие факторов риска, особенно:</b>	Курение табака. Профессиональные пылевые загрязнители и химикаты. Дым от кухни и отопления в домашних условиях.

кашель и выделение мокроты обычно продолжаются, одышка усиливается и могут развиваться дополнительные симптомы, свидетельствующие о наступлении осложнений (таких как дыхательная недостаточность, правожелудочковая недостаточность, снижение веса и артериальная гипоксемия). Важно подчеркнуть, что, поскольку ХОБЛ может диагностироваться на любой стадии, у больного при начальной диагностике заболевания может присутствовать любой из вышеперечисленных симптомов.

**Одышка** – наиболее важный симптом ХОБЛ, является причиной обращения за медицинской помощью для большинства пациентов и основной причиной инвалидизации и беспокойств, связанных с болезнью. В типичных случаях больные ХОБЛ описывают одышку как чувство увеличивающихся усилий для дыхания, тяжести, нехватки воздуха, удушья [2]. Однако термины, применяемые для описания одышки, различаются у отдельных индивидуумов и в разных культурах [3]. Отличить одышку при ХОБЛ от одышки из-за других причин часто возможно путем анализа применяемых терминов, хотя имеется существенное совпадение с описанием одышки при БА. Простым способом оценки влияния одышки на состояние здоровья является вопросник Британского медицинского исследовательского совета (MRC) (табл. 5-1-2). Этот вопросник хорошо коррелирует с другими методами оценки состояния здоровья [4] и позволяет прогнозировать риск смерти [5].

Одышка при ХОБЛ является персистирующей и прогрессирующей. Даже в свои «хорошие дни» больные ХОБЛ испытывают одышку на более низких уровнях физической нагрузки по сравнению с людьми того же возраста, не болеющими ХОБЛ. Вначале одышка отмечается только при необычных усилиях (например, ходьба или бег по ступенькам), которых можно избежать путем изменения поведения (например, используя лифт). По мере прогрессирования нарушения функции легких одышка становится более беспокоящей, и больные могут отмечать, что не в состоянии ходить с той же скоростью, что и другие люди того же возраста, или выполнять некоторые виды работ, при которых включаются дополнительные дыхательные мышцы (например, ношение хозяйственной сумки) [6]. Со временем одышка начинает появляться при обычной ежедневной активности (например, одевание, умывание) или в покое, что заставляет больного оставаться дома.

**Кашель.** Хронический кашель нередко служит первым симптомом ХОБЛ [7] и часто недооценивается пациентами, так как считается ожидаемым следствием курения и/или воздействия факторов окружающей среды. Вначале кашель может быть интермиттирующим, но позже он присутствует каждый день, нередко в течение целого дня. При ХОБЛ хронический кашель может быть непродуктивным [8]. В некоторых случаях существенное ограничение скорости воздушного потока может развиваться без наличия кашля. В табл. 5-1-3 представлены некоторые из не связанных с ХОБЛ причин хронического

**Таблица 5-1-2. Модифицированный вопросник MRC для оценки степени тяжести одышки [4]**

ПОЖАЛУЙСТА, ПОМЕТЬТЕ КВАДРАТИК, КОТОРЫЙ ПРИМЕНИМ К ВАМ (ТОЛЬКО ОДИН КВАДРАТИК)	
Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке	<input type="checkbox"/>
Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму	<input type="checkbox"/>
Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе	<input type="checkbox"/>
Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности	<input type="checkbox"/>
У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь	<input type="checkbox"/>

**Таблица 5-1-3. Причины хронического кашля при нормальной рентгенограмме грудной клетки**

<b>Внутриторакальные</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ХОБЛ</li> <li>• БА</li> <li>• Карцинома центральных бронхов</li> <li>• Эндобронхиальный туберкулез</li> <li>• Бронхоэктазия</li> <li>• Левожелудочковая недостаточность</li> <li>• Интерстициальные заболевания легких</li> <li>• Муковисцидоз</li> </ul>
<b>Внеторакальные</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Постназальный затек</li> <li>• Гастроэзофагеальный рефлюкс</li> <li>• Лекарственная терапия (например, ингибиторы АПФ)</li> </ul>

кашля у людей при отсутствии патологических изменений на рентгенограммах грудной клетки.

**Продукция мокроты.** Обычно больные ХОБЛ выделяют небольшое количество вязкой мокроты после серии кашлевых толчков. Регулярная продукция мокроты в течение 3 мес и более на протяжении двух последовательных лет (в отсутствие любых других причин, которые могли бы объяснить это явление) является эпидемиологическим определением хронического бронхита [9], однако это определение несколько спорно, поскольку не отражает уровень продукции мокроты у больных ХОБЛ. Оценить продукцию мокроты часто трудно, поскольку больные могут ее проглатывать чаще, чем выплевывать, что является привычкой, связанной с культурой и полом. Отделение большого количества мокроты может указывать на наличие бронхоэктазов. Гнойный характер мокроты отражает увеличение уровня воспалительных медиаторов [10]; появление гнойной мокроты может указывать на развитие обострения [11].

**Свистящее дыхание и стеснение в груди.** Эти симптомы относительно нехарактерны для ХОБЛ и могут изменяться ото дня ко дню, а также в течение одного дня. Эти симптомы могут присутствовать на стадии I (легкая ХОБЛ), однако более характерны для БА или для ХОБЛ стадии III (тяжелая ХОБЛ) или IV (крайне тяжелая ХОБЛ). Дистанционные хрипы могут возникать в ларин-

геальной области и обычно не сопровождаются патологическими аускультативными феноменами. С другой стороны, в ряде случаев могут выслушиваться распространенные сухие инспираторные или экспираторные хрипы. Стеснение в грудной клетке часто возникает при физической нагрузке, его локализацию трудно определить, по характеру оно более походит на мышечное ощущение и, возможно, возникает из-за изометрического сокращения межреберных мышц. Отсутствие хрипов или стеснения в грудной клетке не исключает диагноз ХОБЛ, а их наличие не является подтверждением диагноза БА.

**Дополнительные симптомы при тяжелом течении заболевания.** Частыми проблемами при тяжелом течении ХОБЛ являются потеря веса и анорексия [12]. Они имеют прогностическое значение [13] и могут также быть признаком другого заболевания (например, туберкулеза, бронхиальной опухоли), поэтому всегда требуют дополнительного обследования. Кашлевые обмороки (синкопе) возникают в результате быстрого нарастания внутригрудного давления во время приступов кашля. Кашлевые усилия могут также приводить к переломам ребер, которые иногда могут протекать бессимптомно. Отек голеностопных суставов может быть единственным признаком развития легочного сердца. Наконец, при далеко зашедшей ХОБЛ часто наблюдаются психиатрические расстройства, такие как депрессия и/или возбуждение [14], что обуславливает необходимость специальных вопросов при сборе анамнеза.

## История болезни

При анализе истории болезни пациента с установленным диагнозом или подозрением на ХОБЛ следует оценить следующие факторы:

- *воздействие факторов риска*, таких как курение и профессиональное воздействие или влияние факторов окружающей среды;
- наличие в анамнезе БА, аллергических заболеваний, синуситов или полипов носа, респираторных инфекций в детстве, других заболеваний органов дыхания;
- *семейный анамнез ХОБЛ или другого хронического заболевания органов дыхания*;
- *характер развития симптомов* – ХОБЛ в типичных случаях развивается у взрослых, большинство пациентов жалуется на возрастающую одышку, более частые зимние простуды и некоторые социальные ограничения в течение ряда лет до обращения за медицинской помощью;
- *анамнестические указания на предыдущие обострения или госпитализации по поводу заболеваний органов дыхания* – больные могут рассказать о периодическом ухудшении симптомов, не зная, что они связаны с обострениями ХОБЛ;
- *наличие сопутствующих заболеваний*, таких как заболевания сердца, злокачественные опухоли, остеопороз, заболевания опорно-двигательного аппарата, которые могут также ограничивать физическую активность [15];

- *проводящееся в настоящее время лечение и его уместность* – например,  $\beta$ -блокаторы, часто назначаемые при заболеваниях сердца, обычно противопоказаны при ХОБЛ;
- *влияние болезни на жизнь пациента*, включая ограничение физической активности, пропуски работы и экономический ущерб, влияние на семейные рутинные обязанности, ощущение депрессии или возбуждения;
- *возможности социальной и семейной поддержки пациента*;
- *возможности уменьшения воздействия факторов риска, в особенности отказ от курения*.

## Физикальное обследование

Физикальное обследование – важная часть наблюдения за больным, но его результаты редко служат диагностическим критерием при ХОБЛ. Физикальные признаки ограничения скорости воздушного потока обычно отсутствуют до тех пор, пока не появится значительное нарушение легочной функции [16, 17]; определение таких признаков имеет относительно низкую чувствительность и специфичность. При ХОБЛ может выявляться ряд физикальных признаков, однако их отсутствие не исключает диагноз ХОБЛ.

## Осмотр

- Центральные цианоз или цианотическое окрашивание слизистых оболочек может иметь место при ХОБЛ, однако эти признаки трудно определить при искусственном освещении, а также во многих расовых группах.
- Обычные особенности грудной клетки, отражающие легочную гиперинфляцию, включают в себя относительно горизонтальное направление ребер, бочкообразную грудную клетку и выдающийся вперед живот.
- Уплотнение диафрагмы может вызывать парадоксальное втяжение нижних ребер при вдохе и расширение ксифостерального угла.
- Число дыхательных движений в покое часто составляет более 20 в минуту, а само дыхание может быть относительно поверхностным [17].
- Обычно у больных ХОБЛ можно заметить выдох через сомкнутые губы, что служит замедлению скорости потока выдыхаемого воздуха и позволяет более эффективно опорожнить легкие [18].
- У больных ХОБЛ часто наблюдается работа дыхательных мышц в положении лежа. Включение в акт дыхания мышц *scalenae* и *sternocleidomastoideus* является индикатором дальнейшего усугубления нарушения механики дыхания.
- Отек голеностопных суставов или нижней части голени может быть признаком правожелудочковой недостаточности.

## Пальпация и перкуссия

- Пальпация и перкуссия при ХОБЛ часто бесполезны.
- Определение верхушечного толчка может быть затруднительным в связи с легочной гиперинфляцией.

- Гиперинфляция также приводит к смещению печени вниз и увеличению возможности ее пальпации, хотя размеры печени не увеличиваются.

### Аускультация

- У больных ХОБЛ часто наблюдается ослабление дыхательных шумов, однако этот признак не является достаточным для того, чтобы установить диагноз [19].
- Наличие сухих хрипов во время спокойного дыхания является хорошим маркером ограничения скорости воздушного потока. Однако наличие сухих хрипов только при форсированном выдохе не валидизировано в качестве диагностического признака при ХОБЛ.
- У некоторых больных выслушиваются крепитирующие хрипы на вдохе, однако диагностического значения они не имеют.
- Сердечные тоны лучше всего выслушиваются над грудной.

### Измерение ограничения скорости воздушного потока (спирометрия)<sup>1</sup>

Всем пациентам, у которых может быть ХОБЛ, следует проводить спирометрию. Это необходимо для подтверждения диагноза ХОБЛ и исключения других заболеваний со сходными симптомами. Несмотря на то что спирометрия не отражает полностью влияние ХОБЛ на здоровье пациента, она остается «золотым стандартом» для диагностики заболевания и мониторинга ее прогрессирования. Она лучше всего стандартизована, хорошо воспроизводима и является наиболее объективным методом оценки ограничения скорости воздушного потока среди имеющихся на сегодняшний день. Высокое качество спирометрических измерений вполне достижимо, поэтому все медицинские работники, занимающиеся ведением больных ХОБЛ, должны иметь возможность проведения спирометрии. В табл. 5-1-4 представлены некоторые условия, которые должны соблюдаться для получения достоверных результатов.

При спирометрии необходимо определять максимальный объем, выдыхаемый при форсированном выдохе от точки максимального вдоха (форсированная жизненная емкость легких, ФЖЕЛ), и объем воздуха, выдыхаемый в течение 1-й секунды при форсированном выдохе (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ОФВ<sub>1</sub>), а также должно подсчитываться отношение этих двух показателей (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ). Оценка спирометрических показателей должна проводиться по отношению к должным величинам [20] в зависимости от возраста, роста, пола и расы (для использования соответствующих должных величин см., например, ссылку [20]).

На рис. 5-1-1 показана нормальная спирограмма и спирограмма, типичная для легкой и среднетяжелой

**Таблица 5-1-4. Рекомендации по выполнению спирометрии**

#### Подготовка

- Спирометр требует регулярной калибровки.
- Спирометр должен выдавать результаты на бумажном носителе, чтобы позволить выявить технические погрешности, или иметь автоматическую индикацию неудовлетворительного теста и соответствующих причин.
- Оператор, проводящий тест, должен для эффективной работы пройти обучение.
- При выполнении теста требуется максимальное усилие пациента для того, чтобы избежать ошибок при диагностике и лечении.

#### Выполнение

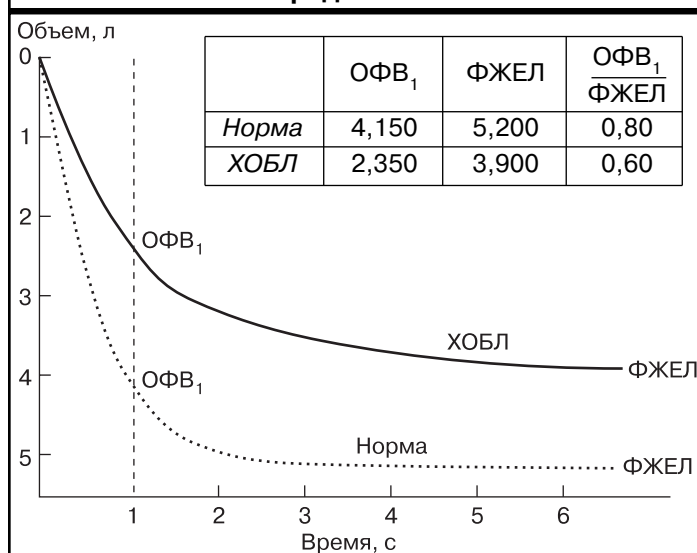
- Спирометрия должна выполняться по методикам, соответствующим опубликованным стандартам [24].
- Кривые зависимости объема выдыхаемого воздуха от времени должны быть гладкими и без резких скачков.
- Время регистрации кривой должно быть достаточно большим, чтобы объем мог достичь «плато», – при тяжелом заболевании это может занять более 12 с.
- Величины ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> определяют как максимальные значения, полученные на любой из трех технически удовлетворительных кривых, причем ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> для этих трех кривых должны отличаться не более чем на 5% или 100 мл (смотря что больше).
- Отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ определяют по технически удовлетворительной кривой с наибольшей суммой ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>.

#### Оценка

- Спирометрические измерения оцениваются путем сравнения результатов с должными величинами, соответствующими возрасту, росту, полу и расе [20].
- Если после приема бронхолитика ОФВ<sub>1</sub> <80% от должного значения и одновременно ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <0,70, это свидетельствует о наличии не полностью обратимого ограничения скорости воздушного потока.

ХОБЛ. Обычно у больных ХОБЛ наблюдается снижение как ОФВ<sub>1</sub>, так и ФЖЕЛ. Степень спирометрических нарушений обычно коррелирует с тяжестью заболевания (см. табл. 1-1). Постбронходилатационное значение

**Рис. 5-1-1. Нормальная спирограмма и спирограмма, типичная для пациента с легкой и среднетяжелой ХОБЛ\***



\* Для диагностики и оценки степени тяжести ХОБЛ рекомендуется применять постбронходилатационные значения ОФВ<sub>1</sub>

<sup>1</sup> «Спирометрия для диагностики ХОБЛ. Вкладыш к Карманному руководству GOLD» (Spirometry for Diagnosis of COPD: Insert for GOLD Pocket Guide) доступен на веб-сайте <http://www.goldcopd.org>

ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <0,70 подтверждает наличие ограничения скорости воздушного потока. Этот подход является прагматическим, поскольку на самом деле универсально применимых значений ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ не существует. Чтобы минимизировать вариабельность результатов, спирометрию следует проводить после ингаляции адекватной дозы короткодействующего бронхолитика (например, 400 мкг сальбутамола). Чтобы избежать гипердиагностики ХОБЛ у пожилых лиц, спирометрические показатели по возможности следует сравнивать с нормативными значениями для соответствующей возрастной группы [21]. Использование фиксированной величины отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ особенно проблематично у пожилых лиц, так как это отношение снижается с возрастом, что может привести к классификации здоровых пожилых лиц в качестве больных ХОБЛ. Для того чтобы избежать гипердиагностики в этой популяции, настоятельно необходимо оценивать функцию легких на основе постбронходилатационных величин.

ПСВ иногда используется для определения ограничения скорости воздушного потока, однако использование ПСВ при ХОБЛ может приводить к недооценке степени обструкции [22]. Данные исследования «Проверка национального здоровья и питания» (США) (US National Health and Nutrition Examination Survey) показывают, что ПСВ обладает хорошей чувствительностью и выявляет свыше 90% случаев ХОБЛ, которые могут быть диагностированы с помощью спирометрии, но из-за более слабой специфичности ПСВ не может служить единственным диагностическим тестом [23].

Данные о роли спирометрического скрининга в общей популяции или в популяции, относящейся к группе риска развития ХОБЛ, противоречивы. Ухудшение как ОФВ<sub>1</sub>, так и ФЖЕЛ коррелирует с общей смертностью вне зависимости от курения табака, а нарушенная функция легких идентифицирует подгруппу курильщиков с повышенным риском развития рака легких. На этом основано мнение, что спирометрия должна повсеместно рассматриваться как инструмент оценки общего здоровья [25]. Однако нет данных о том, что массовая спирометрия является эффективным мероприятием для разработки лечебных направлений или играет роль в улучшении результатов лечения ХОБЛ у пациентов, которые были выявлены до развития клинически значимых симптомов.

### Оценка степени тяжести ХОБЛ

Оценка степени тяжести ХОБЛ базируется на интенсивности симптомов, выраженности спирометрических расстройств (см. **табл. 1-1**) и наличии осложнений, таких как дыхательная недостаточность, правожелудочковая недостаточность, потеря веса и артериальная гипоксемия.

Хотя наличие ограничения скорости воздушного потока является ключом к оценке степени тяжести ХОБЛ, с точки зрения перспектив общественного здравоохранения, возможно, было бы полезно выделять лиц с рис-

ком развития болезни перед тем, как разовьется значимое ограничение скорости воздушного потока (см. **табл. 1-2**). Большинство людей с ранней стадией ХОБЛ, выявленных при широкомасштабных исследованиях, имели по крайней мере один из респираторных симптомов, таких как кашель, выделение мокроты, хрипы или одышка [27, 28]. Эти симптомы могут присутствовать одновременно с относительно незначительными спирометрическими изменениями или без них. Несмотря на то что не у всех лиц с подобными симптомами в дальнейшем развивается ХОБЛ [29], их наличие должно помочь идентифицировать популяцию высокого риска, для которой необходимо разрабатывать профилактические программы. Многое при этом зависит от того, понимают ли пациенты, а также медицинские работники, что даже незначительные респираторные симптомы не являются нормой и могут быть маркерами нарушения здоровья в будущем.

При оценке врачом симптомов у пациентов с ХОБЛ главными показателями, определяющими общее состояние здоровья, являются не столько степень ограничения скорости воздушного потока, сколько тяжесть клинических проявлений болезни и степень их воздействия на повседневную деятельность пациента или пациентки [30]. Тяжесть одышки является важным показателем и может быть оценена по шкале MRC (см. **табл. 5-1-2**). Другие методы оценки тяжести симптомов еще предстоит валидизировать для разных групп популяций; эти методы обычно зависят от индивидуального клинического опыта лечащего врача, хотя вопросники по клиническим проявлениям ХОБЛ апробированы в практике семейных врачей [31].

Объективно измеренное ухудшение переносимости физической нагрузки, которое оценивается по уменьшению максимального (самостоятельно регулируемого) расстояния [32] либо по результатам лабораторной эргометрии с возрастающей нагрузкой [33], является очень информативным показателем ухудшения состояния здоровья и прогностическим признаком [30]. Установлено, что определяемое по данным плетизмографии отношение инспираторной емкости к общей емкости легких также может использоваться для прогноза [34]. Аналогично потеря веса и уменьшение парциального давления кислорода в артериальной крови позволяют выявить пациентов группы риска повышенной смертности [35, 36].

Был предложен относительно простой подход к установлению степени тяжести ХОБЛ с помощью комбинации большинства перечисленных показателей. Метод BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise – индекс массы тела, обструкция, одышка, физическая нагрузка) дает комбинированный показатель в баллах, который определяет прогноз последующей выживаемости с большей точностью, чем любой взятый по отдельности вышеописанный показатель [37]. В настоящее время проводятся исследования свойств шкалы BODE как инструмента количественной оценки состояния больных ХОБЛ.

## Дополнительные исследования

Для больных со стадией II (среднетяжелая ХОБЛ) и выше могут быть полезны следующие дополнительные исследования.

**Бронходилатационный тест на обратимость обструкции.** У пациентов с клинически подтвержденным диагнозом ХОБЛ и спирометрическими нарушениями ни тест на обратимость с бронхолитиком, ни тест на обратимость с ГКС (несмотря на возлагавшиеся первоначально на эти методы надежды) не позволяют прогнозировать прогрессирование заболевания – устанавливается ли оно по снижению ОФВ<sub>1</sub>, по ухудшению состояния здоровья или по частоте обострений [38, 39]. Небольшие изменения ОФВ<sub>1</sub> (например, менее 400 мл) после ингаляции бронхолитика не позволяют надежно предсказать ответ пациента на терапию, например, в виде улучшения переносимости физической нагрузки [40]. Небольшие ежедневные вариации исходного диаметра бронхов могут приводить к различной оценке обратимости обструкции в зависимости от дня проведения теста [39], причем чем ниже пребронходилатационный ОФВ<sub>1</sub>, тем больше вероятность того, что пациент будет отнесен в категорию «обратимая обструкция», даже если используется критерий прироста ОФВ<sub>1</sub> >200 мл.

В некоторых случаях (например, у пациентов с такими особенностями в анамнезе, как БА в детстве и регулярные ночные пробуждения с кашлем и свистящими хрипами) может понадобиться выполнить тест на обратимость с бронхолитиком и/или с ГКС. Возможный протокол теста приведен в **табл. 5-1-5**.

**Рентгенологическое исследование грудной клетки.** Рентгенограмма грудной клетки с патологическими изменениями редко является диагностически важной для ХОБЛ, если нет явных буллезных изменений, однако помогает в исключении альтернативного диагноза и выявлении серьезных сопутствующих заболеваний, например сердечной недостаточности. Рентгенологические изменения, связанные с ХОБЛ, включают признаки гиперинфляции (уплощенная диафрагма в боковой проекции, увеличение ретростерального пространства), повышенную прозрачность легких, быстрое исчезновение сосудистого рисунка. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки не рекомендуется в рутинной практике. Однако если имеются сомнения в диагнозе ХОБЛ, КТ высокого разрешения (КТВР) может помочь провести дифференциальный диагноз. Кроме того, при рассмотрении вопроса о хирургическом вмешательстве, таком как операция уменьшения объема легкого, проведение КТ грудной клетки необходимо, поскольку распределение эмфиземы является одним из важнейших факторов, определяющих показания к операции [41].

**Исследование газов артериальной крови.** При тяжелых формах ХОБЛ исследование газов артериальной крови (в то время как пациент дышит воздухом) является важной процедурой. В стабильном состоянии этот тест должен проводиться, если ОФВ<sub>1</sub> <50% от должного или

### Таблица 5-1-5. Тестирование обратимости бронхообструкции с помощью бронхолитика

#### Подготовка

- Тесты должны выполняться, когда пациент клинически стабилен и не болеет респираторной инфекцией.
- Пациент не должен принимать короткодействующие бронхолитики в течение 6 ч перед тестом, длительнодействующие бронхолитики – в течение 12 ч перед тестом, теофиллины медленного высвобождения – в течение 24 ч перед тестом.

#### Спирометрия

- Вначале, перед приемом бронхолитика, следует измерить ОФВ<sub>1</sub>.
- Бронхолитик следует давать с помощью дозирующего ингалятора через спейсер или с помощью небулайзера, чтобы быть уверенным, что препарат ингалирован.
- Дозу бронхолитика следует выбирать на высокой части кривой доза–ответ.
- Возможные протоколы дозирования: 400 мкг β<sub>2</sub>-агониста, до 160 мкг холинолитика или комбинация этих препаратов [20]. ОФВ<sub>1</sub> следует измерить вновь через 10–15 мин после приема короткодействующего бронхолитика (через 30–45 мин после приема комбинации).

#### Результаты

- Увеличение ОФВ<sub>1</sub> на величину более 200 мл или на 12% относительно ОФВ<sub>1</sub> до приема бронхолитика является значимым [20]. Для того чтобы дать верную клиническую оценку улучшению ОФВ<sub>1</sub>, обычно полезно документировать и абсолютный прирост, и процентное изменение по отношению к базовому уровню.

имеются клинические признаки дыхательной недостаточности либо недостаточности правых отделов сердца. Для того чтобы гарантировать точность результатов исследования, следует учесть несколько важных обстоятельств. Необходимо принимать во внимание концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе FiO<sub>2</sub> (на уровне моря нормальное значение FiO<sub>2</sub> 21%), что особенно важно, когда пациент использует небулайзер, в котором распыление происходит с помощью кислорода. Изменения парциального давления кислорода в артериальной крови происходят не сразу, особенно при тяжелой ХОБЛ. Так, после изменения FiO<sub>2</sub> должно пройти 20–30 мин, прежде чем будет проводиться повторное измерение парциального давления кислорода в артериальной крови, например, при контроле кислородотерапии в домашних условиях. Место артериальной пункции необходимо достаточно сильно прижимать в течение не менее 1 мин, чтобы избежать болезненного кровоподтека.

**Определение дефицита α<sub>1</sub>-антитрипсина.** У больных европеоидной расы, которым установлен диагноз ХОБЛ в молодом возрасте (<45 лет), или у больных с явным семейным анамнезом этого заболевания имеет смысл оценить возможный сопутствующий дефицит α<sub>1</sub>-антитрипсина. За этим может следовать приглашение к скринингу членов семьи или соответствующему консультированию. Если сывороточная концентрация α<sub>1</sub>-антитрипсина составляет менее 15–20% от нормального уровня, то высока вероятность, что больной страдает гомозиготным типом дефицита α<sub>1</sub>-антитрипсина.

## Дифференциальная диагностика

У некоторых больных с хроническим течением БА отличить заболевание от ХОБЛ не представляется возможным, если использовать современные представления о



<b>Таблица 5-1-6. Дифференциальная диагностика ХОБЛ</b>	
<b>Диагноз</b>	<b>Предположительные признаки</b>
ХОБЛ	Начинается в среднем возрасте. Симптомы медленно прогрессируют. Длительное предшествующее курение табака. Одышка во время физической нагрузки. В основном необратимая бронхиальная обструкция.
Бронхиальная астма	Начинается в молодом возрасте (часто в детстве). Симптомы варьируют ото дня ко дню. Симптомы наблюдаются ночью и рано утром. Имеются также аллергия, риниты и/или экзема. Семейная БА в анамнезе. В основном обратимая бронхиальная обструкция.
Застойная сердечная недостаточность	Отчетливые влажные хрипы в нижних отделах легких при аускультации. Рентгенография грудной клетки демонстрирует расширение сердца, отек легких. Функциональные легочные тесты показывают объемную рестрикцию, а не обструкцию бронхов.
Бронхоэктазия	Обильное выделение гнойной мокроты. Обычно сочетается с бактериальной инфекцией. Грубые хрипы при аускультации. Рентгенография грудной клетки демонстрирует расширение бронхов, утолщение бронхиальной стенки.
Туберкулез	Начинается в любом возрасте. Рентгенография грудной клетки демонстрирует легочный инфильтрат. Микробиологическое подтверждение. Высокая местная распространенность туберкулеза.
Облитерирующий бронхолиит	Начало в молодом возрасте, у некурящих. В анамнезе может быть ревматоидный артрит или воздействие вредных газов. КТ на выдохе демонстрирует области с пониженной плотностью.
Диффузный панbronхолиит	Большинство пациентов некурящие мужчины. Почти все больны хроническим синуситом. Рентгенография грудной клетки или КТ высокого разрешения демонстрирует диффузные малые центрилобулярные узловые затемнения и гиперинфляцию.
<i>Примечание. Эти признаки обычно характерны для соответствующих заболеваний, но не обязательно присутствуют при любом клиническом случае. Например, у человека, никогда не курившего, может развиться ХОБЛ (особенно в развивающихся странах, где другие факторы риска могут иметь более важное значение, чем курение сигарет); БА может развиться у взрослых и даже пожилых пациентов.</i>	

болезни и имеющуюся технологию физиологического тестирования; это заставляет предположить, что БА и ХОБЛ присутствуют у этих больных одновременно. В таких случаях проводимое лечение обычно соответствует противоастматической терапии. Другие возможные заболевания отличить от ХОБЛ легче (**табл. 5-1-6**).

## МОНИТОРИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

По мере прогрессирования ХОБЛ больные всё чаще посещают медицинских работников. К кому будет обращаться больной и как часто он будет это делать, зависит от системы здравоохранения. Мониторирование и оценка течения заболевания должны отвечать на вопрос, достигнуты ли цели лечения, и включают в себя: 1) оценку воздействия факторов риска, в том числе курения таба-

<b>Таблица 5-1-7. Предлагаемые вопросы во время визитов при дальнейшем наблюдении*</b>
<p><b>Мониторирование воздействия факторов риска:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменилось ли воздействие факторов риска после вашего последнего визита?</li> <li>• Бросили ли вы курить после вашего последнего визита или продолжаете курить?</li> <li>• Если вы продолжаете курить, то сколько сигарет (табака) в день вы выкуриваете?</li> <li>• Хотите ли вы бросить курить?</li> <li>• Были ли какие-либо изменения в окружающей среде на работе?</li> </ul> <p><b>Мониторирование прогрессирования болезни и развития осложнений:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Как долго вы можете двигаться, прежде чем начнете задыхаться? (Используйте каждодневные примеры, такие как подъем по лестнице, по холму, движение по ровной местности.)</li> <li>• Были ли изменения в вашей одышке (ухудшение, улучшение), или она не изменилась?</li> <li>• Уменьшили ли вы свою активность из-за одышки или других симптомов?</li> <li>• Ухудшились ли какие-либо из симптомов после вашего последнего визита?</li> <li>• Появились ли какие-либо новые симптомы после вашего последнего визита?</li> <li>• Прерывался ли ваш сон из-за одышки или других симптомов?</li> <li>• Пропустили ли вы какую-нибудь работу из-за симптомов болезни (вынуждены были обратиться к врачу) после вашего последнего визита?</li> </ul> <p><b>Мониторирование фармакотерапии и другого медицинского лечения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Какие лекарства вы принимаете?</li> <li>• Как часто вы принимаете каждое лекарство?</li> <li>• Какое количество препарата вы принимаете одновременно?</li> <li>• Пропускали ли вы прием однократно или прекращали принимать регулярно ваше лекарство по какой-либо причине?</li> <li>• Были ли у вас проблемы с выполнением предписаний врача (например, по финансовым причинам, препарат не включен в местный формуляр)?</li> <li>• Пожалуйста, покажите, как вы используете ингалятор.</li> <li>• Пробовали ли вы лечиться другими лекарствами или лечебными средствами?</li> <li>• Эффективно ли ваше лекарство для контроля ваших симптомов?</li> <li>• Создает ли вам лекарственная терапия какие-нибудь проблемы?</li> </ul> <p><b>Мониторирование течения обострений:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• После вашего последнего визита были ли периоды или эпизоды значительного ухудшения симптомов болезни по сравнению с обычным состоянием?</li> <li>• Если да, то как долго длился(длились) этот(эти) эпизод(ы)? Что, по вашему мнению, послужило причиной ухудшения симптомов? Что вы сделали, чтобы контролировать симптомы болезни?</li> </ul> <p><small>* Эти вопросы являются примерными и не представляют собой стандартного инструмента оценки. Валидность (правильность) и надежность этих вопросов не оценивались.</small></p>

ка; 2) оценку прогрессирования болезни и развития осложнений; 3) мониторинг эффективности фармакотерапии и других видов лечения; 4) оценку перенесенных обострений; 5) мониторинг сопутствующих заболеваний.

Предлагаемые вопросы для планового осмотра пациента представлены в **табл. 5-1-7**. Лучшим способом определения изменений в симптомах и в общем состоянии здоровья является опрос больного по одним и тем же пунктам при каждом визите.

## Мониторирование прогрессирования болезни и развития осложнений

ХОБЛ обычно является прогрессирующим заболеванием. Следует ожидать, что с течением времени функция легких будет ухудшаться даже при наличии адекватной медицинской помощи. Для определения необходимости

изменения терапии и для идентификации появления осложнений надо мониторировать динамику симптомов и ограничения скорости воздушного потока. Так же как и во время первичного осмотра, последующие оценки состояния должны включать физикальное обследование и обсуждение симптомов болезни, особенно вновь появившихся и ухудшившихся старых.

**Функция легких.** Ухудшение функции легких лучше всего определяется с помощью периодического проведения спирометрии, хотя ее не имеет смысла проводить чаще одного раза в год, так как это вряд ли принесет ценную информацию о снижении легочной функции: спирометрия должна проводиться в случае значительного усугубления симптомов или появления осложнений.

Другие функциональные легочные тесты, такие как определение кривой поток–объем, диффузионной способности легких по окиси углерода ( $D_{LCO}$ ) и определение легочных объемов, не являются необходимыми в рутинной практике, однако дают информацию об общем воздействии болезни и могут применяться для разрешения диагностических неясностей и обследования по поводу предполагаемой операции.

**Исследование газов артериальной крови.** Развитие дыхательной недостаточности устанавливается, если при измерении газов в артериальной крови при дыхании воздухом на уровне моря выявляется, что  $PaO_2 < 8$  кПа (60 мм рт. ст.), причем одновременно может выполняться или не выполняться условие  $PaCO_2 > 6,7$  кПа (50 мм рт. ст.). Полезным способом отбора больных на исследование газов крови является пульсоксиметрический скрининг, причем газы артериальной крови исследуют при насыщении крови кислородом ( $SaO_2$ ) менее 92% [42]. В то же время пульсоксиметрия не дает никакой информации о напряжении в крови  $CO_2$ .

Клиническими признаками дыхательной недостаточности или недостаточности правых отделов сердца являются центральный цианоз, отек голеностопных суставов и повышение давления в яремных венах. Клинические признаки гиперкапнии вне обострения чрезвычайно неспецифичны.

**Оценка легочной гемодинамики.** Легкая или умеренная легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии  $\geq 30$  мм рт. ст.), по-видимому, является важным феноменом только для тех, у кого наблюдается картина развернутой дыхательной недостаточности. Измерение давления в легочной артерии не имеет смысла в обычной клинической практике, так как не добавляет полезной информации к данным о  $PaO_2$  артериальной крови.

**Диагностика правожелудочковой недостаточности или легочного сердца.** Подъем давления в яремных венах и наличие небольших отеков на голеностопных суставах являются наиболее частыми признаками, по которым судят о наличии легочного сердца в клинической практике. Однако у больных ХОБЛ давление в яремных венах часто трудно измерить из-за значительных пере-

падов внутригрудного давления. Точный диагноз легочного сердца может быть установлен путем выполнения нескольких диагностических процедур, включая рентгенографию, ЭКГ, эхокардиографию, радионуклидную сцинтиграфию и магнитно-резонансную томографию. В то же время всем этим методам присущи ошибки.

**КТ и вентиляционно-перфузионное сканирование.** Хотя КТ и вентиляционно-перфузионное сканирование способны отражать патологическую анатомию процесса, в рутинной практике эти исследования применяют в основном для оценки состояния пациентов перед операцией. В настоящее время исследуются возможности КТВР более точно визуализировать патологию дыхательных путей и паренхимы.

**Гематокрит.** Полицитемия может присутствовать у больных с артериальной гипоксемией, особенно у продолжающих курить [43]. Диагноз полицитемии устанавливается при гематокрите более 55%. Анемия распространена больше, чем предполагалось ранее, – в одном из клинических исследований [44] ею страдали почти 25% больных ХОБЛ. Низкий гематокрит означает плохой прогноз у пациентов с ХОБЛ, получающих длительную кислородотерапию [45].

**Функция респираторных мышц** обычно измеряется путем записи максимального давления во рту на вдохе и выдохе. В исследовательских лабораториях проводятся более глубокие исследования. Исследование функции инспираторных мышц применяется в случаях, когда исследование функции легких не дает ясного объяснения одышки или гиперкапнии или когда подозревается слабость периферических мышц. Улучшение функции дыхательной мускулатуры может наблюдаться (до изменений других характеристик легочной механики (например, после легочной реабилитации)) [46, 47].

**Исследования сна.** Они могут использоваться в случаях, когда гипоксемия или признаки недостаточности правого желудочка развиваются на фоне относительно небольшого ограничения скорости воздушного потока или когда у больного имеются симптомы ночного апноэ.

**Тесты с физической нагрузкой.** Таких тестов, определяющих физические возможности, существует достаточно много (например, лабораторные тесты на тредмиле или велоэргометре либо тесты с 6-минутной или челночной ходьбой), однако их применение в основном связано с программами легочной реабилитации.

## Мониторирование фармакотерапии и другого лечения

С целью изменения терапии по мере прогрессирования болезни во время каждого осмотра необходимо обсуждение текущего медикаментозного режима. Оценке подлежат дозировка различных лекарств, следование медикаментозному режиму, техника ингаляции, эффективность лечения в плане влияния на симптомы болезни, а также побочные действия лекарств.

## **Мониторирование обострений**

С определенной периодичностью больным следует задавать вопросы и выявлять любые факты по поводу обострений – и тех, с которыми больной справлялся сам, и тех, по поводу которых была оказана медицинская помощь. Необходимо оценивать частоту, тяжесть и возможные причины обострений. Отмечаются случаи увеличения объема мокроты, остро наступившей одышки и появления гнойной мокроты. Полезным может быть специальное изучение незапланированных обращений за медицинской помощью, звонков по телефону в медицинские учреждения, вызовов скорой помощи. Тяжесть обострения может быть оценена по увеличению потребности в бронхолитиках или ГКС, а также по необходимости лечения антибиотиками. Необходимо документирование госпитализаций, включая их доступность, длительность и использование неотложной помощи или интубации. Клиницисту будет полезно собрать в дальнейшем выписки из стационаров для оптимизации продолжения лечения.

## **Мониторирование сопутствующих заболеваний**

Для ХОБЛ характерно частое развитие сопутствующих заболеваний. Некоторые (например, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная карцинома, остеопороз) могут быть косвенным следствием ХОБЛ, возникая независимо, но при наличии ХОБЛ с большей вероятностью. Другие сопутствующие патологии (например, артрит, диабет, эзофагеальный рефлюкс) могут существовать одновременно с ХОБЛ, поскольку они распространены как часть процесса старения. Сопутствующую патологию труднее лечить при наличии ХОБЛ либо потому, что ХОБЛ увеличивает общий уровень инвалидизации, либо потому, что терапия ХОБЛ усугубляет сопутствующее расстройство. Все сопутствующие заболевания усиливают инвалидизацию, обусловленную ХОБЛ, и могут усложнить лечение ХОБЛ. До тех пор пока не появится интегрированное руководство по ведению ХОБЛ с учетом специфических проблем, связанных с сопутствующими заболеваниями, следует сосредоточить усилия на идентификации и решении этих конкретных проблем в контексте национальных рекомендаций по лечению.

# Компонент 2: УМЕНЬШЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Уменьшение общего воздействия табачного дыма, профессиональной пыли и химикатов, а также поллютантов в помещениях и в атмосфере является важной задачей по предупреждению развития и прогрессирования ХОБЛ.
- Отказ от курения для большинства людей является единственным наиболее клинически и экономически эффективным вмешательством, позволяющим уменьшить риск развития ХОБЛ и остановить ее прогрессирование (**уровень доказательности А**).
- Всеобъемлющие антитабачные программы, содержащие ясную, содержательную и повторяющуюся информацию о вреде курения, должны предоставляться любым доступным путем.
- Усилия программ здравоохранения по уменьшению курения должны быть также сосредоточены на пассивном курении с целью минимизации рисков для некурящих.
- Многие респираторные заболевания, вызванные профессиональными факторами, можно уменьшить или контролировать путем внедрения мероприятий, направленных на уменьшение ущерба, который несут ингалируемые частицы или газы.
- Для уменьшения риска загрязнения атмосферного воздуха и воздуха внутри помещений требуется комбинация общественных мероприятий и защитных мер каждого индивидуума.

## ВВЕДЕНИЕ

Выявление, уменьшение воздействия и контролирование факторов риска являются важнейшими шагами профилактики и лечения любой болезни. В случае ХОБЛ такими факторами являются табачный дым, профессиональные воздействия, а также поллютанты и раздражители внутри жилищ и в атмосфере. Поскольку курение сигарет повсеместно является самым распространенным фактором риска при ХОБЛ, необходимо внедрение антитабачных программ (программ по предупреждению курения), причем программы отказа от курения должны быть легкодоступны и должны предлагаться для всех курильщиков. Для предупреждения начала и прогрессирования ХОБЛ также является важным снижение общего воздействия профессиональной пыли, паров и газов, а также поллютантов внутри помещений и в атмосфере.

## ТАБАЧНЫЙ ДЫМ

### Предупреждение курения

Всеобъемлющие антитабачные программы, содержащие ясную, содержательную и повторяющуюся информацию о вреде курения, должны предоставляться любым доступным путем, включая медицинских работников, общественные мероприятия, через школы, радио, телевидение и с помощью печатных материалов. Необходимо формировать национальные и местные кампании по уменьшению воздействия табачного дыма в публичных местах. Такие кампании и запреты доказали свою работоспособность и действенность в отношении ощутимого улучшения респираторного здоровья [48]. Придание статуса некурящих школам, публичным местам и местам работы должно развиваться и внедряться правительствами и организаторами здравоохранения и поддерживаться обществом. Антитабачные программы должны быть направлены на все возрастные группы, включая маленьких детей, подростков, юношей и беременных. Мероприятия с целью предотвращения курения и максимизации отказа от курения должны осуществляться на всех уровнях системы здравоохранения. Врачи и организаторы здравоохранения должны поддерживать появление свободных от курения жилищ.

Важный шаг в направлении формирования коллективного международного ответа на обусловленные употреблением табака смертность и заболеваемость был предпринят в 1996 г. Всемирной организацией здравоохранения, когда была предложена Международная рамочная конвенция по контролю за табачной продукцией (**табл. 5-2-1**).

Пассивное курение также является важной причиной респираторных симптомов и увеличенного риска ХОБЛ,

### Таблица 5-2-1. Всемирная организация здравоохранения: Международная рамочная конвенция по контролю за табачной продукцией

В мае 1996 г. в целях борьбы с табачной пандемией 49-я Ассамблея ВОЗ обратилась к Генеральному директору ВОЗ с просьбой инициировать разработку Международной рамочной конвенции по контролю за табачной продукцией. Составной частью этой рамочной конвенции является стратегия поддержки государств – членов ВОЗ в прогрессирующем движении в направлении принятия всеобъемлющей системы контроля за табачной продукцией и участия в тех аспектах контроля за табачной продукцией, которые выходят за рамки национальных границ.

Информацию о работе программы ВОЗ по контролю за табачной продукцией можно найти по адресу <http://www.who.int/tobacco/resources/publications/fctc/en/index.html>

особенно у партнеров и детей курильщиков [49]. Длительное воздействие табачного дыма внутри помещений вкупе со скученностью в плохо вентилируемых жилых помещениях увеличивает общий ущерб от воздействий макрочастиц и увеличивает риск развития ХОБЛ [50]. Усилия программ здравоохранения по уменьшению курения должны быть также сосредоточены на пассивном курении с целью минимизации рисков для некурящих. Партнеры и родители не должны курить в непосредственной близости от некурящих или детей, а также в автомобиле, плохо проветриваемых комнатах и т.п., поскольку это подвергает других людей повышенному риску.

Первое воздействие табачного дыма на плод может начинаться в утробе матери из-за действия попадающих туда метаболитов [51]. Обучение с целью уменьшения внутриутробных рисков для вынашиваемых детей также имеет огромное значение для предотвращения воздействия курения матери, поскольку таковое воздействие может быть причиной замедления роста легких у плода и других заболеваний дыхательных путей в детстве и в дальнейшей жизни [52, 53]. Новорожденные и младенцы могут также подвергаться воздействию табачного дыма дома, если курят члены семьи. Среди детей моложе 2 лет, которые являются пассивными курильщиками, распространенность респираторной инфекции повышается, и у них наблюдается повышенный риск развития хронических респираторных симптомов в будущем [53, 54].

## Отказ от курения

Отказ от курения – единственный клинически и экономически эффективный путь уменьшить воздействие факто-

ров риска развития ХОБЛ. Прекращение курения может предупредить или отсрочить развитие ограничения скорости воздушного потока или замедлить его прогрессирование [55] и может оказывать существенное влияние на последующую смертность [56]. Всем курильщикам – включая тех, кто находится в группе риска по развитию ХОБЛ, а также уже имеющих эту болезнь – должны быть предложены все возможные наиболее интенсивные программы по отказу от курения.

Мероприятия по отказу от курения эффективны как у мужчин, так и у женщин, для всех рас и этнических групп, а также у беременных. Возраст влияет на количество бросивших курить – например, в молодом возрасте таких меньше; тем не менее подобные программы могут быть эффективны во всех возрастных группах. Международные исследования по экономическому воздействию на курение являются чрезвычайно показательными: *средства, вложенные в антитабачные программы, являются экономически эффективными в смысле медицинской и общественной стоимости дополнительного года жизни.* Эффективные мероприятия включают: никотинзамещающую терапию с использованием накожных аппликаторов, жевательных резинок и назальных спреев; наставления врача или другого медицинского работника (с дополнительным применением или без применения никотинзамещающей терапии); групповые программы и программы самопомощи; формирование общественного мнения в пользу отказа от курения. Обзор данных, полученных из разных стран, определяет среднюю общественную стоимость различных антитабачных мероприятий в размере от 990 до 13000 долларов США на дополнительный год жизни [57]. Особенно эффективными оказались программы отказа от курения по данным Национальной службы здравоохранения Великобритании со стоимостью от 212 до 873 фунтов стерлингов (320–1400 долларов США) на дополнительный год жизни [58].

**Роль медицинских работников в отказе от курения.** Успешная стратегия мероприятий по отказу от курения подразумевает многоплановый подход, включая общественную политику, программы распространения информации и обучение здоровому образу жизни через школы и средства массовой информации [59]. Однако ключевым звеном в этих мероприятиях являются врачи, медицинские сестры, стоматологи, психологи, фармацевты и другие медицинские работники. Важным является наибольшее вовлечение этих людей в антитабачные программы. Медицинские работники должны побуждать каждого курильщика бросить курить, даже если он пришел в медицинское учреждение по не связанным с курением причинам и не имеет симптомов ХОБЛ, признаков ограничения скорости воздушного потока или других заболеваний, обусловленных курением. Национальная служба здравоохранения США опубликовала руководство по борьбе с курением табака «Лечение употребления табака и табачной зависимости: руководство для клинической практики» [60]. Основные тезисы руководства приведены в **табл. 5-2-2.**

### Таблица 5-2-2. Отчет Национальной службы здравоохранения США «Лечение употребления табака и табачной зависимости: руководство для клинической практики»: основные положения и рекомендации [60]

1. Табачная зависимость – это хроническое состояние, которое требует регулярного лечения до тех пор, пока не будет достигнут долгосрочный или постоянный отказ от курения.
2. Эффективные способы лечения табачной зависимости существуют, и всем курильщикам табака эти способы должны быть предложены.
3. Клиницисты и все службы здравоохранения должны обеспечить согласованные процедуры идентификации, документирования и лечения каждого курильщика табака во время каждого обращения за медицинской помощью.
4. Краткая беседа по отказу от курения эффективна, и каждому курильщику табака такая беседа должна быть предложена при каждом контакте с медицинским работником.
5. Существует сильная взаимосвязь «доза–ответ» между интенсивностью бесед по проблеме табачной зависимости и их эффективностью.
6. Три вида бесед особенно эффективны: практические советы, социальная поддержка как часть лечения, социальная поддержка вне курса лечения.
7. Пять видов фармакотерапии 1-го ряда для лечения табачной зависимости – бупропион медленного высвобождения, никотиновая жевательная резинка, никотиновый ингалятор, никотиновый назальный спрей, никотиновый лейкопластырь – эффективны, и по крайней мере одно из этих лекарств должно быть предписано при отсутствии противопоказаний.
8. Лечение табачной зависимости экономически эффективно в сравнении с другими лечебными и профилактическими вмешательствами.

В указанном руководстве предлагается пятиступенчатая программа мероприятий (табл. 5-2-3), которая предоставляет общие направления действий тем медицинским работникам, которые заинтересованы помочь своим пациентам в отказе от курения [60–63]. В руководстве подчеркивается, что табачная зависимость является хроническим заболеванием (табл. 5-2-4) [60], и это помогает клиницистам понять, что рецидив – обычное явление, отражающее хроническую природу зависимости и пагубной привычки, и не означает неудачи врача или пациента.

Большинство пациентов проходит несколько этапов перед тем, как прекращает курить (рис. 5-2-1) [59]. Часто для клинициста бывает важным оценить готовность пациента бросить курить для того, чтобы определить наиболее эффективный путь действий в данное время. Врач должен начинать лечение, если пациент готов отказаться от табака. Для тех, кто не готов сделать эту попытку, врач должен предпринять усилия, направленные на появление мотивации к отказу от курения.

**Консультация по поводу отказа от курения.** Беседа, проведенная врачом или другим медицинским работником, значительно увеличивает степень отказа от курения по сравнению с попытками, сделанными самим курящим [64]. Даже короткая (3-минутная) беседа, побуждающая отказаться от курения, увеличивает частоту отказа от курения на 5–10% [65]. По крайней мере, такая беседа должна проводиться с каждым курильщиком во время каждого посещения медицинского работника [65, 66]. Обучение тому, как обеспечить оптимальные консультации по отказу от курения и поддержку, должно быть обязательным элементом учебных планов специалистов здравоохранения.

Имеется четкая дозозависимая связь между интенсивностью бесед и успехом отказа от курения [67, 68]. Пути интенсификации лечения являются удлинение времени бесед, увеличение их количества и удлинение периода, во время которого они проводятся. Когда учебные пособия и обратная связь были увязаны с беседами врачей, в 10,9% случаев достигался устойчивый отказ от курения в течение 6 мес [67]. Если применять более сложные меры (например, контролируемые клинические исследования, которые включают тренинги, разрешение проблем и психологическую поддержку), то частота отказа может достигать 20–30% [68]. В многоцентровом клиническом исследовании комбинация советов врача, групповой поддержки, тренинга и никотинзамещающей терапии позволила достичь отказа от курения в 35% случаев в течение года, а через 5 лет этот показатель составил 22% [55].

Эффективными являются как индивидуальные, так и групповые беседы. Во время беседы некоторые вопросы являются особенно важными – разрешение проблем, тренинг навыков и обеспечение поддержки в период лечения [59, 60]. Основными темами, которые должны освещаться при этом, являются:

### Таблица 5-2-3. Краткое изложение стратегии помощи пациентам, желающим бросить курить [60–63]

- 1. СПРАШИВАЙТЕ:** систематически выявляйте всех курильщиков табака во время каждого их визита.  
*Внедряйте разветвленную систему кабинетов, которая гарантирует, что для КАЖДОГО пациента при КАЖДОМ посещении медицинского учреждения будет проведен опрос о статусе курения табака и результат документирован.*
- 2. РЕКОМЕНДУЙТЕ:** настойчиво убеждайте всех курильщиков табака бросить курить.  
*Четко, настойчиво и с учетом индивидуальности собеседника убеждайте каждого курильщика табака бросить курить.*
- 3. ОЦЕНИТЕ:** определите склонность к попытке бросить курить.  
*Спросите каждого курильщика табака, хочет ли он или она сделать попытку бросить курить в настоящее время (например, в ближайшие 30 дней).*
- 4. ОКАЖИТЕ ПОМОЩЬ:** помогите пациенту бросить курить.  
*Помогите пациенту составить план отказа от курения; обеспечьте практическое консультирование; обеспечьте социальную поддержку в рамках процесса лечения, помогите пациенту получить социальную поддержку после лечения; рекомендуйте применение проверенной фармакотерапии, за исключением особых обстоятельств; снабдите пациента дополнительными материалами.*
- 5. ОРГАНИЗИРУЙТЕ:** составьте расписание контактов после лечения.  
*Составьте расписание посещений или телефонных контактов для слежения за состоянием после курса лечения.*

### Таблица 5-2-4. Табачная зависимость как хроническое заболевание [60]

- Для большинства людей табачная зависимость приводит к истинной наркотической зависимости, сравнимой с зависимостью, вызываемой опиатами, амфетаминами или кокаином.
- Табачная зависимость почти всегда является хроническим расстройством, которое требует длительного медицинского вмешательства, как и другие вызывающие привыкание расстройства. Недооценка хронической природы табачной зависимости может ослабить мотивацию врача к терпеливому и длительному лечению курения табака.
- Клиницисты должны понимать, что табачная зависимость – это хроническое состояние, которое требует от врачей непрерывного напряжения, направленного на простые беседы и советы, поддержку и соответствующую фармакотерапию, а также на постоянную поддержку бросивших курить – для предупреждения рецидива.
- Рецидивы бывают часто, что связано с природой табачной зависимости и не является неудачей врача или пациента.

- **распознавание опасных сигналов**, связанных с риском рецидива («курящее окружение», психологический стресс, нехватка времени, вступление в споры, употребление алкоголя, плохое настроение);
- **усиление навыков**, необходимых для управления этими ситуациями (распознавание опасной ситуации, избегание чрезмерного стресса);
- **базовая информация** о курении и способах успешного отказа от него (механизмы и ход процесса отказа от курения, курение как пристрастие, факт, что любое возвращение к курению, включая даже одну затяжку, увеличивает вероятность неудачи).

В учреждениях здравоохранения должны проводиться систематические программы, направленные на устойчивый отказ от курения [67].

**Фармакотерапия.** В настоящее время существует ряд фармакотерапевтических подходов для отказа от курения [59–61], и, если беседа недостаточно эффективна, рекомендуется фармакотерапия. При этом для некоторых групп должна быть проявлена особая осторожность: это люди с медицинскими противопоказаниями, «легкие» курильщики (менее 10 сигарет в день), беременные, подростки.

**Никотинзамещающие препараты.** Ряд исследований показывает, что никотинзамещающая терапия в любой форме (никотиновые жевательная резинка, ингалятор, назальный спрей, кожный аппликатор, подъязычные таблетки) надежно на долгое время уменьшает степень абстиненции [60, 69]. Никотинзамещающая терапия более эффективна, если она сочетается с беседой и поведенческой терапией [70], хотя никотиновый аппликатор или жевательная резинка существенно увеличивает степень отказа от курения независимо от уровня дополнительных поведенческих или психологических мероприятий. Медицинскими противопоказаниями для никотинзамещающей терапии являются нестабильная ИБС, нелеченая пептическая язва желудка и недавно перенесенный инфаркт миокарда или инсульт [59]. Специальные исследования не рекомендуют проведение никотинзамещающей терапии более 8 нед, хотя для некоторых больных требуется более длительный срок с целью предупреждения рецидива; в некоторых исследованиях применение комбинированной никотинзамещающей терапии продемонстрировало более высокую эффективность, чем терапия с использованием одного никотинзамещающего средства [60, 71].

Все формы никотинзамещающей терапии значительно более эффективны, чем плацебо. Для улучшения со-

трудничества при данном виде лечения необходимы всяческие усилия, направленные на адаптацию лечения к культуре и стилю жизни индивидуума. Обычно предпочтение отдается аппликаторам по сравнению с жевательными резинками, так как это требует меньше обучения для эффективного использования и связано с меньшими проблемами комплайнса.

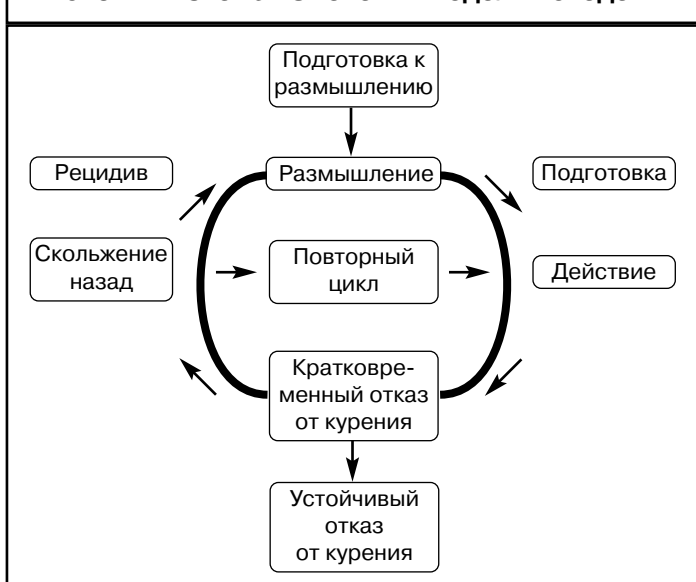
Данных, которые могли бы помочь врачу оптимизировать режим применения аппликаторов в зависимости от интенсивности курения, нет. Во всех случаях более обоснованным считается начало лечения аппликатором с высокой дозой. При использовании большинства аппликаторов, которые представлены в трех различных дозировках, пациент должен применять высокую дозу в течение первых 4 нед с дальнейшим снижением дозы до минимальной за 8 нед. Если имеются аппликаторы только с двумя дозами, то в течение первых 4 нед применяют высокую дозу, а в течение последующих 4 нед низкую.

При использовании никотиновой жевательной резинки пациент должен быть осведомлен, что абсорбция происходит через слизистую щеки. Поэтому его следует научить жевать резинку в течение некоторого времени, а затем помещать ее за щеку для того, чтобы осуществилось всасывание, и продлить высвобождение никотина. Длительное жевание вызывает секрецию слюны, которая скорее проглатывается, а не всасывается через слизистую щеки, что приводит к слабой абсорбции и возможной тошноте. Кислые напитки, такие как кофе, соки и другие безалкогольные напитки, влияют на абсорбцию никотина. Поэтому пациент должен знать, что есть и пить (за исключением воды) не рекомендуется за 15 мин до употребления резинки и во время жевания. Несмотря на то что жевательная резинка является эффективным методом отказа от курения, отмечены проблемы с комплайном, вопросом простоты применения, социальной приемлемостью, риском развития симптомов со стороны temporально-мандибулярного сочленения и неприятным вкусом. У курильщиков с сильной табачной зависимостью доза резинки 4 мг более эффективна, чем 2 мг [72].

**Другая фармакотерапия.** Было показано, что терапия антидепрессантами бупропионом [73] и нортриптилином также эффективна в смысле увеличения частоты длительного отказа от курения [59, 69, 74]. Хотя еще необходимо провести исследования с этими лекарствами, рандомизированное контролируемое исследование с использованием консультаций и поддержки показало, что при применении бупропиона длительного высвобождения частота отказа от курения составила 30%, а в сочетании с никотиновым аппликатором – 35% [73]. Эффективность антигипертензивного препарата клонидина ограничена побочными эффектами [69].

Показана безопасность и эффективность варениклина, частичного агониста ацетилхолиновых никотиновых рецепторов, помогающего бросить курить благодаря ослаблению симптомов никотиновой абстиненции и уменьшению наркотических эффектов никотина [75–77].

**Рис. 5-2-1. Схема изменения модели поведения**



---

## ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

---

Согласно оценкам в США до 19% случаев ХОБЛ среди курильщиков и до 31% случаев ХОБЛ у некурящих может иметь отношение к воздействию профессиональной пыли и дыма [78–81]; ущерб может быть выше в странах, где имеет место большее воздействие ингалируемых частиц, дымов и газов. Доказано, что многие профессии связаны с повышенным риском развития ХОБЛ, особенно те, в которых имеет место воздействие дымов и минеральных и биологических пылей. Хотя неизвестно, какое число лиц (как в развивающихся, так и в развитых странах) подвергается риску развития респираторных заболеваний вследствие профессиональных воздействий, многие профессиональные респираторные болезни можно предупредить и контролировать с помощью различных мероприятий, направленных на уменьшение ущерба от ингалируемых частиц или газов [82–84]:

- внедрение и настойчивое применение строгих легально разрешенных методов контроля воздуха на рабочем месте;
- интенсивное и постоянное образование работников, подвергающихся профессиональным воздействиям, управляющих, работников здравоохранения предприятия, врачей общей практики и законодателей;
- информирование работодателей, работников и руководителей предприятия о том, как курение усугубляет профессиональные заболевания и почему важны усилия по снижению курения при наличии вредных воздействий.

Основной акцент должен делаться на первичную профилактику, которая достигается путем элиминации или уменьшения воздействия вредных веществ на рабочем месте. Вторичная профилактика, имеющая также очень большое значение, заключается в мониторинговании здоровья и выявлении случаев заболевания на ранних стадиях. Для улучшения существующей ситуации и уменьшения ущерба от заболевания легких важны оба подхода. Логическим следствием эффективных стратегий по уменьшению воздействия респираторных раздражителей и токсических летучих веществ на рабочем месте должно быть снижение ущерба от заболевания, хотя исследований, демонстрирующих это, пока не проводилось.

---

## ЗАГРЯЗНЕНИЕ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА И ВОЗДУХА ВНУТРИ ПОМЕЩЕНИЙ

---

Человек в течение дня испытывает воздействие окружающих сред как внутри, так и вне помещения. Каждая из сред имеет свой уникальный набор воздушных поллютантов и макрочастиц, которые оказывают вредное воздействие на функцию легких [80].

Хотя эти воздействия рассматриваются обычно отдельно, при ХОБЛ более применима концепция общего

воздействия. Для уменьшения риска загрязнения атмосферного воздуха и воздуха внутри помещений требуется комбинация общественных мероприятий и защитных мер каждого индивидуума. Уменьшение воздействия дыма от биоорганического топлива, особенно на женщин и детей, является одним из главных направлений снижения заболеваемости ХОБЛ в мире. Несмотря на то что разработаны эффективные незагрязняющие печи для приготовления пищи, их внедрение происходит медленно из-за местных традиций и стоимости.

### Регулирование качества воздуха

На государственном уровне высокоприоритетным должно быть достижение установленного уровня стандартов качества воздуха; обычно решение этой задачи требует законодательных актов. Детали проблемы достижения и поддержания качества воздуха выходят за рамки данного документа, однако курс общества на снижение транспортными средствами и промышленностью вредных выбросов в атмосферу до безопасных уровней срочно требует первоочередной реализации для снижения распространения ХОБЛ, равно как и респираторных симптомов, обострений и госпитализаций больных ХОБЛ. Оценка риска для здоровья, наносимого местными источниками загрязнения атмосферы, может быть сложным процессом, требующим повышения знаний в области общественного здравоохранения, токсикологии и эпидемиологии. В этом процессе могут участвовать местные врачи – защищая интересы своих больных или окружающую среду в целом.

### План действий для медицинских работников и пациентов

Медицинский работник должен учитывать факторы риска ХОБЛ (включая анамнез курения, семейный анамнез, воздействие загрязнения атмосферного воздуха и воздуха внутри помещений) и социально-экономический статус каждого конкретного пациента. Рассмотрим некоторые необходимые меры.

#### *Меры, относящиеся к индивидуумам с риском развития ХОБЛ*

- Больной должен быть осведомлен о природе своей предрасположенности к ХОБЛ и степени риска заболеть ХОБЛ.
- Если для приготовления пищи и обогрева жилища используются различные виды твердого топлива, должна рекомендоваться соответствующая вентиляция.
- Разработано защитное респираторное оборудование, которое должно применяться на рабочем месте для минимизации воздействия токсических газов и частиц. По многим причинам необходимо предпринять решительные усилия для уменьшения воздействия профессиональных вредностей путем уменьшения выбросов на рабочем месте и улучшения вентиляции, что является



ся более предпочтительным, чем простое использование респираторной защиты с целью уменьшения воздействия загрязнения окружающей среды.

- Вентиляция и меры по соблюдению стандартов безопасности и качества воздуха на рабочем месте предоставляют наилучшую возможность уменьшить воздействие на работника известных атмосферных поллютантов и уменьшить риск развития ХОБЛ, хотя до сих пор отсутствуют исследования, позволяющие количественно оценить преимущества указанных мероприятий.

*Меры, относящиеся к пациентам с установленным диагнозом ХОБЛ*

- Больные с далеко зашедшей ХОБЛ должны обращать внимание на информацию о качестве воздуха и быть

осведомлены о том, что пребывание в помещении при плохом качестве атмосферного воздуха может помочь уменьшить респираторные симптомы.

- Применение лекарств должно соответствовать обычным клиническим показаниям; медикаментозный режим не должен изменяться из-за наличия атмосферного загрязнения, если нет признаков ухудшения течения болезни или функциональных показателей.
- Лица с высоким риском обострений должны избегать интенсивных физических нагрузок на свежем воздухе во время эпизодов атмосферного загрязнения.
- Не доказано, что очистители воздуха, применяемые как против поллютантов внутри помещений, так и для борьбы с загрязнением, занесенным с атмосферным воздухом, обеспечивают улучшение состояния здоровья.

# Компонент 3: ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Общий подход к лечению ХОБЛ стабильного течения должен быть индивидуализирован с целью ослабления симптомов и улучшения качества жизни.
- У больных ХОБЛ обучение играет важную роль в отказе от курения табака (**уровень доказательности А**) и может также иметь значение в улучшении навыков, способности справляться с болезнью и состояния здоровья.
- Показано, что ни одно из лекарств для ХОБЛ в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких, что является отличительной чертой этой болезни (**уровень доказательности А**). Таким образом, фармакотерапия при ХОБЛ направлена на снижение выраженности симптомов болезни и/или осложнений.
- Бронхолитики являются основными препаратами для симптоматического лечения ХОБЛ (**уровень доказательности А**). Они применяются по потребности или на регулярной основе для предупреждения или уменьшения симптомов и обострений.
- Основным бронхолитическим лечением является применение  $\beta_2$ -агонистов, антихолинергических препаратов, метилксантинов и их комбинаций (**уровень доказательности А**).
- Плановое лечение длительнодействующими бронхолитиками более эффективно и удобно, чем применение короткодействующих бронхолитиков (**уровень доказательности А**).
- Добавление к бронхолитической терапии планового лечения ингаляционными ГКС может применяться для больных ХОБЛ со значимой клинической симптоматикой при  $ОФВ_1 < 50\%$  от должного (*стадии III и IV – тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ*) и при повторяющихся обострениях (**уровень доказательности А**).
- Следует избегать постоянного лечения системными ГКС в связи с неблагоприятным отношением польза/риск (**уровень доказательности А**).
- Вакцинация гриппа у больных ХОБЛ может уменьшить тяжесть заболевания (**уровень доказательности А**). Пневмококковая полисахаридная вакцина рекомендуется для больных ХОБЛ начиная с 65 лет и старше, а также для больных ХОБЛ моложе 65 лет с  $ОФВ_1 < 40\%$  от должного (**уровень доказательности В**).

- У всех больных ХОБЛ эффективными являются программы физической тренировки; это касается как увеличения толерантности к физической нагрузке, так и уменьшения одышки и слабости (**уровень доказательности А**).
- Показано, что длительное назначение кислорода ( $>15$  ч в день) у больных с хронической дыхательной недостаточностью увеличивает выживаемость (**уровень доказательности А**).

## ВВЕДЕНИЕ

Общим подходом к лечению ХОБЛ стабильного течения должно быть усиление терапии в зависимости от тяжести заболевания и клинического статуса пациента. Принцип «ступень вниз», применяемый при лечении БА, не используется при ХОБЛ, поскольку ХОБЛ обычно является болезнью с постоянными симптомами и очень часто прогрессирует. Лечение ХОБЛ включает в себя несколько целей (см. главу 5, Введение), которые должны достигаться с минимальными побочными эффектами от лечения. Оно базируется на индивидуальной оценке степени тяжести болезни (**табл. 5-3-1**) и ответа на различные виды терапии.

Классификация степеней тяжести ХОБЛ стабильного течения включает индивидуализированную оценку степени тяжести и терапевтического ответа на проводимое лечение. Тяжесть ограничения скорости воздушного потока (см. **табл. 1-1**) задает общее направление в использовании определенных видов лечения, однако выбор терапии в первую очередь определяется симптомами и клиническими проявлениями у конкретного пациента. Лечение также зависит от образовательного уровня пациента и желания соблюдать рекомендуемую терапию, от особенностей культуры и местных условий, а также от доступности медикаментов.

**Таблица 5-3-1. Факторы, влияющие на тяжесть ХОБЛ**

- Тяжесть симптомов
- Тяжесть ограничения скорости воздушного потока
- Частота и тяжесть обострений
- Наличие одного и более осложнений
- Наличие дыхательной недостаточности
- Наличие сопутствующих заболеваний
- Общее состояние здоровья
- Количество лекарств, необходимых для лечения заболевания

## ОБУЧЕНИЕ

Несмотря на то что обучение больных признается необходимым компонентом лечения любой хронической болезни, его роль при ХОБЛ изучена плохо. Оценка эффективности обучения больных, страдающих ХОБЛ, может быть затруднительной вследствие относительно длительного времени, необходимого для достижения улучшения легочной функции.

Проведенные исследования показывают, что обучение больных само по себе не улучшает переносимость физической нагрузки или функцию легких [85–88] (**уровень доказательности В**), но может играть роль в улучшении навыков, способности справляться с болезнью и состояния здоровья [89]. В клинических исследованиях эти параметры традиционно не измеряются, однако они могут быть наиболее важными при ХОБЛ, когда даже фармакологическое вмешательство в общем лишь незначительно улучшает функцию легких.

Обучение больных с целью побуждения к отказу от курения имеет наибольшее потенциальное влияние на течение ХОБЛ. Оценка влияния отказа от курения как компонента лечения в долгосрочном многоцентровом исследовании показывает, что если этому уделяются достаточные ресурсы и время, то можно достигнуть уровня 25% отказавшихся от курения [55] (**уровень доказательности А**). Обучение пациентов также улучшает течение и исходы обострений [90, 91] (**уровень доказательности В**). Проспективные обсуждения проблем, связанных с окончанием жизни, могут вести к продумыванию так называемых предварительных распоряжений (*advance directives*)\* и разумному выбору терапевтических решений в конце жизни [92] (**уровень доказательности В**).

В идеале обучение должно касаться всех аспектов лечения ХОБЛ и может проводиться в разных формах: консультации с врачом или другим медицинским работником, домашние программы или занятия вне дома, а также полноценные программы легочной реабилитации.

### Цели обучения и его основные направления

Для больных ХОБЛ жизненно необходимым является понимание природы заболевания, факторов риска, веду-

\* Термин, используемый в страховании здоровья: «Заверяемый подписью документ, содержащий пожелания его подателя относительно характера медицинского вмешательства, которое может быть осуществлено с его согласия в том случае, если в дальнейшем он утратит способность принять соответствующее решение. Документ может содержать отказ от способа лечения, необходимого в чрезвычайных случаях (как в случае оформления волеизъявления), или предусматривать назначение другого человека в качестве доверенного или замещающего лица, которого податель документа уполномочивает принять решение от своего имени в случае необходимости» (Страхование и управление риском: Терминологический словарь / Сост. Тулинов В.В., Горин В.С. М.: Наука, 2000). – Прим. пер.

щих к прогрессии болезни, понимание собственной роли и роли специалистов в достижении оптимального процесса лечения и его результатов. Обучение должно быть адаптировано к нуждам и окружению конкретного больного, должно быть интерактивным, направленным на улучшение качества жизни, простым в осуществлении, практичным и соответствующим интеллектуальному и социальному уровню больного и тех, кто за ним ухаживает.

При лечении необходимы открытые взаимоотношения между больным и врачом. Помимо того что специалист должен быть дружелюбным, внимательным и общительным, ему необходимо уделять внимание страхам и предчувствиям больного, делать акцент на целях обучения, адаптировать режим лечения персонально к каждому пациенту, предупреждать эффекты снижения функции легких и оптимизировать практические навыки больного.

Показано, что специальные программы обучения улучшают следование больным медикаментозному и общему лечебному режиму. При ХОБЛ соблюдение рекомендаций означает не только то, что пациент принимает лекарства правильно. Рекомендации касаются также спектра нефармакологического лечения, а именно: поддержания программ физической тренировки после прохождения курса реабилитации, отказа от курения и исключения рецидивов, а также правильного применения таких приспособлений, как небулайзеры, спейсеры и кислородные концентраторы.

### Компоненты программ обучения

Темы, которые должны быть включены в программу обучения: отказ от курения; базовая информация о ХОБЛ и патофизиологии болезни; общие подходы к терапии и специфические вопросы лечения; навыки по самоведению; приемы для минимизации одышки; совет, как получить помощь; самоведение и принятие решений во время обострения; предварительные распоряжения и вопросы, связанные с окончанием жизненного пути (**табл. 5-3-2**). Обучение должно быть частью консультации специалиста; оно начинается во время установления диагноза и продолжается при каждом последующем визите. Интенсивность и содержание обучения должны меняться в зависимости от тяжести заболевания. На практике пациент часто задает врачу много вопросов (**табл. 5-3-3**). Важно ответить на все вопросы как можно более полно и ясно, так как это способно сделать лечение более эффективным.

Существуют различные типы программ обучения – от простого распространения печатных материалов до образовательных занятий, направленных на предоставление информации о ХОБЛ, или до семинаров, направленных на обучение пациентов специальным навыкам (например, навыкам самоведения). В целом результаты применения подходов «*case management*»\*\* для реше-

\*\* Дословно «управление случаем, ведение случая», т.е. действие по ситуации согласно заранее разработанному плану. – Прим. пер.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

### Обзор средств для лечения ХОБЛ

Фармакологическая терапия применяется для предупреждения и контролирования симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, улучшения состояния здоровья и улучшения переносимости физической нагрузки. Как было показано, ни одно из лекарств для ХОБЛ в долговременной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких, что является отличительной чертой этой болезни [55, 98–100] (**уровень доказательности А**). Однако это не должно быть препятствием к применению лекарственных средств для контролирования симптомов. Поскольку обычно ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, рекомендации по фармакологическому лечению отражают следующие основные принципы.

- Лечение имеет тенденцию быть кумулятивным с возрастающим увеличением потребности в лекарственных препаратах по мере увеличения тяжести заболевания.
- Регулярное лечение должно проводиться на одном и том же уровне длительное время, если не появляются значительные признаки побочных эффектов и не ухудшается течение болезни.
- Больные различаются по их ответу на терапию и по побочным эффектам, о которых они сообщают в процес-

ния медицинских проблем были несколько разочаровывающими [93]. Тем не менее у больных ХОБЛ, вовлеченных во всеобъемлющую образовательную программу по ХОБЛ в Канаде, было значительно меньше обострений и госпитализаций, и они использовали меньше ресурсов системы здравоохранения [94]. Эти вдохновляющие результаты требуют проверки на воспроизводимость в других системах здравоохранения и группах пациентов.

Несмотря на то что печатная продукция является полезным дополнением к программам обучения, пассивное распространение таких материалов само по себе не улучшает навыки или результаты лечения. Обучение наиболее эффективно, когда оно является интерактивным и проводится в небольших группах [88] (**уровень доказательности В**), направленно повышает уровень знаний и навыков. Поведенческие подходы, такие как когнитивная терапия и модификация поведения, ведут к более эффективному овладению навыками самоведения и продолжению выполнения программ физической реабилитации.

### Экономическая эффективность программ обучения больных ХОБЛ

Экономическая эффективность программ обучения больных ХОБЛ в большой степени зависит от местных факторов, которые обуславливают стоимость медицинской помощи, и существенно различается между странами. В одном из исследований отношения стоимость/польза программ обучения больных ХОБЛ, находящихся на стационарном лечении [95], проведение комплекса мероприятий по обучению привело к улучшению знаний о ХОБЛ и уменьшению обращений за медицинской помощью, включая снижение уровня повторных госпитализаций и консультаций у врачей общей практики. Образовательный блок включал информацию о ХОБЛ, обучение навыкам правильного применения медикаментов, мерам по предупреждению обострений и технике мониторинга пикфлоуметрии. Однако это исследование проводилось в гетерогенной группе больных – 65% были курильщиками, у 88% были выявлены признаки, расцененные как астматический компонент; данные обстоятельства не позволяют считать эту группу представительной для «чистой» ХОБЛ-популяции. В исследовании пациентов с легкой и среднетяжелой ХОБЛ, находящихся на амбулаторном лечении, обучение больных, включающее одно 4-часовое занятие группы и последующие 1–2 индивидуальных занятия с медицинской сестрой и физиотерапевтом, позволило улучшить результаты лечения и снизить затраты в течение 12-месячного наблюдения больных [96].

Хотя здоровый образ жизни имеет важное значение и его следует поощрять, требуются дополнительные исследования для выявления особенно эффективных компонентов программ самоведения [97].

**Таблица 5-3-2. Темы для образования пациентов**

Для всех пациентов:

- информация и рекомендации по уменьшению факторов риска

Стадии I–III (от легкой до тяжелой ХОБЛ)

Предыдущая тема плюс:

- информация о природе ХОБЛ
- обучение использованию ингаляторов и других видов лечения
- распознавание и лечение обострений
- стратегии минимизации одышки

Стадия IV (крайне тяжелая ХОБЛ)

Предыдущие темы плюс:

- информация об осложнениях
- информация о кислородотерапии
- предварительные распоряжения и вопросы, связанные с окончанием жизненного пути

**Таблица 5-3-3. Примеры вопросов, задаваемых пациентами**

- Что такое ХОБЛ?
- Что является причиной ХОБЛ?
- Как ХОБЛ повлияет на мою жизнь?
- Поддается ли ХОБЛ лечению?
- Что будет, если моя болезнь усугубится?
- Что будет, если мне потребуется направление в больницу?
- Как я узнаю, когда мне нужен будет дома кислород?
- Что если я не хочу подвергаться интенсивному лечению с искусственной вентиляцией?

Примечание. Ответы на эти вопросы могут быть подготовлены на основе настоящего документа и будут зависеть от местных условий. В любом случае важно, чтобы ответы были ясными и использовали терминологию, понятную пациентам.

**Таблица 5-3-4. Обычно используемые лекарственные формы для препаратов, применяемых при ХОБЛ**

Препарат	Ингалятор, мкг	Раствор для небулайзера, мг/мл	Per os	Ампулы для инъекций, мг	Длительность действия, ч
<b><math>\beta_2</math>-агонисты</b>					
<b>Короткодействующие</b>					
Фенотерол	100–200 (ДАИ)	1	0,05% (сироп)		4–6
Сальбутамол (альбутерол)	100, 200 (ДАИ и ПИ)	5	5 мг (таблетки) 0,024% (сироп)	0,1; 0,5	4–6
Тербуталин	400, 500 (ПИ)	–	2,5; 5 (таблетки)	0,2; 0,25	4–6
<b>Длительнодействующие</b>					
Формотерол	4,5–12 (ДАИ и ПИ)				12+
Сальметерол	25–50 (ДАИ и ПИ)				12+
<b>Антихолинергетики</b>					
<b>Короткодействующие</b>					
Ипратропия бромид	20, 40 (ДАИ)	0,25–0,5			6–8
Окситропия бромид	100 (ДАИ)	1,5			7–9
<b>Длительнодействующие</b>					
Тиотропий	18 (ПИ)				24+
<b>Комбинация короткодействующих <math>\beta_2</math>-агонистов и антихолинергетиков в одном ингаляторе</b>					
Фенотерол/ипратропий	200/80 (ДАИ)	1,25/0,5			6–8
Сальбутамол/ипратропий	75/15 (ДАИ)	0,75/4,5			6–8
<b>Метилксантины</b>					
Аминофиллин			200–600 мг (таблетки)	240	Варьирует, до 24
Теофиллин (медленного высвобождения)			100–600 мг (таблетки)		Варьирует, до 24
<b>Ингаляционные ГКС</b>					
Беклометазон	50–400 (ДАИ и ПИ)	0,2–0,4			
Будесонид	100, 200, 400 (ПИ)	0,20; 0,25; 0,5			
Флутиказон	50–500 (ДАИ и ПИ)				
Триамцинолон	100 (ДАИ)	40		40	
<b>Комбинация длительнодействующих <math>\beta_2</math>-агонистов и ГКС в одном ингаляторе</b>					
Формотерол/будесонид	4,5/160, 9/320 (ПИ)				
Сальметерол/флутиказон	50/100, 250, 500 (ПИ) 25/50, 125, 250 (ДАИ)				
<b>Системные ГКС</b>					
Преднизон			5–60 мг (таблетки)		
Метилпреднизолон			4, 8, 16 мг (таблетки)		

Обозначения: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ПИ – порошковый ингалятор.

се лечения. Необходимо тщательное наблюдение в течение соответствующего периода, чтобы убедиться в том, что конкретные цели назначенной терапии достигнуты без неприемлемых затрат пациента. Благодаря применению бронхолитиков и ингаляционных ГКС эффект лечения ХОБЛ может быть достигнут быстрее, чем предполагалось ранее [101], хотя в настоящее время нет эффективного способа предсказать, уменьшит или не уменьшит рассматриваемая терапия количество осложнений.

Лекарственные препараты ниже приводятся в том порядке, в котором их обычно назначают, основываясь на тяжести течения болезни и клинических симптомах. Однако каждый медикаментозный режим должен быть индивидуальным для пациента, поскольку на взаимосвязь между тяжестью симптомов и степенью ограничения скорости воздушного потока могут воздействовать другие факторы, такие как частота и тяжесть обостре-

ний, наличие одного или более осложнений, дыхательная недостаточность, сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые заболевания, расстройства, связанные с нарушением сна и т.д.), а также общее состояние здоровья.

Классы препаратов, обычно применяющихся при лечении ХОБЛ, представлены в **табл. 5-3-4**. Выбор зависит от наличия медикамента и ответа больного на лечение.

### Бронхолитики

Лекарства, которые повышают ОФВ<sub>1</sub> или изменяют другие спирометрические показатели обычно за счет расслабления гладкой мускулатуры бронхов, обозначаются как бронхолитики [102], поскольку улучшение скорости воздушного потока на выдохе, скорее, связано с расширением дыхательных путей, нежели с изменениями эла-

стической тяги легких. Эти лекарства улучшают выведение воздуха из легких, ведут к уменьшению динамической гиперинфляции в покое и во время физической нагрузки [103] и улучшают переносимость физической нагрузки. Уровень выраженности этих изменений, особенно при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, предсказать по улучшению ОФВ<sub>1</sub> непросто [104, 105]. Регулярное расширение бронхов с помощью лекарств, действующих непосредственно на гладкую мускулатуру бронхов, не влияет на процесс снижения функции легких при *стадии I (легкая ХОБЛ)* и, соответственно, на прогноз болезни [6] (**уровень доказательности В**).

Бронхолитики играют центральную роль в симптоматическом лечении ХОБЛ [106–109] (**уровень доказательности А**) (табл. 5-3-5). Они могут назначаться как по потребности для облегчения персистирующих или ухудшающихся симптомов, так и на регулярной основе для предупреждения или уменьшения симптомов болезни. Побочные эффекты бронхолитической терапии фармакологически предсказуемы и дозозависимы. Побочные эффекты встречаются реже и исчезают при отмене препарата более быстро при применении ингаляционных форм по сравнению с таблетированными. Однако больные ХОБЛ часто старше, чем больные БА, поэтому чаще имеют сопутствующие заболевания, вследствие чего риск развития осложнений выше.

Если назначается лечение ингаляционными препаратами, необходимо уделять внимание эффективной доставке лекарства и обучению технике ингаляции. Выбор ингаляционного устройства зависит от доступности и стоимости устройства, назначений врача, навыков и возможностей пациента. Больные ХОБЛ могут иметь проблемы с координацией маневра, и им бывает тяжелее использовать простой дозированный аэрозольный ингалятор, чем добровольцам или более молодым больным БА. Необходимо убедиться, что техника применения ингалятора правильная, и важно проверять ее во время каждого осмотра больного.

Для большинства лекарственных препаратов существует альтернатива в виде ингаляторов, активируемых вдохом, или спейсеров. Порошковые ингаляторы могут быть более удобными в применении и, вероятно, обеспечивают лучшее депонирование препарата в бронхах, хотя для ХОБЛ это не установлено. Обычно отложение частиц происходит больше в центральных бронхах при характерных для ХОБЛ необратимой бронхиальной обструкции и низкой скорости вдоха [110, 111]. Небулайзеры не рекомендуются для планового лечения, поскольку они более дорогие и требуют определенного ухода [112].

Зависимость доза–ответ при использовании ОФВ<sub>1</sub> для оценки результата лечения имеет вид относительно пологой кривой для всех классов бронхолитиков [106–109]. Токсичность также является дозозависимой. Увеличение на порядок дозы как  $\beta_2$ -агонистов, так и антихолинэргических препаратов, особенно при назначении через небулайзер, дает определенный эффект при

**Таблица 5-3-5. Применение бронхолитиков при стабильной ХОБЛ**

- Бронхорасширяющие препараты – основные средства для лечения симптомов ХОБЛ
- Ингаляционная терапия является предпочтительной
- Выбор между  $\beta_2$ -агонистами, антихолинэргическими препаратами, теофиллином или комбинированной терапией зависит от доступности препарата и индивидуального ответа на лечение с точки зрения ослабления симптомов и побочных действий
- Бронхолитики назначаются по потребности или в качестве регулярной терапии для предупреждения или уменьшения симптомов ХОБЛ
- Длительнодействующие ингаляционные бронхолитики более эффективны и удобны
- Комбинирование бронхолитиков может улучшить эффективность и уменьшить риск побочных действий в сравнении с увеличением дозы отдельного бронхолитика

лечении острых эпизодов [113] (**уровень доказательности В**), однако не всегда приносит пользу во время стабильного течения болезни [114] (**уровень доказательности С**).

Показано, что все категории бронхолитиков увеличивают физические возможности больных ХОБЛ, при этом могут не наблюдаться существенные изменения ОФВ<sub>1</sub> [115–118] (**уровень доказательности А**). Плановое лечение длительнодействующими бронхолитиками более эффективно и удобно, чем лечение короткодействующими бронхолитиками [119–122] (**уровень доказательности А**).

Регулярное использование длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов [120] либо короткодействующих или длительнодействующих антихолинэргических препаратов улучшает состояние здоровья [119–121]. Лечение длительнодействующими антихолинэргическими препаратами снижает частоту обострений ХОБЛ [123] и повышает эффективность легочной реабилитации [124]. Теофиллин эффективен при ХОБЛ, однако вследствие его потенциальной токсичности преимущество отдается ингаляционным бронхолитикам, если они доступны. Во всех исследованиях, показывавших эффективность теофиллина при ХОБЛ, применялись препараты медленного высвобождения.

**$\beta_2$ -агонисты.** Принципом действия  $\beta_2$ -агонистов является расслабление гладкой мускулатуры бронхов путем стимуляции  $\beta_2$ -адренэргических рецепторов, которые повышают уровень ц-АМФ и вызывают функциональный антагонизм к бронхоконстрикции. При назначении таблетированных препаратов начало действия медленнее, а побочных действий больше по сравнению с ингаляционными формами [125] (**уровень доказательности А**).

Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты обладают относительно быстрым началом действия, хотя возможно, что при ХОБЛ это происходит медленнее, чем при БА. Бронхолитический эффект  $\beta_2$ -агонистов короткого действия обычно длится в течение 4–6 ч [126, 127] (**уровень доказательности А**). Установлено, что в режиме примене-

ния одной дозы по потребности при ХОБЛ левобутерол не имеет преимуществ по сравнению с традиционными ингаляционными бронхолитиками [128]. Длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты, такие как сальметерол и формотерол, действуют в течение 12 ч и более, не теряя эффективности в течение ночи или при регулярном применении у больных ХОБЛ [129–132] (**уровень доказательности А**).

**Побочные действия.** Стимуляция  $\beta_2$ -адренергических рецепторов может вызывать синусовую тахикардию в покое, а у особо чувствительных людей – нарушения сердечного ритма, хотя при ингаляционной форме препаратов такое осложнение появляется очень редко. Пожилых лиц, получающих высокие дозы  $\beta_2$ -агонистов, может беспокоить тремор при любом способе введения, и это ограничивает дозу, которую может переносить больной. Несмотря на возможность проявления гипокалиемии (особенно если лечение сочетается с приемом тиазидных диуретиков [133]) и повышения потребления кислорода в покое [134], эти метаболические эффекты демонстрируют тахифилаксию, не характерную для действия бронхолитиков. Небольшое падение  $PaO_2$  возникает после назначения как короткодействующих, так и длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов [135], хотя клиническая значимость этого феномена сомнительна. Несмотря на опасения, возникшие несколько лет назад, дальнейшие исследования не нашли связи между применением  $\beta_2$ -агонистов и ускоренной потерей легочной функции или увеличением смертности при ХОБЛ.

**Антихолинергические препараты.** Наиболее важным эффектом антихолинергических препаратов (таких как ипратропия бромид, окситропия бромид, тиотропия бромид) у больных ХОБЛ является блокада действия ацетилхолина на уровне М3-рецепторов. Применяемые в настоящее время короткодействующие препараты также блокируют М2-рецепторы и модифицируют передачу импульса на уровне преганглионарного соединения, хотя эти эффекты менее важны для больных ХОБЛ [136]. Длительнодействующий антихолинергический препарат тиотропий имеет фармакокинетическую селективность к М3- и М1-рецепторам [137]. Бронхолитический эффект короткодействующих антихолинергических препаратов длится дольше, чем у короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, причем бронхолитический эффект после приема обычно продолжается до 8 ч [126] (**уровень доказательности А**). Тиотропий имеет продолжительность терапевтического эффекта более чем 24 ч [119, 138, 139] (**уровень доказательности А**).

**Побочные эффекты.** Антихолинергические препараты, такие как ипратропий, окситропий и тиотропий, плохо всасываются, что ограничивает клинически значимые побочные эффекты, наблюдаемые при применении атропина. Показано, что экстенсивное применение этих средств в широком спектре дозировок и клинических ситуаций является весьма безопасным. Основным побочным эффектом является сухость во рту. Сообщается, что применение в течение 21 дня тиотропия в дозе

18 мкг/сут в виде порошкового ингалятора не привело к задержке клиренса слизи из легких [140]. Несмотря на то что иногда описывались симптомы со стороны предстательной железы, нет данных, которые могли бы подтвердить реальную причинно-следственную связь. Некоторые больные, применяющие ипратропий, отмечают горький металлический вкус. Сообщается о непредвиденном небольшом увеличении сердечно-сосудистых симптомов у больных, получающих регулярное лечение ипратропия бромидом, что требует дальнейших исследований [141].

Применение растворов для небулайзерной терапии, как было выявлено, может вызывать острый приступ глаукомы, возможно из-за прямого действия на глаза. Мукоцилиарный клиренс не изменяется этими лекарствами, а частота случаев респираторной инфекции не возрастает.

**Метилксантины.** Сохраняются разногласия относительно точного действия дериватов ксантина. Они могут действовать как неселективные ингибиторы фосфодиэстеразы, однако, как было описано, имеют ряд небронхолитических эффектов, значимость которых дискутируется [142–146]. Данных о длительности действия при ХОБЛ как обычных препаратов, так и форм медленного высвобождения недостаточно. У больных, получавших лечение теofilлином, были описаны изменения функции респираторных мышц [142], однако отражает ли это изменения в динамических легочных объемах или прямое действие на мышцы, неясно (**уровень доказательности В**). Все исследования, показывавшие эффективность теofilлина при ХОБЛ, были проведены с препаратами медленного высвобождения. Теофиллин эффективен при ХОБЛ, однако в связи с его потенциальной токсичностью ингаляционные бронхолитики предпочтительны, если они есть в наличии.

**Побочные эффекты.** Токсичность зависит от дозы, что является особой проблемой для дериватов ксантина, так как их терапевтическое окно небольшое, и наибольший эффект достигается только тогда, когда даются дозы, близкие к токсичным [144, 145] (**уровень доказательности А**). Метилксантины являются неспецифическими ингибиторами всех подтипов фермента фосфодиэстеразы, что объясняет широкий круг их токсических эффектов. Последние включают в себя предсердные и желудочковые аритмии (которые могут быть фатальными) и большие эпилептические припадки (которые могут возникать независимо от отсутствия таковых в анамнезе). Более частыми и менее драматичными побочными действиями являются головные боли, бессонница, тошнота, чувство жжения в сердце, причем эти проявления могут возникать при терапевтической концентрации теofilлина в сыворотке крови. В отличие от других классов бронхолитиков при использовании дериватов ксантина имеется риск передозировки (как намеренной, так и случайной).

Теофиллин – наиболее применяемый метилксантин – метаболизируется оксидазами, функционально соеди-

ненными с цитохромом P450. Клиренс препарата уменьшается с возрастом. Многие другие физиологические обстоятельства, а также лекарства изменяют метаболизм теофиллина; некоторые из потенциально важных взаимодействий представлены в **табл. 5-3-6**.

#### **Комбинированная бронхолитическая терапия.**

Комбинация бронхолитиков с различными механизмами и длительностью действия может увеличивать степень бронходилатации с равными или меньшими побочными эффектами. Например, комбинация короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов и антихолинергического препарата вызывает большее и более длительное увеличение ОФВ<sub>1</sub>, чем каждое из лекарств в отдельности, и не вызывает тахифилаксию в течение 90 дней лечения [126, 147, 148] (**уровень доказательности А**).

Комбинация  $\beta_2$ -агониста, антихолинергического препарата и/или теофиллина может приводить к дополнительному улучшению функции легких [126, 146–151], а также общего состояния здоровья [126, 152]. Увеличение количества лекарств обычно увеличивает стоимость лечения, а такой же эффект может быть достигнут путем увеличения дозы одного бронхолитика, если побочные эффекты не являются лимитирующим фактором. Детальные оценки такого подхода не проводились.

### **Глюкокортикостероиды**

Эффект от таблетированных или ингаляционных ГКС при ХОБЛ гораздо менее заметен, чем при БА, и их роль в лечении стабильной ХОБЛ ограничена специфическими показаниями. Применение ГКС в лечении обострений описано в разделе «Компонент 4: Лечение обострений».

**Короткий курс таблетированных ГКС.** Многие существующие руководства по лечению ХОБЛ рекомендуют короткий курс (2 нед) таблетированных ГКС для определения группы пациентов, которые могут быть чувствительны к длительному лечению таблетированными или ингаляционными ГКС. Эта рекомендация основывается на доказательстве [153], что наличие эффекта от короткого курса позволяет ожидать эффект длительной терапии таблетированными ГКС на ОФВ<sub>1</sub>, а также на сведениях, что больные БА с ограничением скорости воздушного потока могут не сразу реагировать на назначение ингаляционных ГКС, но демонстрируют существенное бронхорасширение после короткого курса таблетированных ГКС.

С другой стороны, накапливаются доказательства того, что по результатам лечения коротким курсом таблетированных ГКС не удается правильно предсказать долговременный ответ на ингаляционные ГКС больных ХОБЛ [38, 100]. По этой причине считается, что недостаточно доказательств целесообразности применения курса таблетированных ГКС у больных со среднетяжелой, тяжелой или крайне тяжелой ХОБЛ, а также при плохом ответе на бронхолитики.

**Длительное лечение таблетированными ГКС.** Имеются два проспективных исследования [154, 155], в

**Таблица 5-3-6. Лекарства и состояния, влияющие на метаболизм теофиллина при ХОБЛ**

#### **Увеличивает**

- Курение табака
- Антисудорожные препараты
- Рифампицин
- Алкоголь

#### **Уменьшает**

- Пожилой возраст
- Артериальная гипоксемия ( $PaO_2 < 6$  кПа, или 45 мм рт. ст.)
- Дыхательный ацидоз
- Застойная сердечная недостаточность
- Цирроз печени
- Эритромицин
- Хинолоновые антибиотики
- Циметидин (не ранитидин)
- Вирусные инфекции
- Растительные лекарственные средства (зверобой)

которых анализировалось влияние длительного лечения таблетированными ГКС на изменения ОФВ<sub>1</sub> у больных среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Ретроспективный тип этих исследований, отсутствие в них надежной контрольной группы и неточное определение ХОБЛ являются причинами осторожной интерпретации полученных данных и сделанных выводов.

Побочным эффектом длительного лечения системными ГКС является стероидная миопатия [156–158], которая приводит к мышечной слабости, снижению функциональной способности больных и дыхательной недостаточности у больных с развернутой клинической картиной ХОБЛ. Учитывая хорошо известную токсичность длительного лечения таблетированными ГКС, неудивительно, что количество исследований по оценке долговременного эффекта от этого вида лечения невелико [159, 160].

Таким образом, основываясь на недостаточности доказательств об эффективности и массе сведений о побочных эффектах, нельзя рекомендовать длительное назначение таблетированных ГКС больным ХОБЛ (**уровень доказательности А**).

**Ингаляционные ГКС.** Плановое лечение ингаляционными ГКС не изменяет долговременное падение ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с ХОБЛ [98–100, 161]. Однако длительная терапия ингаляционными ГКС показана больным с клинически значимыми симптомами при ОФВ<sub>1</sub> <50% от должного (*стадии III и IV – тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ*) и повторяющимися обострениями (например, три за последние 3 года) [162–165] (**уровень доказательности А**). Показано, что такое лечение уменьшает частоту обострений и улучшает состояние здоровья [140] (**уровень доказательности А**), а отмена лечения ингаляционными ГКС может приводить к обострениям у некоторых пациентов [166]. Повторный анализ объединенных данных нескольких более длительных исследований применения ингаляционных ГКС при ХОБЛ позволяет предположить, что такое лечение снижает смерт-



ность от всех причин [167], но данное заключение требует подтверждения в проспективных исследованиях, прежде чем это приведет к внесению соответствующих изменений в существующие рекомендации по лечению ХОБЛ. Ингаляционные ГКС в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия были более эффективны, чем каждый отдельный компонент [162, 164, 165, 168, 169] (**уровень доказательности А**).

Взаимосвязь доза–ответ и безопасность при длительном применении ингаляционных ГКС у больных ХОБЛ неизвестны. В клинических исследованиях применялись только умеренные и высокие дозы препаратов. В двух исследованиях показано, что у некоторых больных ХОБЛ появлялись синяки на коже [98, 100]. В одном из длительных исследований показано отсутствие влияния будесонида на плотность костей и частоту переломов [98, 170], но в другом выявлена корреляция терапии триамцинолона ацетонидом со снижением плотности костей [161]. Эффективность и побочные действия ингаляционных ГКС при БА зависят от дозы и типа ГКС [171]. Того же следует ожидать и при ХОБЛ, что требует документирования данных эффектов у этой категории больных. Лечение ингаляционными ГКС может быть рекомендовано для больных с тяжелыми формами ХОБЛ и повторяющимися обострениями.

### Фармакологическое лечение в зависимости от степени тяжести

На **рис. 5-3-1** представлена схема рекомендуемого лечения на каждой стадии ХОБЛ. Для больных с невыраженными интермиттирующими симптомами (*стадия I – легкая ХОБЛ*) достаточно назначения короткодействующего ингаляционного бронхолитика по потребности для контроля одышки. Если ингаляционные бронхолитики недоступны, возможно применение теофиллина медленного высвобождения.

У больных, находящихся на *стадиях среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ*, у которых одышка при повседневной деятельности не купируется с помощью применяемых по потребности короткодействующих бронхолитиков, рекомендуется добавление плановой терапии длительнодействующими бронхолитиками (**уровень доказательности А**). Плановое лечение длительнодействующими бронхолитиками более эффективно и удобно, чем лечение короткодействующими бронхолитиками (**уровень доказательности А**). Доказательств, позволяющих предпочесть какой-либо препарат другим препаратам этого класса, недостаточно. У больных, которые регулярно принимают длительнодействующие бронхолитики и нуждаются в дополнительном контроле симптомов, добавление к текущей терапии теофиллина медленного высвобождения может дать дополнительный терапевтический эффект (**уровень доказательности В**).

Пациенты на *стадиях среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ*, получающие плановое лечение

короткодействующими бронхолитиками, могут их также применять по потребности.

Некоторые пациенты могут требовать лечения высокими дозами бронхолитиков с помощью небулайзера, особенно если они испытывали субъективное улучшение при применении такой терапии во время обострения. Точных научных доказательств эффективности такого подхода недостаточно, однако одной из возможностей проверить эффективность является измерение ПСВ в течение 2 нед лечения – если имеются значительные положительные сдвиги, рекомендуется продолжить небулайзерную терапию на регулярной основе [112]. В целом небулайзерная терапия для больного в стабильном состоянии не рекомендуется, если только не доказана ее большая эффективность по сравнению с терапией обычными дозами лекарств.

У больных с постбронходилатационным ОФВ<sub>1</sub> <50% от должного (*стадии III и IV – тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ*) и повторяющимися обострениями (например, три за последние 3 года) лечение ингаляционными ГКС уменьшает количество обострений и улучшает состояние здоровья. В этих случаях плановое лечение ингаляционными ГКС должно быть добавлено к длительнодействующим бронхолитикам. Следует избегать длительного лечения таблетированными ГКС.

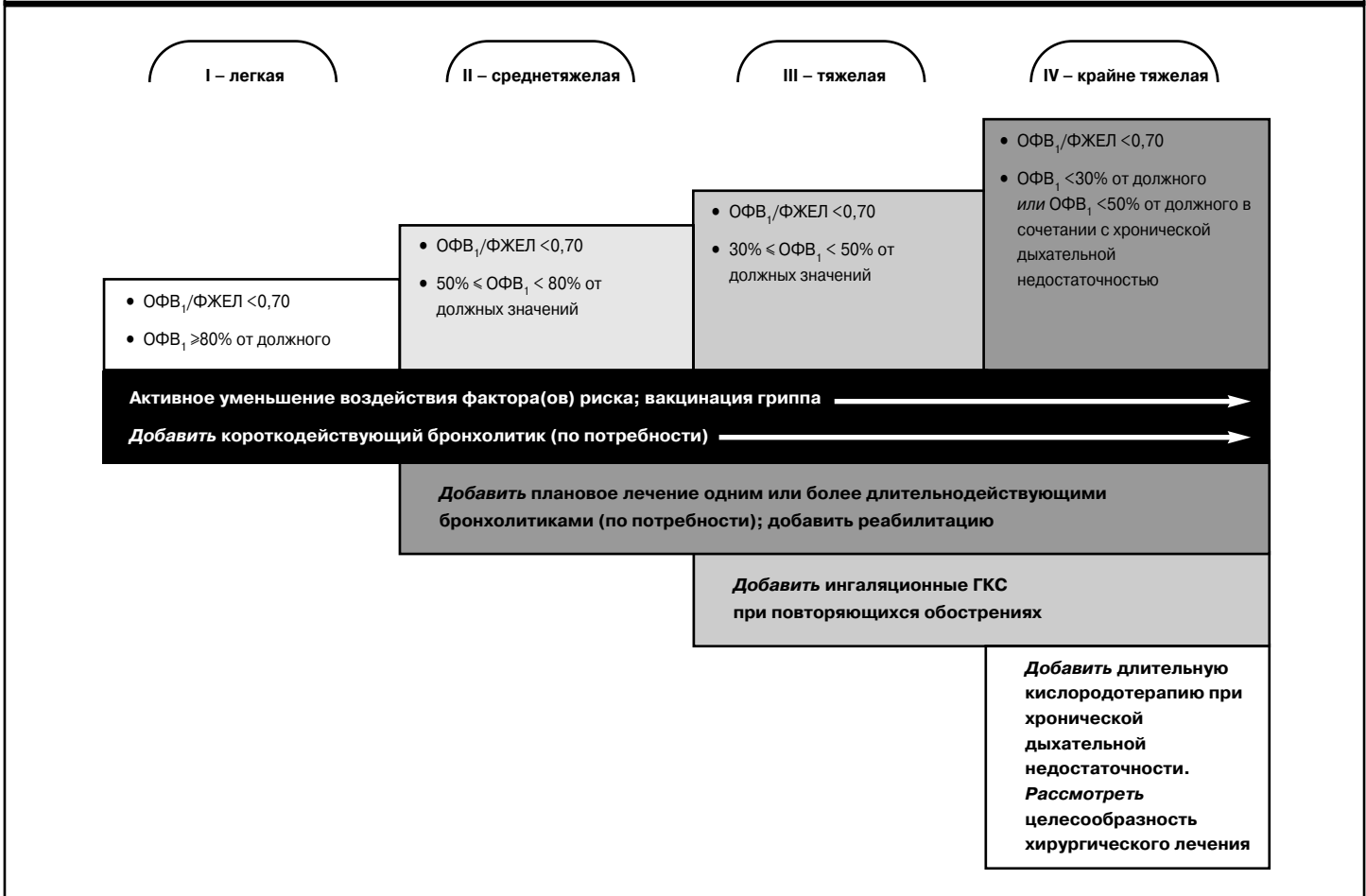
### Другое фармакологическое лечение

**Вакцины.** Противогриппозные вакцины способны уменьшить частоту тяжелых обострений [172] и смертность у больных ХОБЛ примерно на 50% [173, 174] (**уровень доказательности А**). Вакцины, содержащие убитые или живые инактивированные вирусы, рекомендуются для применения [175], поскольку они более эффективны у пожилых пациентов с ХОБЛ [176]. Для наибольшей эффективности вакцины модифицируются каждый год и применяются один раз в год (ежегодно) [177]. Пневмококковая полисахаридная вакцина рекомендуется для больных ХОБЛ начиная с 65 лет и старше [178, 179]. Кроме того, показано, что эта вакцина снижает частоту внебольничной пневмонии у больных ХОБЛ моложе 65 лет с ОФВ<sub>1</sub> <40% от должного [180] (**уровень доказательности В**).

**$\alpha_1$ -антитрипсинзамещающая терапия.** Молодые люди с тяжелым наследственным дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина и установленной эмфиземой могут быть кандидатами для заместительной терапии  $\alpha_1$ -антитрипсином. Однако этот метод лечения очень дорог, недоступен для большинства стран и не рекомендуется тем больным ХОБЛ, у которых заболевание не связано с рассматриваемой патологией (**уровень доказательности С**).

**Антибиотики.** Показано, что профилактическое, постоянное применение антибиотиков не приводит к снижению частоты обострений при ХОБЛ [181–183]; в одном из исследований изучалась эффективность зимней профилактики в течение 5 лет, и было сделано заключение, что успеха это не приносит [184]. В настоящее время нет

Рис. 5-3-1. Лечение на каждой стадии ХОБЛ\*



\* Для диагностики и оценки степени тяжести ХОБЛ рекомендуется применять постбронходилатационные значения  $ОФВ_1$ .

доказательств полезности применения антибиотиков с другой целью, нежели лечение инфекционных обострений ХОБЛ и других бактериальных инфекций [185, 186] (**уровень доказательности А**).

**Муколитические (мукокинетические, мукорегуляторные) средства** (амброксол, эрдостеин, карбоцистеин, йодированный глицерол). Регулярное применение муколитических препаратов при ХОБЛ было изучено во многих долговременных исследованиях, и получены противоречивые результаты [187–189]. Хотя у некоторых больных с вязкой мокротой может наступать улучшение от муколитиков [190, 191], общий положительный терапевтический эффект, по-видимому, очень невелик. Таким образом, широкое применение этих препаратов в настоящее время не может быть рекомендовано (**уровень доказательности D**).

**Антиоксиданты.** В небольших исследованиях показано, что антиоксиданты, в особенности N-ацетилцистеин, уменьшают частоту обострений, что привело к предположениям, что эти препараты могут играть роль в лечении больных с частыми обострениями [192–195] (**уровень доказательности B**). Однако крупное рандо-

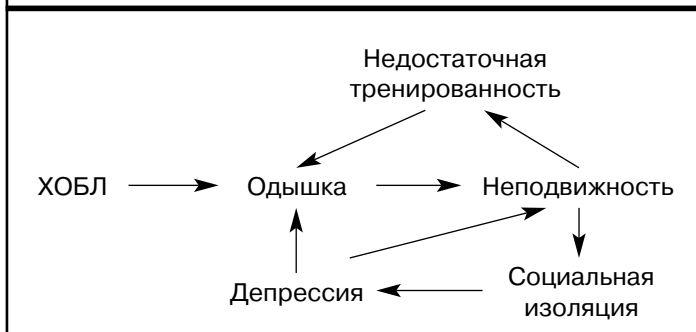
мизированное контролируемое исследование не выявило влияния N-ацетилцистеина на частоту обострений за исключением пациентов, не принимавших лечения ингаляционными ГКС [196].

**Иммунорегуляторы (иммуностимуляторы, иммуномодуляторы).** Исследования, касающиеся применения иммунорегуляторов у больных ХОБЛ, показали снижение тяжести и частоты обострений [197, 198]. Однако прежде чем будет рекомендовано регулярное применение такого вида терапии, потребуются дополнительные исследования для изучения долгосрочных эффектов этой терапии [199].

**Противокашлевые препараты.** Кашель, являясь беспокоящим симптомом при ХОБЛ, имеет существенное защитное значение [200]. Таким образом, постоянное применение противокашлевых препаратов не рекомендуется при стабильной ХОБЛ (**уровень доказательности D**).

**Вазодилататоры.** Предположение, что легочная гипертензия при ХОБЛ связана с более плохим прогнозом, провоцировало многие попытки снизить постнагрузку правого желудочка, увеличить сердечный вы-

**Рис. 5-3-2. Цикл физических, социальных и психосоциальных последствий ХОБЛ**



брос, улучшить доставку кислорода и тканевую оксигенацию. Было исследовано много агентов, включая ингаляционную окись азота, но результаты были одинаково разочаровывающими. При ХОБЛ, когда гипоксемия является результатом, в первую очередь, нарушения вентилиционно-перфузионного отношения, а не увеличенного внутрилегочного шунта (как при некардиогенном отеке легких), ингаляция окиси азота способна ухудшить газообмен из-за нарушенной гипоксической регуляции вентилиционно-перфузионного баланса [201, 202]. Таким образом, на основе имеющихся доказательств окись азота противопоказана больным ХОБЛ в стабильной фазе.

**Наркотики (морфин).** Применение таблетированных или парентеральных форм опиоидов является эффективным средством борьбы с одышкой у больных с тяжелыми формами ХОБЛ. По поводу эффективности опиоидов, применяющихся через небулайзер, данных недостаточно [203]. Однако в ряде клинических исследований показано, что морфин, применяющийся для уменьшения одышки, может вызывать ряд серьезных побочных эффектов, и успех при его применении может наблюдаться только у некоторых чувствительных к этому методу лечения пациентов [204–208].

**Другие препараты.** Применение при ХОБЛ недокромила, антагонистов лейкотриенов, альтернативных методов врачевания (например, траволечения, акупунктуры, гомеопатии) не прошло адекватного тестирования, и поэтому эти препараты и методы в настоящее время не могут быть рекомендованы для лечения ХОБЛ.

## НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

### Реабилитация

Главными целями легочной реабилитации являются уменьшение симптомов, улучшение качества жизни и повышение физического и эмоционального участия в ежедневной жизни. Для достижения этого легочная реабилитация занимается рядом проблем, которые не имеют непосредственного отношения к легким и не могут быть разрешены с помощью медикаментозной терапии. Такими проблемами, которые характерны особенно для больных на *стадии II (среднетяжелая ХОБЛ), стадии III (тяжелая ХОБЛ) и стадии IV (крайне тяжелая ХОБЛ)*, являются физическая детренированность, относительная социальная изоляция, нарушение настроения (особенно депрессия), потеря мышечной массы и снижение веса. Эти проблемы комплексно взаимосвязаны, и улучшение любого из этих связанных друг с другом процессов может разорвать «порочный круг» при ХОБЛ – в результате позитивные изменения затронут все аспекты болезни (рис. 5-3-2). Исчерпывающий отчет по легочной реабилитации был подготовлен ATS/ERS (Американское торакальное общество, Европейское респираторное общество) [209].

Легочная реабилитация была тщательно изучена во многих клинических исследованиях; различные аспекты ее положительного действия представлены в **табл. 5-3-7** [89, 210–220]. В среднем реабилитация увеличивает максимальную физическую нагрузку на 18%, максимальное потребление кислорода на 11%, время выносливости на 87% по сравнению с исходным уровнем. Это соответствует улучшению результата теста с 6-минутной ходьбой на 49 м [221]. Показано, что реабилитация должна по крайней мере дополнять другие формы терапии, такие как бронхолитическая терапия [124].

**Отбор пациентов и дизайн программы.** Хотя для определения критериев отбора больных для легочной реабилитации нужно больше информации, установлено, что на всех стадиях у больных ХОБЛ отмечаются положительные сдвиги в результате выполнения программ физической тренировки, что отражается как в улучшении переносимости физической нагрузки, так и в уменьшении одышки и слабости [222] (**уровень доказательности А**). Исследования показывают, что данные изменения могут сохраняться даже после одного курса реабилитации [223–225].

Улучшение не исчезает после окончания программы, однако если физическая тренировка продолжается дома, статус больного поддерживается на уровне выше то-

**Таблица 5-3-7. Положительные эффекты легочной реабилитации при ХОБЛ**

- Улучшается способность к физической нагрузке (**уровень доказательности А**)
- Уменьшается интенсивность приступов одышки (**уровень доказательности А**)
- Улучшается обусловленное здоровьем качество жизни (**уровень доказательности А**)
- Уменьшается количество и длительность госпитализаций (**уровень доказательности А**)
- Уменьшается беспокойство и депрессия, связанные с ХОБЛ (**уровень доказательности А**)
- Тренировка силы и выносливости верхней группы мышц улучшает функцию рук (**уровень доказательности В**)
- Достигнутые положительные эффекты долго сохраняются после курса тренировок (**уровень доказательности В**)
- Улучшается выживаемость (**уровень доказательности В**)
- Тренировка дыхательных мышц приносит пользу, особенно если сочетается с общей физической тренировкой (**уровень доказательности С**)
- Психосоциальное воздействие приносит пользу (**уровень доказательности С**)

го, который отмечался до реабилитации (**уровень доказательности В**). На сегодня среди исследователей нет согласия в том, достигается или нет с помощью повторных реабилитационных курсов поддержание того успеха, который был начально достигнут.

В идеале легочной реабилитацией должно заниматься большое количество разных специалистов. Значительный успех может быть также достигнут при меньшем количестве работников, если каждый участник группы осведомлен о всех проблемах каждого пациента. Положительные результаты были описаны при проведении реабилитации как в стационарах, так и в поликлиниках и домашних условиях [214, 215, 226]. Чаще всего на выбор режима влияют соображения стоимости и доступности. Образовательные мероприятия и физические тренировки обычно проводят в группах, состоящих из 6–8 больных (**уровень доказательности D**).

Ниже суммированы основные моменты, которые следует учитывать при отборе пациентов.

**Функциональный статус.** Успеха можно достигнуть у больных с разным уровнем инвалидизации, хотя тем, кто не может ходить, обычно не помогают даже программы, осуществляемые на дому [227] (**уровень доказательности А**).

**Тяжесть одышки.** Выбрать больных, которым скорее принесет пользу реабилитация, можно по интенсивности одышки, определяемой с помощью вопросника MRC (см. **табл. 5-1-3**). Улучшение не может быть достигнуто у больных с 5-й степенью одышки [227] (**уровень доказательности В**).

**Мотивация.** Особенно важным при проведении амбулаторных программ является выбор больных с высоким уровнем мотивации [224].

**Статус курения.** Доказательств, что курильщикам реабилитация поможет меньше, чем некурящим, нет, однако многие клиницисты полагают, что включение курильщика в программу реабилитации должно зависеть от его участия в программе отказа от курения. Некоторые данные показывают, что курильщики реже завершают реабилитационные программы, чем некурящие [224] (**уровень доказательности В**).

**Компоненты программ легочной реабилитации.** Компоненты таких программ значительно различаются; в то же время полноценная реабилитационная программа включает физическую тренировку, консультацию по питанию и обучение.

**Физическая тренировка.** Переносимость физической нагрузки может быть оценена с помощью как велоэргометра, так и тредмила при исследовании различных физиологических параметров, включая максимальное потребление кислорода, максимальную частоту сердечных сокращений и максимальную выполненную работу. Менее сложным тестом является выполняемый самим больным тест с ходьбой на время (например, тест с 6-минутной ходьбой). Эти тесты требуют не менее одной тренировки перед их выполнением. Челночные тесты с ходьбой предлагают компромисс: они дают более пол-

ную информацию, чем самостоятельно выполняемый тест, однако проще, чем тест на тредмиле [228].

Физические тренировки по частоте варьируют от ежедневных до еженедельных с длительностью сеанса от 10 до 45 мин; интенсивность меняется от величины, соответствующей 50% максимального потребления кислорода ( $\dot{V}_{O_{2\max}}$ ), до максимально переносимой нагрузки [229]. Оптимальная продолжительность занятий не исследована в рандомизированных контролируемых исследованиях, но в большинстве исследований, где проводилось менее 28 физических тренировок, результаты были хуже, чем в исследованиях с более длительным периодом лечения [221]. На практике продолжительность зависит от возможностей и колеблется от 4 до 10 нед, причем более длительные программы дают больший эффект по сравнению с более короткими [213].

Участникам программы часто предлагают достичь установленной заранее частоты сердечных сокращений [230], однако при ХОБЛ данное требование может иметь ограничения. Во многих программах, особенно там, где используется простая тренировка в коридоре, пациента просят идти с максимальной скоростью, которую он может достигнуть, поддерживая затем заданный темп в течение 20 мин. При возможности рекомендуется тренировка физической выносливости на уровне нагрузки, соответствующей 60–80% ограничиваемого симптомами максимума. Тренировка выносливости может выполняться в ходе непрерывных или выполняемых с перерывами программ физических тренировок. В последних пациентам предлагается выполнять ту же суммарную работу, но разделенную на короткие периоды высокоинтенсивных нагрузок – это может быть полезно, когда работоспособность ограничена сопутствующими заболеваниями [231, 232]. Применение простых помогающих ходьбе устройств на колесах по-видимому увеличивает проходимое расстояние и уменьшает одышку у больных ХОБЛ с тяжелой инвалидизацией [233–235] (**уровень доказательности С**). Другие подходы к улучшению клинических результатов, такие как ингаляция во время физической нагрузки кислорода [236] или гелиокса [237], разгрузка дыхательных мышц во время тренировки, применение дыхания через сомкнутые губы, остаются в настоящее время на стадии экспериментов. Специальная тренировка силы возможна, но полезность таких тренировок неясна, равно как и эффективность добавления анаболических стероидов и применения нейромышечной электростимуляции.

Минимальная продолжительность эффективной реабилитации составляет 6 нед; чем дольше продолжается программа, тем больший эффект наблюдается (**уровень доказательности В**) [238–240]. Однако до сих пор не разработано эффективных программ, чтобы поддерживать терапевтический эффект в течение длительного времени [241]. Многие врачи советуют пациентам, которые не могут принимать участие в структурированных программах, заниматься самим (например, ежедневно ходить в течение 20 мин). Результаты таких ре-

комендаций не проверялись, однако считается разумным предлагать такие программы в случаях, когда формальные программы недоступны.

В некоторые программы также включаются тренировки верхней группы мышц – обычно прибегают к помощи эргометра для верхней группы мышц или выполняют упражнения на сопротивление с отягощением. Рандомизированных контролируемых исследований по стандартному применению этих упражнений нет, однако они могут быть полезны для тех больных, у которых сопутствующие заболевания ограничивают другие виды тренировки, а также при признаках утомления дыхательной мускулатуры [242, 243]. Добавление к аэробным тренировкам тренировки верхней группы мышц или других силовых упражнений улучшает силу, однако не влияет на качество жизни и переносимость физических нагрузок [244].

**Консультация по питанию.** Нутритивный статус является важной детерминантой симптомов болезни, инвалидизации и прогноза при ХОБЛ; как лишний, так и недостаточный вес могут быть проблемой. Специальные рекомендации по питанию базируются на экспертных оценках и некоторых небольших рандомизированных клинических исследованиях [209]. Примерно у 25% больных на стадиях II–IV (*среднетяжелая–крайне тяжелая ХОБЛ*) наблюдается уменьшение как индекса массы тела, так и свободного от жира веса [12, 245, 246]. Уменьшение индекса массы тела является независимым фактором риска смертности больных ХОБЛ [13, 247, 248] (**уровень доказательности А**).

Специалисты должны распознавать и корректировать причины уменьшенного поступления калорий у больных ХОБЛ. Пациентам, которые испытывают одышку при еде, надо рекомендовать принимать пищу часто и малыми порциями. Необходимо решать проблемы с зубами, а сопутствующие заболевания (легочный сепсис, опухоли легких и т.д.) следует лечить соответствующим образом. Улучшение нутритивного статуса больных ХОБЛ, теряющих вес, приводит к улучшению силы дыхательной мускулатуры [249–251]. Однако остается неопределенным вопрос, являются ли эти дополнительные мероприятия экономически эффективными [249, 250].

Существующие доказательства говорят, что сама по себе нутритивная поддержка недостаточна для существенного улучшения состояния. Повышенное поступление калорий должно сопровождаться физической нагрузкой, которая оказывает неспецифическое анаболическое действие; существуют определенные доказательства, что это помогает даже тем пациентам, у которых нет тяжелого нутритивного истощения [252]. Специальные пищевые добавки (например, креатин) могут улучшить химический состав тканей тела, но прежде чем можно будет рекомендовать рутинное использование таких добавок, необходимо проведение исследований с большим количеством испытуемых [253]. Анаболические стероиды у больных ХОБЛ повышают вес тела и свободную от жира массу тела, но обладают незначи-

тельным эффектом или вообще неэффективны в отношении физических возможностей [254, 255].

**Обучение.** Большинство легочных реабилитационных программ включают образовательный компонент, однако специфическое влияние образования на улучшение, наблюдаемое после реабилитации, остается неясным.

**Оценка и наблюдение.** Исходная и последующая оценка состояния каждого участника программы легочной реабилитации должна проводиться для определения индивидуальных целей, которые должны быть достигнуты для улучшения состояния. Оценка должна включать:

- детальное изучение анамнеза и физикальное обследование;
- спирометрическое исследование перед применением бронхолитика и после применения;
- оценку физических возможностей больного;
- измерение уровня состояния здоровья и влияния одышки;
- оценку силы инспираторных и экспираторных мышц, а также силы нижней группы мышц (например, квадрицепсов) у больных с потерей мышечной массы.

Первые два пункта важны для оценки пригодности больного для включения в программу реабилитации и оценки исходного уровня, но не для оценки результатов реабилитации. Последние три пункта применяются для исследования исходного уровня и результатов лечения.

Для оценки состояния здоровья имеется много различных вопросников, включая специально созданные для больных с респираторными заболеваниями (например, Chronic Respiratory Disease Questionnaire [152], St. George Respiratory Questionnaire [256]), и растет количество доказательств, что они могут быть использованы в клинической практике. Состояние здоровья может быть также оценено с помощью общих вопросников, таких как Medical Outcomes Study Short Form (SF-36) [257], причем с их помощью можно сравнить качество жизни при разных заболеваниях. Вопросник Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) использовался для выявления и лечения пациентов в состоянии возбуждения и депрессии [258].

**Стоимость реабилитационных программ.** В канадском исследовании, показавшем статистически значимое уменьшение одышки, слабости, улучшение эмоционального статуса и навыков, установлено, что дополнительные издержки по легочной реабилитации составили на одного человека 11 597 канадских долларов [259]. В исследовании, проведенном в Великобритании, выяснено, что интенсивная (6 нед, 18 посещений) мультидисциплинарная реабилитационная программа была эффективна в смысле уменьшения использования служб системы здравоохранения [225] (**уровень доказательности В**). Хотя разницы в количестве направлений на госпитализацию между больными с инвалидизирующей ХОБЛ в контрольной группе и теми, кто принимал участие в реабилитационной программе, выявлено не было, количество дней, проведенных в стационаре больными из реабилитационной группы, было значительно

меньше. Больные из реабилитационной группы больше посещали врача общей практики по сравнению с контрольной группой, однако врач реже посещал их на дому. По сравнению с контрольной группой у больных реабилитационной группы также наблюдалось большее улучшение возможности ходить и улучшение общего и специфического для ХОБЛ состояния здоровья.

## Кислородотерапия

Кислородотерапия, один из важнейших нефармакологических методов лечения при *стадии IV (крайне тяжелая ХОБЛ)* [190, 260], может быть назначена: для длительной терапии, или во время физической нагрузки, или для облегчения острого эпизода одышки. Основной целью кислородотерапии является подъем базисного уровня  $\text{PaO}_2$  по крайней мере до 8 кПа (60 мм рт. ст.) в покое при атмосферном давлении на уровне моря и/или достижение по крайней мере 90%  $\text{SaO}_2$ , чтобы обеспечить защиту жизненно важных органов путем доставки адекватного количества кислорода.

Показано, что длительное назначение кислорода (>15 ч в день) увеличивает выживаемость у больных с хронической дыхательной недостаточностью [261, 262]. При этом также оказывается положительное влияние на гемодинамические, гематологические характеристики, переносимость физических нагрузок, легочную механику и ментальный статус [263]. В одном из исследований было показано, что такой вид лечения уменьшает в покое давление в легочной артерии [261], однако в другой работе [262] подобных изменений найдено не было. Проспективные исследования показали, что кислородотерапия в результате ее первичного гемодинамического эффекта предупреждает прогрессирование легочной гипертензии [264, 265]. Длительная кислородотерапия улучшает общую реактивность, моторные реакции и силу кистей, однако менее ясными являются изменения качества жизни и эмоционального статуса. Возможность ходить во время ингаляции кислорода может помочь улучшить физическое состояние и положительно повлиять на психологический статус больных [266].

Длительная кислородотерапия обычно применяется при *стадии IV (крайне тяжелая ХОБЛ)* у следующих больных:

- $\text{PaO}_2 \leq 7,3$  кПа (55 мм рт. ст.) или  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$  в сочетании с гиперкапнией или без нее (**уровень доказательности В**);  
или
- 7,3 кПа (55 мм рт. ст.)  $\leq \text{PaO}_2 \leq 8$  кПа (60 мм рт. ст.) или  $\text{SaO}_2 \sim 88\%$  при наличии признаков легочной гипертензии, периферических отеков, говорящих о застойной сердечной недостаточности, или полицитемии (гематокрит >55%) (**уровень доказательности D**).

Решение о применении длительной кислородотерапии должно базироваться на измерении  $\text{PaO}_2$  утром после пробуждения. Назначение кислородотерапии должно всегда сочетаться с решением вопроса об источнике

кислорода (газообразный или жидкий), методе ингаляции, длительности применения и уровне потока в покое, во время физической нагрузки и во время сна. На веб-сайте <http://www.thoracic.org> представлены детальный обзор о применении кислородотерапии при ХОБЛ, а также возможные алгоритмы оценки состояния и информация о методах доставки кислорода.

Обычно кислородотерапия проводится с использованием лицевой маски при скорости инспираторного потока, обеспечивающей 24–35%  $\text{O}_2$  во вдыхаемой смеси. Применение лицевой маски позволяет титровать объем кислорода, что особенно важно у пациентов со склонностью к задержке  $\text{CO}_2$ . Однако лицевые маски часто смещаются, мешают приему пищи и разговору, поэтому многие пациенты предпочитают кислородотерапию через носовые канюли. Этот путь доставки кислорода требует дополнительного контроля газов крови, чтобы обеспечить адекватную оксигенацию крови; может потребоваться индивидуальный подбор скорости потока. Существуют и иные, более сложные методы доставки кислорода (например, трансрахеальный), однако их следует применять только в специализированных центрах, в которых персонал хорошо знаком с показаниями и осложнениями этих методов.

Длительная кислородотерапия обычно проводится с помощью стационарного концентратора кислорода и системы пластиковых трубок, которые позволяют пациенту дышать кислородом в квартире и спальне. Продолжительность кислородотерапии должна составлять не менее 15 ч, желательнее больше. Кроме того, пациент должен получить такое количество кислорода, которое бы позволило ему выйти из дому на необходимое время и переносило физическую нагрузку без снижения  $\text{SaO}_2$  ниже 90%.

Данные многочисленных физиологических исследований показали, что кислородотерапия при физической нагрузке может увеличить длительность нагрузки и/или уменьшить тяжесть одышки в конце нагрузки [267, 268] (**уровень доказательности А**). Это отражает более медленное развитие динамической гиперинфляции, которая может быть обусловлена подтвержденным снижением потребности в вентилиации и активации хеморецепторов на фоне дыхания кислородом при нагрузке [269, 270]. Данные изменения происходят и у больных с гипоксемией в покое, и у больных без гипоксемии; их результатом может стать улучшение качества жизни пациентов, получающих кислородотерапию амбулаторно [271]. В настоящее время отсутствуют достаточно полные данные о результатах амбулаторной кислородотерапии в репрезентативной популяции пациентов, хотя данные небольшого рандомизированного исследования заставили предположить, что пациенты часто не выполняют рекомендации врача [272]. Пациенты должны получить разъяснения о том, как и когда применять амбулаторную кислородотерапию, также следует развеять любые тревоги и опасения пациентов, связанные с этим видом лечения.

Кислородотерапия уменьшает затраты энергии (кислорода) на дыхание и минутную вентиляцию – механизм, который, несмотря на продолжающиеся споры вокруг него, помогает уменьшить ощущение одышки. В результате в практику вошла краткосрочная интенсивная кислородотерапия («кислородный толчок») с целью уменьшения тяжелой одышки, которая, например, возникает после подъема по лестнице. Правда, было показано, что использование «кислородного толчка» перед нагрузкой или после нее не обеспечивает уменьшения симптомов ХОБЛ [273, 274] (**уровень доказательности В**).

**Экономические аспекты.** Кислородотерапия в домашних условиях является наиболее дорогим компонентом лечения ХОБЛ у тех больных, которые требуют такого лечения [275]. Исследования в США и Европе экономической эффективности различных методов кислородотерапии в амбулаторных условиях показали, что концентраторы кислорода являются экономически более эффективными, чем кислородные баллоны [276, 277].

**Использование кислорода в самолетах.** Несмотря на то что авиаперелеты безопасны для большинства больных с хронической дыхательной недостаточностью, находящихся на длительной кислородотерапии, поток кислорода во время полета следует увеличить на 1–2 л/мин [278]. В идеале во время полета у пациентов должно поддерживаться  $\text{PaO}_2$  по крайней мере на уровне 6,7 кПа (50 мм рт. ст.). Исследования показывают, что у больных, страдающих умеренной и тяжелой гипоксемией при атмосферном давлении на уровне моря, подобное может быть достигнуто при вдыхании кислорода потоком 3 л/мин с помощью носовой канюли или лицевой маски Вентури [279]. Те же, у кого при дыхании на уровне моря в покое  $\text{PaO}_2 > 9,3$  кПа (70 мм рт. ст.), обычно не нуждаются в дополнительной кислородотерапии во время полета [278, 280], хотя следует подчеркнуть, что уровень  $\text{PaO}_2 > 9,3$  кПа (70 мм рт. ст.) в покое при атмосферном давлении на уровне моря не исключает развития тяжелой гипоксемии во время полета (**уровень доказательности С**). Особое внимание должно уделяться сопутствующим заболеваниям, которые могут нарушать доставку кислорода в ткани (например, сердечная патология, анемия). Прогулка в проходе между кресел также может значительно усилить гипоксемию [281].

## Вентиляционная поддержка

Неинвазивная вентиляция (с использованием устройств, обеспечивающих как отрицательное, так и положительное давление) в настоящее время широко используется для лечения обострений ХОБЛ (см. «Компонент 4: Лечение обострений»). Вентиляция с отрицательным давлением не рекомендуется для лечения больных со стадией IV (крайне тяжелая ХОБЛ) вне зависимости от наличия или отсутствия задержки  $\text{CO}_2$ . В крупных рандомизированных исследованиях больных ХОБЛ с хронической дыхательной недостаточностью применение вентиляции с отрицательным давлением

не дало результатов в смысле изменения одышки, переносимости физической нагрузки, газов артериальной крови, силы дыхательной мускулатуры или качества жизни [282].

Несмотря на то что предварительные исследования показали эффективность в некоторых случаях комбинации неинвазивной интермиттирующей вентиляции с положительным давлением (НИВПД) и длительной кислородотерапии, современные данные не позволяют пока рекомендовать такую комбинированную терапию для широкого применения [283]. Однако при сравнении указанной комбинации с длительной кислородотерапией без НИВПД установлено, что у некоторых пациентов добавление НИВПД может сокращать задержку  $\text{CO}_2$  и уменьшать степень одышки [284]. Таким образом, хотя длительная НИВПД не может быть рекомендована для рутинного применения у больных с хронической дыхательной недостаточностью, обусловленной ХОБЛ, тем не менее комбинация НИВПД с длительной кислородотерапией может иметь некоторое применение у отдельных групп больных, особенно при наличии явной гиперкапнии в дневное время [285].

## Хирургическое лечение

**Буллэктомия** является самой старой хирургической процедурой по поводу буллезной эмфиземы. Удаление большой буллы, которая не принимает участия в газообмене, приводит к расправлению окружающей легочной паренхимы. Буллэктомию можно проводить при торакоскопии. Если проводится тщательный предоперационный отбор пациентов, такая операция уменьшает одышку и улучшает функцию легких [286] (**уровень доказательности С**).

Буллэктомия может проводиться также по причине возникновения таких симптомов, как кровохарканье, инфекция или боль в грудной клетке, а также для расправления сдавленной окружающей паренхимы. Последнее является обычным показанием для больных ХОБЛ. Для того чтобы предсказать возможный эффект от такой операции, чрезвычайно важной является оценка влияния буллы на легкое и на функцию интактной паренхимы. Перед принятием решения о буллэктомии необходимо проведение компьютерной томографии легких, исследование газов артериальной крови и полноценное функциональное исследование легких. Операция скорее всего принесет улучшение, если наблюдается нормальная или немного сниженная диффузионная способность, отсутствие значимой гипоксемии и признаки регионального снижения перфузии при хорошо сохранившейся перфузии в оставшемся легком [287]. Однако легочная гипертензия, гиперкапния и тяжелая эмфизема не являются абсолютными противопоказаниями для буллэктомии. По мнению некоторых исследователей, удаление буллы показано, если она занимает 50% или более от объема половины грудной клетки и вызывает отчетливое смещение окружающей ткани легкого [288].

**Операция уменьшения объема легкого (ОУОЛ)** является операцией, при которой удаляется часть легкого для уменьшения гиперинфляции [289] и достижения более эффективной насосной работы респираторных мышц (оцениваемой по отношению длина/напряжение, кривизне купола диафрагмы и области контакта) [290, 291]. К тому же ОУОЛ увеличивает эластическую тягу легких, таким образом увеличивая скорость выдыхаемого воздуха [292].

В крупном многоцентровом исследовании, включавшем 1200 пациентов, сравнивали эффективность ОУОЛ и лекарственного лечения. Было показано, что в случае оперативного лечения через 4,3 года наблюдения выживаемость пациентов с эмфиземой в верхних долях легких и низкой толерантностью к физической нагрузке была выше, чем у таких же пациентов, получавших лекарственное лечение (54 и 39,7% соответственно) [293]. Кроме того, после оперативного лечения у пациентов отмечалось более выраженное увеличение максимальной трудоспособности и улучшение качества жизни, связанного со здоровьем. Менее выраженным было преимущество хирургического лечения перед лекарственным у пациентов с локализацией эмфиземы в других отделах или высокой толерантностью к физической нагрузке перед началом лечения.

По данным одного исследования [294], затраты на лечение в стационаре по поводу ОУОЛ варьировали от 11712 до 121829 долларов США (52 больных, США). В другой группе больных, состоящей из 23 человек, госпитализированных в одно и то же учреждение (США) [295], расходы составляли от 20032 до 75561 доллара США со средним значением 26669 долларов США. У небольшого количества больных расходы на лечение оказались необычайно высокими из-за появления осложнений. Установлено, что пожилой возраст является значимым фактором, ведущим к ожидаемому увеличению общей стоимости лечения в стационаре.

Хотя результаты крупного многоцентрового исследования свидетельствовали о положительном эффекте хирургического лечения в специально отобранной группе пациентов [41, 293], ОУОЛ представляет собой дорогостоящее паллиативное хирургическое вмешательство и должна назначаться только тщательно отобранными пациентам.

**Трансплантация легких.** Показано, что при тщательном отборе больных с далеко зашедшими стадиями ХОБЛ трансплантация легких может улучшать качество жизни и функциональные возможности [296–299] (**уровень доказательности С**), хотя по опубликованным в 1998 г. данным организации Joint United Network for Organ Sharing (Объединенная сеть распределения органов) трансплантация легких не приводит к улучшению выживаемости после 2 лет у больных с терминальными формами эмфиземы [298]. Критериями для обсуждения вопроса о трансплантации являются ОФВ<sub>1</sub> <35% от должного, РаО<sub>2</sub> 7,3–8,0 кПа (55–60 мм рт. ст.) и ниже, РаСО<sub>2</sub> >6,7 кПа (50 мм рт. ст.) и вторичная легочная гипертензия [300, 301].

Применение трансплантации легких ограничено дефицитом донорских органов, что привело к применению в некоторых центрах метода пересадки одного легкого. Основными осложнениями трансплантации легких у больных ХОБЛ помимо послеоперационной летальности являются острое отторжение трансплантата и облитерирующий бронхиолит, цитомегаловирусная инфекция, другие оппортунистические грибковые (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Carini*) или бактериальные (*Pseudomonas*, *Staphylococcus*) инфекции, лимфопролиферативные заболевания и лимфомы [297].

Другим ограничением применения трансплантации легких является ее стоимость. В США стоимость госпитализации, связанной с трансплантацией легких, колеблется от 110 000 до 200 000 долларов США. Затраты остаются высокими в течение длительного времени (от месяцев до лет) после операции в связи с высокой ценой лечения осложнений и проведением иммуносупрессивной терапии [302–305], которая начинается во время операции или немедленно после нее.

### Особые обстоятельства

**Хирургия при ХОБЛ.** Послеоперационные легочные осложнения не менее важны и встречаются не менее часто, чем сердечно-сосудистые осложнения; таким образом, легочные осложнения вносят наиболее значимый вклад в увеличение риска, обусловленного операцией у пациентов с ХОБЛ. Ведущими факторами риска являются курение, неудовлетворительное общее состояние здоровья, возраст, ожирение и степень тяжести ХОБЛ. По определению в группу послеоперационных легочных осложнений включаются только тяжелые осложнения со стороны респираторной системы, в частности легочные инфекции, ателектаз и/или утяжеление бронхиальной обструкции – каждое из них может привести к острой дыхательной недостаточности и увеличению степени тяжести имеющейся у пациента ХОБЛ [306–311].

Степень увеличения риска послеоперационных легочных осложнений у больных ХОБЛ зависит от того, что считают послеоперационными легочными осложнениями, и от степени тяжести ХОБЛ; отношение рисков может колебаться в пределах 2,7–4,7 [306]. Самым важным фактором риска служит место операции: по мере приближения операционного разреза к диафрагме риск увеличивается. Самым высоким риском сопровождаются операции на верхних отделах брюшной полости и органах грудной клетки; в случае операции на других областях риск осложнений значительно ниже. По данным большинства исследований, эпидуральная или спинальная анестезия сопровождается меньшим риском осложнений, чем общая анестезия; хотя есть и иные сведения.

Для выявления факторов риска у конкретного пациента необходимы тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование, рентгенография органов грудной клетки и исследование функции легких. Хотя значение спирометрии остается спорным, существует общепринятое мне-



ние о том, что все больные ХОБЛ, которым планируется резекция легкого, должны пройти полное обследование, включающее спирометрию с оценкой форсированных легочных объемов (постбронходилатационные значения), оценку статических легочных объемов, оценку диффузионной способности, анализ газов крови в покое. Одним из теоретических обоснований необходимости в оценке функции легких является то, что этот метод позволит выявить больных ХОБЛ, у которых риск осложнений так высок, что операция им противопоказана.

Результаты нескольких исследований у больных ХОБЛ с высоким риском позволили предположить, что существует определенный порог недопустимого риска операции. Так, у больных, направленных на операцию пульмонэктомии и имеющих перед операцией  $ОФВ_1 < 2$  л или 50% от должного и/или  $D_{LCO} < 50\%$  от должного, имеется высокий риск развития дыхательной недостаточности в послеоперационном периоде [310]. Больным

ХОБЛ с высоким риском осложнений вследствие низкой функции легких следует проводить дополнительные исследования функции легких, например оценку регионарного распределения перфузии и толерантности к физической нагрузке [311]. Для того чтобы предупредить развитие послеоперационных легочных осложнений у пациентов со стабильным течением ХОБЛ, клинической симптоматикой и/или с ограниченными физическими возможностями, следует перед операцией провести интенсивное лечение и использовать при этом все хорошо изученные методы лечения больных со стабильной ХОБЛ, не нуждающихся в операции. В случае обострения ХОБЛ необходимо отложить операцию.

Следует отличать хирургические операции у больных ХОБЛ от операций, направленных на улучшение функции легких и уменьшение симптомов ХОБЛ. К таким операциям относят буллэктомию, операцию редукции легочного объема и трансплантацию легких [311].

# Компонент 4: ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Обострение ХОБЛ определяется как событие в течении заболевания, характеризующееся острым изменением имеющихся у больного одышки, кашля и/или отделения мокроты по сравнению с обычным уровнем, которое выходит за рамки ежедневных колебаний, что является основанием для изменения плановой терапии по поводу ХОБЛ.
- Наиболее частыми причинами обострения являются инфекция трахеобронхиального дерева и загрязнение воздуха, однако причины примерно одной трети случаев тяжелых обострений установить не удается (**уровень доказательности В**).
- Ингаляционные бронхолитики (особенно ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты вместе с антихолинэргическими препаратами или без них) и пероральные ГКС являются эффективными средствами лечения обострений ХОБЛ (**уровень доказательности А**).
- Больным, которые переносят обострение с клиническими признаками респираторной инфекции (например, увеличение гнойности мокроты), может быть показано лечение антибиотиками (**уровень доказательности В**).
- Неинвазивная вентиляция при лечении обострений уменьшает выраженность респираторного ацидоза, увеличивает рН крови, уменьшает потребность в эндотрахеальной интубации, снижает величину  $\text{PaCO}_2$ , частоту дыхательных движений, выраженность одышки, длительность пребывания больного в стационаре и смертность (**уровень доказательности А**).
- В рамках дальнейшего наблюдения необходимо рассмотреть возможность лекарственной терапии и обучения пациентов с целью предотвращения обострений, так как обострения ХОБЛ оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни и прогноз больных ХОБЛ.

мокроты по сравнению с обычным уровнем, которое выходит за рамки ежедневных колебаний, что является основанием для изменения плановой терапии по поводу ХОБЛ [317, 318]. Обострения подразделяют по клиническим проявлениям (количество симптомов [314]) и/или по использованию медицинских ресурсов [317]. Обострения оказывают выраженное влияние на состояние пациента; может потребоваться несколько недель для того, чтобы состояние пациента и функция легких вернулись к исходному уровню до обострения [319].

Обострения ухудшают качество жизни и прогноз больных ХОБЛ. У больных ХОБЛ, госпитализированных с обострением ХОБЛ и гиперкапнией, внутрибольничная смертность составляет примерно 10%, отдаленный прогноз неблагоприятный [320]. Если пациенту потребовалась искусственная вентиляция легких, смертность в течение 1 года достигает 40%; еще более высокая смертность от любых причин (до 49%) отмечается через 3 года после обострения ХОБЛ [316, 320–325]. Кроме того, обострения ХОБЛ оказывают серьезное негативное воздействие на качество жизни пациентов [140], функцию легких [326, 327] и социально-экономические затраты [325]. Таким образом, профилактика, раннее выявление и своевременное лечение обострений могут замедлить клиническое прогрессирование заболевания, уменьшая его влияние на качество жизни и минимизируя риск госпитализации [328].

Наиболее частыми причинами обострений являются инфекция трахеобронхиального дерева и загрязнение воздуха [329], однако причины примерно одной трети случаев тяжелых обострений установить не удается. Мнения о роли бактериальных инфекций противоречивы, однако в последнее время использование новых методов исследования позволило получить новые важные данные. Исследования с использованием бронхоскопии показали, что не менее чем у 50% больных с обострением можно выявить бактерии в нижних дыхательных путях в высоких концентрациях [330–332]. Правда, у значительной части этих пациентов бактериальная колонизация нижних дыхательных путей отмечается и в стабильную фазу заболевания.

Существуют определенные доказательства того, что степень бактериальной колонизации возрастает в период обострения [330] и что обострения связаны с появлением новых для пациента штаммов бактерий [332]. Развитие специфического иммунного ответа на появляющиеся штаммы бактерий и взаимосвязь нейтрофильного воспаления с инфекционными обострениями также подтверждают роль бактерий как причины развития части обострений [333–336].

## ВВЕДЕНИЕ

Для ХОБЛ характерны частые обострения (увеличение выраженности симптомов) [312–316]. Обострение ХОБЛ определяется как *событие в течении заболевания, характеризующееся острым изменением имеющихся у больного одышки, кашля и/или отделения*

## ДИАГНОЗ И ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

### Анамнез

Усиление одышки – основной симптом обострения – часто сопровождается наличием хрипов и стеснения в грудной клетке, усилением кашля и отхождения мокроты, изменением ее цвета и/или вязкости, а также повышением температуры. Также могут проявляться и другие неспецифические симптомы, такие как тахикардия и тахипноэ, недомогание, бессонница, слабость, депрессия и спутанное сознание. Говорить о наступлении обострения могут снижение переносимости физической нагрузки, повышение температуры и/или вновь возникшие рентгенологические изменения, имеющие отношение к патологии легких. Увеличение количества выделяемой мокроты, а также приобретение ею гнойного характера указывают на бактериальную причину, как и предыдущие указания на хроническое отделение бронхиального секрета [314, 336].

### Оценка степени тяжести

Оценка степени тяжести обострения базируется на изучении анамнеза больного перед обострением, наличии сопутствующих заболеваний, симптомах, физикальном обследовании, легочных функциональных тестах, газах артериальной крови и других лабораторных исследованиях (табл. 5-4-1). Необходимо получить информацию о частоте и тяжести приступов одышки и кашля, объеме и цвете мокроты и ограничении физической активности. Необходимо сравнить, если это возможно, предыдущие измерения газов артериальной крови с данными, полученными во время обострения, поскольку изменения в показателях более важны, чем их абсолютные значения. Таким образом, врач должен просить больного предоставить, если это возможно, данные последнего обследования при поступлении в стационар по поводу обострения. При *очень тяжелом течении ХОБЛ (стадия IV)* наиболее важным признаком тяжелого обострения является изменение ментального статуса больного, что служит показанием к его немедленной госпитализации.

**Исследование функции легких.** Измерение даже простых легочных функциональных показателей может

быть трудной задачей для тяжелобольного человека. Эти измерения в период резкого обострения не могут быть точными, поэтому они не рекомендуются для рутинного применения.

**Пульсоксиметрия и анализ газов артериальной крови.** Пульсоксиметрия может использоваться для оценки степени насыщения крови кислородом и потребности в кислородотерапии. Если больной нуждается в госпитализации, определение уровня газов артериальной крови является важным для оценки тяжести обострения. Если при дыхании комнатным воздухом  $PaO_2 < 8$  кПа (60 мм рт. ст.) и/или  $SaO_2 < 90\%$  (причем  $PaCO_2$  может и превышать, и не превышать 6,7 кПа, или 50 мм рт. ст.), то это указывает на дыхательную недостаточность. Кроме того, наличие у больного с дыхательной недостаточностью умеренного или тяжелого ацидоза (рН ниже 7,36) в сочетании с гиперкапнией ( $PaCO_2$  6–8 кПа и выше, или 45–60 мм рт. ст. и выше) является показанием к искусственной вентиляции легких [311, 337].

**Рентгенография грудной клетки и ЭКГ.** Рентгенография грудной клетки (в передней и боковой проекциях) применяется для выявления альтернативного диагноза, который может обуславливать симптомы обострения. При том что анамнез и физикальные данные могут быть трудными для интерпретации, особенно если гиперинфляция легких скрывает сопутствующие симптомы сердечных заболеваний, многие проблемы могут быть разрешены с помощью рентгенографии грудной клетки и ЭКГ. ЭКГ помогает в диагностике гипертрофии правого желудочка, аритмий и эпизодов ишемии. Тромбоэмболию легочной артерии бывает очень трудно отличить от обострения ХОБЛ, особенно при тяжелых формах заболевания, так как гипертрофия правого желудочка и широкие ветви легочной артерии могут приводить к неправильной интерпретации результатов ЭКГ и рентгеновского исследования. Лучшими методами выявления тромбоэмболии легочной артерии у больных ХОБЛ являются спиральная КТ, ангиопульмонография и, возможно, определение D-димера, в то время как оценка вентиляционно-перфузионного отношения не дает полезной информации. Подозревать тромбоэмболию легочной артерии следует также при низком артериальном давлении и невозможности увеличить  $PaO_2$  выше 8 кПа (60 мм рт. ст.), несмотря на высокопоточную кислородотерапию. Если имеются серьезные указания на тромбоэмболию, ее лечение необходимо проводить параллельно с лечением обострения ХОБЛ.

**Другие лабораторные тесты.** При исследовании крови может выявляться полицитемия (гематокрит  $> 55\%$ ) или анемия. Количество лейкоцитов обычно не очень информативно. Наличие гнойной мокроты при обострении является достаточным основанием для начала антибактериальной терапии [33]. Наиболее распространенными возбудителями при обострении ХОБЛ являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Если ответа на начальное антибактериальное лечение нет, необходимо посев мокроты на флору и исследование антибиограмм

**Таблица 5-4-1. Оценка обострений ХОБЛ: анамнез и признаки тяжести**

#### Анамнестические особенности

- Ухудшение ОФВ<sub>1</sub>
- Длительность ухудшения симптомов или появление новых симптомов
- Количество предыдущих эпизодов обострения/госпитализации
- Сопутствующие заболевания
- Текущий режим лечения

#### Признаки тяжести обострений

- Использование вспомогательных дыхательных мышц
- Парадоксальные движения грудной клетки
- Усугубление или появление центрального цианоза
- Развитие периферических отеков
- Гемодинамическая нестабильность
- Признаки правожелудочковой недостаточности
- Снижение возбудимости

мы. С обострением могут быть связаны нарушения биохимических показателей, в частности электролитное(ые) нарушение(я) (например, гипонатриемия, гипокалиемия), плохая регуляция уровня глюкозы, нарушение кислотно-щелочного метаболизма. Эти нарушения могут быть также связаны с сопутствующими заболеваниями (см. ниже «Дифференциальная диагностика»).

### Дифференциальная диагностика

У 10–30% пациентов с признаками обострения ХОБЛ ответ на терапию отсутствует [319, 338]. В таких случаях необходимо дообследование больного с целью выявления других заболеваний, имеющих сходные с ХОБЛ симптомы или способных утяжелять обострение ХОБЛ [190]. К таким заболеваниям относятся пневмония, застойная сердечная недостаточность, пневмоторакс, выпот в плевральную полость, тромбоз легочной артерии и сердечные аритмии. Если больной не принимает назначенные врачом препараты, это также может привести к увеличению тяжести симптомов, которое можно ошибочно принять за истинное обострение ХОБЛ. Повышение уровня мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови в сочетании с другими клиническими признаками позволяет выявить пациентов, у которых остро возникшая одышка обусловлена застойной сердечной недостаточностью, и дифференцировать это состояние от обострения ХОБЛ [339, 340].

### ЛЕЧЕНИЕ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

Интерес к домашнему лечению больных с терминальными стадиями ХОБЛ в последнее время повышается, хотя экономические исследования этого вопроса дают неоднозначные результаты. В четырех рандомизированных клинических исследованиях было показано, что помощь в домашних условиях, осуществляемая медицинскими сестрами (известная также как «больница на дому»), является эффективной и может быть альтернативой госпитализации у ряда больных при обострении ХОБЛ без дыхательной недостаточности, сопровождающейся ацидозом. Однако точных критериев для выбора указанной помощи или лечения в условиях стационара пока нет; они зависят от условий оказания медицинской помощи [341–344].

Алгоритм, приведенный на **рис. 5-4-1**, может помочь при лечении обострения в домашних условиях; при этом рекомендуется ступенчатый подход [190, 311, 345].

### Бронхолитическая терапия

Лечение в домашних условиях обострения ХОБЛ включает в себя увеличение дозы и/или частоты проводящейся терапии короткодействующими бронхолитиками, предпочтительно  $\beta_2$ -агонистами (**уровень доказательности А**). Однако нет убедительных доказательств, указывающих на различия в эффективности между раз-

**Рис. 5-4-1. Алгоритм лечения обострения ХОБЛ в домашних условиях (адаптировано по [346])**

*Точных критериев выбора лечения в домашних условиях или в условиях стационара пока нет; они зависят от условий оказания медицинской помощи. Если принято решение начать лечение на дому, данный алгоритм предоставляет ступенчатый подход к лечению.*



личными классами короткодействующих бронхолитиков [347] или на дополнительные преимущества комбинаций короткодействующих бронхолитиков [348]. Однако если до этого не применялись антихолинэргические препараты, их включают в терапию до тех пор, пока состояние не улучшится. Отсутствуют различия в клиническом ответе на бронхолитическую терапию при использовании ДАИ со спейсером или небулайзера.

### Глюкокортикостероиды

Системные ГКС с успехом применяются для лечения обострений ХОБЛ. Они сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких (ОФВ<sub>1</sub>) и корректируют гипоксемию (PaO<sub>2</sub>) [349–352] (**уровень доказательности А**), а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения, снизить длительность пребывания в больнице [353]. Возможность их применения в дополнение к бронхолитикам должна рассматриваться при ОФВ<sub>1</sub> <50% от должного. Рекомендуется преднизон-

### Таблица 5-4-2. Показания к госпитализации для обследования или лечения обострений ХОБЛ\*

- Значительное увеличение интенсивности симптомов, таких как внезапное развитие одышки в покое
- Тяжелые формы ХОБЛ
- Возникновение новых клинических проявлений (например, цианоза, периферических отеков)
- Невозможность купировать обострение первоначально используемыми лекарственными средствами
- Серьезные сопутствующие заболевания
- Частые обострения
- Впервые проявившиеся аритмии
- Диагностическая неопределенность
- Пожилой возраст
- Недостаточная помощь дома

\* Должны учитываться местные условия.

### Таблица 5-4-3. Показания для направления в блок интенсивной терапии пациентов с обострениями ХОБЛ\*

- Тяжелая одышка с неадекватным ответом на начальную экстренную терапию
- Изменения ментального статуса (спутанное сознание, заторможенность, кома)
- Персистирующая или усугубляющаяся гипоксемия ( $\text{PaO}_2 < 5,3$  кПа, или 40 мм рт. ст.), и/или тяжелая/ухудшающаяся гиперкапния ( $\text{PaCO}_2 > 8$  кПа, или 60 мм рт. ст.), и/или тяжелый/ухудшающийся респираторный ацидоз ( $\text{pH} < 7,25$ ), несмотря на кислородотерапию и неинвазивную вентиляцию легких
- Необходимость в искусственной вентиляции легких
- Гемодинамическая нестабильность – потребность в вазопрессорах

\* Должны учитываться местные условия.

### Таблица 5-4-4. Лечение тяжелых, но не жизнеугрожающих обострений ХОБЛ в отделении скорой помощи или в больнице [346]\*

- Оцените тяжесть симптомов, газы крови, рентгенограмму грудной клетки
- Назначьте управляемую кислородотерапию и повторите измерения газов артериальной крови через 30–60 мин
- Бронхолитики:
  - увеличьте дозы и/или частоту приема
  - комбинируйте  $\beta_2$ -агонисты и антихолинергические препараты
  - используйте спейсеры или компрессорные небулайзеры
  - рассмотрите возможность внутривенного введения аминофиллина, если необходимо
- Добавьте пероральные или внутривенные ГКС
- При признаках бактериальной инфекции рассмотрите возможность перорального или внутривенного введения антибиотиков
- Рассмотрите возможность искусственной вентиляции легких
- В течение всего периода терапии:
  - мониторьте баланс жидкости и питательных веществ
  - рассматривайте возможность подкожного введения гепарина
  - выявляйте и лечите сочетанные состояния (например, сердечную недостаточность, аритмии)
  - тщательно мониторьте состояние пациента

\* Должны учитываться местные условия.

лон в дозе 30–40 мг/сут в течение 7–10 дней [346, 349, 350]. В одном из широкомасштабных исследований показано, что будесонид в ингаляционной форме через небулайзер может быть альтернативой (хотя и более дорогостоящей) таблетированным ГКС при лечении обострения, не сопровождающегося ацидозом [351]. Сведений о соответствующих рандомизированных клинических исследованиях в амбулаторных условиях нет.

## Антибиотики

Применение антибиотиков при лечении обострений ХОБЛ обсуждается выше, в разделе, посвященном оценке тяжести обострения, и ниже, в разделе, посвященном лечению в стационаре.

## ЛЕЧЕНИЕ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ

Риск смерти при обострении ХОБЛ тесно связан с развитием респираторного ацидоза, наличия значимых сопутствующих заболеваний и необходимости вентиляционного пособия [320]. У больных без указанных обстоятельств риск смерти меньше, однако больные с тяжелой ХОБЛ в любом случае часто требуют госпитализации. Попытки лечения таких больных полностью в амбулаторных условиях не слишком успешны [354]; гораздо больший успех достигается, если их вначале помещают в палату неотложной терапии, а затем, по возвращении домой, обеспечивают активной социальной поддержкой и системой медицинской помощи на дому [355]\*. Экономия расходов на госпитализацию [356] дает дополнительные средства для организации работы бригады медицинских сестер, осуществляющих ведение больных ХОБЛ в амбулаторных условиях. Однако детализированный анализ экономической эффективности такой схемы еще предстоит провести.

В табл. 5-4-2 представлен ряд критериев для обследования и лечения в условиях стационара при обострении ХОБЛ. Некоторые больные требуют немедленного помещения в отделение интенсивной терапии (ОИТ) (табл. 5-4-3). Госпитализация больного в общее или специализированное респираторное ОИТ имеет смысл, если имеется необходимое оборудование и обученный персонал, способный успешно определять и вести больных с острой дыхательной недостаточностью.

## Стационар

Первые действия, которые надо осуществить при помещении больного в стационар, – обеспечить его дополнительной кислородотерапией и определить, является ли обострение жизнеугрожающим (см. табл. 5-4-3). Если оно является таковым, то больного немедленно госпитализируют в ОИТ. В других случаях пациент может получать терапию в отделении, как указано в табл. 5-4-4.

**Контролируемая кислородотерапия.** Кислородотерапия является краеугольным камнем в стационарном лечении больных с обострением ХОБЛ. Дополнительное поступление кислорода следует титровать для коррек-

\* Здесь описана схема, аналогов которой нет в нашей стране. Больной не госпитализируется в отделение, а поступает в палату интенсивной терапии, где проводит от 12 до 24 ч и при улучшении состояния возвращается домой. При отсутствии улучшения больной переводится в отделение. Термин «госпитализация» в данном случае применяется для обозначения поступления больного в отделение. – Прим. пер.

ции гипоксемии пациента. Достичь адекватного уровня оксигенации, т.е.  $PaO_2 > 8$  кПа (60 мм рт. ст.) или  $SaO_2 > 90\%$ , легко при неосложненном обострении, однако незаметно может возникнуть накопление  $CO_2$  при минимальных изменениях симптомов. Газы артериальной крови должны быть измерены через 30–60 мин после начала кислородотерапии для того, чтобы убедиться в адекватной оксигенации без накопления  $CO_2$  (возникновения ацидоза). Маски Вентури (высокопоточные устройства) являются более приемлемыми устройствами для контролируемой подачи кислорода по сравнению с назальными канюлями, однако они чаще плохо переносятся больными [311].

**Бронхолитическая терапия.** Короткодействующие ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты обычно более предпочтительны для бронхолитического лечения обострений ХОБЛ [190, 311, 357] (**уровень доказательности А**). Если желаемого эффекта при их применении не наблюдается, рекомендуется добавление антихолинэргических препаратов, несмотря на то, что данные об эффективности такой комбинации противоречивы. Несмотря на широкое клиническое применение, роль метилксантинов в лечении обострений ХОБЛ остается неуточненной. В настоящее время метилксантины (теофиллин или аминофиллин) считают препаратами второго ряда для внутривенного введения и используют в случае неадекватного или недостаточного ответа на применение короткодействующих бронхолитиков [358–362] (**уровень доказательности В**). Метилксантины могут оказывать благоприятное влияние на функцию легких и клинические исходы, однако это влияние обычно умеренно выражено и непостоянно; в то же время эти препараты существенно увеличивают риск побочных эффектов [363, 364]. Отсутствуют клинические исследования, в которых бы изучали применение при обострении ХОБЛ длительнодействующих бронхолитиков ( $\beta_2$ -агонистов или антихолинэргических препаратов) в комбинации с ингаляционными ГКС или без них.

**Глюкокортикостероиды.** Как добавление к бронхолитической терапии рекомендуется назначать таблетированные или внутривенные ГКС при лечении обострения ХОБЛ в условиях стационара [350, 351] (**уровень доказательности А**). Точная доза, которая должна быть рекомендована при этом, неизвестна, однако высокие дозы связаны со значимыми побочными эффектами. Эффективно и безопасно применение доз преднизолона перорально от 30 до 40 мг в день в течение 7–10 дней (**уровень доказательности С**). Более длительное назначение препаратов не приводит к усилению эффективности и увеличивает риск развития побочных эффектов (например, гипергликемии, атрофии мышц).

**Антибиотики.** По данным рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в которых изучали лечение обострений ХОБЛ антибиотиками, антибиотики оказывают небольшое положительное влияние на функцию легких [365]; в рандомизированном контролируемом исследовании был показан выраженный поло-

**Таблица 5-4-5. Стратификация по группам пациентов с обострением ХОБЛ, нуждающихся в лечении антибиотиками, и потенциальные возбудители в каждой группе [177, 311]\***

Группа	Определение*	Возбудители
Группа А	Легкое обострение: нет факторов риска неблагоприятного исхода	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> Вирусы
Группа Б	Умеренное обострение с фактором(ами) риска неблагоприятного исхода	Группа А плюс наличие резистентных микроорганизмов (вырабатывающих $\beta$ -лактамазу, резистентных к пенициллину <i>S. pneumoniae</i> ), энтеробактерии ( <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> и т.п.)
Группа В	Тяжелое обострение с факторами риска инфекции <i>P. aeruginosa</i>	Группа Б плюс <i>P. aeruginosa</i>

\* Факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с обострением ХОБЛ: наличие сопутствующих заболеваний, тяжелая форма ХОБЛ, частые обострения (>3 в год), применение антибактериальных препаратов в последние 3 мес [177, 311, 372].

жительный эффект антибиотиков у больных ХОБЛ, имеющих все три главных симптома обострения – увеличение одышки, объема и гноистости мокроты [314]. Определенный положительный эффект антибиотиков был также отмечен у больных с двумя из трех этих главных симптомов.

В исследовании амбулаторных больных с обострением ХОБЛ была выявлена взаимосвязь между гнойным характером мокроты и наличием бактерий [11]; это позволило предположить, что пациентам следует назначать антибиотики, если у них есть хотя бы один из двух главных симптомов (одышка или увеличение объема мокроты). Однако эти критерии назначения антибиотиков для лечения обострения ХОБЛ не были подтверждены другими исследованиями. По данным исследования, которое включало больных с обострением ХОБЛ, нуждавшихся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких, отказ от терапии антибиотиками сопровождался увеличением смертности и более высокой частотой развития вторичной внутрибольничной пневмонии [366]. Учитывая имеющиеся в настоящее время доказательства [62, 311], антибиотики следует назначать:

- пациентам с обострением ХОБЛ, имеющим три главных симптома – усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнойного характера мокроты (**уровень доказательности В**);

**Таблица 5-4-6. Лечение антибиотиками при обострениях ХОБЛ<sup>a, b</sup> [177, 311, 332]**

Группа	Пероральная терапия (эмпирическая)	Альтернативная пероральная терапия (эмпирическая)	Внутривенная терапия (эмпирическая)
Группа А	<p><b>Пациентам с единственным главным симптомом<sup>c</sup> не назначают антибиотиков</b></p> <p>При показаниях:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>β-лактамы (пенициллин, ампициллин/ амоксициллин<sup>d</sup>)</li> <li>Тетрациклин</li> <li>Триметоприм/ сульфаметоксазол</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>β-лактамы/ингибитор β-лактамазы (ко-амоксилав)</li> <li>Макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин<sup>e</sup>)</li> <li>Цефалоспорины 2-го или 3-го поколения</li> <li>Кетолиды (телитромицин)</li> </ul>	
Группа Б	<ul style="list-style-type: none"> <li>β-лактамы/ингибитор β-лактамазы (ко-амоксилав)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фторхинолоны<sup>e</sup> (гемифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>β-лактамы/ингибитор β-лактамазы (ко-амоксилав, ампициллин/ сульбактам)</li> <li>Цефалоспорины 2-го или 3-го поколения</li> <li>Фторхинолоны<sup>e</sup> (левофлоксацин, моксифлоксацин)</li> </ul>
Группа В	<p>Пациентам с риском инфекций <i>Pseudomonas</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Фторхинолоны<sup>e</sup> (ципрофлоксацин, левофлоксацин – высокие дозы<sup>f</sup>)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Фторхинолоны<sup>e</sup> (ципрофлоксацин, левофлоксацин – высокие дозы<sup>f</sup>) или</li> <li>β-лактамы с активностью против <i>P. aeruginosa</i></li> </ul>

Примечания.

a. Всем пациентам с симптомами обострения ХОБЛ должны назначаться дополнительные бронхолитики с добавлением или без добавления ГКС.

b. Указаны классы антибиотиков (с конкретными представителями в скобках). В странах с высокой распространенностью резистентных к пенициллину *S. pneumoniae* рекомендуются высокие дозы амоксициллина или ко-амоксилава (см. в табл. 5-4-5 определение групп А, Б, В).

c. Главные симптомы: увеличение одышки, объема и гноистости мокроты.

d. Эти антибиотики не подходят для регионов с увеличенной распространенностью резистентных к пенициллину вырабатывающих β-лактамазу *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и/или *S. pneumoniae*.

e. Доступны не во всех регионах мира.

f. Доза 750 мг эффективна против *P. aeruginosa*.

- пациентам с обострением ХОБЛ, имеющим два главных симптома обострения, если один из этих двух симптомов – усиление гнойного характера мокроты (**уровень доказательности С**);
- пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких (**уровень доказательности В**).

Инфекционными возбудителями обострения ХОБЛ могут быть вирусы и бактерии [177, 367]. Чаще всего из нижних дыхательных путей больных с обострением ХОБЛ выделяют *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [177, 330, 331, 368]. Также при обострении ХОБЛ выявляли так называемые атипичные возбудители, в частности *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [368, 369]; однако из-за трудностей диагностики их точная распространенность неизвестна.

Исследования, включавшие больных с исходной тяжелой ХОБЛ, нуждавшихся в вентиляционном пособии [370, 371], показали, что у таких больных могут чаще встречаться грамотрицательные бактерии кишечной группы и *P. aeruginosa*. Результаты других исследований свидетельствовали о том, что степень тяжести ХОБЛ во многом определяет тип микроорганизма [372, 373]. У больных с обострениями легкой ХОБЛ чаще всего высевается *S. pneumoniae*. По мере того как снижается ОФВ<sub>1</sub> и у больных отмечаются более частые обострения и сопутствующие заболевания, чаще выявляют *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, а при тяжелом ограничении скорости воздушного потока возможна инфекция, вызванная *P. aeruginosa* (табл. 5-4-5) [177, 311]. Факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* являются недавняя госпитализация, частое назначение антибиотиков (4 курса за последний год), тяжелые обострения ХОБЛ и выделение *P. aeruginosa* в период предшествующего обострения или колонизация микроорганизмом в стабильную фазу заболевания [372, 373].

В табл. 5-4-6 [177, 311, 332] представлены антибиотики, рекомендованные для лечения ХОБЛ; тем не менее следует отметить, что большинство опубликованных работ, посвященных применению антибиотиков, проводилось у больных хроническим бронхитом. Путь введения (пероральный или внутривенный) зависит от способности пациента принимать пищу и от фармакокинетики антибиотика. Предпочтителен пероральный прием препаратов; в случае необходимости внутривенного введения рекомендуется перейти на пероральный прием антибиотика сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Учитывая результаты исследований длительности антибиотикотерапии при хроническом бронхите [374–376], при обострении ХОБЛ следует применять антибиотик в течение 3–7 дней (**уровень доказательности D**).

**Дыхательные стимуляторы** не рекомендуются при острой дыхательной недостаточности [357]. Неспецифичный, но относительно безопасный дыхательный стимулятор доксапрам, доступный в некоторых странах в виде раствора для внутривенных вливаний, следует применять только если невозможна или не рекомендована неинвазивная интермиттирующая вентиляция [377].

**Вентиляционное пособие.** Основными целями вентиляционного пособия у больных с обострением ХОБЛ являются снижение смертности и показателей болезненности, а также уменьшение симптомов болезни. Вентиляционное пособие включает как неинвазивную ин-

термиттирующую вентиляцию (НИВ) с помощью приборов, создающих либо отрицательное, либо положительное давление, так и традиционную (инвазивную) искусственную вентиляцию легких с помощью оротрахеальной трубки или через трахеостому.

Неинвазивная вентиляция легких изучалась в нескольких контролируемых рандомизированных исследованиях у больных с острой дыхательной недостаточностью, причем неизменно демонстрировался положительный результат со степенью успеха 80–85% [285, 378–380]. Эти исследования доказывают, что НИВ корректирует респираторный ацидоз (повышает рН и уменьшает  $\text{PaCO}_2$ ), снижает частоту дыхательных движений, интенсивность одышки, а также сокращает срок госпитализации (**уровень доказательности А**). Более важным является то, что летальность (или частота интубации, если нет данных о летальности) снижается с помощью данного метода лечения [380–383]. Однако НИВ можно применять не для всех больных (**табл. 5-4-7**) [285].

Искусственная вентиляция легких. Во время обострения ХОБЛ патологические процессы в легких, включая бронхоспазм, воспаление в дыхательных путях, повышенную секрецию слизи и потерю эластической тяги, мешают достижению пассивной остаточной емкости легких в конце выдоха, увеличивая динамическую гиперинфляцию и работу дыхательных мышц [387, 388]. Показания для начала искусственной вентиляции легких во время обострения представлены в **табл. 5-4-8**; в частности, одним из показаний является неудача попытки вначале провести НИВ [389]. По мере того как накапливается опыт повсеместного клинического применения НИВ при ХОБЛ, некоторые клинические ситуации с показаниями к искусственной вентиляции легких успешно разрешаются с помощью НИВ. В **табл. 5-4-9** детализируются некоторые дополнительные факторы, обуславливающие применение искусственной вентиляции легких.

Применение искусственной вентиляции у больных ХОБЛ в терминальной стадии зависит от возможной обратимости имеющегося состояния, желаний больного и наличия соответствующего персонала и оборудования интенсивной терапии. Трудные решения о применении искусственной вентиляции могут быть приняты легче, если удастся получить от самого пациента ясные указания по поводу лечения – «предварительные распоряжения» (см. также сноску на с. 58). Основными опасностями искусственной вентиляции являются присоединяющаяся при вентиляции пневмония (особенно если присутствуют мультирезистентные микроорганизмы), баротравма, трудности с переводом на спонтанное дыхание.

В противоположность некоторым мнениям следует сказать, что внезапная смертность среди больных ХОБЛ с дыхательной недостаточностью ниже, чем смертность среди пациентов, которым проводят искусственную вентиляцию по другим причинам [324]. В исследовании большей группы больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью сообщается о большой летальности 17–49% [316]. Сообщается о летальных исходах в те-

#### Таблица 5-4-7. Показания и относительные противопоказания для НИВ [311, 378, 384, 385]

##### Критерии включения

- Одышка от умеренной до тяжелой с использованием вспомогательных дыхательных мышц и парадоксальным движением живота
- Ацидоз от умеренного до тяжелого ( $\text{pH} < 7,35$ ) и/или гиперкапния ( $\text{PaCO}_2 > 6$  кПа, или 45 мм рт. ст.) [386]
- Частота дыхательных движений  $> 25$  в минуту

##### Критерии исключения (может присутствовать любой из них)

- Остановка дыхания
- Сердечно-сосудистая нестабильность (гипотензия, аритмии, инфаркт миокарда)
- Изменения ментального статуса; неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом
- Высокий риск аспирации
- Вязкий или обильный бронхиальный секрет
- Недавняя лицевая или гастроэзофагеальная хирургическая операция
- Черепно-лицевая травма
- Некорректируемая назофарингеальная патология
- Ожоги
- Чрезмерное ожирение

#### Таблица 5-4-8. Показания к искусственной вентиляции легких

- Непереносимость НИВ или неудача НИВ (или выполнение одного из критериев исключения, см. **табл. 5-4-7**)
- Тяжелая одышка с использованием вспомогательных дыхательных мышц и парадоксальным движением живота
- Частота дыхательных движений  $> 35$  в минуту
- Жизнеугрожающая гипоксемия
- Тяжелый ацидоз ( $\text{pH} < 7,25$ ) и/или гиперкапния ( $\text{PaCO}_2 > 8$  кПа, или 60 мм рт. ст.)
- Остановка дыхания
- Сонливость, нарушенный ментальный статус
- Сердечно-сосудистые осложнения (гипотензия, шок)
- Другие осложнения (метаболические аномалии, сепсис, пневмония, тромбоэмболия легочных артерий, баротравма, массивный плевральный выпот)

#### Таблица 5-4-9. Факторы, определяющие решение начать искусственную вентиляцию легких

- Цивилизованное отношение к хронической инвалидизации
- Ожидание позитивных результатов терапии
- Финансовые возможности (особенно финансирование ОИТ)
- Ощущение возможности выздоровления
- Традиционная местная медицинская практика
- Желание пациента, если оно было высказано

чение 12 мес после вентиляции, особенно среди тех пациентов, у которых до вентиляции наблюдались плохие показатели функции легких ( $\text{ОФВ}_1 < 30\%$  от должного), имелись нереспираторные сопутствующие заболевания и ограничения в передвижении. Больные, которые не имели до вентиляции диагностированных сопутствующих заболеваний, имели дыхательную недостаточность вследствие потенциально обратимого процесса (такого как инфекция) или были относительно подвижны и не пользовались длительной кислородотерапией, чувствовали себя на удивление хорошо после вентиляционного пособия.

Прекращение искусственной вентиляции легких (отлучение от аппарата) может быть особенно трудной и



### Таблица 5-4-10. Критерии выписки пациента из стационара после обострения ХОБЛ

- Потребность в ингаляционных  $\beta_2$ -агонистах не чаще чем каждые 4 ч
- Способность больного самостоятельно передвигаться по комнате
- Больной способен принимать пищу и спать без частых пробуждений из-за одышки
- Клиническая стабильность состояния в течение 12–24 ч
- Стабильные значения газов артериальной крови в течение 12–24 ч
- Пациент (или лицо, оказывающее помощь на дому) полностью понимает правильную схему приема препаратов
- Решены вопросы дальнейшего наблюдения за больным (например, посещения больного медицинской сестрой, снабжение кислородом и продовольствием)
- Пациент, семья и врач уверены, что пациент может успешно управляться в быту

### Таблица 5-4-11. Объекты оценки в ходе последующего наблюдения при визите через 4–6 нед после выписки пациента из стационара после обострения ХОБЛ

- Оценка способности жить в привычном окружении
- Величина  $ОФВ_1$
- Повторная оценка техники ингаляций
- Оценка понимания рекомендованного режима лечения
- Оценка необходимости длительной кислородотерапии и/или домашнего небулайзера (для пациентов в стадии IV – крайне тяжелая ХОБЛ)

опасной задачей у больных ХОБЛ. Наиболее значимым обстоятельством, обуславливающим зависимость от вентиляции, является баланс между респираторной нагрузкой и возможностью респираторных мышц справляться с этой нагрузкой [390]. В отличие от этого легочный газообмен сам по себе не является основной проблемой у больных ХОБЛ [391–393]. Прекращение искусственной вентиляции может стать очень трудным и длительным процессом, и выбор метода (поддержка давлением или проба с применением Т-образной трубки) остается предметом споров [394–396]. При неудачной экстубации НИВ помогает отлучить больных ХОБЛ от аппарата искусственной вентиляции и предотвращает реинтубацию, но не снижает смертность [89, 92]. Доклад, основанный на данных пациентов с ХОБЛ и без ХОБЛ, продемонстрировал, что у пациентов с неудачной экстубацией НИВ не была эффективной в плане предотвращения необходимости в повторной интубации и не снижала смертность [397].

**Другие мероприятия.** В стационаре должно также проводиться следующее лечение: введение жидкости (необходимо тщательное мониторирование водного баланса); питание (дополнительное, если необходимо); профилактика тромбоза глубоких вен (механические устройства, гепарины и т.д.) при обездвиженности, полициемии или дегидратации пациентов как при наличии, так и при отсутствии тромбоемболий в анамнезе; дренаж бронхиального дерева (путем стимуляции кашля и малообъемного форсированного выдоха, как при лечении в домашних условиях). У больных, выделяющих более 25 мл мокроты в сутки, или у больных с долевым ателектазом может быть полезной ручная или механическая перкуссия

грудной клетки. Отсутствуют данные в поддержку рутинного применения ингаляций N-ацетилцистеина или любых других мер, увеличивающих клиренс слизи. Легочная реабилитация сама по себе не показана при обострениях ХОБЛ, но может быть полезна у пациентов после выхода из состояния обострения.

### Выписка из стационара и дальнейшее наблюдение

По поводу оптимальных сроков госпитализации у конкретного больного с обострением ХОБЛ клинических данных существует недостаточно [312, 398, 399]. Критерии выписки, основанные на мнении специалистов и некотором количестве исследований, приведены в табл. 5-4-10. В табл. 5-4-11 перечислены пункты, по которым следует оценивать больного в течение от 4 до 6 нед после выписки. После этого наблюдение происходит по правилам ведения больных стабильной ХОБЛ, включая рекомендации по отказу от курения, мониторинг эффективности каждого лекарства и изменений спирометрических параметров [355]. При условии посещения больных медицинскими сестрами на дому возможна более ранняя выписка после обострения ХОБЛ без риска увеличения частоты повторных госпитализаций [190, 400–402].

У пациентов с развившейся во время обострения ХОБЛ гипоксемией при выписке из больницы и в последующие 3 мес необходимо исследование газов артериальной крови и/или пульсоксиметрия. Если гипоксемия сохраняется, требуется назначение длительной дополнительной кислородотерапии в домашних условиях.

Перед выпиской следует рассмотреть вопрос о возможностях предупреждения дальнейших обострений: особое внимание следует уделить отказу от курения, регулярной вакцинации (противогриппозная и пневмококковая вакцины), осведомленности о текущей терапии (включая технику ингаляций [32, 403, 404]) и признакам, указывающим на развитие обострений.

Особо следует рассмотреть вопрос о фармакотерапии, позволяющей сократить количество обострений и удлинить время между первой и следующей госпитализацией: длительнодействующие бронхолитики, ингаляционные ГКС, комбинированные ингаляторы. Рано начатая амбулаторная легочная реабилитация после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ является безопасной и в течение 3 мес приводит к клинически значимым улучшениям физических возможностей и состояния здоровья [405]. Необходимо обсуждение социальных проблем, и если пациент имеет значимую стойкую инвалидизацию, следует определить основное лицо, которое будет осуществлять уход за пациентом.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003;114(9):758-62.

2. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(5):1009-14.
3. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(4):826-32.
4. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(7):581-6.
5. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121(5):1434-40.
6. Celli BR, Rassulo J, Make BJ. Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med* 1986;314(23):1485-90.
7. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: WB Saunders Co; 1991:357-63.
8. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:665-78.
9. 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.
10. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):893-8.
11. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117(6):1638-45.
12. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1151-6.
13. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1791-7.
14. Calverley PMA. Neuropsychological deficits in chronic obstructive pulmonary disease. [editorial]. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51(1):5-6.
15. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128(4):2005-11.
16. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104(1):254-8.
17. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(5):930-4.
18. Bianchi R, Gigliotti F, Romagnoli I, Lanini B, Castellani C, Grazzini M, et al. Chest wall kinematics and breathlessness during pursed-lip breathing in patients with COPD. *Chest* 2004;125(2):459-65.
19. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JF, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993;94(2):188-96.
20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
21. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20(5):1117-22.
22. Kelly CA, Gibson GJ. Relation between FEV<sub>1</sub> and peak expiratory flow in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1988;43(4):335-6.
23. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003;327(7416):653-4.
24. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-38.
25. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest* 2000;117(4):1146-61.
26. Wilt TJ, Niewoehner D, Kim C, Kane RL, Linabery A, Tacklind J, et al. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005(121):1-7.
27. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999;106(4):410-6.
28. Lofdahl CG, Postma DS, Laitinen LA, Ohlsson SV, Pauwels RA, Pride NB. The European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP): recruitment methods and strategies. *Respir Med* 1998;92(3):467-72.
29. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983;128(3):491-500.
30. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56(11):880-7.
31. Van Der Molen T, Willemse BW, Schokker S, Ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1(1):13.
32. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23(1):28-33.
33. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):544-9.
34. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(6):591-7.
35. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1(8222):681-6.
36. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):53-9.
37. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-12.
38. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003;58(8):654-8.
39. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(8):659-64.
40. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):542-9.
41. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction sur-

- gery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348(21):2059-73.
42. Roberts CM, Bugler JR, Melchor R, Hetzel MR, Spiro SG. Value of pulse oximetry in screening for long-term oxygen therapy requirement. *Eur Respir J* 1993;6(4):559-62.
  43. Calverley PMA, Leggett RJ, McElderry L, Flenley DC. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1982;125(5):507-10.
  44. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: Comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2005.
  45. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005;128(3):1201-8.
  46. Dekhuijzen PN, Folgering HT, van Herwaarden CL. Target-flow inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 1991;99(1):128-33.
  47. Heijdra YF, Dekhuijzen PN, van Herwaarden CL, Folgering HT. Nocturnal saturation improves by target-flow inspiratory muscle training in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):260-5.
  48. Menzies D, Nair A, Williamson PA, Schembri S, Al-Khairalla MZ, Barnes M, et al. Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places. *JAMA* 2006;296(14):1742-8.
  49. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Gupta D, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48(1):23-9.
  50. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
  51. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
  52. Yu-Fen L, Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Rappaport EB, et al. Effects of in utero and environmental tobacco smoke on lung function in boys and girls with or without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2097-104.
  53. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US; 2006.
  54. Colley JR, Holland WW, Corkhill RT. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet* 1974;2(7888):1031-4.
  55. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272(19):1497-505.
  56. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142(4):233-9.
  57. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995;15(3):369-90.
  58. Parrott S, Godfrey C, Raw M, West R, McNeill A. Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. Health Educational Authority. *Thorax* 1998;53 Suppl 5 Pt 2:S1-38.
  59. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking cessation: information for specialists. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
  60. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;28:3244-54.
  61. American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking. Washington DC: American Medical Association; 1994.
  62. Glynn TJ, Manley MW. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1990.
  63. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials. *Prog Clin Biol Res* 1990;339:11-25.
  64. Baillie AJ, Mattick RP, Hall W, Webster P. Meta-analytic review of the efficacy of smoking cessation interventions. *Drug and Alcohol Review* 1994;13:157-70.
  65. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. «Sick of Smoking»: evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990;152(10):518-21.
  66. Britton J, Knox A. Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines. *Thorax* 1999;54(1):1-2.
  67. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(8):594-603.
  68. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988;259(19):2883-9.
  69. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321(7257):355-8.
  70. Schwartz JL. Review and evaluation of smoking cessation methods: United States and Canada, 1978-1985. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1987.
  71. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA* 1994;271(24):1940-7.
  72. Sachs DP, Benowitz NL. Individualizing medical treatment for tobacco dependence. *Eur Respir J* 1996;9(4):629-31.
  73. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357(9268):1571-5.
  74. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340(9):685-91.
  75. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Axoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha<sub>4</sub>beta<sub>2</sub> nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):56-63.
  76. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha<sub>4</sub>beta<sub>2</sub> nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1561-8.
  77. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):64-71.
  78. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.

79. Kunzli N, Kaiser R, Medina M, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, et al. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000;356:795-801.
80. Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(1):122-9.
81. Orocco-Levi M, Garcia -Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
82. Chapman RS, Xingzhou H, Blair AE, Lan Q. Improvement in household stoves and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *Br Med J* 2005;331:1050.
83. Ghambarian MH, Feenstra TL, Zwanikken P, Kalinina AM. Can prevention be improved? Proposal for an integrated intervention strategy. *Preventive Medicine* 2004;39:337-43.
84. Nichter M. Introducing tobacco cessation in developing countries: an overview of Quit Tobacco International. *Tobacco Control* 2006;15(Supplement 1):12-7.
85. Reis AL. Response to bronchodilators. In: Clausen J, ed. *Pulmonary function testing: guidelines and controversies*. New York: Academic Press; 1982.
86. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991;16(4):199-202.
87. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980;46(2):23-7.
88. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990;9(3):237-52.
89. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):861-4.
90. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995;152(9):1423-33.
91. Clark NM, Nothwehr F, Gong M, Evans D, Maiman LA, Hurwitz ME, et al. Physician-patient partnership in managing chronic illness. *Acad Med* 1995;70(11):957-9.
92. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C. Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):1055-9.
93. Taylor SJ, Candy B, Bryar RM, Ramsay J, Vrijhoef HJ, Esmond G, et al. Effectiveness of innovations in nurse led chronic disease management for patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review of evidence. *BMJ* 2005;331(7515):485.
94. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, Rouleau M, Beaupre A, Begin R, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003;163(5):585-91.
95. Tougaard L, Krone T, Sorknaes A, Ellegaard H. Economic benefits of teaching patients with chronic obstructive pulmonary disease about their illness. The PASTMA Group. *Lancet* 1992;339(8808):1517-20.
96. Gallefoss F. The effects of patient education in COPD in a 1-year follow-up randomised, controlled trial. *Patient Educ Couns* 2004;52(3):259-66.
97. Monninkhof E, van der Valk P, van der Palen J, van Herwaarden C, Zielhuis G. Effects of a comprehensive self-management programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(5):815-20.
98. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340(25):1948-53.
99. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9167):1819-23.
100. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320(7245):1297-303.
101. Vestbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(4):301-4.
102. Calverley PMA. Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995:419-45.
103. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):967-75.
104. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable «fixed» airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(3):624-9.
105. Hay JG, Stone P, Carter J, Church S, Eyre-Brook A, Pearson MG, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5(6):659-64.
106. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(4):850-5.
107. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(5):1188-91.
108. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988;297(6662):1506-10.
109. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4(4):415-20.
110. Ericsson CH, Svartengren K, Svartengren M, Mossberg B, Philipson K, Blomquist M, et al. Repeatability of airway deposition and tracheobronchial clearance rate over three days in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1995;8(11):1886-93.
111. Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):899-905.
112. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001;18(1):228-42.
113. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992;86(4):317-25.
114. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987;91(6):804-7.
115. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995;107(2):401-5.
116. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(5):1069-74.

117. Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, *et al.* Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004;59(6):471-6.
118. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, *et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(6):832-40.
119. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, *et al.* Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19(2):209-16.
120. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, *et al.* Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115(4):957-65.
121. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, *et al.* Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):778-84.
122. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;23(2):241-9.
123. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA, Jr., Korducki L, *et al.* Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143(5):317-26.
124. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127(3):809-17.
125. Shim CS, Williams MH, Jr. Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus aerosol albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1983;75(4):697-701.
126. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994;105(5):1411-9.
127. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991;46(5):355-9.
128. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest* 2003;124(3):844-9.
129. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995;50(7):750-4.
130. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [published erratum appears in *Eur Respir J* 1997 Jul;10(7):1696]. *Eur Respir J* 1997;10(4):815-21.
131. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995;89(5):357-62.
132. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, *et al.* Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121(4):1058-69.
133. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990;98(4):811-5.
134. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993;14(6):744-50.
135. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):1028-30.
136. Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995:391-417.
137. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64(6-7):457-64.
138. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000;55(4):289-94.
139. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, *et al.* A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19(2):217-24.
140. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(5):698-702.
141. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(3):333-9.
142. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988;9(2):311-24.
143. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988;9(2):325-36.
144. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320(23):1521-5.
145. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993;48(3):227-32.
146. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(5):747-51.
147. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112(6):1514-21.
148. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998;65(5):354-62.
149. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer JM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15(5):878-85.
150. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, *et al.* Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119(6):1661-70.
151. Bellia V, Foresi A, Bianco S, Grassi V, Olivieri D, Bensi G, *et al.* Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med* 2002;96(11):881-9.
152. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42(10):773-8.
153. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;114(3):216-23.

154. Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic airflow obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur Respir J* 1988;1(1):22-6.
155. Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LT, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur J Respir Dis* 1985;67(1):56-64.
156. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt 1):1958-64.
157. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(1):11-6.
158. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(3):800-2.
159. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109(5):1156-62.
160. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, Parenti CM, Duane PG, Kuskowski M, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):174-8.
161. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: Lung Health Study II. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
162. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1084-91.
163. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21(1):68-73.
164. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9356):449-56.
165. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(1):74-81.
166. van der Valk P, Monnikhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1358-63.
167. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(12):992-7.
168. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisman C, Lee B, Davis S, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124(3):834-43.
169. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(6):912-9.
170. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, Laitinen LA, Postma DS, Pride NB, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002;19(6):1058-63.
171. Workshop Report: Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD—Updated 2005. Available from <http://www.goldcopd.org> 2005.
172. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125(6):2011-20.
173. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331(12):778-84.
174. Wongsurakiat P, Lertakyamane J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86(6):497-508.
175. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169(1):68-76.
176. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(2):120-5.
177. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Orqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26(6):1138-80.
178. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348(18):1747-55.
179. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(RR-08):1-24  
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm>
180. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
181. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. *BMJ* 1961;2:979-85.
182. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis: influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. A report to the research committee of the British Tuberculosis Association by their Chronic Bronchitis subcommittee. *BMJ* 1960;1:297-303.
183. Fletcher CM, Ball JD, Carstairs LW, Couch AHC, Crofton JM, Edge JR, et al. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their working party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966;1(5499):1317-22.
184. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, Dempster MB, Nairn JR, Purvis MS, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969;4(678):265-9.
185. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders; 1994:621-33.
186. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM, eds. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Sheffield: ERS Monograph; 1998:264-77.
187. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996;63(3):174-80.
188. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92(4):618-20.
189. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990;97(1):75-83.

190. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, *et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8(8):1398-420.
191. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(1):225-44.
192. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Ewald T, Maltbaek N, *et al.* Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88(7):531-5.
193. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985;40(11):832-5.
194. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983;64(6):405-15.
195. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988;1(4):351-5.
196. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, *et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9470):1552-60.
197. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1719-24.
198. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004;117(6):828-34.
199. Anthonisen NR. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1713-4.
200. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, *et al.* Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(2 Suppl Managing):133S-81S.
201. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347(8999):436-40.
202. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997;52 Suppl 3:S16-21.
203. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57(11):939-44.
204. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the «pink puffer» syndrome. *Eur Respir J* 1991;4(8):926-31.
205. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989;44(5):387-90.
206. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981;305(27):1611-6.
207. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987;81(3):287-92.
208. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1877-80.
209. Nici L, Donner C, Wouters E, ZuWallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, *et al.* American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(12):1390-413.
210. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 Pt 1):1666-82.
211. Fishman AP. Pulmonary rehabilitation research. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):825-33.
212. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 1997;112(5):1363-96.
213. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348(9035):1115-9.
214. Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994;344(8934):1394-7.
215. Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS, Koeter GH. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994;7(2):269-73.
216. Wijkstra PJ, Ten Vergert EM, van Altena R, Otten V, Kraan J, Postma DS, *et al.* Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50(8):824-8.
217. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):2005-13.
218. Lake FR, Henderson K, Briffa T, Openshaw J, Musk AW. Upper-limb and lower-limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1990;97(5):1077-82.
219. Ries AL, Ellis B, Hawkins RW. Upper extremity exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988;93(4):688-92.
220. Martinez FJ, Vogel PD, Dupont DN, Stanopoulos I, Gray A, Beamis JF. Supported arm exercise vs unsupported arm exercise in the rehabilitation of patients with severe chronic airflow obstruction. *Chest* 1993;103(5):1397-402.
221. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(1):19-38.
222. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1248-53.
223. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;13(1):125-32.
224. Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med* 1999;29(1):59-65.
225. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, *et al.* Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial [published erratum appears in *Lancet* 2000;355:1280]. *Lancet* 2000;355(9201):362-8.
226. McGavin CR, Gupta SP, Lloyd EL, McHardy GJ. Physical rehabilitation for the chronic bronchitic: results of a controlled trial of exercises in the home. *Thorax* 1977;32(3):307-11.

227. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998;12(2):363-9.
228. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47(12):1019-24.
229. Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998;113 (4 Suppl):263S-8S.
230. American College of Sports Medicine position stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22(2):265-74.
231. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002;20(1):12-9.
232. Vogiatzis I, Nanas S, Kastanakis E, Georgiadou O, Papazahou O, Roussos C. Dynamic hyperinflation and tolerance to interval exercise in patients with advanced COPD. *Eur Respir J* 2004;24(3):385-90.
233. Yohannes AM, Connolly MJ. Early mobilization with walking aids following hospital admission with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rehabil* 2003;17(5):465-71.
234. Roomi J, Yohannes AM, Connolly MJ. The effect of walking aids on exercise capacity and oxygenation in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 1998;27(6):703-6.
235. Honeyman P, Barr P, Stubbing DG. Effect of a walking aid on disability, oxygenation, and breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1996;16(1):63-7.
236. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(9):1034-42.
237. Palange P, Valli G, Onorati P, Antonucci R, Paoletti P, Rosato A, et al. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* 2004;97(5):1637-42.
238. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94(12):1184-91.
239. Finnerty JP, Keeping I, Bullough I, Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001;119(6):1705-10.
240. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56(2):143-5.
241. Ries AL, Kaplan RM, Myers R, Prewitt LM. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(6):880-8.
242. Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD, Chon KH. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(4 Pt 1):925-9.
243. Lotters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;20(3):570-6.
244. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):896-901.
245. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994;7(10):1793-7.
246. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(6):1435-8.
247. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):961-6.
248. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52(8):674-9.
249. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(5):1075-82.
250. Rogers RM, Donahoe M, Costantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized control study. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(6):1511-7.
251. Whittaker JS, Ryan CF, Buckley PA, Road JD. The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(2):283-8.
252. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58(9):745-51.
253. Fuld JP, Kilduff LP, Neder JA, Pitsiladis Y, Lean ME, Ward SA, et al. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:531-7.
254. Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T. Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Chest* 2002;122(2):421-8.
255. Weisberg J, Wanger J, Olson J, Streit B, Fogarty C, Martin T, et al. Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients. *Chest* 2002;121(4):1070-8.
256. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991;85 Suppl B:25-31; discussion 3-7.
257. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
258. Dowson C, Laing R, Barraclough R, Town I, Mulder R, Norris K, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001;114(1141):447-9.
259. Goldstein RS, Gort EH, Guyatt GH, Feeny D. Economic analysis of respiratory rehabilitation. *Chest* 1997;112(2):370-9.
260. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-121.
261. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93(3):391-8.
262. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1(8222):681-6.
263. Tarcy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995;333(11):710-4.
264. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(4):493-8.
265. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998;113(1):65-70.



266. Petty TL. Supportive therapy in COPD. *Chest* 1998;113 (4 Suppl):256S-62S.
267. O'Donnell DE, Bain DJ, Webb KA. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(2):530-5.
268. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001;18(1):77-84.
269. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Effect of hyperoxia on gas exchange and lactate kinetics following exercise onset in nonhypoxemic COPD patients. *Chest* 2002;121(2):393-400.
270. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):892-8.
271. Eaton T, Garrett JE, Young P, Fergusson W, Kolbe J, Rudkin S, et al. Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: a randomised controlled study. *Eur Respir J* 2002;20(2):306-12.
272. Lacasse Y, Lecours R, Pelletier C, Begin R, Maltais F. Randomised trial of ambulatory oxygen in oxygen-dependent COPD. *Eur Respir J* 2005;25(6):1032-8.
273. Stevenson NJ, Calverley PM. Effect of oxygen on recovery from maximal exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004;59(8):668-72.
274. Lewis CA, Eaton TE, Young P, Kolbe J. Short-burst oxygen immediately before and after exercise is ineffective in nonhypoxic COPD patients. *Eur Respir J* 2003;22(4):584-8.
275. Petty TL, O'Donohue WJ, Jr. Further recommendations for prescribing, reimbursement, technology development, and research in long-term oxygen therapy. Summary of the Fourth Oxygen Consensus Conference, Washington, D.C., October 15-16, 1993. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(3):875-7.
276. Pelletier-Fleury N, Lanoe JL, Fleury B, Fardeau M. The cost of treating COPD patients with long-term oxygen therapy in a French population. *Chest* 1996;110(2):411-6.
277. Heaney LG, McAllister D, MacMahon J. Cost minimisation analysis of provision of oxygen at home: are the drug tariff guidelines cost effective? *BMJ* 1999;319(7201):19-23.
278. Gong H, Jr. Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992;101(4):1104-13.
279. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992;101(3):638-41.
280. Gong H, Jr., Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(6):980-6.
281. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000;15(4):635-9.
282. Shapiro SH, Ernst P, Gray-Donald K, Martin JG, Wood-Dauphinee S, Beaupre A, et al. Effect of negative pressure ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1992;340(8833):1425-9.
283. Elliott MW. Noninvasive ventilation in chronic ventilatory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;20(3):511-4.
284. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20(3):529-38.
285. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116(2):521-34.
286. Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1995;5(4):717-34.
287. Hughes JA, MacArthur AM, Hutchison DC, Hugh-Jones P. Long term changes in lung function after surgical treatment of bullous emphysema in smokers and ex-smokers. *Thorax* 1984;39(2):140-2.
288. Laros CD, Gelissen HJ, Bergstein PG, Van den Bosch JM, Vanderschueren RG, Westermann CJ, et al. Bullectomy for giant bullae in emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91(1):63-70.
289. Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(1):106-16.
290. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, Roy B, Travaline J, Sudarshan S, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 1):1578-85.
291. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(6):1984-90.
292. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157 (3 Pt 1):715-22.
293. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82(2):431-43.
294. Elpern EH, Behner KG, Klontz B, Warren WH, Szidon JP, Kesten S. Lung volume reduction surgery: an analysis of hospital costs. *Chest* 1998;113(4):896-9.
295. Albert RK, Lewis S, Wood D, Benditt JO. Economic aspects of lung volume reduction surgery. *Chest* 1996;110(4):1068-71.
296. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(3):789-818.
297. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990;322(11):772-4.
298. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report—1998. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(7):656-68.
299. Annual report of the US scientific registry for transplant recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network. *Transplant data: 1988-1994*. Washington, D.C.: Division of Transplantation, Health Resources and Services Administration, US Department of Health and Human Services; 1995.
300. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998;351(9095):24-7.
301. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glassville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998;66(7):951-6.
302. Ramsey SD, Patrick DL, Albert RK, Larson EB, Wood DE, Raghu G. The cost-effectiveness of lung transplantation. A pilot study. University of Washington Medical Center Lung Transplant Study Group. *Chest* 1995;108(6):1594-601.
303. Al MJ, Koopmanschap MA, van Enckevort PJ, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, et al. Cost-effectiveness of lung transplantation in The Netherlands: a scenario analysis. *Chest* 1998;113(1):124-30.
304. van Enckevort PJ, Koopmanschap MA, Tenvergert EM, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, et al. Lifetime costs of lung transplantation: estimation of incremental costs. *Health Econ* 1997;6(5):479-89.
305. van Enckevort PJ, Tenvergert EM, Bonsel GJ, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, et al. Technology assessment of the

- Dutch Lung Transplantation Program. *Int J Technol Assess Health Care* 1998;14(2):344-56.
306. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340(12):937-44.
  307. Trayner E, Jr., Celli BR. Postoperative pulmonary complications. *Med Clin North Am* 2001;85(5):1129-39.
  308. Weisman IM. Cardiopulmonary exercise testing in the preoperative assessment for lung resection surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13(2):116-25.
  309. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998;11(1):198-212.
  310. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002;23(1):159-72.
  311. 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(6):932-46.
  312. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Jr., Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998;105(5):366-72.
  313. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998;18(2):125-33.
  314. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.
  315. Warren PM, Flenley DC, Millar JS, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. *Lancet* 1980;1(8166):467-70.
  316. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26(2):234-41.
  317. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
  318. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s-53s.
  319. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1608-13.
  320. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):959-67.
  321. Kong GK, Belman MJ, Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest* 1997;111(1):89-94.
  322. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98(3):272-7.
  323. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274(23):1852-7.
  324. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287(3):345-55.
  325. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S51-9.
  326. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847-52.
  327. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):358-64.
  328. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(12):1298-303.
  329. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(1):73-80.
  330. Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1316-20.
  331. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, Staccioli D, Cecarini L, Bassotti C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53(3):262-7.
  332. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347(7):465-71.
  333. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):448-53.
  334. Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman KL, Grant BJ, Murphy TF. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;118(6):1557-65.
  335. White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O'Brien C, Unsal I, et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58(8):680-5.
  336. Murphy TF, Brauer AL, Grant BJ, Sethi S. Moraxella catarrhalis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Burden of Disease and Immune Response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):195-9.
  337. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989;18(5):523-7.
  338. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000;117:1345-52.
  339. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, Rodriguez D, Rudez J, Swcholer A, et al. The use of B-natriuretic peptide in the management of elderly patients with acute dyspnoea. *J Intern Med* 2005;258:77-85.
  340. Richards AM, Nicholls MG, Epiner EA, Lainchbury JD, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptide and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2786.
  341. Davies L, Wilkinson M, Bonner S, Calverley PM, Angus RM. «Hospital at home» versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321(7271):1265-8.
  342. Ojoo JC, Moon T, McGlone S, Martin K, Gardiner ED, Greenstone MA, et al. Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. *Thorax* 2002;57(2):167-9.
  343. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, Bushell D, Parker S, et al. Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55(11):907-12.

344. Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, *et al.* Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003;21(1):58-67.
345. Celli BR. Current thoughts regarding treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996;80(3):589-609.
346. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations.5: management. *Thorax* 2006;61(6):535-44.
347. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, Pare PD, Kreisman H, Wolkove N, *et al.* Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987;82(1):59-64.
348. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50(8):834-7.
349. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154 (2 Pt 1):407-12.
350. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354(9177):456-60.
351. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, *et al.* Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(25):1941-7.
352. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, *et al.* Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):698-703.
353. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, *et al.* Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348(26):2618-25.
354. Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *BMJ* 1998;316(7147):1791-6.
355. Gravil JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanagan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351(9119):1853-5.
356. Soderstrom L, Tousignant P, Kaufman T. The health and cost effects of substituting home care for inpatient acute care: a review of the evidence. *CMAJ* 1999;160(8):1151-5.
357. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59 Suppl 1:1-232.
358. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(6):1328-33.
359. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, McKim DA, Paterson NA, Wood TE, *et al.* Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999;115(1):38-48.
360. Loberes P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, *et al.* Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988;1(6):536-9.
361. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;311(6):349-53.
362. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990;8(4):289-92.
363. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;327(7416):643.
364. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60(9):713-7.
365. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273(12):957-60.
366. Nouria S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358(9298):2020-5.
367. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, *et al.* Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1618-23.
368. Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, *et al.* Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002;57(8):672-6.
369. Seemungal TA, Wedzicha JA, MacCallum PK, Johnston SL, Lambert PA. Chlamydia pneumoniae and COPD exacerbation. *Thorax* 2002;57(12):1087-8; author reply 8-9.
370. Soler L, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Elbiary M, *et al.* Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157 (5 Pt 1):1498-505.
371. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, *et al.* Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(5):1004-8.
372. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999;116(1):40-6.
373. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113(6):1542-8.
374. Fogarty C, de Wet R, Mandel L, Chang J, Rangaraju M, Nusrat R. Five day Telitromycin once daily is as effective as 10 day Clarithromycin twice daily for the treatment of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and is associated with reduced health-care resources utilization. *Chest* 2005;128:1980-8.
375. Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, *et al.* Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125(3):953-64.
376. Wilson R, Schentag JJ, Ball P, Mandell L. for the 068 Study Group. A comparison of Gemifloxacin and Clarithromycin in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and Long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002;4:639-52.

377. Greenstone M, Lasserson TJ. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD000223.
378. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7382):185.
379. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120(9):760-70.
380. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333(13):817-22.
381. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1799-806.
382. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341(8860):1555-7.
383. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9219):1931-5.
384. Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1450-8.
385. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):283-91.
386. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001;56(9):708-12.
387. Rossi A, Gottfried SB, Zocchi L, Higgs BD, Lennox S, Calverley PM, et al. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation. The effect of intrinsic positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(5):672-7.
388. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26(3):420-8.
389. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bui M, Spadetta G, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002;28(12):1701-7.
390. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1115-23.
391. Torres A, Reyes A, Roca J, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(5):1246-50.
392. Beydon L, Cinotti L, Rekik N, Radermacher P, Adnot S, Meignan M, et al. Changes in the distribution of ventilation and perfusion associated with separation from mechanical ventilation in patients with obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1991;75(5):730-8.
393. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128(9):721-8.
394. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332(6):345-50.
395. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):896-903.
396. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998;11(6):1349-53.
397. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004;350(24):2452-60.
398. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):158-64.
399. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991;266(1):80-3.
400. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, Johnson MK, MacGregor G, Stewart C, et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2000;55(11):902-6.
401. Hughes SL, Weaver FM, Giobbie-Hurder A, Manheim L, Henderson W, Kubal JD, et al. Effectiveness of team-managed home-based primary care: a randomized multicenter trial. *JAMA* 2000;284(22):2877-85.
402. Hermiz O, Comino E, Marks G, Daffurn K, Wilson S, Harris M. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2002;325(7370):938.
403. Stoller JK, Lange PA. Inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998;4(3):425-38.
404. Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 1981;36(8):585-9.
405. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *BMJ* 2004;329(7476):1209.

**ГЛАВА**

**6**

***РЕКОМЕНДАЦИИ  
ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
ПЕРВИЧНОГО  
ЗВЕНА***

# Глава 6: РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Существуют серьезные основания считать, что лечение ХОБЛ обычно не соответствует современным рекомендациям. Необходимо более успешное распространение рекомендаций и их внедрение в практику на различных уровнях медицинской помощи.
- Во многих странах подавляющее большинство больных ХОБЛ наблюдаются у врачей первичного звена, которые могут активно участвовать в программах здравоохранения и разъяснять пациентам и широкой общественности важность уменьшения воздействия факторов риска.
- Подтверждение диагноза ХОБЛ при помощи спирометрии является важнейшим компонентом диагностики; врачи первичного звена должны иметь возможность проведения высококачественной спирометрии.
- Пожилые пациенты обычно страдают многочисленными заболеваниями. Сопутствующие заболевания могут утяжелять влияние ХОБЛ на состояние здоровья пациента и осложнять лечение ХОБЛ.

## ВВЕДЕНИЕ

Представленные в главах 1–5 рекомендации включают в себя те подходы к диагностике, мониторингованию и лечению ХОБЛ, которые являются наилучшими – если учитывать только особенности *заболевания*. Однако оказание медицинской помощи (в первичном звене) подразумевает формирование тесного контакта с *пациентами*, и от этого контакта будет зависеть успех или неудача внедрения наилучших подходов к лечению ХОБЛ. Поэтому для практической медицины необходимо применять рекомендации по лечению той или иной болезни к условиям жизни конкретного пациента – месту проживания пациента и системе здравоохранения, которая оказывает пациенту медицинскую помощь. В этой главе дан обзор основных факторов, влияющих на внедрение рекомендаций в клиническую практику, особенно на уровне первичного звена медицинской помощи. Именно от этих факторов будет зависеть успешное применение подходов к лечению ХОБЛ, предложенных в руководстве GOLD.

Очевидно, что круг вопросов, обсуждаемых в этой главе, ограничен. В главе не рассматриваются ни роль

различных медицинских работников в лечении больных ХОБЛ, ни неуклонно растущая потребность в разработке образовательных программ, которые помогут улучшить качество диагностики и лечения ХОБЛ, ни существенная роль совместной работы национальных/региональных медицинских обществ, врачей различных специальностей и организаторов здравоохранения, направленной на повышение информированности населения о ХОБЛ и уменьшение ущерба от заболевания. Эти вопросы чрезвычайно важны и в ближайшие годы станут привлекать всё более пристальное внимание.

## ДИАГНОСТИКА

Показано, что ранняя диагностика и начало лечения – особенно отказ от курения – предотвращает или задерживает возникновение ограничения скорости воздушного потока или замедляет его прогрессирование. Для ранней постановки диагноза рекомендуется выявление пациентов с высоким риском развития ХОБЛ и пристальное наблюдение за ними.

## Респираторные симптомы

Из всех типичных для ХОБЛ хронических симптомов (одышка, кашель, отделение мокроты) более всего на повседневную активность и состояние здоровья пациента влияет одышка. Поэтому при сборе анамнеза заболевания очень важно уточнить, насколько одышка и другие симптомы нарушают повседневную деятельность, мешают работе и общественной деятельности, и назначить соответствующее лечение. Сбор анамнеза подразумевает как выслушивание жалоб пациента, так и активный опрос; такое «активное слушание» часто позволяет оценить влияние признаков/симптомов на состояние здоровья больного. Если сбор анамнеза не позволяет получить точную информацию, может потребоваться использование коротких вопросников. Примерами таких вопросников служат «Вопросник Британского медицинского исследовательского совета» (British Medical Research Council, MRC) [1], с помощью которого можно определить влияние одышки на повседневную активность, «Клинический вопросник для больных ХОБЛ» (Clinical COPD Questionnaire, CCQ) [2], который помогает оценить выраженность симптомов, функциональное состояние и психическое здоровье пациента, «Международный вопросник Группы первичной медицинской помощи при респираторных заболеваниях» (вопросник IPAG, International Primary Care Airways Group), с помощью которого оцениваются симптомы ХОБЛ и факторы риска (<http://www.ipag.org>).

## Спирометрия

В большинстве стран имеет место как *гиподиагностика*, так и *гипердиагностика* ХОБЛ. Для того чтобы их избежать, следует всячески поощрять использование и обеспечивать доступность высококачественной спирометрии. Высокое качество проведения спирометрии врачами первичного звена возможно [3, 4] при условии правильного обучения врачей и внедрения программ непрерывного контроля качества. Альтернативным путем может служить обеспечение доступности высококачественной спирометрии в учреждениях здравоохранения, например в офисах врачей первичного звена, лабораториях для первичного звена или в больницах – в зависимости от структуры местной системы здравоохранения [5]. Важным механизмом обеспечения высокого качества спирометрии также является непрерывное сотрудничество между врачами первичного звена и специалистами-пульмонологами.

Хотя для подтверждения диагноза ХОБЛ и оценки степени тяжести заболевания требуется проведение спирометрии, во многих странах врачи первичного звена ставят этот диагноз только на основании клинических проявлений [6]. Это обусловлено несколькими причинами, в том числе недопониманием значения спирометрии в диагностике ХОБЛ, а также недостатком опыта проведения спирометрии и интерпретации ее результатов [6–8]. Очевидно, что для преодоления этих препятствий необходимо повсеместное внедрение образовательных программ для врачей первичного звена.

Однако во многих регионах врачи не имеют возможности проведения спирометрии, особенно спирометрии на современном уровне. В таком случае часть рекомендаций данного доклада является невыполнимой, и диагноз ХОБЛ следует устанавливать при помощи имеющихся инструментов. Для этого можно использовать пикфлоуметрию – памятуя о том, что измерение ПСВ имеет небольшую прогностическую ценность (положительную и отрицательную) для диагностики ХОБЛ. Низкая пиковая скорость выдоха согласуется с диагнозом ХОБЛ, но этот показатель отличается низкой специфичностью, так как снижение ПСВ может объясняться другими заболеваниями легких или недостаточным усилием выдоха. Использование пикфлоуметрии не должно препятствовать внедрению в практику спирометрии.

## СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пожилые больные часто страдают несколькими хроническими заболеваниями. По оценкам, во всем мире 25% людей в возрасте старше 65 лет страдают двумя из пяти наиболее распространенных заболеваний (к которым относится и ХОБЛ), а 10% страдают тремя и более из этих заболеваний. В возрасте 75 лет и старше эти цифры достигают 40 и 25% соответственно [9].

Степень тяжести сопутствующих заболеваний и выраженность их влияния на состояние здоровья пациента могут быть различными – как у разных больных, так и у

одного и того же больного в разные периоды времени. Для лучшего понимания характера влияния сопутствующих заболеваний на пациента и на лечение ХОБЛ их можно разделить на разные группы [10].

- *Заболевания с общими механизмами развития:* болезни с общими патофизиологическими механизмами – в случае с ХОБЛ, например, такими болезнями являются связанные с курением ишемическая болезнь сердца и рак легкого.
- *Заболевания-осложнения:* состояния, возникающие как осложнения того или иного предшествующего заболевания, – в случае с ХОБЛ такими заболеваниями являются легочная гипертензия и последующая сердечная недостаточность. Раннее вмешательство направлено на предотвращение осложнений; необходимо отслеживать эффективность таких профилактических мероприятий.
- *Сопутствующие заболевания, не связанные с ХОБЛ:* сопутствующие заболевания с иными механизмами развития. Так как ХОБЛ – это болезнь преимущественно пожилого возраста, ей нередко сопутствуют рак кишечника или предстательной железы, депрессия, сахарный диабет, болезнь Паркинсона, деменция и артрит. Эти состояния могут затруднять лечение ХОБЛ.
- *Интеркуррентные сопутствующие заболевания:* острые состояния, которые могут более тяжело протекать у пациентов с тем или иным хроническим заболеванием. Так, инфекции верхних дыхательных путей являются самыми частыми болезнями у людей любого возраста, однако при ХОБЛ они могут сопровождаться более тяжелыми последствиями или требовать иного лечения.

## УМЕНЬШЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

Для предупреждения развития и прогрессирования ХОБЛ чрезвычайно важно уменьшить воздействие на каждого конкретного пациента табачного дыма, профессиональных пылей и химикатов, а также атмосферных поллютантов и поллютантов внутри помещений, в том числе дыма от сжигания биоорганического топлива для приготовления пищи. В рамках многих систем здравоохранения врачи первичного звена могут активно участвовать в санитарно-просветительских мероприятиях и играть важную роль в донесении до пациентов и широкой общественности значения ограничения воздействия факторов риска. Врачи первичного звена также могут играть очень важную роль в разъяснении опасностей, связанных с пассивным курением, и значении создания свободных от курения зон на работе.

**Отказ от курения** является самой эффективной мерой снижения риска развития ХОБЛ; показано, что даже простой совет врача бросить курить увеличивает вероятность отказа от курения. Врачи первичного звена могут видеть своих пациентов довольно часто; это дает

возможность обсудить отказ от курения, повысить мотивированность пациента и установить потребность в поддерживающей фармакотерапии. Очень важно, чтобы советы каждого врача соответствовали содержанию санитарно-просветительских программ и доносили согласованные сообщения до широкой публики.

## ВНЕДРЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ GOLD

Инициативой GOLD была создана сеть Национальных лидеров GOLD, играющих ведущую роль в распространении информации о профилактике, ранней диагностике и лечении ХОБЛ в системах здравоохранения разных стран. Одним из главных мероприятий программы GOLD, способствующих объединению усилий медицинских работников местных систем здравоохранения, является Всемирный день ХОБЛ, который проводится ежегодно в третью среду ноября (<http://www.goldcopd.org/WCDIndex.asp>). Национальные лидеры GOLD, часто совместно с местными врачами, медицинскими сестрами и организаторами здравоохранения, предлагают различные мероприятия, направленные на повышение информированности населения о ХОБЛ. Активным участником и организатором программ Всемирного дня ХОБЛ также является Всемирная организация семейных врачей (WONCA, World Organization of Family Doctors). Всё более широкое вовлечение различных медицинских работников в мероприятия Всемирного дня ХОБЛ в разных странах позволит улучшить информированность населения о ХОБЛ.

GOLD является участником Всемирного альянса по борьбе с хроническими заболеваниями органов дыхания (GARD, Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases); внедрение в практику этой программы начато Всемирной организацией здравоохранения в марте 2006 г. Целью программы является увеличение информированности населения и врачей об ущербе от хронических заболеваний органов дыхания во всех странах мира, а также распространение и внедрение в жизнь рекомендаций международных руководств. Информацию о GARD можно найти на веб-сайте ВОЗ (<http://www.who.int/respiratory/gard/en/>).

Хотя увеличение информированности и распространение рекомендаций – это важные цели, главной задачей является создание всеобъемлющей системы медицинской помощи, в рамках которой возможна координация деятельности по лечению ХОБЛ. Всё большее коли-

чество данных свидетельствует о том, что при ХОБЛ программа ведения больных с хроническим заболеванием на уровне первичного звена, включающая различные вмешательства, в том числе легочную реабилитацию, может уменьшить количество госпитализаций и длительность стационарного лечения. Ключевыми факторами этой программы являются: активное участие пациентов в процессе лечения и обмен медицинскими работниками информацией [11].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(7):581-6.
2. Van Der Molen T, Willemse BW, Schokker S, Ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1(1):13.
3. Eaton T, Withy S, Garrett JE, Mercer J, Whitlock RM, Rea HH. Spirometry in primary care practice: the importance of quality assurance and the impact of spirometry workshops. *Chest* 1999;116(2):416-23.
4. Schermer TR, Jacobs JE, Chavannes NH, Hartman J, Folgering HT, Bottema BJ, et al. Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2003;58(10):861-6.
5. Schermer T, Eaton T, Pauwels R, van Weel C. Spirometry in primary care: is it good enough to face demands like World COPD Day? *Eur Respir J* 2003;22(5):725-7.
6. Bolton CE, Ionescu AA, Edwards PH, Faulkner TA, Edwards SM, Shale DJ. Attaining a correct diagnosis of COPD in general practice. *Respir Med* 2005;99(4):493-500.
7. Caramori G, Bettoncelli G, Tosatto R, Arpinelli F, Visona G, Invernizzi G, et al. Underuse of spirometry by general practitioners for the diagnosis of COPD in Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;63(1):6-12.
8. Walters JA, Hansen E, Mudge P, Johns DP, Walters EH, Wood-Baker R. Barriers to the use of spirometry in general practice. *Aust Fam Physician* 2005;34(3):201-3.
9. van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur J Gen Pract* 1996;2:17-21.
10. Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van der Velden J, Hoogbergen SH, Van Eijk JT, Van Weel C. Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. *Br J Gen Pract* 1994;44(383):259-62.
11. Rea H, McAuley S, Stewart A, Lamont C, Roseman P, Didsbury P. A chronic disease management programme can reduce days in hospital for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2004;34(11):608-14.



Справочное медицинское издание

**Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики  
хронической обструктивной болезни легких**

Пересмотр 2006 г.

Перевод с английского под редакцией А.Г. Чучалина

**Настоящее издание подготовлено  
при поддержке компании Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ  
на основе англоязычного оригинала, представленного  
на веб-сайте <http://www.goldcopd.org>**

**РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ БЕСПЛАТНО**

Технический редактор К.Л. Хлебов

Корректор Б.Д. Вольтерьянц

Арт-директор М.И. Штефан

ООО «Издательский дом «Атмосфера»,  
127473 г. Москва, ул. Селезневская, д. 11а, стр. 1  
тел./факс: (499) 973-14-16

Подписано к печати 05.09.2007 г.

Формат 60 × 90 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>

Печать офсетная

Печ. л. 12

Тираж 10 000

Заказ 2332

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»  
105005 Москва, ул. Фридриха Энгельса, 46

This translation and printing of this document in Russian was made possible through an unrestricted educational grant from Boehringer Ingelheim

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease is supported by educational grants from:



Visit the GOLD Website at [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)