

**Министерство здравоохранения РФ
Научно-исследовательский институт пульмонологии МЗ РФ**

**Хроническая обструктивная
болезнь легких**

Практическое руководство для врачей

Москва, 2004

Министерство здравоохранения РФ
Научно-исследовательский институт пульмонологии МЗ РФ

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель секции
Ученого совета МЗ РФ
по пульмонологии академик РАМН
А.Г. Чучалин



Протокол №2 от 26 февраля 2004 г.

**Хроническая обструктивная
болезнь легких**

Практическое руководство для врачей

Москва, 2004

**Федеральная программа (издание второе переработанное и дополненное)
подготовлена по инициативе Российского респираторного общества
(председатель – академик РАМН А.Г.Чучалин)**

**Составители: И.В.Лещенко, С.И.Овчаренко, Е.И.Шмелев
Под редакцией акад. РАМН, проф. А.Г.Чучалина**

РАБОЧАЯ ГРУППА ЭКСПЕРТОВ:

С.Н.Авдеев	С.И.Овчаренко
З.Р.Айсанов	В.Д.Паршин
С.Л.Бабак	Г.М.Сахарова
А.С. Белевский	А.И.Синопальников
О.С.Васильева	Т.А.Федорова
А.А.Визель	Н.Г.Хмелькова
И.К.Волков	А.Н.Цой
А.В.Емельянов	А.Л.Черняев
М.М.Илькович	А.Г.Чучалин
И.В.Лещенко	Е.И.Шмелев

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	8
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	9
СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХОБЛ	10
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХОБЛ	10
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА	13
КЛАССИФИКАЦИЯ	15
ДИАГНОСТИКА ХОБЛ	16
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	25
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХОБЛ	28
Снижение влияния факторов риска	28
Курение. Прекращение и профилактика	28
Производственные вредности. Атмосферные и домашние поллютанты	29
Образовательные программы	29
Лечение ХОБЛ при стабильном состоянии	30
Основные принципы ведения больных при стабильном течении ХОБЛ	30
Бронхолитические средства при стабильном течении ХОБЛ	30
Глюкокортикостероиды при стабильном течении ХОБЛ	36
Прочие лекарственные средства	37
Немедикаментозное лечение при стабильном течении ХОБЛ	38
Ведение больных ХОБЛ, осложненной развитием легочного сердца	41
Лечение обострения ХОБЛ	42
Диагностическая программа	42
Лечение обострений ХОБЛ	44
Бронхолитические средства	44
Глюкокортикостероиды	45
Антибактериальные средства	45
Кислородотерапия	47
Неинвазивная вентиляция легких	47
Инвазивная вентиляция легких	47
Тактика ведения больных с обострением ХОБЛ в амбулаторных условиях	48
Тактика ведения больных с обострением ХОБЛ в стационарных условиях	49
Профилактика обострений ХОБЛ	51
Расстройства дыхания во время сна у больных ХОБЛ	51
ПРИЛОЖЕНИЕ	54
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	59

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АХП** – антихолинергические препараты.
БА – бронхиальная астма.
ВИВЛ – вспомогательная искусственная вентиляция легких.
ГКС – глюкокортикостероиды.
ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.
ДКТ – длительная кислородотерапия.
ДН – дыхательная недостаточность.
ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.
ЖЕЛ – жизненная емкость легких.
ЗСН – застойная сердечная недостаточность.
ИБС – ишемическая болезнь сердца.
ИВЛ – искусственная вентиляция легких.
ИКС – ингаляционные кортикостероиды.
КТ – компьютерная томография.
КЩС – кислотно-щелочное состояние.
ЛС – лекарственные средства.
МБТ – микобактерии туберкулеза.
НЛР – нежелательные лекарственные реакции.
НСП – никотинсодержащие препараты.
ОДН – острая дыхательная недостаточность.
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха в 1 секунду.
ПДК – предельно допустимая концентрация.
ПСВ – пиковая скорость выдоха.
СМП – скорая медицинская помощь.
СОАГС – синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна.
ФВД – функция внешнего дыхания.
ФГ – флюорография.
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.
ХЛС – хроническое легочное сердце.
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.
ЭКГ – электрокардиография.
Hct – гематокрит.
PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.
PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови.
PACO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в альвеолярном воздухе.
SaO₂ – насыщение крови кислородом, %.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, что обусловлено загрязнением окружающей среды, табакокурением и повторяющимися респираторными инфекционными заболеваниями.

В развитых и развивающихся странах отмечается устойчивая тенденция к увеличению распространенности ХОБЛ. В ближайшие годы прогнозируется дальнейший рост числа больных ХОБЛ в России. Наиболее важными причинами этого являются ежегодное увеличение числа курящих людей, практически неограниченная реклама табачных изделий и наряду с этим отсутствие федеральной программы борьбы с табакокурением и реальных профилактических мероприятий государственного уровня.

К большому сожалению, больные ХОБЛ обращаются за медицинской помощью уже на поздних стадиях заболевания, когда у них диагностируется дыхательная недостаточность и легочное сердце. По данным Европейского респираторного общества только 25% случаев заболевания выявляется на ранних стадиях. В России диагностика ХОБЛ находится на низком уровне. По официальным данным Министерства здравоохранения, в стране насчитывается около 1 миллиона больных ХОБЛ, в то время как по данным эпидемиологических исследований, число этих больных в нашей стране может превышать 11 миллионов человек.

Смертность больных ХОБЛ во всем мире за период с 1960 по 1996 гг. возросла в 3,3 раза у мужчин и в 15 раз у женщин. В 1990 г. ХОБЛ занимала 12-е место среди причин смерти, а к 2020 г., по прогнозам ВОЗ и Всемирного Банка, это заболевание будет занимать 5-е место. В 2002 г. ХОБЛ стала причиной смерти 2 миллионов 740 тысяч больных (данные ВОЗ).

В России уже сегодня, по официальным данным докладов Министерства здравоохранения страны, ХОБЛ занимает 4—5-е место среди всех причин смертности (после сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, травм).

Сегодняшний уровень знаний не позволяет ставить задачу излечения от ХОБЛ, но добиться эффективного лечения, и, тем самым, предотвратить прогрессирование заболевания – реальная задача. Подсчитано, что современные затраты в системе здравоохранения и социального обеспечения при компенсации ущерба, нанесенного ХОБЛ здоровью населения, в 30—40 раз, а для работающих с профессиональными вредностями – в 50—80 раз превышают затраты по их предупреждению. Этот факт настоятельно требует разработки стратегии первичной, вторичной и третичной профилактики ХОБЛ.

Вышеизложенные требования нашли свое отражение во 2-м издании Федеральной программы Российской Федерации «Хроническая обструктивная болезнь легких». Все сведения, приведенные в данном издании, основаны на проверенных международных данных, отвечающих современным требованиям медицины, основанной на доказательствах (Evidence Based Medicine).

Основные задачи программы:

1. Качественно улучшить диагностику ХОБЛ.
2. Реализовать стратегию первичной, вторичной и третичной профилактики этого заболевания.
3. Осуществлять эффективные лечебные программы у больных ХОБЛ.
4. Ознакомить широкий круг медицинских работников (практических врачей, администраторов лечебных учреждений, медицинских статистиков, пульмонологов, врачей общей практики, профпатологов и организаторов здравоохранения) с проблемой ХОБЛ для внедрения в жизнь основных положений данной программы.
5. Улучшить вузовское и постдипломное обучение по проблеме ХОБЛ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В программе GOLD (Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких, 2001, 2003), основанной на докладе рабочей группы Национального Института сердца легких и крови и Всемирной организации здравоохранения, дано следующее определение ХОБЛ [15, 64]:

ХОБЛ характеризуется ограничением воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение воздушного потока, как правило, имеет неуклонно прогрессирующий характер и вызвано патологической реакцией легких на воздействие различных вредоносных частиц и газов.

«COPD is a disease state characterized by airflow limitation that is not fully reversible. The airflow limitation is usually both progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases.»

Вместе с тем, пока понимание болезни не будет окончательно ясным, ее определение носит дискуссионный характер.

Ключевыми положениями определения ХОБЛ являются: клиническая картина, патофизиологические механизмы, морфологические изменения, факторы риска.

Клиническая картина: продолжительный кашель, продукция мокроты, одышка, усиливающаяся по мере прогрессирования заболевания; в терминальной стадии – тяжелая дыхательная недостаточность и декомпенсированное легочное сердце.

Патофизиологические механизмы: обструктивный тип нарушения вентиляционной функции легких, мукоцилиарная дисфункция, депонирование нейтрофилов в слизистой дыхательных путей, ремоделирование бронхов и поражение паренхимы легких.

Основные признаки нарушения ФВД:

- изменение экспираторной части кривой «поток-объем»;
- снижение соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$;
- снижение постбронходилатационного значения $ОФВ_1 < 80\%$ от должной величины;
- регрессия этих показателей;
- нарушение газообменной функции легких.

Морфологические изменения: хронический прогрессирующий воспалительный процесс дыхательных путей и легочной паренхимы (особенно респираторных бронхиол), существующий вне зависимости от степени тяжести заболевания.

Факторы риска, главными из которых являются:

- активное и пассивное табакокурение;
- длительное воздействие на дыхательные пути поллютантов;
- загрязнение воздуха в атмосфере и внутри помещений;
- наследственная предрасположенность.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность

ХОБЛ, являясь одной из ведущих причин болезненности и смертности во всем мире, представляет значимую медицинскую и социальную проблему. Имеющиеся данные о распространенности ХОБЛ не отражают истинного положения в связи с тем, что болезнь, как правило, распознается на поздних стадиях заболевания.

Статистические данные о распространенности ХОБЛ основаны преимущественно на учете лишь клинически выраженных стадий ХОБЛ, при которых у больных имеются достаточные основания для обращения к врачу. Эти данные и применяются для экономических расчетов.

В различных исследованиях показано, что распространенность симптомов ХОБЛ в большей степени зависит от табакокурения, возраста, профессии и состояния окружающей среды, и в меньшей степени – от пола и расовой принадлежности. Но фактически все популяционные исследования в разных странах показали большую распространенность и смертность от ХОБЛ среди мужчин в сравнении с женщинами [1–3].

Установлено, что распространенность ХОБЛ в мире среди мужчин и женщин во всех возрастных группах составляет соответственно 9,3 и 7,3 на 1000 населения [6, 14]. При сопоставлении данных 1990 и 1999 гг. установлено, что болезненность ХОБЛ среди женщин увеличилась больше, чем у мужчин – на 69% по сравнению с 25%. Эти сведения отражают меняющуюся ситуацию среди мужчин и женщин по распространенности наиболее важного фактора риска ХОБЛ – табакокурения, а также возросшую роль воздействия на женщин бытовых воздушных загрязнителей при приготовлении пищи и сгорании топлива. Уже в настоящее время в развивающихся странах ряд исследований выявил небольшое преобладание ХОБЛ среди женщин по сравнению с мужчинами [4, 5]. Получение достоверных данных о распространенности и стоимости лечения ХОБЛ в каждой стране должно стать приоритетным направлением в здравоохранении при планировании профилактических и лечебных мероприятий.

Болезненность

Показатель «болезненность» определяется на основании изучения обращаемости к врачам, вызовов скорой медицинской помощи и числа госпитализаций. Имеющиеся ограниченные данные позволяют сделать вывод об увеличении болезненности ХОБЛ с возрастом и о преобладании этого статистического показателя среди мужчин [8–10]. ХОБЛ является причиной значительной части визитов к врачу, обращений в отделение неотложной помощи и госпитализаций.

Смертность

ХОБЛ является единственной из наиболее распространенных болезней, при которой смертность продолжает увеличиваться [9]. По данным Национального института здоровья США, показатели смертности от ХОБЛ невелики среди людей моложе 45 лет, но в более старших возрастных группах она занимает 4–5-е место, т.е. входит в число основных причин в структуре смертности США [10]. Это отражает так называемый «кумулятивный эффект» от курения. В Европе смертность от ХОБЛ колеблется от 2,3 (Греция) до 41,4 (Венгрия) на 100 тыс. населения [11]. К сожалению, мы не можем привести статистические данные о смертности в РФ, так как сложившаяся в регионах практика учета случаев смертности от ХОБЛ не отражает реальной ситуации. Различные показатели смертности в странах могут свидетельствовать о качестве диагностики, качестве оказания медицинской помощи, образе жизни населения.

СОЦИАЛЬНО–ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХОБЛ

В связи с широким распространением ХОБЛ прямые и косвенные медицинские расходы на болезнь из-за преждевременной смертности могут составить серьезную экономическую нагрузку на бюджет для общества и органов здравоохранения.

Эксперты Европейского респираторного общества считают, что адекватное лечение, требующее значительных финансовых затрат, может значительно улучшить качество и продолжительность жизни больных, страдающих этим заболеванием. Экономические расходы на одного больного, связанные с ХОБЛ, в 3 раза выше, чем при БА, и составляют 1522 дол. США в год [12]. В США общие экономические расходы на ХОБЛ в структуре легочных заболеваний занимают 2-е место после рака легких и 1-е место по прямым затратам, превышая прямые расходы на бронхиальную астму в 1,9 раза [10].

Немногочисленные сообщения о прямых медицинских расходах при ХОБЛ свидетельствуют о том, что более 80% материальных средств приходится на стационарную помощь больным и менее 20% на амбулаторную [13]. Установлено, что 73% расходов при ХОБЛ приходится на 10% больных с тяжелым течением заболевания.

Любые расчеты по прямым медицинским расходам недостаточно отражают их реальную стоимость для общества, так как не учитывают экономический вклад в медицинскую помощь членов семьи больного. Прямые медицинские расходы, особенно в развивающихся странах, менее значимы, чем влияние ХОБЛ на трудовую и бытовую активность. Когда человеческие ресурсы станут наиболее важным достоянием, ХОБЛ будет представлять существенную проблему для экономики страны.

В исследовании Global Burden of Disease Study («Глобальный ущерб от болезни») [6, 14] для оценки основных причин смертности и нетрудоспособности применен композитный показатель DALY (Disability-Adjusted Life Years), определяемый как сумма лет, потерянных из-за преждевременной смертности, и лет жизни в состоянии нетрудоспособности, стандартизованной по степени. В соответствии с прогностическими расчетными данными к 2020 г. ХОБЛ будет занимать по этому показателю 5-е место среди всех заболеваний в мире (в 1990 г. – 12-е) – после ИБС, депрессий, дорожных происшествий и цереброваскулярных заболеваний.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХОБЛ

Основными факторами риска развития ХОБЛ являются:

- 1) курение (как активное, так и пассивное);
- 2) воздействие профессиональных вредностей (пыль, химические поллютанты, пары кислот и щелочей) и промышленных поллютантов (SO₂, NO₂, черный дым и т.п.);
- 3) атмосферное и домашнее (дым от приготовления пищи и органического топлива) загрязнения воздуха;
- 4) наследственная предрасположенность.

К факторам риска относятся болезни органов дыхания в раннем детском возрасте, малый вес при рождении.

Курение

Эпидемиологические исследования подтверждают, что активное курение сигарет является наиболее важным фактором риска развития ХОБЛ. Лишь 10% случаев ХОБЛ связаны исключительно с другими факторами риска: профессиональная вредность, генетические факторы.

Роль пассивного курения в развитии заболеваний легких больше изучена у детей, чем у взрослых. Тем не менее, метаанализ 6 исследований, посвященных изучению связи пассивного курения с развитием респираторных симптомов, выявил, что взрослые некурящие, подвергающиеся экспозиции табачного дыма из окружающей среды, могут иметь небольшое снижение функции легких (приблизительно на 2,5% ниже должного значения $ОФВ_1$), которое является статистически значимым. Связь пассивного курения с развитием респираторных симптомов у детей является доказанной. Влияние курения матери на внутриутробное развитие плода, а также пассивное курение в детском возрасте приводят к нарушению развития легочной ткани и роста легких, что в будущем становится причиной преждевременного падения функции легких. Особенно опасным для нормального развития легких является воздействие курения на плод, пассивное и активное курение до 12-летнего возраста. Результаты некоторых исследований показывают, что женщины более восприимчивы к влиянию табачного дыма, чем мужчины.

Таким образом, как активное, так и пассивное курение, являются факторами риска развития ХОБЛ.

Основным следствием развития ХОБЛ в результате табакокурения является увеличение скорости естественного падения функции легких, выражающееся в снижении $ОФВ_1$, в течение жизни. Существуют три механизма, приводящие к падению функции легких:

- замедление развития легких, что приводит к значительному снижению максимально достигнутого уровня функции легких;
- преждевременное начало естественного снижения функции легких;
- ускорение падения функции легких.

Каждый из перечисленных механизмов может действовать самостоятельно или в комбинации друг с другом в результате активного или пассивного курения. Доказано, что табакокурение (как активное, так и пассивное) вызывает увеличение чувствительности (восприимчивости) дыхательных путей к разным агентам, являющимся факторами риска развития ХОБЛ (профессиональные факторы, химические вещества, различные воздушные поллютанты). В этом случае их воздействие будет приводить к ускорению падения функции легких. Наиболее раннее развитие ХОБЛ с выраженной обструкцией наблюдается у активных курильщиков, имеющих повышенную восприимчивость к компонентам сигаретного дыма.

Профессиональные и экологические факторы

По данным отечественных и зарубежных исследований от 17 до 63% всех заболеваний органов дыхания вызваны профессиональными и экологическими факторами. На долю профессиональных болезней, сопровождающихся обструкцией дыхательных путей, в структуре всех легочных заболеваний приходится до 75%.

Распространенными и наиболее опасными поллютантами окружающей среды являются продукты сгорания дизельного топлива, выхлопные газы грузовых и легковых автомашин (диоксид серы, азота и углерода, свинец, угарный газ, бензопирен), промышленные отходы – черная сажа, дымы, формальдегид и пр. В атмосферный воздух в большом количестве также попадают частицы почвенной пыли (кремний, кадмий, асбест, уголь) при выполнении землеройных работ и многокомпонентная пыль от строительных объектов.

Значительная доля всех сброшенных в атмосферу аэрозолей имеет субмикронные размеры частиц, которые представляют собой, так называемую «респирабельную фракцию пыли», проникающую в дистальные отделы респираторного тракта. Эта фракция формируется в основном из газообразных продуктов сгорания. Частицы выхлопа дизельного топлива могут являться носите-

лями биоактивных металлов (таких, как цинк, свинец, кадмий). Двуокись серы понижает защитные механические функции дыхательных путей и рассматривается как возможный фактор в генезе бронхита. Одним из разрушающих факторов является воздействие озона.

Неблагоприятные метеорологические условия (туман, выпадение осадков, низкие и высокие температуры воздуха, уменьшение скорости ветра) усиливают токсическое влияние аэрозолей на дыхательные пути.

ХОБЛ профессионального генеза может быть вызвана длительным воздействием пыли неорганического и смешанного происхождения: угольная, кремнийсодержащая пыль, многие виды растительной пыли, кадмиевый дым. Поскольку на рабочем месте присутствует, как правило, целый комплекс вредных веществ, оценка роли какого-то специфического агента, вызвавшего развитие ХОБЛ, крайне затруднительна. Наиболее часто ХОБЛ развивается у шахтеров, металлургов, шлифовщиков и полировщиков металлических изделий, электросварщиков, работников целлюлозно-бумажной промышленности и сельского хозяйства, где воздействие пылевых факторов наиболее агрессивно.

ХОБЛ формируется примерно у 4,5–24,6% лиц, работающих во вредных и неблагоприятных производственных условиях. На развитие болезни и стадии патологического процесса оказывают прямое влияние стаж работы, характер пыли и ее концентрация в зоне дыхания. Предельно допустимая концентрация для малотоксичной пыли составляет 4–6 мг/м³. Профессиональный стаж ко времени появления первых симптомов ХОБЛ составляет в среднем 10–15 лет.

Распространенность ХОБЛ среди обследованных рабочих крупного металлургического производства в Свердловской области составила 35,1%. Установлено, что основными причинами столь высокой распространенности ХОБЛ среди рабочих данного производства является табакокурение и воздействие профессиональных вредностей. У 2053 обследованных рабочих стаж работы на металлургическом производстве составил 23,2±0,2 года, индекс курящего человека равнялся 21,3±1,2 пачка/лет, предельно допустимые концентрации различных видов производственной пыли превышали норму в 2–6 раз.

При достаточно интенсивном и/или длительном воздействии профессиональных вредностей ХОБЛ может развиваться вне зависимости от курения. У лиц, куривших до начала контакта с производственными аэрозолями, первые признаки ХОБЛ появляются на несколько лет раньше, чем у некурящих, а болезнь отличается более тяжелым течением.

Атмосферное и домашнее загрязнение воздуха

В последние годы особое значение стало придаваться появлению респираторных симптомов в связи с нарушением экологии жилища: повышением уровня диоксида азота, высокой влажностью и накоплением продуктов сгорания органического топлива в жилых помещениях без адекватной вентиляции. Роль наружного воздушного загрязнения в развитии ХОБЛ неясна, но, вероятно, мала по сравнению с курением. Вместе с тем, домашнее загрязнение воздуха продуктами сгорания органического топлива в отопительных приборах, гарью от приготовления пищи в недостаточно проветриваемых помещениях считают фактором риска развития ХОБЛ.

Для нашей страны особенно актуально влияние фактора холода на развитие ХОБЛ, так как большая часть населения живет в условиях длительного воздействия холодного фактора.

Наследственная предрасположенность

В геноме человека к настоящему времени открыто несколько локусов мутированных генов, с которыми связано развитие ХОБЛ.

В первую очередь, это дефицит α_1 -антитрипсина – основы антипротеазной активности организма и главного ингибитора эластазы нейтрофилов. Помимо врожденного дефицита α_1 -антитрипсина возможное участие в развитии и прогрессировании ХОБЛ принимают наследственные дефекты α_1 -антихимотрипсина, α_2 -макроглобулина, витамин-D-связывающего протеина и цитохрома P 4501A1.

К сожалению, в РФ отсутствует регистр по распространенности дефицита α_1 -антитрипсина.

Заболевания детского возраста

Одной из причин, способствующих возникновению ХОБЛ, являются хронические воспалительные заболевания легких, возникающие в детском возрасте, продолжающиеся у подростков и взрослых. В первую очередь, это заболевания с преимущественным двусторонним поражением мелких дыхательных путей и паренхимы легкого.

Среди этих состояний наибольшее значение имеют распространенные пороки развития, облитерирующий бронхолит, бронхолегочная дисплазия, синдром цилиарной дискинезии, дефицит α_1 -антитрипсина. У детей заболевание, аналогичное хроническому бронхиту взрослых, встречается редко. Чаще всего хронический бронхит является симптомом других хронических болезней легких.

Большинство хронических болезней легких у детей с возрастом имеет положительную динамику, но неблагоприятные внешние воздействия (курение, профессиональные вредности) ухудшают течение заболеваний, приводят к формированию дыхательной недостаточности. Особое внимание следует обращать на детей, родившихся с малым весом, с бронхолегочной дисплазией детей от курящих родителей и живущих в атмосфере табачного дыма.

Ни одно из хронических заболеваний легких, возникающих в детском возрасте, не является аналогом ХОБЛ у взрослых, в том понимании, которое соответствует этой нозологической форме в настоящее время. Но целый ряд болезней и факторов внешней среды могут способствовать возникновению этого заболевания. Роль этих состояний в патогенезе ХОБЛ заслуживает дальнейшего изучения.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Патологические изменения, характерные для ХОБЛ, обнаруживаются в хрящевых (более 2 мм в диаметре) и дистальных бронхах (менее 2 мм) 9–17 генерации и ацинусах, включающих респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, мешочки, альвеолярную стенку, а также в легочных артериолах, венулах и капиллярах. Таким образом, ХОБЛ характеризуется развитием хронического воспалительного процесса дыхательных путей, легочной паренхимы и сосудов, при котором в различных анатомических образованиях органов дыхания выявляется повышенное количество макрофагов, Т-лимфоцитов и нейтрофилов. Основной клеткой воспаления при ХОБЛ являются нейтрофилы. Развивается катаральное, катарально-гнойное воспаление бронхиального эпителия в трахее, долевых, сегментарных, субсегментарных бронхах и бронхиолах диаметром до 2 мм. Воспаление в крупных бронхах также характеризуется гиперплазией бокаловидных клеток, гипертрофией и гиперплазией желез подслизистого слоя с гиперсекрецией слизи, лимфогистиоцитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки. В бронхах и бронхиолах диаметром менее 2 мм развивается продуктивное рецидивирующее (хроническое) воспаление.

Воспаление в бронхах характеризуется реструктуризацией составляющих элементов стенки, лимфогистиоцитарной инфильтрацией и фиброзом всей стенки бронха, увеличением числа мио-

фибробластов, увеличением объема коллагена, образованием рубцовой ткани и уменьшением доли гладкомышечных клеток. Патологический процесс приводит к развитию ригидности стенки бронхиолы, сужению ее просвета, увеличению внутрибронхиального сопротивления, т.е. к фиксированной необратимой обструкции дыхательных путей. Увеличение остаточного объема в респираторной ткани легких вызывает изменение конфигурации альвеол, уменьшение площади альвеолярной поверхности, запустевание капиллярного русла альвеолярной стенки, нарушение эластического каркаса межальвеолярных перегородок. Это характеризует развитие централобулярной, панлобулярной, иногда иррегулярной эмфиземы легких, которая на ранних стадиях захватывает верхние доли легких, а при прогрессировании процесса – все отделы легочной ткани. Дисбаланс эндогенных протеиназ и антипротеиназ, обусловленный генетическими факторами или влиянием воспалительных клеток и медиаторов, является основным механизмом деструкции стенок альвеол при эмфиземе. Существенное значение в развитии эмфиземы легких имеет также оксидативный стресс.

Для ХОБЛ характерно развитие прекапиллярной гипертензии с пролиферацией на начальных этапах интимы, а в последующем и гипертрофией мышечной оболочки артериол и венул, что приводит к утолщению стенки сосудов и уменьшению их просвета. По мере прогрессирования ХОБЛ накопление большого количества гладкомышечных клеток, протеогликанов и коллагена способствует дальнейшему утолщению сосудистой стенки. Изменения в сосудистой стенке, а также гипертензивное влияние некоторых гуморальных веществ и метаболитов, в частности, серотонина, приводят к увеличению давления в сосудах малого круга кровообращения, усилению работы правого желудочка сердца, гипертрофии миокарда, т.е. к развитию «легочного сердца».

Каждая стадия ХОБЛ характеризуется определенными морфологическими изменениями в бронхах и легочной ткани

Стадия 0 (повышенный риск) – катаральное воспаление, гиперплазия и гипертрофия желез подслизистого слоя, гиперсекреция слизи в бронхах диаметром более 2 мм.

Стадия I (легкое течение) – катаральное воспаление и гиперсекреция слизи в бронхах диаметром более 2 мм с присоединением умеренно выраженного продуктивного воспаления в бронхиолах диаметром менее 2 мм, при отсутствии изменений в зоне ацинусов респираторного отдела легких.

Стадия II (среднетяжелое течение) – к изменениям, характерным для I стадии болезни мелких бронхов, присоединяются выраженное продуктивное воспаление в бронхиолах диаметром менее 2 мм, с утолщением стенок бронхиол, возможно наличие бронхиолоэктазов и полипозного бронхиолита, признаки централобулярной эмфиземы, преимущественно верхних долей легких, запустевание капиллярного русла, сокращение капиллярного ложа, утолщение стенок артериол за счет пролиферации интимы, а в зонах эмфиземы – и мышечной оболочки артериол.

Стадия III (тяжелое течение) – наряду с изменениями характерными для I и II стадий, могут возникать бронхиолоэктазы, полипозный бронхиолит. Как правило, возникает централобулярная эмфизема с захватом значительного объема легких, происходит еще более выраженное запустевание капиллярного русла альвеол, появляется множество артериол с утолщенными стенками за счет пролиферации интимы и мышечной оболочки сосуда. Появляется мозаичная гипертрофия кардиомиоцитов правого желудочка с гипертрофией сосочковых и трабекулярных мышц.

Стадия IV (крайне тяжелое течение) – к изменениям, характерным для I-III стадий, присоединяются обструктивный бронхиолит (бронхи диаметром менее 2 мм), как правило, двусторонняя централобулярная, панлобулярная или иррегулярная эмфизема, морфологические признаки артериальной легочной гипертензии. Легочное сердце, как правило, в стадии декомпенсации.

Несмотря на наличие четких морфологических признаков, характерных для каждой стадии ХОБЛ, до настоящего времени, к сожалению, нет унификации в формулировке патологоанатомического диагноза. Это затрудняет адекватное проведение статистических исследований.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Эксперты международной программы «Глобальная инициатива по Хронической Обструктивной Болезни Легких» (GOLD – Global Strategy for Chronic Obstructive Lung Disease) выделяют следующие стадии ХОБЛ [64].

Стадия 0. Повышенный риск развития ХОБЛ

Хронический кашель и продукция мокроты; воздействие факторов риска, функция легких не изменена.

Стадия I. Легкое течение ХОБЛ

На этой стадии больной может не иметь представления о том, что функция легких у него нарушена.

Обструктивные нарушения – $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70%$, $ОФВ_1 \geq 80%$ от должных величин. Обычно, но не всегда, хронический кашель и продукция мокроты.

Стадия II. Среднетяжелое течение ХОБЛ

Эта стадия, при которой пациенты обращаются за медицинской помощью в связи с одышкой и обострением заболевания.

Характеризуется увеличением обструктивных нарушений ($50\% \leq ОФВ_1 < 80%$ от должных величин, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$). Отмечается усиление симптомов с одышкой, появляющейся при физической нагрузке.

Наличие повторных обострений влияет на качество жизни пациентов и требует соответствующей тактики лечения.

Стадия III. Тяжелое течение ХОБЛ

Характеризуется дальнейшим увеличением ограничения воздушного потока ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $30\% \leq ОФВ_1 < 50%$ от должных величин), нарастанием одышки, частоты обострений заболевания, что влияет на качество жизни пациентов.

Стадия IV. Крайне тяжелое течение ХОБЛ

На этой стадии качество жизни заметно страдает, а обострения могут быть угрожающими для жизни. Болезнь приобретает инвалидизирующее течение.

Характеризуется крайне тяжелой бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $ОФВ_1 \leq 30%$ от должной или $ОФВ_1 < 50%$ от должной при наличии дыхательной недостаточности).

Дыхательная недостаточность: парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (P_{aO_2}) менее 8,0 кПа (60 мм рт. ст.) в сочетании (или без) P_{aCO_2} более 6,0 кПа (45 мм рт. ст.) (на уровне моря). На этой стадии возможно развитие легочного сердца.

Все значения $ОФВ_1$ в классификации ХОБЛ относятся к постбронходилатационным.

Стадию «0» следует рассматривать в качестве предболезни, далеко не всегда реализующуюся в ХОБЛ. Поэтому в классификации по степени тяжести целесообразно выделять 4 стадии ХОБЛ (табл. 1).

Для внедрения классификации, предложенной в программе GOLD, в практическое здравоохранение необходимо иметь возможность повторного проведения функциональных тестов не только при

Таблица 1. Классификация ХОБЛ по степени тяжести

Стадия	Характеристика
I. Легкая	* $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ * $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должных величин * Хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда
II. Среднетяжелая	* $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ * $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должных величин * Хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда
III. Тяжелая	* $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ * $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ от должных величин * Хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда
IV. Крайне тяжелая	* $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ * $ОФВ_1 < 30\%$ от должных величин или * $ОФВ_1 < 50\%$ от должных величин в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью или правожелудочковой недостаточностью

Примечание. Нулевая стадия ХОБЛ, которая указана в классификации GOLD, рассматривается как группа повышенного риска.

обострении заболевания (именно в этот период пациент на ранних стадиях развития заболевания и обращается к врачу), но и в период стабильного течения, что не всегда бывает возможно.

В случае недоступности динамического контроля за состоянием ФВД стадия заболевания может определяться на основании анализа клинических симптомов.

Помимо этого необходимо классифицировать ХОБЛ по степени тяжести обострения, основываясь на изменении клинических проявлений болезни:

- усиливающуюся одышку, нередко сопровождающуюся тяжестью в грудной клетке; крайней степенью ее выраженности является удушье;
- возрастающую интенсивность кашля и увеличение продукции мокроты, изменение ее цвета и вязкости (увеличение продукции и появление гнойной мокроты указывают на бактериальную природу обострения);
- повышение температуры тела.

Могут появляться неспецифические симптомы: недомогание, нарушение сна, усталость, слабость, депрессия.

Чем более выражена тяжесть ХОБЛ, тем более тяжело протекает обострение.

При крайне тяжелом обострении ХОБЛ учитываются клинические признаки дыхательной недостаточности: участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, парадоксальные движения грудной клетки, появление или усугубление центрального цианоза, периферических отеков, тахикардия.

ДИАГНОСТИКА ХОБЛ

Диагноз ХОБЛ должен предполагаться у каждого человека, у которого имеются кашель, избыточная продукция мокроты и/или одышка. Необходимо учитывать у каждого больного факторы риска развития заболевания. При наличии любого из указанных симптомов необходимо провести исследование функции внешнего дыхания. Приведенные признаки не являются диагностически значимыми в отдельности, но наличие нескольких из них повышает вероятность заболевания. Хронический кашель и избыточная продукция мокроты часто задолго предшествуют вентиляционным расстройствам, приводящим к развитию одышки.

Ключевые симптомы для постановки диагноза ХОБЛ

Хронический кашель: беспокоит больного постоянно или же периодически; чаще наблюдается в течение дня, реже ночью. Кашель – один из ведущих симптомов болезни, его исчезновение при ХОБЛ может свидетельствовать о снижении кашлевого рефлекса, что следует рассматривать как неблагоприятный признак.

Хроническая продукция мокроты: в начале заболевания количество мокроты небольшое. Мокрота имеет слизистый характер и выделяется преимущественно в утренние часы. Однако, при обострении заболевания ее количество может возрасти, она становится более вязкой, меняется цвет мокроты.

Одышка: прогрессирующая (усиливается со временем), персистирующая (ежедневная). Усиливается при нагрузке и во время респираторных инфекционных заболеваний.

Действие факторов риска в анамнезе:

- курение и табачный дым;
- промышленная пыль и химикаты;
- дым домашних отопительных приборов и гарь от приготовления пищи.

При клиническом обследовании определяются удлиненная фаза выдоха в дыхательном цикле, над легкими – при перкуссии легочный звук с коробочным оттенком, при аускультации легких – ослабленное везикулярное дыхание, рассеянные сухие хрипы.

Диагноз подтверждают исследованием функции внешнего дыхания.

Определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и подсчета индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Рентгенография органов грудной клетки.

Исключение заболеваний, проявляющихся аналогичными клиническими симптомами.

Оценка симптомов

Скорость прогрессирования и выраженность симптомов ХОБЛ зависит от интенсивности воздействия этиологических факторов и их совокупного действия. В типичных случаях болезнь дает о себе знать в возрасте старше 40 лет.

Кашель является наиболее ранним симптомом, появляющимся к 40–50 годам жизни. К этому же времени в холодные сезоны начинают возникать эпизоды респираторной инфекции, не связываемые в начале в одно заболевание. Впоследствии кашель принимает каждодневный характер, редко усиливаясь ночью. Кашель, как правило, малопродуктивный; может носить приступообразный характер и провоцироваться вдыханием табачного дыма, переменной погоды, вдыханием сухого холодного воздуха и рядом других факторов окружающей среды.

Мокрота выделяется в небольшом количестве, как правило, утром и имеет слизистый характер. Обострения инфекционной природы проявляются усугублением всех признаков заболевания, появлением гнойной мокроты и увеличением ее количества, а иногда задержкой ее выделения. Мокрота имеет вязкую консистенцию, нередко в ней обнаруживаются «комочки» секрета. При обострении заболевания мокрота становится зеленоватого цвета, может появляться неприятный запах.

Бронхолегочная инфекция – хотя и частая, но не единственная причина обострения. Наряду с этим возможно развитие обострения заболевания в связи с повышенным действием экзогенных повреждающих факторов или с неадекватной физической нагрузкой. В этих случаях признаки поражения респираторной системы бывают менее выраженными. По мере прогрессирования заболевания промежутки между обострениями становятся короче.

Одышка по мере прогрессирования заболевания может варьировать от ощущения нехватки воздуха при привычных физических нагрузках до выраженных проявлений в покое.

Одышка, ощущаемая при физической нагрузке, возникает в среднем на 10 лет позже появления кашля. Одышка является поводом для обращения к врачу большей части пациентов и основной причиной нетрудоспособности и тревоги, связанной с заболеванием. По мере снижения легочной функции одышка становится все более выраженной. При эмфиземе дебют заболевания возможен с одышки. Это происходит в тех ситуациях, когда человек контактирует на производстве с мелкодисперсными (менее 5 мкм) поллютантами, а также при наследственном дефиците α_1 -антитрипсина, приводящем к раннему развитию панлобулярной эмфиземы.

Для количественной оценки степени тяжести одышки используется шкала одышки Medical Research Council Dyspnea Scale (MRC) (см. приложение).

Больные ХОБЛ обращаются к врачам, как правило, с жалобами на кашель, отделение мокроты и нарастающую по своей интенсивности одышку.

Анамнез

Особенность развития ХОБЛ состоит в том, что длительность развития заболевания может насчитывать несколько десятилетий. Коварство этого заболевания состоит в том, что оно долго не дает клинических проявлений и протекает бессимптомно.

При изучении анамнеза желательно установить частоту, продолжительность и характеристику основных симптомов обострений и оценить эффективность проводимых ранее лечебных мероприятий. ХОБЛ является первично хроническим заболеванием.

Так, развернутая клиническая картина болезни при табакокурении наступает через 20–40 лет от того времени, когда человек стал регулярно курить. В стандартах Американского Торакального Общества подчеркивается, что появлению первых клинических симптомов у больных ХОБЛ обычно предшествует курение по крайней мере 20 сигарет в день на протяжении 20 и более лет. В связи с этим при беседе с больным необходимо указать стаж курения, количество сигарет, которые пациент выкуривает в день (интенсивность курения).

Если больной курит или курил, то необходимо также изучить анамнез курения и рассчитать индекс курящего человека (ИК) «пачка/лет» по формуле:

$$\text{ИК (пачек/лет)} = \frac{\text{количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения (годы)}}{20}$$

ИК > 10 пачек/лет является достоверным фактором риска развития ХОБЛ.

Существует и другая расчетная формула индекса курящего человека. Количество сигарет, выкуриваемых в течение дня, умножается на число месяцев в году, в течение которого человек курит. Если результат превысит 120, то необходимо рассматривать пациента как злостного курильщика. При наличии кашля и мокроты эти симптомы должны оцениваться как проявления бронхита курящего человека («курильщика»).

ХОБЛ длительное время протекает без ярких клинических признаков, по крайней мере больные люди активных жалоб на кашель и выделение мокроты не предъявляют. В этих ситуациях врач при беседе с такими пациентами должен использовать специальные опросники, ответы на предлагаемые вопросы которых помогают пациенту более четко охарактеризовать состояние своего здоровья, а врачу получить более четкую информацию.

При сборе анамнеза рекомендуется тщательно проанализировать эпизоды кашля, его продолжительность, характер, время возникновения и обратить внимание на повышенную продукцию мокроты. Особого внимания заслуживает появление крови в мокроте, что дает основание заподо-

зреть иную причину кашля: рак легких, туберкулез и бронхоэктазы.

При расспросе больного необходимо обратить внимание и оценить следующие параметры:

1) индивидуальные факторы риска у каждого конкретного больного; болезнь может значительно нарастать в своих проявлениях, когда у одного и того же человека соединены несколько факторов риска: табакокурение, контакт с промышленными поллютантами, инфекционные заболевания дыхательных путей, другие негативные факторы внешней среды, генетическая предрасположенность;

2) динамику развития симптомов;

3) частоту обострений и госпитализаций по поводу ХОБЛ;

4) принимаемые лекарственные препараты, регулярность их приема;

5) наличие сопутствующих заболеваний: болезней сердца (ИБС, АГ), патологии желудочно-кишечного тракта и др.

Оценка объективного статуса

Результаты объективного обследования пациентов ХОБЛ зависят от степени выраженности бронхиальной обструкции и эмфиземы, наличия таких осложнений, как дыхательная недостаточность и хроническое легочное сердце. Однако результаты обследования не всегда отражают тяжесть заболевания. Даже такие признаки, как дискоординация дыхательных движений и центральный цианоз, не всегда характеризуют степень обструкции дыхательных путей, а отсутствие клинических симптомов не исключает наличие ХОБЛ у пациентов.

Осмотр больного должен проводиться тщательно, следует уделять внимание внешнему виду больного человека, его поведению, реакции дыхательной системы на разговор, движению по кабинету.

Приступая к исследованию органов грудной клетки необходимо обратить внимание на число дыхательных движений за одну минуту и сопоставить этот показатель с одышкой. Тахипноэ и одышка могут не коррелировать в своих проявлениях.

При осмотре грудной клетки следует обращать внимание на ее форму и участие в акте дыхания. Грудная клетка приобретает бочкообразный характер (особенно при эмфизематозном типе ХОБЛ), происходит ограничение экскурсии нижнего края легких. Западение межреберных промежутков – один из диагностических признаков повышенной работы дыхания.

При перкуссии грудной клетки отмечается коробочный перкуторный звук; нижние границы легких опущены в среднем на одно ребро, что связано с развитием эмфиземы.

Аускультативная картина легких может характеризоваться преобладанием эмфиземы или бронхиальной обструкции. Так, у больных с эмфиземой легких дыхание ослабленное везикулярное. Напротив, у больных с выраженной бронхиальной обструкцией главным аускультативным симптомом являются сухие, преимущественно свистящие хрипы, усиливающиеся при форсированном выдохе, имитации кашля, в положении лежа на спине.

При необратимой бронхиальной обструкции преобладают стойкие признаки дыхательной недостаточности, нарастает легочная гипертензия, формируется хроническое легочное сердце. Выявить признаки компенсированного легочного сердца при физикальном обследовании затруднительно. Тоны сердца прослушиваются с трудом. По мере прогрессирования заболевания у таких больных определяется диффузный цианоз, усугубляется одышка. Наблюдается сначала транзиторная, а затем и постоянная гипоксия и гиперкапния, нередко повышается вязкость крови, что обусловлено вторичной полицитемией. Формируется декомпенсированное легочное сердце, увеличивается в размерах печень, появляются периферические отеки.

Таблица 2. Основная клиническая характеристика ХОБЛ при тяжелом течении

Симптомы заболевания	Бронхитический («синие отеčníки»)	Эмфизематозный («розовые пыхтельщики»)
Соотношение основных симптомов	Кашель > одышки	Одышка > кашля
Обструкция бронхов	Выражена	Выражена
Гиперинфляция легких	Слабо выражена	Сильно выражена
Цвет кожных покровов	Диффузный цианоз	Розово-серый
Кашель	С гиперсекрецией мокроты	Малопродуктивный
Изменения на рентгенограмме органов дыхания	Диффузный пневмосклероз	Эмфизема легких
Легочное сердце	В среднем и пожилом возрасте, более ранняя декомпенсация	В пожилом возрасте, более поздняя декомпенсация
Полицитемия, эритроцитоз	Часто выражена, вязкость крови повышена	Не характерна
Кахексия	Не характерна	Часто имеется
Функциональные нарушения	Признаки прогрессирующей ДН и ЗСН	Уменьшение DLCO Преобладание ДН
Нарушения газообмена	$PaO_2 < 60$ мм рт ст, $PaCO_2 > 45$ мм рт ст	$PaO_2 < 60$ мм рт ст, $PaCO_2 < 45$ мм рт ст

При тяжелом течении и необратимой бронхиальной обструкции выделяют две клинические формы заболевания: эмфизематозную и бронхитическую, основные различия которых приведены в табл. 2.

Выделение двух форм ХОБЛ имеет прогностическое значение. Так, при эмфизематозной форме развитие легочного сердца происходит в более поздних стадиях по сравнению с бронхитической формой. На практике чаще встречаются больные со смешанной формой заболевания.

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что данные физикального обследования недостаточны для установления диагноза ХОБЛ. Они дают ориентиры для дальнейшего направления диагностического исследования с применением инструментальных и лабораторных методов.

Исследование функции внешнего дыхания

Исследование ФВД является важнейшим этапом в диагностике ХОБЛ. Это исследование необходимо для постановки диагноза, определения степени тяжести заболевания, подбора индивидуальной терапии, оценки эффективности ее проведения, уточнения прогноза течения заболевания и проведения экспертизы трудоспособности.

Для выявления пациентов на ранних этапах развития ХОБЛ всем пациентам с хроническим кашлем и продукцией мокроты, наличием в анамнезе факторов риска, даже при отсутствии одышки должна выполняться спирометрия.

У больных с обструктивными заболеваниями органов дыхания при постановке функционального диагноза необходимо измерить форсированную жизненную емкость легких – ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за первую секунду – ОФВ₁, определить соотношение этих параметров (ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Наиболее чувствительным параметром в диагностике ограничения воздушного потока является отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Этот параметр является определяющим на всех стадиях ХОБЛ и при всех степенях тяжести заболевания. Снижение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 70% в период ремиссии болезни свидетельствует об обструктивных нарушениях, независимо от степени тяжести ХОБЛ.

Определение процентного соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ является наиболее удобным в клинической практике, поскольку универсально применимых абсолютных значений $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ нет. Снижение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 70% является ранним признаком ограничения скорости воздушного потока даже при сохранении $ОФВ_1 > 80%$ от должной величины. Обструкция считается хронической, если она регистрируется как минимум 3 раза в течение одного года, несмотря на проводимую терапию.

Величина $ОФВ_1$ в постбронходилатационной пробе отражает стадию и степень тяжести заболевания.

Определение объема пиковой скорости выдоха (ПСВ) – самый простой и быстро выполнимый метод оценки состояния бронхиальной проходимости, но имеющий низкую чувствительность. Значения ПСВ могут долго оставаться в пределах нормы у больных ХОБЛ. Данный метод характеризуется и низкой специфичностью при ХОБЛ, так как снижение значений ПСВ может быть и при других заболеваниях органов дыхания.

Вместе с тем пикфлоуметрия может быть использована как скрининговый метод для выявления группы риска развития ХОБЛ и установления негативного влияния различных поллютантов. При ХОБЛ определение ПСВ является необходимым методом контроля в период обострения заболевания и особенно на этапе реабилитации пациентов.

Бронходилатационный тест

Тест проводится при первичном обследовании вне обострения заболевания. При проведении бронходилатационного теста оценивается изменение величины $ОФВ_1$:

- для определения максимально достигаемых показателей $ОФВ_1$ и установления стадии и степени тяжести ХОБЛ;
- для исключения БА (положительный тест);
- для оценки эффективности терапии, принятия решения о тактике лечения и объеме терапии;
- для определения прогноза течения заболевания.

Выбор назначаемого препарата и дозы.

В качестве бронходилатационных агентов в форме дозируемых ингаляторов при проведении тестов у взрослых рекомендуется назначать с учетом тяжести течения ХОБЛ [16, 17]:

- β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол 2 – 4 дозы = 200–400 мкг) с измерением бронходилатационного ответа через 15–30 мин;
- антихолинергические препараты – ипратропия бромид (4 дозы = 80 мкг) с измерением бронходилатационного ответа через 30–45 мин.

Для ингаляции вышеупомянутых препаратов с помощью небулайзера рекомендуются следующие дозировки:

- ингаляция раствора сальбутамола в дозе 2,5–5 мг через небулайзер с последующим исследованием (через 15–30 мин) бронходилатационного ответа;
- ингаляция раствора ИБ в дозе 500 мкг через небулайзер с последующим исследованием (через 30–45 мин) бронходилатационного ответа;
- ингаляция раствора беродуала в дозе 2 мл (1 мг фенотерола и 500 мкг ипратропия бромида) через небулайзер с последующим исследованием (через 30–45 мин) бронходилатационного ответа.

Во избежание искажения результатов и для правильного выполнения бронходилатационного теста необходимо отменить проводимую терапию в соответствии с фармакокинетическими свойствами принимаемого препарата (β_2 -агонисты короткого действия – за 6 часов до начала теста, длительно действующие β_2 -агонисты – за 12 часов, пролонгированные теофиллины – за 24 часа) [18].

Способ расчета бронходилатационного ответа

Обратимость обструкции – величина переменная и у одного и того же больного может быть разной в периоды обострения и ремиссии заболевания.

Выбор используемого индекса обратимости зависит от клинической ситуации и конкретной причины, в связи с которой исследуется обратимость. Использование показателя обратимости, в меньшей степени зависящего от исходных параметров, позволяет осуществлять более корректный сравнительный анализ данных разных исследователей [19, 20].

Наиболее простым способом является измерение бронходилатационного ответа по абсолютному приросту ОФВ₁ в мл [ОФВ₁ абс. (мл) = ОФВ₁ дилат. (мл) – ОФВ₁ исх. (мл)]. Очень распространен метод измерения обратимости отношением абсолютного прироста показателя ОФВ₁, выраженного в процентах, к исходному [Δ ОФВ₁ % исх.]:

$$\Delta\text{ОФВ}_1 \text{ исх.}(\%) = \frac{[\text{ОФВ}_1 \text{ дилат. (мл)} - \text{ОФВ}_1 \text{ исх. (мл)}]}{\text{ОФВ}_1 \text{ исх. (мл)}} \times 100\%$$

Достоверный бронходилатационный ответ по своему значению должен превышать спонтанную вариабельность, а также реакцию на бронхолитики у здоровых лиц. Поэтому, *величина прироста ОФВ₁ $\geq 15\%$ от должного и \geq на 200 мл признана в качестве маркера положительного бронходилатационного ответа; при получении такого прироста бронхиальная обструкция считается обратимой* [17, 21].

При оценке бронходилатационного теста важно учитывать нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардию, аритмию, повышение АД, а также появлению таких симптомов, как возбуждение или тремор.

Мониторирование ОФВ₁

Важным методом, позволяющим подтвердить диагноз ХОБЛ, является мониторинг ОФВ₁ – ежегодное спирометрическое определение этого показателя. В зрелом возрасте в норме отмечается ежегодное падение ОФВ₁ в пределах 30 мл в год. Проведенные в разных странах крупные эпидемиологические исследования позволили установить, что для больных ХОБЛ характерно падение показателя ОФВ₁ более 50 мл в год [21].

Лабораторно–инструментальная диагностика

Анализ мокроты

Исследование мокроты является обязательной диагностической процедурой. Цитологическое исследование мокроты дает информацию о характере воспалительного процесса и его выраженности, а также позволяет выявить атипичные клетки. Учитывая пожилой возраст большинства больных ХОБЛ, всегда должна существовать онкологическая настороженность. Если врач сомневается в диагнозе, то рекомендуется провести несколько (3–5) цитологических исследований подряд. Также применяется метод изучения индуцированной мокроты, т.е. собранной после ингаляции гипертонического раствора хлористого натрия. Этот способ получения мокроты и ее последующего исследования более информативен для выявления атипичных клеток.

У больных ХОБЛ мокрота носит, как правило, слизистый характер, главными ее клеточными элементами являются макрофаги. При обострении заболевания мокрота приобретает гнойный характер, возрастает ее вязкость. Увеличение количества мокроты, ее высокая вязкость и желтый или зеленый цвет – это признаки обострения инфекционного воспалительного процесса.

Для ориентировочного выявления групповой принадлежности возбудителя используют оценку результатов при окраске мазков по Граму.

Культуральное микробиологическое исследование мокроты следует проводить при неконтролируемом прогрессировании инфекционного процесса для подбора рациональной антибиотикотерапии.

Анализ крови

Клинический анализ крови относится к обязательным методам обследования больного. При обострении заболевания, как правило, наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и увеличение СОЭ. При стабильном течении ХОБЛ существенных изменений содержания лейкоцитов периферической крови не отмечается. С развитием гипоксемии у больных ХОБЛ формируется полицитемический синдром, который характеризуется повышением числа эритроцитов, высоким уровнем гемоглобина, низкой СОЭ, повышением гематокрита (у женщин > 47%, у мужчин > 52%) и повышенной вязкостью крови. Данные изменения в анализе крови характерны для больных с тяжелым течением ХОБЛ бронхитического типа.

Рентгенологические методы

Рентгенография органов грудной клетки является обязательным исследованием при постановке диагноза ХОБЛ. При первичном рентгенологическом обследовании проводится исключение других заболеваний, сопровождающихся аналогичными с ХОБЛ клиническими симптомами, в частности, рака легких и туберкулеза. Рентгенография органов грудной клетки проводится в задне-передней и боковых проекциях. При установленном диагнозе ХОБЛ в период обострения заболевания рентгенологическое обследование позволяет исключить пневмонию, спонтанный пневмоторакс в результате разрыва булл и другие осложнения, в том числе плевральный выпот.

При легкой степени ХОБЛ существенные рентгенологические изменения, как правило, не обнаруживаются.

При бронхитическом варианте ХОБЛ данные рентгенологического исследования позволяют получить важную диагностическую информацию о состоянии бронхиального дерева: повышенная плотность стенок бронхов, деформация бронхов.

Особенно информативна рентгенологическая диагностика для выявления и оценки эмфиземы легких. В задне-передней проекции регистрируется уплощение и низкое расположение диафрагмы, а в боковой проекции – значительное увеличение ретростерального пространства (признак Соколова). Угол, образуемый линиями диафрагмы и передней грудной клетки при эмфиземе легких, составляет 90° и больше (в норме он острый). Для эмфизематозного варианта ХОБЛ характерно обеднение сосудистого рисунка легких.

Развитие легочного сердца, как правило, проявляется гипертрофией правого желудочка, а увеличенная тень сердца распространяется преимущественно в переднем направлении, что определяется в ретростеральном пространстве; заметно подчеркнуты сосуды корней легких. Установлена корреляционная связь между давлением в легочной артерии и диаметром ее нисходящей части (рентгенологические методы не являются определяющими в диагностике легочного сердца).

Компьютерная томография

Более углубленный метод рентгенологической диагностики — компьютерная томография. Этот метод не является обязательным; к нему прибегают, когда необходимо уточнить природу эмфиземы и определить тактику лечения. Компьютерная томография, особенно высоких разрешений, позволяет существенно повысить уровень диагностики различных форм эмфиземы. Центриацинарная эмфизема чаще локализуется в апикальных отделах легких, а дистальная ацинарная эмфизема определяется чаще всего субплеврально и субсептально. Панацинарная эмфизема обнаруживается преимущественно в задне-базальных отделах легких (причину ее возникновения связывают с профессиональными вредностями); эта форма эмфиземы имеет неблагоприятный прогноз.

При бронхитическом варианте ХОБЛ компьютерная томография позволяет исследовать анатомические характеристики поражения бронхов, установить протяженность этих поражений в проксимальной или дистальной части бронха. С помощью компьютерной томографии лучше диагностируются бронхоэктазы, четко устанавливается их локализация.

Электрокардиография

Данные ЭКГ в большинстве случаев позволяют исключить кардиальный генез респираторной симптоматики. ЭКГ позволяет также у ряда больных выявить признаки перегрузки и/или гипертрофии правых отделов сердца при развитии такого осложнения, как легочное сердце; кроме того, возможна регистрация нарушений ритма сердца.

Исследование газов крови

Измерение газов крови проводят пациентам при нарастании ощущения одышки, снижении значения $ОФВ_1 < 50\%$ от должного или с клиническими признаками дыхательной недостаточности или недостаточности правых отделов сердца.

Дыхательная недостаточность определяется при $PaO_2 < 8.0$ кПа (< 60 мм рт. ст.) вне зависимости от повышения $PaCO_2$ на уровне моря при дыхании воздухом. Взятие проб для анализа предпочтительнее проводить методом пункции артерии. Пальцевая и ушная оксиметрия достоверна для определения сатурации крови SaO_2 и может являться средством выбора для обследования больных врачами поликлиник. Исследование проводится с помощью пульсоксиметра, который дает возможность определить показатель насыщения крови кислородом и выявить больных с гипоксемией.

Цитологическое исследование мокроты, клинический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки, анализ вентиляционной и газообменной функции легких, ЭКГ относятся к необходимой диагностической программе обследования больных ХОБЛ со среднетяжелым и тяжелым течением.

Дополнительные методы исследования

Исследование с физической нагрузкой (шаговая проба)

В начальных стадиях заболевания нарушения диффузионной способности и газового состава крови в покое могут отсутствовать и проявляться только при физической нагрузке (шаговая проба, см. приложение). Для объективизации и документирования степени снижения толерантности к нагрузке рекомендуется проведение пробы с физической нагрузкой. Проба с физической нагрузкой используется, когда выраженность одышки не соответствует снижению $ОФВ_1$. Она также применяется для отбора больных на реабилитационные программы.

При проведении шаговой пробы перед больным ставится задача пройти как можно большую дистанцию за 6 мин, после чего регистрируется пройденное расстояние. Во время исследования рекомендуется мониторировать SaO_2 . Больной со снижением $ОФВ_1$ до 1,0 л ($\approx 40\%$ от должных значений этого параметра) обычно проходит за это время около 400 м.

Эхокардиография

Позволяет выявить и оценить признаки легочной гипертензии, дисфункции правых и левых отделов сердца, определить степень выраженности легочной гипертензии.

Бронхологическое исследование

Выполняется при проведении дифференциального диагноза ХОБЛ с другими заболеваниями (в том числе рак, туберкулез), проявляющимися аналогичной респираторной симптоматикой, а также для оценки состояния слизистой бронхов.

Исследование включает:

- осмотр слизистой бронхов;
- взятие бронхиального содержимого для последующих исследований.

Возможно включение также следующих методов:

- бронхоальвеолярного лаважа с определением клеточного состава с целью уточнения характера воспаления;
- биопсии слизистой оболочки бронхов.

Качество жизни

Качество жизни – интегральный показатель, определяющий адаптацию больного к наличию болезни и возможность выполнения привычных для больного функций, связанных с его социально-экономическим положением на работе и в быту. Для определения качества жизни применяются специальные опросники. Наиболее известным является опросник Госпиталя Святого Георгия [22].

При формулировке диагноза ХОБЛ указывается тяжесть течения заболевания: легкое течение (I стадия), среднетяжелое течение (II стадия), тяжелое течение (III стадия) и крайне тяжелое течение (IV стадия), обострение или ремиссия заболевания, обострение гнойного бронхита (если имеется); наличие осложнений (легочное сердце, дыхательная недостаточность, недостаточность кровообращения), указать факторы риска, индекс курящего человека. Рекомендуется указывать клиническую форму ХОБЛ (эмфизематозная, бронхитическая) при тяжелом течении заболевания.

Номенклатура ХОБЛ в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (1992 г.) представлена в приложении.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальный диагноз ХОБЛ и БА

В практической работе важно различать ХОБЛ и БА, так как существуют принципиально разные подходы к их лечению. Клинические особенности этих заболеваний во многом определяются морфологией воспаления дыхательных путей (табл. 3).

Приведенные данные свидетельствуют о существенных различиях воспаления при БА и ХОБЛ. Одним из последствий этого является разная эффективность ГКС. Установлено, что последние не оказывают существенного влияния на темп снижения бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ. Вероятно, это объясняется тем, что нейтрофилы, как основные участники воспаления дыхательных путей при этом заболевании устойчивы к действию ГКС. Известно, что ГКС

увеличивают продолжительность жизни этих клеток путем торможения их апоптоза. Чувствительностью эозинофилов к ГКС объясняют их высокую эффективность у больных БА.

Основные дифференциально-диагностические критерии ХОБЛ и БА приведены в табл. 4.

Дифференциальный диагноз ХОБЛ с другими заболеваниями

<u>Диагноз</u>	<u>Основные критерии*</u>
ХОБЛ	Начало в зрелом возрасте. Симптомы медленно прогрессируют. Длительный анамнез курильщика. Одышка при нагрузке. В основном частично обратимое ограничение воздушного потока.
Сердечная недостаточность	Хрипы в нижних отделах легких при аускультации. Значительное снижение фракции выброса левого желудочка. Дилатация отделов сердца. На рентгенограмме расширение контуров сердца, застойные явления вплоть до отека легких. При исследовании функции легких определяются нарушения преимущественно по рестриктивному типу, без ограничения воздушного потока.
Бронхоэктазы	Большие объемы гнойной мокроты. Частая связь с бактериальной инфекцией. Грубые влажные разнокалиберные хрипы при аускультации. «Барабанные палочки». На рентгенограмме или КТ расширение бронхов, утолщение их стенок.
Туберкулез	Начинается в любом возрасте. Рентгенография демонстрирует инфильтрат в легких или очаговые поражения. Микробиологическое подтверждение. Высокая заболеваемость в данном регионе. При подозрении на туберкулез легких необходимы исследования: томография и/или КТ легких, исследования мокроты на МБТ, в том числе методом флотации, посев мокроты на МБТ, исследования плеврального экссудата, диагностическая бронхоскопия с биопсией при подозрении на туберкулез бронха, реакция Манту.
Облитерирующий бронхиолит	Развитие в молодом возрасте. Связи с курением не установлено. Контакт с парами, дымом. На КТ определяются очаги пониженной плотности при выдохе.

* Приведенные критерии характерны, но встречаются не во всех клинических случаях. Например, ХОБЛ может развиваться у некурящего человека (при наличии других факторов риска).

Таблица 3. Характеристика воспаления при ХОБЛ и БА (по Р.Ж. Barnes, 2000)

Признаки	ХОБЛ	БА
Клетки воспаления	Нейтрофилы Увеличение макрофагов (++) Увеличение CD8 ⁺ T-лимфоцитов	Эозинофилы Увеличение макрофагов (+) Увеличение CD4 ⁺ Th2-лимфоцитов Активация тучных клеток
Медиаторы	ЛТ В ₄ ИЛ 8 ФНО α	ЛТD ₄ ИЛ 4, 5, 13
Морфология	Метаплазия эпителия Деструкция паренхимы Паренхима поражена Фиброз (++)	Слушивание эпителия Утолщение базальной мембраны Паренхима интактна Фиброз (+)
Особенности воспаления	Гиперреактивность бронхов (\pm) Бронхиальная секреция (+++)	Гиперреактивность бронхов (+++) Бронхиальная секреция (+)
Ответ на лечение	Глюкокортикостероиды (\pm)	Глюкокортикостероиды (+++)

Примечание. ЛТ – лейкотриен, ИЛ – интерлейкин(ы), ФНО α – фактор некроза опухоли α .

Таблица 4. Основные критерии дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА

Признаки	ХОБЛ	БА
Возраст начала болезни	Как правило, старше 40 лет	Чаще детский и молодой*
Курение в анамнезе	Характерно	Не характерно
Внелегочные проявления аллергии**	Не характерны	Характерны
Симптомы (кашель и одышка)	Постоянны, прогрессируют медленно	Клиническая изменчивость появляется приступообразно: в течение дня, день ото дня, сезонная
Отягощенная наследственность по астме	Не характерна	Характерна
Бронхиальная обструкция	Малообратима или необратима	Обратима
Суточная вариабельность ПСВ выд	< 10%	> 20%
Наличие легочного сердца	Характерно при тяжелом течении	Не характерно
Тип воспаления ***	Преобладают нейтрофилы	Преобладают эозинофилы
Эффективность глюкокортикоидной терапии	Низкая	Высокая

Примечания:

* – бронхиальная астма может начинаться в среднем и пожилом возрасте.

** – аллергический ринит, конъюнктивит, атопический дерматит, крапивница.

*** – тип воспаления дыхательных путей наиболее часто определяется путем цитологического исследования мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХОБЛ

Основные направления лечения:

- I. Снижение влияния факторов риска.
- II. Образовательные программы.
- III. Лечение ХОБЛ при стабильном состоянии.
- IV. Лечение обострения заболевания.

Основные цели лечения ХОБЛ [15]:

- предупреждение прогрессирования болезни;
- уменьшение симптоматики;
- повышение толерантности к физической нагрузке;
- улучшение качества жизни;
- профилактика и лечение осложнений;
- профилактика и лечение обострений;
- снижение смертности.

I. Снижение влияния факторов риска

Курение. Прекращение и профилактика

Прекращение курения – первый обязательный шаг в программе лечения ХОБЛ.

Больной должен четко осознавать вредное влияние табачного дыма на дыхательную систему. Прекращение курения является единственным наиболее эффективным и экономически обоснованным способом, позволяющим сократить риск развития ХОБЛ и предотвратить прогрессирование заболевания (*уровень доказательности А*).

Значимой эффективностью воздействия обладают только два метода – никотинзаместительная терапия и беседы врачей и медперсонала. В Руководстве по лечению табачной зависимости содержится три программы [23]:

- длительная лечебная программа с целью полного отказа от курения;
- короткая лечебная программа с целью снижения курения и усиления мотивации к отказу от курения;
- программа снижения интенсивности курения.

Длительная лечебная программа предназначена для пациентов с твердым желанием бросить курить. Программа длится от 6 месяцев до 1 года и состоит из периодических бесед врача с пациентом, более частых в первые 2 месяца отказа от курения, и приема пациентом никотинсодержащих препаратов (НСП). Длительность приема препаратов является индивидуальной и зависит от степени никотиновой зависимости пациента.

Короткая лечебная программа предназначена для пациентов, не желающих бросить курить, но не отвергающих эту возможность в будущем. Кроме того, эту программу можно предложить пациентам, желающим снизить интенсивность курения. Длительность короткой программы – от 1 до 3 месяцев. Лечение в течение 1 месяца позволяет снизить интенсивность курения в среднем в 1,5 раза, в течение 3 месяцев – в 2–3 раза. Короткая лечебная программа строится по тем же принципам, что и длительная: беседы врача, стратегия поведения пациента, никотинзаместительная терапия, выявление и лечение хронического бронхита и профилактика его обострения в результате отказа от курения. Отличие заключается в том, что полного отказа от курения не достигается.

Короткие курсы лечения табачной зависимости являются эффективными (*уровень доказательности А*). Даже 3-минутная беседа с курильщиком может побудить его бросить курить, и этот минимум должен быть проработан с каждым курильщиком на каждом визите. Более интенсивные стратегии увеличивают вероятность отказа от курения.

Программа снижения интенсивности курения предназначена для пациентов, которые не желают бросить курить, но готовы снизить интенсивность курения. Суть программы заключается в том, что пациент продолжает получать никотин на привычном для него уровне, комбинируя курение сигарет с приемом НСП, но при этом снижает количество сигарет, выкуриваемых в день. В течение месяца интенсивность курения удается в среднем снизить в 1,5–2 раза, т.е. пациент сокращает прием вредных веществ, содержащихся в сигаретном дыму, что, несомненно, является положительным результатом лечения. В данной программе также используются беседы врача и стратегия поведения пациента.

Таким образом, общими принципами для всех трех программ являются беседы врача, стратегия поведения пациента, никотинзаместительная терапия, выявление и лечение ХОБЛ и профилактика ее обострения.

Фармакотерапия рекомендуется, когда одних бесед недостаточно, чтобы помочь пациенту бросить курить. Перед применением фармакотерапии нужно специальное решение в том случае, если человек выкуривает менее 10 сигарет в день, при лечении беременных, подростков и людей с противопоказаниями (нестабильная стенокардия, пептическая язва, недавний инфаркт миокарда, непереносимость НСП).

Производственные вредности. Атмосферные и домашние поллютанты

Необходимы первичные профилактические мероприятия, заключающиеся в элиминации или сокращении влияния различных патогенных субстанций на рабочем месте. Не менее важным является вторичная профилактика – эпидемиологический контроль и раннее выявление ХОБЛ в группах риска.

Необходимо контролировать и учитывать восприимчивость и характерные для каждого больного индивидуальные особенности, анамнез, влияние промышленных и домашних поллютантов [24]. Больные ХОБЛ и пациенты из группы высокого риска должны избегать интенсивных нагрузок во время эпизодов повышенного загрязнения воздуха. При использовании твердого топлива необходима адекватная вентиляция.

II. Образовательные программы

Для больных ХОБЛ обучение играет роль в улучшении навыков, способности справляться с болезнью. Обучение больных с целью побуждения к отказу от курения имеет наибольшее потенциальное влияние на течение ХОБЛ.

Обучение должно касаться всех аспектов лечения заболевания 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.

Для больных ХОБЛ необходимым является понимание природы заболевания, факторов риска, ведущих к прогрессированию болезни, понимание собственной роли и роли врача в достижении оптимального результата лечения.

Обучение должно быть адаптировано к нуждам и окружению конкретного больного, быть интерактивным, простым в осуществлении, практичным и соответствующим интеллектуальному и социальному уровню больного и тех, кто за ним ухаживает и направленным на улучшение качества жизни.

Рекомендовано включение следующих компонентов в программы обучения: отказ от курения; базовая информация о ХОБЛ; общие подходы к терапии, специфические вопросы лечения; навыки по самоведению и принятию решений во время обострения.

Существуют различные типы программ обучения – от простого распространения печатных материалов до образовательных занятий и семинаров, направленных на предоставление информации о заболевании и на обучение больных специальным навыкам.

Обучение наиболее эффективно, когда оно проводится в небольших группах.

Экономическая эффективность программ обучения больных ХОБЛ в большей степени зависит от местных факторов, которые обуславливают стоимость медицинской помощи.

III. Лечение ХОБЛ при стабильном состоянии

Основные принципы ведения больных при стабильном течении ХОБЛ [15, 64]

- Ступенчатое увеличение объема терапии в зависимости от тяжести течения.
- Обучение пациентов, исключение факторов риска (*уровень доказательности А*).
- Медикаментозная терапия используется для профилактики и контроля симптомов, сокращения частоты обострения и повышения толерантности к физической нагрузке.
- Ни одно из имеющихся ЛС для лечения ХОБЛ не влияет на долгосрочное снижение легочной функции, являющейся отличительным признаком этого заболевания (*уровень доказательности А*).
- Бронходилататоры занимают центральное место в симптоматической терапии ХОБЛ (*уровень доказательности А*).
- Все категории бронходилататоров повышают толерантность к физической нагрузке, даже при отсутствии изменений ОФВ₁.
- Ингаляционные ГКС показаны пациентам, имеющим клинические симптомы, с ОФВ₁ < 50% от должной и повторяющимися обострениями (*уровень доказательности А*).
- Длительное лечение системными ГКС не рекомендуется, в связи с неблагоприятным соотношением эффективность/риск нежелательных явлений (*уровень доказательности А*).
- Для пациентов с ХОБЛ на всех стадиях течения процесса высокой эффективностью обладают физические тренирующие программы, повышающие толерантность к физической нагрузке и уменьшающие одышку и усталость (*уровень доказательности А*).
- При тяжелой дыхательной недостаточности показана длительная кислородотерапия (более 15 часов в сутки) (*уровень доказательности А*).

Бронхолитические средства при стабильном течении ХОБЛ

Бронхолитические препараты занимают ведущее место в комплексной терапии ХОБЛ [15, 64]. Для уменьшения бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ применяются антихолинэргические препараты короткого и длительного действия, β_2 -агонисты короткого и длительного действия, метилксантины и их комбинации.

Принципы бронхолитической терапии:

- бронхолитики занимают центральное место в симптоматическом лечении ХОБЛ (*уровень доказательности А*);
- предпочтительной является ингаляционная терапия (*уровень доказательности А*);
- бронхолитики назначаются «по требованию» или на регулярной основе для профилактики или уменьшения выраженности симптомов ХОБЛ. Для предупреждения темпов прогресси-

рования бронхиальной обструкции приоритетным является длительное и регулярное лечение (*уровень доказательности А*);

- М-холинолитические препараты являются препаратами первого ряда в лечении ХОБЛ и их назначение обязательно при всех степенях тяжести заболевания (*уровень доказательности D*);
- комбинация бронхолитиков усиливает бронхолитический эффект и снижает риск побочных эффектов в сравнении с повышением дозы одного из препаратов (*уровень доказательности А*);
- регулярное лечение бронхолитиками длительного действия более эффективное и удобное, чем лечение бронхолитиками короткого действия, но более дорогостоящее (*уровень доказательности А*);
- регулярное лечение бронходилататорами длительного действия (тиотропия бромид, сальметерол, формотерол) рекомендовано при среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ (*уровень доказательности А*);
- Больным со среднетяжелой, тяжелой или крайне тяжелой ХОБЛ назначаются ингаляционные АХП, β_2 -агонисты длительного действия в качестве монотерапии или в сочетании с пролонгированными теофиллинами (*уровень доказательности А*);
- выбор препарата между антихолинэргическими средствами, β_2 -агонистами, теофиллином или комбинацией этих препаратов зависит от доступности и индивидуального ответа на лечение в виде купирования симптомов и отсутствия побочных эффектов (*уровень доказательности А*);
- ксантины эффективны при ХОБЛ, но с учетом их потенциальной токсичности являются препаратами «второй линии». Ксантины могут быть добавлены к регулярной ингаляционной бронхолитической терапии при более тяжелом течении болезни (*уровень доказательности В*).

Схема лечения бронходилататорами на различных стадиях ХОБЛ вне обострения

Стадия I (легкая)	Стадия II (среднетяжелая)	Стадия III (тяжелая)	Стадия IV (крайне тяжелая)
Ингаляционные бронходилататоры короткого действия по необходимости			
Не показано	1) регулярный прием М-холинолитиков короткого действия или 2) регулярный прием М-холинолитиков длительного действия или 3) регулярный прием β_2 -агонистов длительного действия или 4) регулярный прием М-холинолитиков короткого или длительного действия + ингаляционные β_2 -агонисты короткого или длительного действия или 5) регулярный прием М-холинолитиков длительного действия + теофиллины длительного действия или 6) ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия + теофиллины длительного действия или 7) регулярный прием М-холинолитиков короткого или длительного действия + ингаляционные β_2 -агонисты короткого или длительного действия + теофиллины длительного действия		

Бронходилататоры при разных стадиях стабильной ХОБЛ

Стадия I (легкое течение) – ингаляционные бронходилататоры короткого действия, «по требованию».

Стадия II (среднетяжелое течение) – постоянное применение одного или нескольких препаратов, или их комбинаций.

Стадия III (тяжелое течение) – постоянное применение одного или нескольких препаратов или их комбинаций с модификацией способов доставки.

Стадия IV (крайне тяжелое течение) – постоянное применение одного или нескольких препаратов или их комбинаций с модификацией способов доставки.

Характеристика основных ингаляционных бронхолитических препаратов, применяемых для лечения ХОБЛ, представлена в приложении (табл. 2, 4).

Бронхорасширяющие лекарственные средства.

1. Антихолинергические препараты.

Ингаляционное назначение антихолинергических препаратов (М-холинолитиков) целесообразно при всех степенях тяжести заболевания. Парасимпатический тонус является ведущим обратимым компонентом бронхиальной обструкции при ХОБЛ [25]. Поэтому АХП являются средствами первого выбора при лечении ХОБЛ.

Антихолинергические препараты короткого действия.

Наиболее известным из АХП короткого действия является **ипратропия бромид (ИБ)**, выпускаемый в форме дозированного аэрозольного ингалятора. ИБ угнетает рефлексы блуждающего нерва, являясь антагонистом ацетилхолина, медиатора парасимпатической нервной системы. Рекомендовано назначать ИБ по 40 мкг (2 дозы) четыре раза в день (*уровень доказательности В*).

Чувствительность М-холинорецепторов бронхов не ослабевает с возрастом. Это особенно важно, так как позволяет применять холинолитики у пожилых больных ХОБЛ. Благодаря низкой всасываемости через слизистую оболочку бронхов, ИБ практически не вызывают системных побочных эффектов, что позволяет широко применять его у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. АХП не оказывают отрицательного влияния на секрецию бронхиальной слизи и процессы мукоцилиарного транспорта.

М-холинолитики короткого действия обладают более продолжительным бронхолитическим эффектом по сравнению с β_2 -агонистами короткого действия (*уровень доказательности А*). Во многих исследованиях показано, что длительное применение ИБ более эффективно для лечения ХОБЛ, чем длительная монотерапия β_2 -агонистами короткого действия (*уровень доказательности А*). ИБ при длительном использовании улучшает качество сна у больных ХОБЛ. Эксперты Американского Торакального Общества предлагают применять ИБ «... так долго, как долго симптомы заболевания будут продолжать причинять неудобства пациенту» [29]. ИБ улучшает общее качество жизни больных ХОБЛ при применении 4 раза в день и уменьшает число обострений заболевания по сравнению с применением β_2 -агонистов короткого действия. Использование ингаляционного антихолинергического препарата ИБ 4 раза в день улучшает общее состояние (*уровень доказательности В*).

Применение ИБ в качестве монотерапии или в комбинации с β_2 -агонистами короткого действия уменьшают частоту обострений, тем самым снижая стоимость лечения.

Антихолинергические препараты длительного действия.

Представителем новой генерации АХП является **тиотропия бромид (ТБ)** в форме капсул с порошком для ингаляций со специальным дозированным порошковым ингалятором ХандиХалер.

Значительная продолжительность действия ТБ (*уровень доказательности А*), дающая возможность применять его 1 раз в сутки, обеспечивается за счет медленной диссоциации ТБ с М₃-холинорецепторами гладкомышечных клеток. Холиноблокирующее действие ТБ в дозе 18 мкг/сут почти в 10 раз превосходит таковое ИБ [30]. М-холинолитик длительного действия, ТБ вызывает наибольший по продолжительности бронходилатирующий эффект – более 24 ч. (*уровень доказательности А*).

Длительная бронходилатация (~24 ч), регистрируемая после однократной ингаляции ТБ, сохраняется и при длительном его приеме на протяжении 12 мес [31, 32]. Долговременное лечение ТБ (в течение 12 мес) сопровождается улучшением показателей бронхиальной проходимости, регрессом респираторной симптоматики, улучшением качества жизни больного [33]. Результаты 12-месячных исследований свидетельствуют, что лечение ТБ сопровождается снижением частоты обострений ХОБЛ, увеличивает время до первого обострения и уменьшает число госпитализаций, связанных с обострением заболевания (*уровень доказательности А*). При длительном лечении больных ХОБЛ доказано терапевтическое превосходство ТБ над ИБ и сальметеролом [34, 54].

Важное преимущество ингаляционных АХП – минимальная частота и выраженность нежелательных реакций. Самая частая их них – сухость во рту при применении ТБ, как правило, не приводит к прекращению приема препарата [31, 33, 34].

2. β_2 -агонисты.

β_2 -агонисты короткого действия.

При легком течении ХОБЛ рекомендуется применение ингаляционных бронходилататоров короткого действия «по требованию» [15]. Действие β_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол, фенотерол) начинается в течение нескольких минут, достигая пика через 15–30 мин, и продолжается в течение 4–6 часов. Больные в большинстве случаев отмечают облегчение дыхания сразу после применения β_2 -агониста, что является несомненным достоинством препаратов. Бронхолитическое действие β_2 -агонистов обеспечивается за счет стимуляции β_2 -рецепторов гладкомышечных клеток. Кроме того, вследствие увеличения концентрации АМФ под влиянием β_2 -агонистов происходит не только расслабление гладкой мускулатуры бронхов, но и учащение биения ресничек эпителия и улучшение функции мукоцилиарного транспорта. Бронходилатирующий эффект тем выше, чем дистальнее преимущественное нарушение бронхиальной проходимости. После применения β_2 -агонистов короткого действия больные в течение нескольких минут ощущают существенное улучшение состояния, положительный эффект которого нередко ими переоценивается. Не рекомендуется регулярное применение β_2 -агонистов короткого действия в качестве монотерапии при ХОБЛ (*уровень доказательности А*) [35]. Препараты этой группы могут вызывать системные реакции в виде преходящего тремора, возбуждения, повышения артериального давления, что может иметь клиническое значение у пациентов с сопутствующими ИБС и артериальной гипертензией. Однако при ингаляционном введении β_2 -агонистов в терапевтических дозах эти явления встречаются редко.

β_2 -агонисты длительного действия.

β_2 -агонисты длительного действия (сальметерол и формотерол), независимо от изменений показателей бронхиальной проходимости, могут улучшить клинические симптомы и качество жизни больных ХОБЛ, снизить число обострений (*уровень доказательности В*) [36, 37]. β_2 -агонисты длительного действия уменьшают бронхиальную обструкцию за счет 12-часового устранения констрикции гладкой мускулатуры бронхов. In vitro показана способность сальметерола защищать эпителий дыхательных путей от повреждающего действия бактерий (*Haemophilus*

influenzae). Пролонгированный β_2 -агонист сальметерол улучшает состояние больных ХОБЛ при использовании в дозе 50 мкг дважды в день (*уровень доказательности B*) [38, 39]. Формотерол благоприятно влияет на показатели функции внешнего дыхания, симптомы и качество жизни у больных ХОБЛ.

Кроме того, сальметерол улучшает сократимость дыхательных мышц, уменьшая слабость и дисфункцию дыхательных мышц. В отличие от сальметерола формотерол обладает быстрым началом действия (через 5–7 мин). Действие β_2 -агонистов длительного действия достигает 12 часов без потери эффективности (*уровень доказательности A*), что позволяет рекомендовать последние для регулярного применения в терапии ХОБЛ.

3. Комбинации бронхорасширяющих лекарственных средств.

Комбинация ингаляционных β_2 -агониста (быстродействующего или длительнодействующего) и АХП сопровождается улучшением бронхиальной проходимости в большей степени, чем при назначении любого из этих препаратов в качестве монотерапии (уровень доказательности A). При среднетяжелом и тяжелом течении ХОБЛ селективные β_2 -агонисты рекомендуется назначать вместе с М-холинолитиками. Весьма удобными и менее дорогостоящими являются фиксированные комбинации препаратов в одном ингаляторе (беродуал = ИБ 20 мкг + фенотерол 50 мкг). Комбинация бронходилататоров с различным механизмом действия повышает эффективность и снижают риск побочных эффектов в сравнении с повышением дозы одного препарата (*уровень доказательности A*). При длительном приеме (в течение 90 дней и более) ИБ в комбинации с β_2 -агонистами не развивается тахифилаксия (*уровень доказательности A*) [42].

В последние годы стал накапливаться положительный опыт сочетания холинолитиков с β_2 -агонистами пролонгированного действия (например, с сальметеролом). Доказано, что для предупреждения темпов прогрессирования бронхиальной обструкции приоритетным является длительное и регулярное лечение бронхолитиками, в частности, АХП и пролонгированными β_2 -агонистами (*уровень доказательности B*) [43].

4. Теофиллины длительного действия.

Метилксантины – неселективные ингибиторы фосфодиэстеразы.

Бронходилатирующий эффект теофиллинов уступает таковому β_2 -агонистов и АХП, но прием внутрь (пролонгированные формы) или парентерально (ингаляционно метилксантины не назначаются) вызывает ряд дополнительных эффектов: уменьшение системной легочной гипертензии, усиление диуреза, стимуляция центральной нервной системы, усиление работы дыхательных мышц, которые могут оказаться полезными у ряда больных.

Ксантины могут быть добавлены к регулярной ингаляционной бронхолитической терапии при более тяжелом течении болезни при недостаточной эффективности АХП и β_2 -агонистов (*уровень доказательности B*). В лечении ХОБЛ теофиллин может оказывать положительный эффект, однако в связи с его потенциальной токсичностью более предпочтительны ингаляционные бронходилататоры. Все исследования, показавшие эффективность теофиллина при ХОБЛ, касаются препаратов пролонгированного действия. Применение пролонгированных форм теофиллина может быть показано при ночных проявлениях болезни.

В настоящее время теофиллины относятся к препаратам второй очереди, т.е. назначаются после АХП и β_2 -агонистов или их комбинаций. Возможно также назначение теофиллинов и тем больным, которые не могут пользоваться ингаляционными средствами доставки.

Согласно результатам контролируемых клинических исследований комбинированная терапия с применением теофиллина не дает дополнительных преимуществ при лечении ХОБЛ

(уровень доказательности В). Применение теофиллина при ХОБЛ ограничивается риском нежелательных реакций.

5. Тактика назначения и эффективность бронхолитической терапии.

Бронхолитические средства у больных ХОБЛ могут назначаться как по потребности (для уменьшения выраженности симптоматики в стабильном состоянии и при обострении), так и регулярно (с профилактической целью и для уменьшения выраженности симптомов) (уровень доказательности А) [15]. Зависимость доза-реакция, оцениваемая по динамике $ОФВ_1$, для всех классов бронходилататоров незначительна. Побочные эффекты фармакологически предсказуемы и дозозависимы. Неблагоприятные эффекты встречаются редко и разрешаются более быстро при ингаляционной, чем при пероральной терапии. При ингаляционной терапии особое внимание должно быть направлено на эффективное использование ингаляторов и обучение пациентов технике ингаляций. При применении β_2 -агонистов может развиваться тахикардия, аритмия, тремор и гипокалиемия. Тахикардия, нарушения сердечного ритма и диспепсия могут также появиться при приеме теофиллина, у которого дозы, обеспечивающие бронхолитическое действие, близки к токсическим (уровень доказательности А). Риск нежелательных реакций требует внимания врача и контроля за частотой сердечного ритма, уровня калия в сыворотке крови и анализа ЭКГ, однако, стандартных процедур оценки безопасности этих ЛС в клинической практике не существует.

В целом применение бронхолитиков позволяет уменьшить выраженность одышки и других симптомов ХОБЛ, а также увеличить толерантность к физической нагрузке [15], снижает частоту обострений заболевания и госпитализаций. С другой стороны, регулярный прием бронхолитиков не предотвращает прогрессирование заболевания и не влияет на его прогноз (уровень доказательности В) [35].

При легком течении ХОБЛ (стадия I) в период ремиссии показана терапия бронходилататором короткого действия по требованию. У больных со среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (стадии II, III, IV) показана бронхолитическая терапия одним препаратом или комбинацией бронходилататоров (см. приложение, табл. 1).

В некоторых случаях больные с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (стадии III, IV) требуют регулярного лечения высокими дозами бронходилататоров при небулайзерном введении [44], особенно если они отмечали субъективное улучшение от такого лечения, используемого ранее при обострении заболевания. Для уточнения необходимости ингаляционной небулайзерной терапии необходим мониторинг пикфлоуметрии в течение 2 недель и продолжение небулайзерной терапии при наличии значительного улучшения показателей [44].

Бронходилататоры являются одними из наиболее эффективных симптоматических средств для терапии ХОБЛ (уровень доказательности А).

6. Способы доставки бронхолитических препаратов.

Существуют различные способы доставки бронхолитиков при терапии ХОБЛ: ингаляции (ипратропия бромид, тиотропия бромид, сальбутамол, фенотерол, формотерол, сальметерол), внутривенные (теофиллин, сальбутамол) и подкожные (адреналин) инъекции, прием препаратов внутрь (теофиллин, сальбутамол). Учитывая, что все бронхолитики способны вызывать клинически значимые неблагоприятные реакции при их системном назначении, более предпочтительным является ингаляционный способ доставки (уровень доказательности А). В настоящее время на отечественном рынке имеются препараты в виде дозированного аэрозоля, порошковых ингаляторов, растворов для небулайзера (см. приложение, табл. 3). При выборе способа доставки ингаляционных бронхолитиков исходят, в первую очередь, из способности больного правильно пользоваться

дозированным аэрозолем или другим карманным ингалятором. Для пожилых больных или больных с ментальными нарушениями предпочтительным является применение дозированного аэрозоля со спейсером или небулайзера. Определяющими факторами в выборе средств доставки является также их доступность и стоимость.

M-холинолитики короткого действия и β_2 -агонисты короткого действия используются, в основном, в форме дозированных аэрозольных ингаляторов. Для повышения эффективности доставки препарата в респираторный тракт используются спейсеры, позволяющие увеличивать поступление препарата в воздухоносные пути. При III и IV стадиях ХОБЛ, особенно при синдроме дисфункции дыхательной мускулатуры, наилучший эффект достигается при использовании небулайзеров, позволяющих повысить доставку препарата в дыхательные пути.

При сравнении основных средств доставки бронхолитиков (дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером или без него; небулайзер с мундштуком или лицевой маской; дозированный ингалятор сухого порошка) подтверждена их идентичность. Однако применение небулайзеров предпочтительнее у тяжелых больных, которые из-за выраженной одышки не могут совершить адекватный ингаляционный маневр, что, естественно, затрудняет использование ими дозированных аэрозольных ингаляторов и пространственных насадок. По достижении же клинической стабилизации больные «возвращаются» к привычным средствам доставки (дозированные аэрозоли или порошковые ингаляторы).

Глюкокортикостероиды при стабильном течении ХОБЛ

Лечебный эффект ГКС при ХОБЛ значительно менее выражен, чем при БА, поэтому их применение при ХОБЛ ограничено определенными показаниями.

Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) назначаются дополнительно к бронхолитической терапии (*уровень доказательности А*) [5–8] – у пациентов с $ОФВ_1 < 50\%$ от должной (стадия III: тяжелая ХОБЛ и стадия IV: крайне тяжелая ХОБЛ) и повторяющимися обострениями (3 раза и более за последние три года).

Эффективность кортикостероидов в качестве средства, уменьшающего выраженность бронхиальной обструкции, у больных ХОБЛ неодинакова.

Регулярное лечение ИГКС показано больным с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания при ежегодных или более частых обострениях за последние три года (уровень доказательности А) [45, 46].

Эффективность лечения оценивается через 6–12 недель применения ИГКС с помощью бронходилатационного теста. Ответ на лечение считается положительным при приросте $ОФВ_1$ на 12% и 200 мл и более к исходной величине в бронхолитическом тесте [64].

Долгосрочная безопасность и зависимость «доза-эффект» ИГКС при ХОБЛ окончательно не выяснена. Рекомендуются проведение пробной терапии ИГКС в течение 6–12 недель для выявления пациентов, у которых возможен положительный эффект при длительной стероидной ингаляционной терапии.

Для установления целесообразности систематического применения ИГКС некоторыми авторами рекомендуется проводить пробную терапию системными ГКС в дозе 0,4–0,6 мг/кг/сут внутрь (по преднизолону) в течение 2 недель. Однако существуют свидетельства того, что 2-недельный курс системных ГКС не является надежным предиктором долговременного ответа на ИГКС при ХОБЛ [46]. Продолжительный прием системных ГКС (более 2 недель) при стабильном

течении ХОБЛ не рекомендуется из-за высокого риска развития нежелательных явлений (*уровень доказательности А*).

Эффект стероидов должен дополнять эффекты постоянной бронхолитической терапии. Монотерапия ИГКС больных ХОБЛ неприемлема, и данные лекарственные средства назначаются совместно с бронхолитической терапией [15, 64].

Кортикостероиды предпочтительнее назначать в виде дозированных аэрозолей, однако выраженная бронхиальная обструкция может препятствовать доставке препарата, вводимого ингаляционным путем, в нижние отделы респираторного тракта. В таких случаях рекомендуется начать введение кортикостероида через рот или инфузионным методом (менее предпочтительно) с последующим переходом (при достижении бронходилатации) на ингаляционный способ введения. Наряду со множеством хорошо известных побочных эффектов при лечении системными ГКС важное место принадлежит стероидной миопатии, усугубляющей синдром утомления дыхательной мускулатуры и ведущей к нарастанию дыхательной недостаточности. К сожалению, даже ингаляционное длительное применение глюкокортикостероидов не снижает темпы ежегодного снижения $ОФВ_1$ у пациентов с ХОБЛ.

Комбинация ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия более эффективна в терапии ХОБЛ, чем применение отдельных компонентов [64]. Такая комбинация демонстрирует синергизм действия и позволяет воздействовать на патофизиологические компоненты ХОБЛ: бронхиальную обструкцию, воспаление и структурные изменения дыхательных путей, мукоцилиарную дисфункцию. Комбинация β_2 -агонистов длительного действия и ИГКС обуславливает более выигрышные соотношения «риск/польза» по сравнению с отдельными компонентами.

Комбинация сальметерол/флутиказон пропионат потенциально способна увеличить выживаемость больных ХОБЛ [54]. В работе Szafranski W. et al. [69] показана целесообразность применения фиксированной комбинации формотерола и будесонида у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения по сравнению с раздельным использованием каждого из этих лекарственных средств. Комбинированная терапия длительно действующими β_2 -агонистами и ИГКС может быть рекомендована для регулярного лечения больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения со значением $ОФВ_1 < 50\%$ от должных величин и повторными обострениями в анамнезе, у которых выраженные симптомы заболевания сохраняются, несмотря на регулярную терапию бронхолитиками.

Лечение ИГКС, особенно в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия, может уменьшить частоту обострений и улучшить качество жизни у больных ХОБЛ (*уровень доказательности А*).

Прочие лекарственные средства

Вакцины.

С целью профилактики обострения ХОБЛ во время эпидемических вспышек гриппа рекомендованы к применению вакцины, содержащие убитые или инактивированные вирусы, назначаемые однократно в октябре – первой половине ноября ежегодно (*уровень доказательности А*). Гриппозная вакцина на 50% способна уменьшить тяжесть течения и смертность у больных ХОБЛ [47]. Применяется также пневмококковая вакцина, содержащая 23 вирулентных серотипа, но данные об ее эффективности при ХОБЛ недостаточны (*уровень доказательности В*). Тем не менее, согласно мнению Комитета советников по иммунизационной практике [68], больные ХОБЛ относятся к лицам с высоким риском развития пневмококковой инфекции и включены в целевую группу для проведения вакцинации (*уровень доказательности А*).

Антибактериальные препараты.

Согласно результатам современных исследований антибиотикопрофилактика обострений ХОБЛ обладает низкой, но статистически достоверной эффективностью, проявляющейся в уменьшении длительности обострений заболевания. Однако в связи с риском возникновения нежелательных лекарственных явлений у пациентов и развития устойчивости возбудителей применение антимикробной химиотерапии с профилактической целью у больных ХОБЛ не должно являться повседневной практикой.

Муколитические средства.

Муколитики (мукокинетики, мукорегуляторы) показаны ограниченному контингенту больных стабильной ХОБЛ при наличии вязкой мокроты. Эффективность муколитиков при лечении ХОБЛ невелика, хотя у некоторых больных с вязкой мокротой состояние может улучшаться [49]. В настоящее время на основе существующих доказательств, широкое использование этих препаратов не может быть рекомендовано при стабильном течении ХОБЛ (*уровень доказательности D*).

Для профилактики обострения ХОБЛ представляется перспективным длительное применение муколитика N-ацетилцистеина (НАС), обладающего одновременно и антиоксидантной активностью. Прием НАС (флуимуцила) в течение 3–6 мес в дозе 600 мг/сут сопровождается достоверным уменьшением частоты и продолжительности обострений ХОБЛ.

Немедикаментозное лечение при стабильном течении ХОБЛ

1. Кислородотерапия.
2. Хирургическое лечение.
3. Реабилитация.

Кислородотерапия.

Основной причиной смерти больных ХОБЛ является ДН. Коррекция гипоксемии с помощью кислорода – наиболее патофизиологически обоснованный метод терапии ДН. Использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях, поэтому такая форма терапии называется длительная кислородотерапия (ДКТ). ДКТ на сегодняшний день является единственным методом терапии, способным снизить летальность больных ХОБЛ (*уровень доказательности A*).

К другим благоприятным физиологическим и клиническим эффектам ДКТ относятся:

- обратное развитие и предотвращение прогрессирования легочной гипертензии (*уровень доказательности A*);
- уменьшение одышки и повышение толерантности к физическим нагрузкам (*уровень доказательности C*);
- снижение уровня гематокрита (*уровень доказательности A*);
- улучшение функции и метаболизма дыхательных мышц (*уровень доказательности C*);
- улучшение нейропсихологического статуса пациентов (*уровень доказательности C*);
- снижение частоты госпитализаций больных (*уровень доказательности C*).

Показания для длительной кислородотерапии.

Долгосрочная оксигенотерапия показана пациентам с тяжелым течением ХОБЛ. Перед назначением больным ДКТ необходимо также убедиться, что возможности медикаментозной терапии исчерпаны и максимально возможная терапия не приводит к повышению O_2 выше пограничных значений. Доказано, что длительная (более 15 часов в сутки) оксигенотерапия повышает продолжительность жизни пациентов с ДН (*уровень доказательности A*).

Целью длительной оксигенотерапии является повышение PaO_2 не менее чем до 60 мм рт. ст. в покое и/или SaO_2 не менее 90%. Считается оптимальным поддержание PaO_2 в пределах 60–65 мм рт. ст.

Постоянная кислородотерапия показана при:

- $PaO_2 < 55$ мм рт. ст. или $SaO_2 < 88\%$ в покое;
- $PaO_2 56–59$ мм рт. ст. или $SaO_2 = 89\%$ при наличии ХЛС и/или эритроцитоза ($Ht > 55\%$).

“Ситуационная” кислородотерапия показана при:

- снижении $PaO_2 < 55$ мм рт. ст. или $SaO_2 < 88\%$ при физической нагрузке;
- снижении $PaO_2 < 55$ мм рт. ст. или $SaO_2 < 88\%$ во время сна.

ДКТ не показана больным с умеренной гипоксемией ($PaO_2 > 60$ мм рт. ст.) (*уровень доказательности В*).

Параметры газообмена, на которых основываются показания к ДКТ, должны оцениваться только во время стабильного состояния больных, т.е. через 3–4 недели после обострения ХОБЛ, так как именно такое время требуется для восстановления газообмена и кислородного транспорта после периода острой дыхательной недостаточности (ОДН).

Режимы назначения ДКТ.

Большинству больных ХОБЛ достаточно потока O_2 1–2 л/мин, хотя, конечно, у наиболее тяжелых больных поток может быть увеличен и до 4–5 л/мин. На основании международных исследований MRC и NOTT рекомендуется проведение ДКТ не менее 15 часов сутки (*уровень доказательности А*). Максимальные перерывы между сеансами O_2 -терапии не должны превышать 2 часов подряд (*уровень доказательности С*).

Для эффективного лечения необходим полный отказ от курения и других вредных привычек (алкоголь и пр.). Благоприятные эффекты ДКТ не были показаны у больных, продолжающих курить и имеющих повышенный уровень карбоксигемоглобина (*уровень доказательности С*).

В ночное время, при физической нагрузке и при воздушных перелетах пациенты должны увеличивать поток кислорода в среднем на 1 л/мин по сравнению с оптимальным дневным потоком (*уровень доказательности D*) [29].

Побочные эффекты кислородотерапии.

Использование кислорода может приводить к развитию побочных эффектов: нарушению мукоцилиарного клиренса, снижению сердечного выброса, системной вазоконстрикции, снижению минутной вентиляции, задержки углекислоты и даже развитию фиброза легких. Известны также случаи возгорания и взрывов во время проведения ДКТ, главной причиной которых явилось курение во время терапии кислородом. Поэтому при использовании O_2 запрещается курение больных и членов их семей в помещении. Кроме того, цилиндры и резервуары с O_2 не должны находиться рядом с источниками огня и тепла.

Техническое обеспечение для ДКТ приведено в приложении.

Длительная механическая вентиляция (ДМВ).

У ряда больных ХОБЛ кислородотерапия может приводить к нарастанию гиперкапнии, особенно во время сна. Учитывая, что в основе функциональных изменений у больных ХОБЛ лежат необратимые структурные изменения, респираторная поддержка, как и в случае с ДКТ, должна проводиться длительно, на постоянной основе, в домашних условиях. Показаниями к ДМВ у больных ХОБЛ являются: $PaCO_2 \geq 55$ мм рт. ст. или $PaCO_2$ в пределах 50–54 мм рт. ст. в сочетании с ночной десатурацией и частыми эпизодами госпитализации больного. ДМВ проводится неинвазивно, при помощи маски. ДМВ, по сравнению с ДКТ, приводит к большему улучшению га-

зового состава артериальной крови, сокращению дней госпитализации в группе и улучшению качества жизни (*уровень доказательности В*).

Хирургическое лечение.

Буллэктомия приводит к снижению одышки и улучшению легочной функции легких у больных ХОБЛ (*уровень доказательности С*) [50]. Оперативная коррекция легочного объема остается паллиативной хирургической процедурой с неподтвержденной эффективностью [51]. В настоящее время эффективность и стоимость этого метода в сравнении с активно проводимой терапией продолжает изучаться и поэтому данный метод не может быть широко рекомендован.

Трансплантация легкого улучшает качество жизни и функциональные показатели у тщательно отобранных больных с очень тяжелым течением ХОБЛ (*уровень доказательности С*) [52]. Критериями отбора считаются $ОФВ_1 < 35\%$ от должной величины, $PaO_2 < 55-60$ мм рт.ст., $PaCO_2 > 50$ мм рт. ст. и признаки вторичной легочной гипертензии [53].

Реабилитация.

Для пациентов с ХОБЛ на всех стадиях течения процесса высокой эффективностью обладают физические тренирующие программы, повышающие толерантность к физической нагрузке и уменьшающие одышку и усталость (*уровень доказательности А*). Предполагается, что эффективность физических тренирующих программ может быть обусловлена даже однократным проведением комплекса реабилитационных мероприятий в стационарах, амбулаторных и домашних условиях. Проблемами легочной реабилитации должны заниматься врачи нескольких специальностей.

Легочная реабилитация (pulmonary rehabilitation), согласно определению Европейского респираторного общества, является процессом, систематически использующим научно обоснованные методы диагностики и терапии, направленные на достижение оптимального функционального состояния и качества жизни больного, страдающего от хронического заболевания легких. Легочная реабилитация фокусируется на всех аспектах помощи больному: фармакотерапия, физические тренировки, психосоциальная поддержка, питательная поддержка, образовательные программы. Абсолютных противопоказаний к легочной реабилитации не существует, хотя следует подчеркнуть, что отсутствие мотивации больного и низкий комплаенс к терапии могут служить серьезным препятствием для завершения пациентом предложенных программ и достижения значимого эффекта от них. Идеальными кандидатами для включения в реабилитационные программы являются пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, т.е. больные, у которых болезнь накладывает серьезные ограничения на привычный уровень функциональной активности.

К доказанным эффектам легочной реабилитации относятся [15]:

- улучшение физической работоспособности (*уровень доказательности А*);
- снижение интенсивности одышки (*уровень доказательности А*);
- улучшение качества жизни (*уровень доказательности А*);
- снижение числа госпитализаций и дней, проведенных в стационаре (*уровень доказательности А*);
- снижение выраженности депрессии и степени тревоги, связанных с ХОБЛ (*уровень доказательности А*);
- улучшение состояния больных после программы легочной реабилитации имеет продленный характер (*уровень доказательности В*);
- улучшение выживаемости больных (*уровень доказательности В*);
- тренировка дыхательной мускулатуры приносит положительный эффект, особенно, при комбинации с общими тренирующими упражнениями (*уровень доказательности С*).

Психосоциальные вмешательства приносят положительный эффект (*уровень доказательности C*). Компоненты программ легочной реабилитации значительно варьируют, однако полноценная программа должна включать следующие компоненты: физические тренировки, оценка и коррекция питательного статуса и образование больных [15]. В нашей стране традиционными компонентами легочной реабилитации являются физиотерапия и санаторно-курортное лечение.

Физические тренировки

Физические тренировки способны повысить переносимость физических нагрузок и являются основным компонентом легочной реабилитации. Хотя «идеальная» длительность тренировочных программ пока точно не установлена, оптимальным сроком тренировок считают 8 недель. Длительность одной физической тренировки, в зависимости от состояния больного, варьирует от 10 до 45 минут, кратность занятий – от 1 до 5 раз в неделю, и интенсивность – от 50% пикового потребления O_2 ($\dot{V}O_{2max}$) до максимально переносимых нагрузок. Интенсивность нагрузок задается с учетом субъективных ощущений больного. Физические тренировки обязательно включают упражнения на развитие силы и выносливости нижних конечностей (дозированная ходьба, велоэргометр), кроме того, они могут включать упражнения, повышающие силу мышц верхнего плечевого пояса (подъем гантелей 0,2–1,4 кг, ручной эргометр).

Оценка и коррекция питательного статуса

Снижение массы тела и уменьшение мышечной массы является частой проблемой больных ХОБЛ. С потерей мышечной массы, а также с изменением соотношения типов мышечных волокон тесно связано снижение силы и выносливости скелетных и дыхательных мышц больных. Более того, снижение индекса массы тела является независимым фактором риска летальности больных ХОБЛ (*уровень доказательности A*).

Задачей реабилитационной программы является выявление и коррекция причин нарушенного питательного статуса больных ХОБЛ. Наиболее рациональный режим питания – частый прием небольших порций пищи, так как при ограниченном вентиляционном резерве привычный объем пищи может приводить к заметному усилению диспноэ вследствие смещения диафрагмы. Оптимальным способом коррекции дефицита питания является сочетание дополнительного питания с физическими тренировками, обладающими неспецифическим анаболическим эффектом [15].

Ведение больных ХОБЛ, осложненной развитием легочного сердца

Под хроническим легочным сердцем ХЛС (Cor pulmonale) понимают изменения правого желудочка, гипертрофию, дилатацию и дисфункцию, возникшие вследствие легочной гипертензии, развившейся в результате целого ряда легочных заболеваний и не связанных с первичным поражением левого предсердия или врожденными пороками сердца.

Развитие легочной гипертензии и легочного сердца является закономерным исходом длительного течения ХОБЛ.

Для больных с бронхитическим типом ХОБЛ характерно более раннее развитие легочного сердца, чем для больных с эмфизематозным типом. Клинические проявления прогрессирующей ДН у больных бронхитическим типом наблюдаются в среднем и пожилом возрасте.

Целью лечения больных ХОБЛ с ХЛС является предупреждение дальнейшего нарастания легочной гипертензии.

Важнейшими задачами для достижения этой цели следует считать улучшение транспорта кислорода и снижение гипоксемии.

Таблица 5. Терапия на различных стадиях ХОБЛ

Стадия	Характеристика	Рекомендуемое лечение	
Все стадии		Избегать факторов риска	
Стадия I: ХОБЛ легкое течение	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70% от должного, ОФВ ₁ ≥ 80% от должного с симптомами или без них	Бронходилататоры короткого действия по потребности	
Стадия II: ХОБЛ среднетяжелое течение	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70% от должного, ОФВ ₁ < 80%, но ≥ 50% от должного с симптомами или без них	Регулярный прием одного или комбинации бронходилататоров. Реабилитация	
Стадия III: ХОБЛ тяжелое течение	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70% ОФВ ₁ < 50%, но ≥ 30% от должного с симптомами или без них	Регулярный прием одного или комби- нации бронходи- лататоров. Реабилитация	ИКС при выраженных симптомах и при повторя- ющихся обострениях
Стадия IV: ХОБЛ крайне тяжелое течение	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70% ОФВ ₁ < 30% от должного или с дыхательной недостаточностью или недостаточностью правых отделов сердца	Регулярный прием одного или комбинации бронходилататоров. ИКС при выраженных симптомах и при повто- ряющихся обострениях Лечение осложнений. Реабилитация. Длительная оксигенотерапия при дыхательной недостаточности. Определение показаний для хирургического лечения	

Комплексная терапия ХЛС включает прежде всего лечение собственно ХОБЛ и коррекцию ДН и сердечной недостаточности. Лечение и профилактика обострений ХОБЛ являются важнейшими составляющими комплексной терапии ХЛС.

При этом рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, для лечения ХЛС при ХОБЛ до настоящего времени отсутствуют.

Несмотря на положительное влияние альмитрина на параметры газообмена, точная позиция препарата при терапии ХОБЛ пока не определена [15, 64].

Лечение больных на различных стадиях ХОБЛ представлено в табл. 5.

IV. Лечение обострения ХОБЛ

Как правило, в течение года больной переносит от одного до четырех и более обострений ХОБЛ.

С клинической точки зрения все обострения следует рассматривать как фактор прогрессирования ХОБЛ. Причины обострения в одной трети случаев неясны, но инфекция при этом играет важную роль (*уровень доказательности В*).

К первичным причинам обострения ХОБЛ относятся трахеобронхиальные инфекции (чаще вирусной этиологии) и экспозиция аэрополлютантов.

Тромбоэмболия ветвей легочной артерии, пневмоторакс, пневмония, травма грудной клетки, ошибочное назначение седативных или наркотических лекарственных средств, β-адреноблокаторов, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца и другое — относятся к числу, так называемых, вторичных причин обострения ХОБЛ.

Диагностическая программа

Оценка степени тяжести обострения основана на:

- анамнестических данных;
- симптомах заболевания;
- данных объективного исследования;
- показателях ФВД;
- данных газового состава крови и других лабораторных тестах.

При сборе анамнеза необходимо выяснить следующее:

- давность ухудшения состояния и появления новых симптомов;
- частоту возникновения и тяжесть эпизодов одышки и приступов кашля;
- количество и цвет мокроты;
- степень ограничения повседневной активности;
- наличие обострений в прошлом, в том числе требовавших стационарного лечения;
- применяемые методы лечения и медикаменты.

Большую ценность имеют данные сравнения предшествовавших газов крови, ФВД и данных исследования при текущем обострении, поскольку выраженное изменение этих показателей более важно, чем абсолютные значения.

У пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ основным симптомом обострения может быть снижение критичности оценки собственного состояния, требующее, как правило, немедленной госпитализации.

Оценка клинических симптомов.

При оценке клинических симптомов при обострении ХОБЛ обращается внимание на:

- участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры;
- парадоксальное движение грудной клетки;
- появление или усугубление центрального цианоза;
- появление периферических отеков;
- состояние гемодинамики (гемодинамическая нестабильность).

Оценка функции внешнего дыхания.

Адекватное и правильное выполнение спирометрических тестов больными в тяжелом состоянии может быть в значительной степени затруднено. Снижение ПСВ < 100 литров в минуту или ОФВ₁ < 1 литра говорят о тяжелом обострении ХОБЛ [55, 56].

Измерение газов артериальной крови (в стационаре).

$PaO_2 < 8,0$ кПа (< 60 мм рт. ст.) и/или $SaO_2 < 90\%$ при дыхании комнатным воздухом свидетельствуют о дыхательной недостаточности. При $PaO_2 < 6,7$ кПа (< 50 мм рт.ст.), $PaCO_2 > 9,3$ кПа (> 70 мм рт. ст) и $pH < 7,3$ состояние больного расценивается как жизнеугрожающее и требует постоянного мониторинга в условиях ОИТ [57].

Риск смерти от обострения ХОБЛ тесно связан с развитием респираторного ацидоза, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний и необходимостью вентиляционной поддержки.

Рентгенологическое исследование легких.

Рентгенограммы легких (в передне-задней и боковых проекциях) выявляют такие заболевания, как пневмония и др., симптомы которых похожи на симптомы обострения ХОБЛ.

ЭКГ

Позволяет диагностировать перегрузку, гипертрофию правого желудочка, аритмии, эпизоды нарушения коронарного кровообращения.

Другие лабораторные исследования:

Анализ крови:

- лейкоцитоз и сдвиг влево в лейкоцитарной формуле, токсическая зернистость нейтрофилов характеризуют активность воспаления;
- эритроцитоз (при гематокрите выше 55% лейкоцитарные показатели малоинформативные).

Анализ мокроты:

- окраска по Граму;
- общий анализ мокроты (число лейкоцитов > 25 в поле зрения свидетельствует об участии в обострении бактериальных агентов);
- посев мокроты и определение чувствительности к антибиотикам (антибиотикограмма), для идентификации инфекционного агента, в случае отсутствия ответа на начальное лечение антибиотиками.

Биохимические тесты:

- электролитный состав крови (возможна гипонатриемия, гипокалиемия);
- анализ крови на сахар (диабет);
- альбумины сыворотки крови, белковые фракции (гипопротеинемия);
- кислотно-основное состояние крови (респираторный ацидоз).

Диагностические ошибки при интерпретации данных ЭКГ и рентгенографии органов грудной клетки.

Диагностические ошибки при интерпретации данных ЭКГ (гипертрофия правого желудочка) и рентгенографии органов грудной клетки (расширение ветвей легочной артерии) возможны при проведении дифференциального диагноза между тяжелым обострением ХОБЛ и эмболией ветвей легочной артерии. Наиболее точными методами диагностики эмболии ветвей легочной артерии являются ангиография и спиральная компьютерная томография. В ряде случаев вентиляционно-перфузионное сканирование у больных ХОБЛ имеет значение при получении изображений «высокой вероятности».

Лечение обострений ХОБЛ

Для купирования развившегося обострения применяются бронхолитические препараты (β_2 -агонисты, холинолитики, метилксантины), глюкокортикоиды, антибиотики, контролируемая оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция легких и т.д.

1. Бронхолитические средства.

Одним из основных принципов лечения обострения ХОБЛ является интенсификация бронхолитической терапии (*уровень доказательности А*). Усиление бронхолитической терапии достигается увеличением доз и модификацией способов доставки препаратов. Бронходилататоры занимают центральное место в симптоматической терапии при обострении ХОБЛ (*уровень доказательности А*). В настоящее время доказана эффективность β_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол, фенотерол) и ипратропия бромид (ИБ) у больных с обострениями ХОБЛ (*уровень доказательности А*). Еще более выраженная бронхолитическая эффективность достигается при применении комбинированного бронхолитического препарата беродуала. Эти ЛС следует считать препаратами первого ряда при терапии обострения заболевания.

В качестве бронхолитической терапии при обострении ХОБЛ тяжелого течения рекомендуется назначение небулизированных растворов β_2 -агонистов короткого действия (*уровень доказательности А*). При тяжелом обострении установлены преимущества ингаляций растворов

лекарственных средств через небулайзер по сравнению с ингаляциями дозированных аэрозолей. Режим больших доз бронхолитиков способен принести существенный положительный эффект при острой дыхательной недостаточности.

При лечении тяжелых больных с наличием полиорганной патологии, тахикардии, гипоксемии возрастает роль АХП препаратов. ИБ назначается как в качестве монотерапии, так и в сочетании с β_2 -агонистами (раствор беродуала).

Общепринятый режим дозирования ингаляционных бронхолитиков при обострении ХОБЛ приведен в табл. 5 приложения.

Назначению любых других бронхолитиков (ксантины, бронхолитики для внутривенного введения) должно предшествовать применение максимальных доз этих ЛС, назначаемых через небулайзер или спейсер.

Преимуществами ингаляций через небулайзер являются:

- отсутствие необходимости координации вдоха с ингаляцией;
- простота выполнения техника ингаляции для пожилых и тяжелых больных;
- возможность введения высокой дозы лекарственного вещества;
- возможность включения небулайзера в контур подачи кислорода или контур ИВЛ;
- отсутствие фреона и других пропелентов;
- удобство применения.

Ввиду многообразия нежелательных явлений *теофиллина* (в том числе и серьезных) его применение должно проводиться с определенной осторожностью. В то же время при невозможности, по разным причинам, использования ингаляционных форм лекарственных средств, а также при недостаточно эффективном применении других бронхолитиков и глюкокортикоидов возможно назначение препаратов теофиллина. Применение теофиллина при обострениях ХОБЛ встречает возражения, так как в контролируемых исследованиях эффективность теофиллина у больных с обострением ХОБЛ оказалась недостаточно высокой, а в ряде случаев лечение сопровождалось НЛР, такими, как гипоксемия. Высокий риск НЛР делает необходимым в этом случае измерение концентрации препарата в крови [58].

2. Глюкокортикостероиды

При обострении ХОБЛ, сопровождающемся снижением ОФВ₁ менее 50% от должных величин, глюкокортикостероиды назначаются параллельно с бронхолитической терапией. Терапия системными ГКС (внутрь или парентерально) способствует более быстрому увеличению ОФВ₁, уменьшению одышки, улучшению оксигенации артериальной крови, укорочению сроков госпитализации (*уровень доказательности А*) [59, 60]. Назначать системные ГКС нужно как можно раньше, еще при поступлении в приемное отделение. Пероральное или внутривенное введение глюкокортикоидов при обострениях ХОБЛ на госпитальном этапе осуществляется параллельно с бронхолитической терапией (по показаниям в комбинации с антибиотиками и оксигенотерапией). Точно рекомендуемая дозировка окончательно не определена, однако с учетом серьезного риска развития нежелательных явлений при высокодозной стероидной терапии, приемлемым компромиссом между эффективностью и безопасностью следует признать прием 30–40 мг преднизолона на протяжении 10–14 дней (*уровень доказательности D*). Дальнейшее продолжение лечения не приводит к повышению эффективности и одновременно повышает риск развития нежелательных явлений.

3. Антибактериальные средства.

Показаниями к антибактериальной терапии больных, переносящих обострение ХОБЛ, являются усиление одышки, увеличение объема мокроты и гнойный ее характер (*уровень доказательности В*).

«Виннипегские критерии» антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ:

I тип – наличие всех трех “виннипегских критериев” обострения ХОБЛ: усиление одышки, увеличение объема экспекторированной мокроты, появление (или усиление) гнойного характера мокроты;

II тип – наличие любых двух из числа “виннипегских критериев”;

III тип – один из числа “виннипегских критериев” в сочетании с симптомами инфекции верхних дыхательных путей и/или лихорадкой и/или усилением кашля и/или повышением на 20% и более ЧД или ЧСС.

Учитывая гетерогенность больных, переносящих обострение ХОБЛ, целесообразно выделять две отдельные группы пациентов, для каждой из которых наиболее прогнозируем перечень вероятных возбудителей и распространенность антибиотикоустойчивых штаммов (табл. 6).

К первой группе (простое или неосложненное обострение ХОБЛ) относятся больные в возрасте до 65 лет с не частыми обострениями заболевания (менее 4 в течение календарного года), отсутствием серьезных сопутствующих заболеваний и незначительными или умеренными нарушениями бронхиальной проходимости ($ОФВ_1 > 50\%$). Для этой категории больных вероятными возбудителями обострения являются *H.influenzae*, *H.parainfluenzae*, *S.pneumoniae* и *M.catarrhalis* с природным уровнем чувствительности к антибиотикам.

Ко второй группе относятся больные, переносящие так называемое осложнённое обострение ХОБЛ: возраст > 65 лет и/или выраженные нарушения вентиляционной функции лёгких ($ОФВ_1 < 50\%$) и/или наличие серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся органной недостаточностью и др.) и/или не менее 4 обострений в течение года. В данном случае вероятные возбудители те же, однако приобретают этиологическое значение *Enterobacteriaceae spp.* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), чаще выделяются резистентные микроорганизмы (пенициллиноустойчивые *S.pneumoniae*, штаммы *H.influenzae*, продуцирующие β -лактамазы).

Таблица 6. Антибактериальная терапия обострения ХОБЛ

Определение	Основные возбудители	Антибактериальная терапия	
		Препараты выбора	Альтернативные препараты
Простое (неосложненное) обострение ХОБЛ			
Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты	<i>H.influenzae</i> <i>H.parainfluenzae</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>M.catarrhalis</i> Возможна резистентность к β -лактамам	Амоксициллин	Амоксициллин/ клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) или «новые» макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил
Осложненное обострение ХОБЛ			
Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты. Частые обострения $> 4/год$ Возраст > 65 лет $ОФВ_1 < 50\%$	<i>H.influenzae</i> <i>H.parainfluenzae</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>M.catarrhalis</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Вероятна резистентность к β -лактамам	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) или амоксициллин/клавуланат, ципрофлоксацин, цефалоспорины II, III поколения в том числе с антисинегнойной активностью	

В большинстве случаев обострений ХОБЛ антибиотики назначаются внутрь. Продолжительность антибактериальной терапии больных с обострением ХОБЛ, составляет, как правило, 7–14 дней.

Показаниями для парентерального применения антибиотиков являются:

- отсутствие оральной формы препарата;
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта;
- тяжелое обострение заболевания
- ИВЛ;
- низкий комплаенс больных.

Характеристика основных антибиотиков, используемых для лечения обострений ХОБЛ, представлена в табл. 6 приложения.

4. Кислородотерапия.

Кислородотерапия является одним из ключевых направлений комплексного лечения больных с обострением ХОБЛ в условиях стационара. Адекватный уровень оксигенации, а именно $PaO_2 > 8,0$ кПа (более 60 мм рт. ст.) или $SO_2 > 90\%$, как правило, быстро достигается при неосложненных обострениях ХОБЛ. После начала оксигенотерапии через назальные катетеры (скорость потока – 1–2 л/мин) или маску Вентури (содержание кислорода во вдыхаемой кислородно-воздушной смеси 24–28%) газовый состав крови должен контролироваться через 30–45 мин (адекватность оксигенации, исключение ацидоза, гиперкапнии).

5. Неинвазивная вентиляция легких.

Если после 30–45-минутной ингаляции O_2 больного с ОДН эффективность оксигенотерапии минимальна или отсутствует, следует принимать решение о вспомогательной вентиляции легких. В последнее время особое внимание уделяется неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением. Эффективность этого метода лечения дыхательной недостаточности достигает 80–85% и сопровождается нормализацией газового состава артериальной крови, уменьшением одышки, и, что более важно, снижением летальности больных, снижением числа инвазивных процедур и связанных с ними инфекционных осложнений, а также снижением длительности госпитального периода лечения (*уровень доказательности А*) [61].

В тех случаях, когда у больного, переносящего тяжелое обострение ХОБЛ, неинвазивная вентиляция легких оказывается неэффективной (или недоступной), показано проведение инвазивной вентиляции легких.

Показания к неинвазивной вентиляции легких при ОДН на фоне ХОБЛ:

А. Симптомы и признаки ОДН:

- а. Выраженная одышка в покое;
- б. ЧДД > 25 , участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс.

В. Признаки нарушения газообмена:

- а. $PaCO_2 > 45$ мм рт.ст., $pH < 7,35$
- б. $PaO_2 / FiO_2 < 200$ мм рт.ст.

Критерии исключения для неинвазивной вентиляции легких при ОДН:

А. Остановка дыхания.

В. Нестабильная гемодинамика (гипотония, неконтролируемые аритмии или ишемия миокарда).

С. Невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушения кашля и глотания).

Д. Избыточная бронхиальная секреция.

Е. Признаки нарушения сознания (ажитация или угнетение), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом.

Ф. Лицевая травма, ожоги, анатомические нарушения, препятствующие наложению маски.

6. Инвазивная вентиляция легких.

Показания для инвазивной вентиляции:

- остановка дыхания;
- сердечно-сосудистые осложнения (гипотония, шок, сердечная недостаточность);
- нарушение сознания (сопор, кома);
- угрожающая гипоксемия: $PaO_2 < 35$ мм рт.ст. при дыхании воздухом или $PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт.ст.;
- тяжелый ацидоз $pH < 7,25$;
- утомление дыхательных мышц, частота дыхания более 35 в минуту;
- другие осложнения (септический шок, массивная пневмония, массивная эмболия легочной артерии, баротравма, массивный плевральный выпот);
- неэффективность неинвазивной вентиляции.

Выделяется легкое, среднетяжелое и тяжелое обострения ХОБЛ. При легком обострении заболевания возникает необходимость в изменении (увеличение дозы и/или кратности приема) привычной бронхолитической терапии, нередко пациент за медицинской помощью не обращается. При среднетяжелом обострении наряду с усилением терапии требуется врачебная оценка клинической ситуации. В случаях тяжелого обострения ХОБЛ, безусловно, необходима госпитализация.

Тактика ведения больных с обострением ХОБЛ в амбулаторных условиях

Стандарт лабораторного контроля и инструментального мониторинга.

1. Общий анализ крови.
2. Рентгенография органов грудной клетки.
3. Общий анализ мокроты.
4. Бактериоскопическое исследование мокроты.
5. Бактериологическое исследование мокроты (по показаниям).
6. ЭКГ.
7. Спирометрия.
8. Пикфлоуметрия.

Алгоритм терапии

I. Бронходилататоры.

Увеличение дозы и/или частоты приема применяемого бронходилататора. Если не применялись ранее, то добавляются антихолинэргические препараты до улучшения симптомов.

Предпочтение отдается комбинированным бронходилататорам (беродуал) при невозможности, по разным причинам, использования ингаляционных форм лекарственных средств, а также при недостаточно эффективном применении бронхолитиков и глюкокортикоидов возможно назначение препаратов теофиллина.

II. Глюкокортикостероиды.

Если исходная $OФВ_1 < 50\%$ от должного, то добавляется внутрь 40 мг преднизолона в день в течение 10 дней к приему бронходилататора (*уровень доказательности D*).

III. Антибиотики.

При усилении симптомов одышки и кашля, гнойной мокроте и увеличении ее в объеме применяют антибиотики широкого спектра действия, принимая во внимание местные особенности и индивидуальную переносимость (*уровень доказательности В*).

Тактика ведения больных с обострением ХОБЛ в стационарных условиях**Показания для госпитализации больных с обострением ХОБЛ.**

- Усиление клинических симптомов, например, внезапное развитие одышки в покое.
- Исходно тяжелое течение ХОБЛ.
- Появление новых симптомов, характеризующих степень выраженности ДН и СН (цианоз, периферические отеки).
- Отсутствие положительной динамики от амбулаторного лечения или ухудшение состояния на фоне лечения.
- Тяжелые сопутствующие заболевания.
- Впервые возникшее нарушение сердечного ритма.
- Диагностические сложности.
- Пожилой возраст.
- Невозможность лечения в домашних условиях.

Показания для госпитализации в ОИТ.

1. Тахипноэ (ЧД ≥ 30 в минуту) или брадипноэ (ЧД < 12 в минуту).
2. Тахипноэ (ЧД 23–25 в минуту) в сочетании с одним из нижеперечисленных симптомов, параметров:
 - а) ослабленное («ватное») дыхание;
 - б) признаки утомления дыхательных мышц (абдоминальный парадокс, альтернирующее дыхание, участие вспомогательных мышц в акте дыхания);
 - в) гиперкапния ($\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт.ст.) и/или гипоксемия ($\text{PaO}_2 < 55$ мм рт.ст.), респираторный ацидоз ($\text{pH} < 7,3$);
 - г) $\text{PaO}_2 < 6,7$ кПа (50 мм рт.ст.), $\text{PaCO}_2 > 9,3$ кПа (70 мм рт.ст.), и $\text{pH} < 7,30$ говорят об угрожающем жизни эпизоде, требующем постоянного мониторинга и лечения;
 - д) полицитемия;
 - е) застойная сердечная недостаточность.
3. Нарушение сознания.

Стандарт лабораторного контроля и инструментального мониторинга в стационаре.

1. Общий анализ крови.
2. Общий анализ мокроты.
3. Бактериоскопическое исследование мокроты.
4. Бактериологическое исследование мокроты (по показаниям).
5. ЭКГ.
6. Рентгенография органов грудной клетки.
7. Общий белок.
8. Газы артериальной крови и КЩС.
9. Пульсоксиметрия.
10. Спирометрия.

Рис. 1. Принципиальная схема медикаментозной терапии обострения ХОБЛ



Алгоритм терапии.

1. *Кислородотерапия* 2–5 л/мин, не менее 18 час/сут и/или неинвазивная вентиляция легких, повторный контроль газового состава крови через 30 мин
2. *Бронхолитическая терапия:*
 - повышение дозировки и кратности приема. Раствор ИБ 0,25–0,5 мг (20–40 капель) через небулайзер с кислородом в сочетании с растворами β_2 -агонистов короткого действия: сальбутамол 2,5–5 мг или фенотерол 0,5–1,0 мг (10–20 капель) через 6 ч;
 - комбинация β_2 -агонистов и АХП. Раствор беродуала 2 мл (40 капель) через небулайзер с кислородом, затем 1,5–2 мл через 6 ч в течение суток;
 - внутривенное введение метилксантинов (при необходимости). Эуфиллин 240 мг/ч до 960 мг/сут внутривенно со скоростью введения 0,5 мг/кг/ч под контролем ЭКГ.
3. *Добавить СКС* (внутривенное введение или пероральный прием). СКС внутрь 0,5 мг/кг/сут (40 мг/сут в течение 10 дней), при невозможности приема внутрь парентерально до 3 мг/кг/сут.
4. *Антибактериальная терапия* (при признаках бактериальной инфекции перорально или внутривенно).
5. *Гепарин подкожно.*
6. *Лечение сопутствующих заболеваний* (сердечная недостаточность. Нарушение ритма сердца).
7. *Неинвазивная вентиляция легких.*
8. *Инвазивная вентиляция легких.*

Критерии возможной выписки из стационара при обострении ХОБЛ [15].

- Потребность в ингаляционных β_2 -агонистах не более, чем один раз в 4 ч.
- Стабильное состояние больного в последние 12–24 ч.

- Стабильные показатели газов крови в последние 12–24 ч.
- Пациент способен передвигаться в пределах палаты, самостоятельно принимать пищу и спать без частых приступов одышки.
- Пациент и члены семьи полностью понимают необходимые режимы терапии.
- Обеспечены необходимые условия домашнего наблюдения и ухода.

Перед выпиской обсуждают меры по профилактике обострения заболевания, уделяя особое внимание вакцинации от гриппа, знанию и пониманию назначенной терапии, включая технику ингаляций [62], умению оценить симптомы, свидетельствующие об обострении. Необходимо продолжать лечение, снижающее частоту обострений. При сохраняющейся нетрудоспособности обсуждаются социальные проблемы. Лечение после выписки из стационара включает отказ от курения, мониторинг спирометрических показателей и эффективности лечения [63].

Профилактика обострений ХОБЛ

В настоящее время получены многочисленные доказательства того, что отказ от курения и оптимальная бронхолитическая терапия обуславливают снижение частоты и степени тяжести обострений ХОБЛ.

Для профилактики обострений проводится вакцинация и ревакцинация больных ХОБЛ поливалентной пневмококковой и гриппозной вакцинами. Ревакцинации пневмококковой вакциной подлежат пациенты в возрасте > 65 лет, если первая доза вакцины вводилась по крайней мере 5 лет назад и в тот период они были моложе 65 лет.

Расстройства дыхания во время сна у больных ХОБЛ

Определение и характеристика синдрома обструктивного апноэ–гипопноэ сна

Расстройства дыхания во время сна у пациентов ХОБЛ носят гиповентиляционный характер и могут быть объединены под собирательным термином СОАГС.

Апноэ во время сна – это потенциально угрожающее жизни пациента дыхательное расстройство, определяемое как период асфиксии во время сна, приводящее к развитию избыточной дневной сонливости, гемодинамическим расстройствам и нестабильности сердечной деятельности.

Сочетание ХОБЛ и СОАГС обычно способствует резкому прогрессированию заболевания и обструкции дыхательных путей, приводящему к ранней нетрудоспособности и сокращению продолжительности жизни. Характерным является наличие СОАГС для больных с бронхитическим типом тяжелой ХОБЛ. Неинвазивная чрезмасочная вентиляция легких предотвращает развитие ночных дыхательных расстройств и снижает смертность при минимальной частоте развития побочных эффектов.

Цель лечения

Уменьшить выраженность симптомов; предотвратить развитие обострений; поддерживать оптимальную функцию легких; повысить повседневную активность, качество жизни и выживаемость.

Критерии диагностики

Диагностика дыхательных расстройств во время сна основывается на выявлении маркеров и симптомов заболевания и объективной верификации дыхательного расстройства при проведении полисомнографической регистрации. Этапность диагностического алгоритма позволяет провести селекцию пациентов для проведения полисомнографии, снижает риск возможной ошибки, рас-

Таблица 7. Маркеры и симптомы СОАГС

Симптомы	Маркеры
1. Избыточная дневная сонливость, слабость, снижающая работоспособность и качество жизни	Повышение веса тела (BMI > 29 кг/м ²)
2. Громкий ночной храп или периоды перехватывания дыхания, “дыхательная заслонка” во время сна	Увеличение размера шеи (размер воротничка): мужчины ≥ 43 см, женщины ≥ 40 см.
3. Несчастные случаи на производстве и в быту (автотодорожные происшествия), причиной которых служила дневная сонливость	Артериальная гипертензия (АД _{систола} > 140 мм Нг, АД _{диастола} > 90 мм Нг) или легочная гипертензия или легочное сердце

Примечание. Сочетание 2 симптома + 2 маркера позволяют заподозрить у пациента наличие дыхательного расстройства.

ширяет возможности амбулаторной диагностики. Симптомы и маркеры заболевания определяются в ходе врачебного осмотра и анализа основных жалоб пациента.

Полисомнография

Полисомнография является диагностической процедурой, проводимой в ночной период времени с целью регистрации основных биологических потенциалов во время сна.

Проведение полисомнографии показано:

- больным ХОБЛ с PaO₂ во время бодрствования > 55 мм рт.ст., основное заболевание которых осложнено легочной гипертензией, правожелудочковой недостаточностью или полицитемией;
- пациентам ХОБЛ, у которых длительно проводится кислородотерапия;
- больным со вторичными рестриктивными дыхательными нарушениями на фоне нейромышечных расстройств и усталости грудной мускулатуры с осложнениями в виде хронической гиповентиляции, полицитемии, легочной гипертензии, нарушений сна, утренних головных болей, дневной усталости или избыточной дневной сонливости;
- пациентам с нарушенным дыхательным контролем, имеющие PaCO₂ во время бодрствования > 45 мм рт.ст., и осложнения в виде легочной гипертензии, полицитемии, нарушений сна, утренних головных болей, дневной усталости или избыточной дневной сонливости;
- больным с сильно выраженным синдромом избыточной дневной сонливости или манифестирующими проявлениями ночной бессонницы (инсомнии);
- пациентам с ночной циклической брадикардией, ночными нарушениями атриовентрикулярной проводимости, вентрикулярной эктопией, сопровождающиеся частыми эпизодами ночных пробуждений.

С позиции «клинических доказательств» возможно утверждать:

- больные ХОБЛ обычно не имеют избыточной дневной сонливости за исключением случаев развития ночной десатурации (*уровень доказательности C*); для выбора варианта коррекции необходимо проведение полисомнографии;
- пациенты ХОБЛ с ночными дыхательными расстройствами (СОАГС), имеют дневную гиперкапнию (*уровень доказательности C*); для выбора варианта коррекции необходимо проведение полисомнографии.

Комментарии

Преходящая гипоксемия у пациентов ХОБЛ развивается наиболее часто во время сна, в особенности во время REM-сна. Измерение индивидуальных показателей ночной гипоксемии и дыхательного паттерна у пациента ХОБЛ не имеет достаточной прогностической информации, достоверно коррелирующей с данными показателей дневной оксиметрии и легочных тестов. У не-

большой части пациентов ХОБЛ наблюдается ее сочетание с СОАГС, вот почему любой пациент ХОБЛ с анамнестическими данными о возможности развития ночных соннозависимых дыхательных расстройств обструктивного характера должен быть подвергнут развернутому полисомнографическому исследованию.

Коррекция дыхательных расстройств во время сна

Кислородотерапия

Ночная кислородотерапия улучшает оксигенацию крови во время сна у пациентов ХОБЛ. Тем не менее ночная десатурация может по-прежнему встречаться, особенно в периоды REM-сна. В результате ночной терапии кислородом у пациентов ХОБЛ могут отмечаться утренние головные боли из-за задержки углекислого газа. Это является проблемой при сочетании ХОБЛ с СОАГС, вот почему выбор адекватного уровня кислородотерапии является показанием для проведения полисомнографии. Доказано, что у больных ХОБЛ длительная кислородотерапия уменьшает давление в легочной артерии в период наступления REM-сна.

Тем не менее пациенты ХОБЛ с выраженной гипоксемией спят значительно лучше при осуществлении им ночной кислородотерапии. Доказательство последнего утверждения потребует проведения более тщательно спланированных исследований на значительно большем количестве пациентов.

Неинвазивная вентиляция легких с отрицательным давлением

Показано, что неинвазивная вентиляция легких с отрицательным давлением приводит к уменьшению $PaCO_2$ и увеличивает силу и выносливость дыхательных мышц у пациентов ХОБЛ. Вместе с тем такое дыхательное пособие может провоцировать развитие окклюзии верхних дыхательных путей во время сна. Это вызывает серьезные сомнения относительно клинической ценности указанного респираторного пособия у пациентов с ХОБЛ.

Неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением

Результаты нескольких контролируемых исследований свидетельствуют о том, что неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) с положительным давлением в ночной период у пациентов ХОБЛ с СОАГС способствует прекращению дыхательных расстройств во время сна, приводит к выраженному повышению PaO_2 и снижению $PaCO_2$. Кроме того, показано, что длительное применение НВЛ у пациентов ХОБЛ повышает дневной уровень PaO_2 , улучшает качество сна.

НВЛ является наиболее обоснованной терапией пациентов ХОБЛ с ночными дыхательными расстройствами, воздействующей на причинные факторы развития коллапса верхних дыхательных путей (*уровень доказательности В*).

Хирургическая коррекция

Показано, что реконструктивные операции на уровне глотки уменьшают степень и выраженность дыхательного расстройства при легком и среднетяжелом течении СОАГС.

Ортопедическая коррекция (ротовые аппликаторы)

Есть данные, что индивидуальные ротовые аппликаторы уменьшают степень и выраженность дыхательного расстройства при легком течении СОАГС.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Уровни доказательности

Категория	Источники доказательств	Описание
A	Рандомизированные контролируемые исследования. Большой объем данных	Доказательства, полученные в результате проведения хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований. Для включения в категорию А требуется существенное число исследований на большом количестве участников
B	Рандомизированные контролируемые исследования. Ограниченный объем данных	Доказательства, полученные в результате исследований, включающих только ограниченное число больных, ретроспективный или межгрупповой анализ или метаанализ нескольких рандомизированных контролируемых исследований
C	Нерандомизированные исследования. Клинические наблюдения	Доказательства по результатам неконтролируемых или нерандомизированных исследований или клинических наблюдений
D	Соглашение (мнение) экспертов	Используется только в случаях, где имеются достаточно убедительные рекомендации, но при недостатке литературных данных для отнесения к любой другой категории. Соглашение экспертов основано на клиническом опыте или знании, не удовлетворяющих критериям, изложенным выше.

Тест с 6–минутной ходьбой, нормативы

Тест с 6-минутной ходьбой проводится в соответствии со стандартным протоколом [65, 66]. Пациенты инструктируются о целях теста. Им предлагается ходить по измеренному коридору в своем собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 минут. При этом пациентам разрешено останавливаться и отдыхать во время теста, однако они должны возобновлять ходьбу, когда сочтут это возможным. Во время ходьбы разрешается подбадривать пациентов фразами: «Все идет хорошо», «Продолжайте в том же темпе». Перед началом и в конце теста оцениваются одышка по шкале Борга (0–10 баллов: 0–нет одышки, 10–максимальная одышка), SaO₂ и пульс. Пациенты прекращают ходьбу при возникновении следующих симптомов: тяжелая одышка, боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах и при снижении SaO₂ до 86%.

Мужчины

$$6MWD (м) = (7.57 \times \text{рост}_{см}) - (5.02 \times \text{возраст}_{лет}) - (1.76 \times \text{вес}_{кг}) - 309 (м)$$

или

$$6MWD (м) = 1140 (м) - (5.61 \times \text{ИМТ}_{кг/м^2}) - (6.94 \times \text{возраст}_{лет})$$

нижний лимит нормы: должный 6MWD (м) = 153 м

Женщины

$$6MWD (м) = (2.11 \times \text{рост}_{см}) - (2.29 \times \text{вес}_{кг}) - (5.78 \times \text{возраст}_{лет}) + 667 (м)$$

или

$$6MWD (м) = 1017 (м) - (6.24 \times \text{ИМТ}_{кг/м^2}) - (5.83 \times \text{возраст}_{лет})$$

нижний лимит нормы: должный 6MWD (м) = 139 м

6MWD – 6 minute walking distance – расстояние, пройденное за 6 мин.;

ИМТ – индекс массы тела.

Шкала одышки (Medical Research Council Dyspnea Scale)[67]

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста или заставляет делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние до 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным выходить за пределы дома или одышка появляется при одевании и раздевании

Номенклатура ХОБЛ в соответствии с МКБ X пересмотра

- J44.0 – Хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения вирусной этиологии (кроме вируса гриппа).
- J44.1 – Хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения без уточнения причины обострения.
- J44.8 – ХОБЛ тяжелое течение, эмфизематозный тип (панацинарная эмфизема). ДН III.
- J44.8 – ХОБЛ тяжелое течение, бронхитический тип (центриацинарная эмфизема), хроническое легочное сердце. ДН III, ЗСН III.
- J44.9 – ХОБЛ тяжелое течение, неуточненная. Эмфизема легких. Хроническое легочное сердце. ДН III, СН II.

Примечание.

Шифры J40–J43 не относятся к ХОБЛ.

Таблица 2. Характеристика основных ингаляционных бронхолитических препаратов

Наименование препарата	Доза, мг		Пик действия, мин	Продолжительность действия, ч
	дозированный ингалятор	небулайзер		
Сальбутамол (вентолин*, сальгим, саламол-эко*) – β_2 -агонист быстрого действия	0,1	2,5–5,0	30–60	4–6
Фенотерол (беротек, беротек Н*) – β_2 -агонист быстрого действия	0,1	0,5–2,0	30	4–6
Ипратропия бромид (атровент Н*) – антихолинергический препарат	0,02	0,25–0,50	45–60	6–8
Тиотропия бромид (спирива) – пролонгированный антихолинергический препарат	0,018	–	30–45	24
Фенотерол/ипратропия бромид (беродуал, беродуал Н*) – комбинированный бронхолитик	0,05/0,02	1,0/0,5–2,0/1,0 (2–4 мл)	60	6
Сальбутамол/ипратропия бромид (комбивент) – комбинированный бронхолитик	0,1/0,02	3,0/0,5 (2,5 мл)	60	6
Сальметерол (серевент) – пролонгированный β_2 -агонист	0,025–0,05	–	120–360	12
Формотерол (оксис) – пролонгированный β_2 -агонист	0,0045–0,009	–	120–360	12
Формотерол (форадил) – пролонгированный β_2 -агонист	0,012	–	120–360	12

* – Бесфреоновые дозированные ингаляторы

Таблица 3. Ингаляционные бронхолитики, представленные на российском рынке

Международное название	Торговое название	Способ доставки		
		дозированный аэрозоль	порошковый ингалятор	раствор для небулайзера
Сальбутамол	Вентолин	+		
	Вентолин небулы			+
	Сальгим			+
	Саламол-эко	+		
Фенотерол	Беротек Н	+		
	Беротек			+
Ипратропия бромид	Атровент Н	+		+
Тиотропия бромид	Спирива		+	
Ипратропия бромид/фенотерол	Беродуал Н	+		
	Беродуал			+
Сальметерол	Серевент	+	+	
Формотерол	Оксис		+	
	Форадил		+	

* – Дозирующее устройство ХандиХалер.

** – Дозирующее устройство – мультидиск.

*** – Дозирующее устройство – турбухалер.

**** – Дозирующее устройство – аэролайзер.

Таблица 4. Фармакодинамика ингаляционных бронхолитиков, применяемых для терапии ХОБЛ [3]

Наименование препарата	Доза, мг	Активность по отношению к адrenoрецепторам		Антихолинергическое действие	Начало действия, мин	Максимум действия, мин	Продолжительность действия, мин
		β_1 -рецепторы	β_2 -рецепторы				
Сальбутамол	0,1		++++	–	5–15	60–90	240–360
Фенотерол	0,1	+	++++	–	5–15	60–90	240–360
Сальметерол	0,025–0,05	+	++++	–	10–30	120–360	720
Формотерол	0,012	+	++++	–	5–7	120–360	720
Ипратропия бромид	0,02	+	++++	++++	5–30	60–120	360
Тиотропия бромид	0,018	–	–	++++	30–45	60–120	1440
Ипратропия бромид/фенотерол	0,02/0,05	–	–	++++	5–15	60–120	360
Ипратропия бромид/сальбутамол	0,02/0,1	+	++++	++++	5–15	30–60	240–360

Примечание. Выраженность эффекта (–) – эффект отсутствует; (++++) – максимальная выраженность эффекта.

Таблица 5. Режимы дозирования ингаляционных бронхолитиков при обострении ХОБЛ

Лекарственные средства	Терапия в период обострения		Поддерживающая терапия	
	Дозированный аэрозольный ингалятор	Небулайзер	Дозированный аэрозольный ингалятор	Небулайзер
Сальбутамол	2–4 вдоха каждые 20–30 мин в течение первого часа, далее каждые 1–4 ч «по требованию»	2,5–5,0 мг каждые 20–30 мин в течение первого часа, далее 2,5–10,0 мг каждые 1–4 ч «по требованию»	1–2 вдоха каждые 4–6 ч	2,5–5,0 мг каждые 6–8 ч
Фенотерол	2–4 вдоха каждые 30 мин в течение первого часа, далее каждые 1–4 ч «по требованию»	0,5–1,0 мг каждые 20–30 мин в течение первого часа, далее 0,5–1,0 мг каждые 1–4 ч «по требованию»	1–2 вдоха каждые 4–6 ч	0,5–1 мг каждые 6 ч
Ипратропия бромид	2–4 вдоха дополнительно к ингаляциям сальбутамола или фенотерола	0,5 мг дополнительно к ингаляциям сальбутамола или фенотерола	2–4 вдоха каждые 6 ч	0,5 мг каждые 6–8 ч
Фенотерол/ипратропия бромид	2–4 ингаляции каждые 30 мин, далее каждые 1–4 ч «по требованию»	1,0–2,0 мл каждые 30 мин в течение первого часа (максимальная разрешенная доза – 4 мл), далее 1,5–2,0 мл каждые 1–4 ч «по требованию»	2 ингаляции 3–4 раза в сутки	2,0 мл каждые 6–8 ч в сутки

Техническое обеспечение для ДКТ

Для проведения ДКТ в домашних условиях необходимы автономные и портативные источники кислорода: концентраторы кислорода, баллоны со сжатым газом и резервуары с жидким кислородом. Баллоны со сжатым газом в настоящее время как постоянный источник O₂ практически не используются, так как требуется частая их заправка (стандартные 40-литровые баллоны содержат O₂ под давлением 150 бар; такого количества кислорода хватает в среднем на 2,1 суток при потоке 2 л/мин; небольшие баллоны (1 и 2 л) могут быть использованы как источник кислорода во время прогулок, поездок и т.д. (амбулаторный источник кислорода)). Основным недостатком таких портативных систем является сложность их заправки.

Существует несколько систем для доставки кислорода в дыхательные пути пациента. В домашних условиях чаще всего используются носовые канюли. Они довольно удобные, недорогие и хорошо воспринимаются большинством больных. Канюли позволяют создавать кислородно-воздушную смесь с содержанием кислорода (FiO₂) до 24–40% при потоке O₂ до 5 л/мин. Доставка кислорода в альвеолы происходит только во время ранней фазы вдоха (примерно 1/6 части дыхательного цикла), в то время как остальной O₂ расходуется «вхолостую». Для осуществления более эффективной доставки O₂ предложено несколько типов кислородосберегающих устройств: резервуарные канюли, пульсирующие устройства доставки кислорода и транстрахеальные катетеры. При их использовании достигается экономия O₂ в 2–4 раза, т.е. возможно снижение потока O₂ и, следовательно, увеличение времени использования источников O₂, что особенно важно для портативных систем.

Таблица 6.
Характеристика основных антибиотиков, используемых для лечения обострений ХОБЛ

Препараты	<i>S. pneum</i>	<i>S. pneum R*</i>	<i>H. infl.</i>	<i>H. infl.</i> + β-лактамаза	<i>P. aeruginosa</i>	Атипичные возбудители	Режим дозирования	Побочные эффекты
Амоксициллин	+	-	+	-	-	-	3–4 раза/сут	Редкие
Эритромицин	+	-	-	-	-	+	4 раза/сут	Частые
Кларитромицин	+	-	±	±	-	+	2 раза/сут	Редкие
Азитромицин	+	-	+	+	-	+	1 раз/сут	Редкие
Цефуроксим аксетил	+	-	+	+	-	-	2 раза/сут	Редкие
Ципрофлоксацин	±	-	+	-	+	+	2 раза/сут	Редкие
Амоксициллин/клавуланат	+	-	+	+	-	-	3 раза/сут	Редкие
Левифлоксацин, моксифлоксацин	+	+	±	±	±	+	1–2 раза/сут	Редкие

* - штаммы пневмококка, устойчивые к пенициллину.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Buist A.S., Vollmer W.M.* Smoking and other risk factors. — In: Murray J.F., Nadel J.A., eds. Textbook of respiratory medicine. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1994; 1259–1287.
2. *Tnom T.J.* International comparisons in COPD mortality.//Am. Rev. Respir. Dis., 1989; 140: 27–43.
3. *Xu X., Wess S.T., Rijcken B., Schoten J.P.* Smoking, changes in smoking habits and rate of decline in FEV₁: new insight into gender differences//Eur. Respir. J., 1994; 7: 1056–1061.
4. *Chen J.C., Mannino M.D.* Worldwide epidemiology of COPD//Cur. Opinion in Pulmonary Medicine, 1999; 5: 93–99.
5. *Dennis R., Maldonado D., Norman S. et al.* Wood smoke exposure and risk for obstructive airways disease among women//Chest, 1996; 109: 115–119.
6. *Murray C.J.L., Lopes A.D. (ed.)*. 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.
7. *Sullivan S.D. Strassels S., Smith D.H.* Characterization of the incidence and cost of COPD in the US//Eur. Resp. J., 1996; 9 (Suppl. 23): 421.
8. *Higgins M.W., Thom T.* Incidence, prevalence and mortality: intra- and inter-country differences. — In: Hensley M, Saunders N, eds. Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. — New York: Marcel Dekker, 1989: 23–43.
9. National Center for Health Statistics. National hospital interview survey. Vital and health statistics, series 10 (issues from 1974 to 1995).
10. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality: chart book on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda. MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health, 1998.
11. *Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al.* Optimal assessment and management of COPD. A consensus statement of the European Respiratory Society//Eur. Respir. J., 1995; 8: 1398–1420.
12. *Rutten-van Molken M.P., Oostenbrink J.* Cost of Exacerbation. Proceeding of the symposium «Prevention and Management of Exacerbations of COPD». World Congress on Lung Health and 10th European Respiratory Society Annual Congress. — Florence, 2000.
13. *Buist S. A.* The Economic Burden of COPD. Proceeding of the satellite symposium № 1 «The Impact of COPD». 9th European Respiratory Society Annual Congress. — Madrid, 1999: 8–11.
14. *Figueras M., Brosa M., Gisbert R.* Et coste de la enfermedad pulmonar obstructiva cronica en Espana//Rev. Esp. Farmacoeconomia, 1996; Ano 5 (II): 33–43.
15. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI/WHO Workshop Report, 2001 (National Institutes of Health Publ. № 2701, April 2001). Bethesda 2001; 1–96.
16. *Brand P., Quanjer P.H., Postma D.S. et al.* And the Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease//Thorax 1992; 47: 429–436.
17. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease//Ibid 1997; 5 (Suppl.): 1–28.
18. Standardization of lung function tests. Report Working Party. European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society//Eur. Respir. J., 1993; 6 (Suppl.16): 1–121.
19. *Kerrebijn K.F.* Similarities and discrepancies between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. — Am. Rev. Respir. Dis., 1993; 147: 832–838.
20. *Van Noord J.A., Smeets J., Clement J. et al.* Assessment of reversibility of airway obstruction//Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1994; 150: 551–554.
21. *Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS)//Eur. Respir. J., 1995; 8: 1398–1420.
22. *Wijkstra P.J., Jones P.W.* Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease. Eds D.S. Postma, N.M. Siafakas//The European Respiratory Society, 1997; (Monograph 7): 235–247.
23. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. — М., 2001.
24. *Samet J., Utell M.J.* Ambient air pollution. — In: Rosenstock L., Cullen M. eds. Textbook of occupational and environmental medicine. — Philadelphia: WB Saunders Co, 1994; 53–60.
25. *Gross N.J., editor.* Anthicholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. — London, Franklin Scientific Publications, 1993.

26. *Barnes P.J.* Bronchodilators: basic pharmacology. – In: Calverley PMA, Pride N.B., eds. Chronic obstructive pulmonary disease. – London, 1995; 391–417.
27. Standards for the diagnosis and care of patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)//Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1995; 152: 77.
28. *Rennard S.I., Serby C.W., Ghafouri M. et al.* Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials//Chest, 1996; 110 (1): 62–70.
29. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care with chronic obstructive pulmonary disease//Am. Rev. Respir. Dis., 1995; 152: 77–120.
30. *Barnes P. J.* The pharmacological properties of tiotropium//Chest, 2000; 117 (suppl.): 63s–69s.
31. *Casaburi R., Briggs D.D., Donohue J.F. et al.* The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD//Chest, 2000; 118: 1294–1302.
32. *Littner M.R., Ilovite J.S., Tashkin D.P. et al.* Long-acting bronchodilatation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease//Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000; 161: 1136–1142.
33. *Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al.* A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease//Eur. Respir. J., 2002; 19: 217–224.
34. *Vincken W., van Noord J.A., Greethorst A.P.M. et al.* On behalf of the Dutch|Belgian Tiotropium Study Group. Improved health patients with COPD during 1-yr's treatment with tiotropium//Eur. Respir. J., 2002; 19: 209–216.
35. *Sestini P. et al.* Short-acting β_2 -agonist for stable COPD (Cochran Review). – In: The Cochran Library//Issue 4, 2001. Oxford Update Software.
36. *Van Herwaarden C., Dekhuijzen P., van Schayck C. et al.* Drug treatment of chronic obstructive pulmonary disease//Ned. Tijdschr. Geneesk. Apr., 1996; 140 (14): 761–765.
37. *Jones P.W., Bosh T.K.* Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol//Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997; 155: 1283–1289.
38. *Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. et al.* Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD//Chest, 1999; 115: 957–965.
39. *Ulrik C.S.* Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokes with chronic obstructive pulmonary disease: a single center randomized, double blind, placebo controlled, crossover study//Thorax, 1995; 50: 750–754.
40. *Levin D., Little K., Laughlin K.* Addition of anticholinergic solution prolongs bronchodilator effect of beta 2 agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease//Am. J. Med., 1996; 100 (1A): 40s–48s.
41. *Di Bartollio C.G., Gonzalez J.G., Ruggieri M.P. et al.* Evaluation of the effectiveness and acceptability of Foradil® Aerolizer™ and Oxis-Turuhaler® in asthmatics. – In Program and abstracts of the 96th International conference of the American Thoracic society. – Toronto, Ontario, Canada, 2000. Session A21.
42. *Friedman M., Serby C.W., Menjoge S.S. et al.* Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD//Chest, 1999; 115: 635–641.
43. *Van Noord J.A., de Munck D.R., Bantje Th.A. et al.* Long-time treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium//Eur. Respir. J., 2000; 15: 878–885.
44. *Tashkin D.P., Bleecker E., Braun S. et al.* Results of multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions//Am. J. Med., 1996; 100: 62–69.
45. *Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L. A. 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: 1948–1953.
46. *Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al.* Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial//BMJ, 2000; 320: 1297–1303.
47. *Nichol K.L., Margolis K.L., Wuorenma J., Von Stenberg T.* The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community//N. Engl. J. Med., 1994; 331: 778–784.
48. *Isada C.M., Stoller J.K.* Chronic bronchitis: the role of antibiotics. – In: Niedeman M.S., Sarosi G.A. Glassroth J. eds. Respiratory infections: a scientific basis for management. – London: WB Saunders, 1994: 621–633.
49. *Poole P.J., Black P.N.* Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev 2000; 2. Available from: URL: www.update-software.com.
50. *Mehran R.J., Deslauriers J.* Indications for surgery and patient work-up for bullectomy//Chest Surg. Clin. N. Am., 1995; 5: 717–734.
51. *Geddes D., Davies M., Koyama H. et al.* Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema//N. Engl. J. Med. 2000; 343: 239–245.
52. *Hosenpud J.D., Bennett L.E., Keck B.M.* The Registry of the international Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report-1998//J. Heart Lung Transplant., 1998; 17: 656–668.

53. *Regueiro C.R., Hamel M.B., Davis R.B. et al.* A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT investigators//*Fm. J. Med.*, 1998; 105: 366–372.
54. *James F. Donohue, Jan A. van Noord, Eric D. Bateman et al.* A 6-month placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol//*Chest*, 2002; 122: 47–55.
55. *Emerman C.L., Lukens T.W., Effron D.* Physician estimation of FEV₁ in acute exacerbation of COPD//*Chest*, 1994; 105: 1709–1712.
56. *Emerman C.L., Cydulka R.K.* Use of peak expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease//*Ann. Emerg. Med.*, 1996; 27: 159–163.
57. *Emerman C.L., Connors A.F., Lukens T.W. et al.* Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease//*Ibid.*, 1989; 18: 523–527.
58. *Mahon J.L., Laupacis A., Hodder R.V. et al.* Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing of 1 trials to standard practice//*Chest*, 1999; 115: 38–48.
59. *Davies L., Angus R.M., Calverley P.M.* Oral cortico-steroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial//*Lancet*, 1999; 354: 456–460.
60. *Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. 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: 1941–1947.
61. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure//*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 163: 283–291.
62. *Stoller J.K., Lange P.A.* Inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease//*Respir. Care Clin. N. Am.*, 1998; 4: 425–438.
63. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease//*Thorax*, 1997; 52 (Suppl.) 5: S1–S28.
64. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute, updated 2003.
65. *Enright PL, Sherill DL.* Reference equations for the six-minute walk in healthy adults//*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 158: 1384–1387.
66. *Borg G.* Psychophysical bases of perceived exertion//*Med. Sci. Sport Exerc.*, 1982; 14: 436–447
67. *Mahler D.A., Rosiello R.A., Harver A., Lentine T., McGovern J.F., Daubenspeck J.A.* Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements on respiratory sensation in obstructive airway disease//*Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987; 135: 1229–1233.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)//*Mortal. Morbid. Wkly Rep.*, 1997; 46: 1–24.
69. *Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al.* Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease//*Eur. Respir. J.*, 2003; 21: 74–81.