

Printing and distribution has been made possible by educational grants from:



Andi-Ventis



Mitsubishi Pharma Corporation



NIKKEN CHEMICALS CO.,LTD.



Zambon Group

# Глобальная инициатива по Хронической Обструктивной Болезни Легких



## ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПЕРЕСМОТР 2003 г.

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ИНСТИТУТЫ ЗДОРОВЬЯ США  
Национальный институт сердца, легких и крови

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



# GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

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

(Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop)



NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH  
National Heart, Lung, and Blood Institute

April 2001 (Updated 2003)

Глобальная инициатива  
по Хронической  
Обструктивной  
Болезни  
Легких



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

Пересмотр 2003 г.

Перевод с английского

Москва  
**Издательство «АТМОСФЕРА»**  
2003

ББК 54.12  
Г52  
УДК 616.23+616.24

**Г52 Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких** / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. — М.: Издательство «Атмосфера», 2003. — 96 с., ил.

Книга представляет собой Доклад рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) — пересмотр 2003 г. Доклада рабочей группы GOLD 2001 г. Рассмотрены определение хронической обструктивной болезни легких, ущерб, связанный с ней, факторы риска, механизмы развития хронической обструктивной болезни легких, диагностика и классификация, обучение медицинских работников и пациентов. Основное внимание уделено программе ведения больных хронической обструктивной болезнью легких: представлен всеобъемлющий план лечения хронической обструктивной болезни легких с целью снижения заболеваемости, болезненности и преждевременной смерти.

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

© Перевод на русский язык, ООО «Издательство «Атмосфера», 2003

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

**РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ БЕСПЛАТНО**

Технический редактор и корректор  
Б.Д. Вольтерьянц

Обработка изображений Н.Ю. Милосердова  
Компьютерная верстка Б.Д. Вольтерьянц

ООО «Издательство «Атмосфера»,  
101485 г. Москва, ул. Селезневская, д. 11а, стр. 1  
тел./факс: (095) 973-14-16  
Лицензия ИД № 06062 от 16.10.2001 г.

Подписано к печати 16.10.2003 г.  
Формат 60 × 90 1/8  
Печать офсетная  
Печ. л. 12  
Тираж 10 000  
Заказ 874

Отпечатано в ОАО «Московская типография № 6»  
Москва, ул. Южнопортовая, д. 24

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

## Рабочая группа NHLBI/WHO

Национальный институт сердца, легких и крови (США): Claude Lenfant, MD

Всемирная организация здравоохранения: Nikolai Khaltsev, MD

### Рабочая группа, апрель 1998 г.

Romain Pauwels, MD, PhD, Chair  
Ghent University Hospital  
Ghent, Belgium

Nicholas Anthonisen, MD  
University of Manitoba  
Winnipeg, Manitoba, Canada

William C. Bailey, MD  
University of Alabama at  
Birmingham  
Birmingham, Alabama, US

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

A. Sonia Buist, MD  
Oregon Health Sciences  
University  
Portland, Oregon, US

Peter Calverley, MD  
University Hospital, Aintree  
Liverpool, UK

Tim Clark, MD  
Imperial College  
London, UK

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

Yoshinosuke Fukuchi, MD  
Juntendo University  
Tokyo, Japan

Lawrence Grouse, MD, PhD  
University of Washington  
Seattle, Washington, US

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

Christine Jenkins, MD  
Concord Hospital  
Sydney, New South Wales,  
Australia

Dirkje S. Postma, MD  
Academic Hospital Groningen  
Groningen, the Netherlands

Klaus F. Rabe, MD  
Leiden University Medical Center  
Leiden, the Netherlands

Scott D. Ramsey, MD, PhD  
University of Washington  
Seattle, Washington, US

Stephen I. Rennard, MD  
University of Nebraska Medical  
Center  
Omaha, Nebraska, US

Roberto Rodriguez-Roisin, MD  
University of Barcelona  
Barcelona, Spain

Nikos Siafakas, MD  
University of Crete Medical  
School  
Heraklion, Greece

Sean D. Sullivan, PhD  
University of Washington  
Seattle, Washington, US

Wan-Cheng Tan, MD  
National University Hospital  
Singapore

### Штатные сотрудники GOLD

Sarah DeWeerd  
Editor  
Seattle, Washington, US

Suzanne S. Hurd, PhD  
Scientific Director  
Bethesda, Maryland, US

### Консультанты и рецензенты

#### Частные лица

Sherwood Burge (UK)  
Maira Chan-Yeung (Hong Kong)  
James Donohue (US)  
Nicholas J. Gross (US)  
Helgo Magnussen (Germany)  
Donald Mahler (US)  
Jean-Francois Muir (France)  
Mrigendra Pandey (India)  
Peter Pare (Canada)  
Thomas Petty (US)  
Michael Plit (South Africa)  
Sri Ram (US)  
Harold Rea (New Zealand)  
Andrea Rossi (Italy)  
Maureen Rutten-van Molken (The Netherlands)  
Marina Saetta (Italy)  
Raj Singh (India)  
Frank Speizer (US)  
Robert Stockley (UK)  
Donald Tashkin (US)  
Ian Town (New Zealand)  
Paul Vermeire (Belgium)  
Gregory Wagner (US)  
Scott Weiss (US)  
Miel Wouters (The Netherlands)  
Jan Zielinski (Poland)

### Организации

**American College  
of Chest Physicians**  
Suzanne Pingleton

**American Thoracic Society**  
Bart Celli  
William Martin

**Austrian Respiratory Society**  
Friedrich Kummer

**Arab Respiratory Society**  
Salem El Sayed

**Thoracic Society of Australia  
and New Zealand**  
Alastair Stewart  
David McKenzie  
Peter Frith

**Australian Lung Foundation**  
Robert Edwards

**Belgian Society  
of Pneumology**  
Marc Decramer  
Jean-Claude Yernault

**British Thoracic Society**  
Neil Pride

**Canadian Thoracic Society**  
Louis-Philippe Boulet  
Kenneth Chapman

**Chinese Respiratory Society**  
Nan-Shan Zhong  
Yuanjue Zhu

**Croatian Respiratory Society**  
Neven Rakusic  
Davor Plavec

**Czech Thoracic Society**  
Stanislav Kos  
Jaromir Musil  
Vladimir Vondra

**European Respiratory Society**  
Marc Decramer (Belgium)

**French Speaking  
Pneumological Society**  
Michel Fournier  
Thomas Similowski

**Hungarian Respiratory Society**  
Pal Magyar

**Japanese Respiratory Society**  
Yoshinosuke Fukuchi

### Latin American Thoracic Society

Juan Figueroa (Argentina)  
Maria Christina Machado (Brazil)  
Ilma Paschoal (Brazil)  
Jose Jardim (Brazil)  
Gisele Borzone (Chile)  
Orlando Diaz (Chile)  
Patricio Gonzales (Chile)  
Carmen Lisboa (Chile)  
Rogelio Perez Padilla (Mexico)  
Jorge Rodriguez De Marco  
(Uruguay)  
Maria Victorina Lopez (Uruguay)  
Roberto Lopez (Uruguay)

**Malaysian Thoracic Society**  
Zin Zainudin

**Norwegian Thoracic Society**  
Amund Gulsvik  
Ernst Omenaas

**Polish  
Phthisiopneumonological  
Society**  
Michal Pirozynski

**Romanian Society  
of Pulmonary Diseases**  
Traian Mihaescu  
Sabina Antoniu

**Singapore Thoracic Society**  
Alan Ng  
Wei Keong

**Slovakian Pneumological  
and Phthiologiological Society**  
Ladislav Chovan

**Slovenian Respiratory Society**  
Stanislav Suskovic

**South African Thoracic Society**  
James Joubert

**Spanish Society  
of Pneumology**  
Teodoro Montemayor Rubio  
Victor Sobradillo

**Swedish Society  
for Chest Physicians**  
Kjell Larsson  
Sven Larsson  
Claes-Goran Lofdahl

**Swiss Pulmonary Society**  
Philippe Leuenberger  
Erich Russi

**Thoracic Society of Thailand**  
Ploysongsang Youngyudh

**Vietnam Asthma-Allergology  
and Clinical  
Immunology Association**  
Nguyen Nang An

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Предисловие</b> .....	8	Патогенез .....	33
<b>Методология и сбор материала для новых рекомендаций</b> .....	9	Воспалительные клетки .....	34
<b>Введение</b> .....	11	Воспалительные медиаторы .....	35
<b>Глава 1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ</b> .....	14	Различия между воспалением при ХОБЛ и БА .....	36
Ключевые положения .....	15	Воспаление и факторы риска ХОБЛ .....	37
Определение .....	15	Дисбаланс в системе протеиназы–антипротеиназы .....	37
Течение заболевания .....	16	Оксидативный стресс .....	37
Классификация тяжести заболевания: стадии ХОБЛ .....	16	Патологическая анатомия .....	38
Различное течение ХОБЛ .....	17	Центральные дыхательные пути .....	38
Границы информации, представленной в докладе .....	18	Периферические дыхательные пути .....	39
БА и ХОБЛ .....	18	Паренхима легких .....	39
Туберкулез легких и ХОБЛ .....	18	Сосудистая сеть легких .....	40
Список литературы .....	18	Патофизиология .....	41
<b>Глава 2: УЩЕРБ ОТ ХОБЛ</b> .....	19	Гиперсекреция слизи и дисфункция ресничек .....	41
Ключевые положения .....	20	Ограничение скорости воздушного потока и легочная гиперинфляция .....	41
Введение .....	20	Расстройства газообмена .....	42
Эпидемиология .....	20	Легочная гипертензия и легочное сердце .....	42
Распространенность .....	20	Системные эффекты .....	43
Болезненность .....	22	Патофизиология и симптоматика ХОБЛ .....	43
Смертность .....	22	Патоморфология и патофизиология обострения .....	43
Экономический и социальный ущерб от ХОБЛ .....	23	Патоморфология .....	43
Экономический ущерб .....	23	Патофизиология .....	43
Социальный ущерб .....	24	Список литературы .....	44
Список литературы .....	25	<b>Глава 5: ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ</b> .....	48
<b>Глава 3: ФАКТОРЫ РИСКА</b> .....	26	Введение .....	49
Ключевые положения .....	27	<b>Компонент 1: ОЦЕНКА И МОНИТОРИРОВАНИЕ БОЛЕЗНИ</b> .....	50
Введение .....	27	Ключевые положения .....	50
Внутренние факторы .....	28	Начальная диагностика .....	50
Гены .....	28	Оценка симптомов .....	50
Гиперреактивность дыхательных путей .....	28	История болезни .....	52
Рост легких .....	28	Физикальное обследование .....	52
Внешние воздействия .....	28	Измерение ограничения скорости воздушного потока (спирометрия) .....	53
Курение табака .....	29	Оценка степени тяжести .....	54
Профессиональная пыль и химикаты .....	29	Дополнительные исследования .....	54
Загрязнение воздуха внутри и вне жилищ .....	29	Дифференциальная диагностика .....	56
Инфекции .....	29	Мониторирование и оценка течения заболевания .....	56
Социально-экономический статус .....	30	Мониторирование прогрессирования болезни и развития осложнений .....	56
Список литературы .....	30		
<b>Глава 4: ПАТОГЕНЕЗ, ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ</b> .....	32		
Ключевые положения .....	33		
Введение .....	33		

Мониторирование фармакотерапии и другого лечения .....57	Фармакологическое лечение .....67
Мониторирование обострений .....57	Обзор средств для лечения ХОБЛ .....67
Мониторирование сопутствующих заболеваний .....58	Бронхолитики .....67
Список литературы .....58	Глюкокортикостероиды .....71
<b>Компонент 2:</b>	Фармакологическое лечение в зависимости от степени тяжести ....71
<b>УМЕНЬШЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ</b>	Другое фармакологическое лечение .....72
<b>ФАКТОРОВ РИСКА</b> .....59	Нефармакологическое лечение .....73
Ключевые положения .....59	Реабилитация .....73
Введение .....59	Оксигенотерапия .....76
Курение табака .....59	Вентиляционная поддержка .....77
Предупреждение курения .....59	Хирургическое лечение .....77
Отказ от курения .....59	Список литературы .....79
Профессиональные воздействия .....62	<b>Компонент 4:</b>
Загрязнение воздуха внутри и вне жилищ .....63	<b>ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ</b> .....85
Регулирование качества воздуха .....63	Ключевые положения .....85
Контроль, ориентированный на пациента .....63	Введение .....85
Список литературы .....63	Диагноз и оценка степени тяжести .....85
<b>Компонент 3:</b>	Анамнез .....85
<b>ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ</b> .....65	Оценка степени тяжести .....85
Ключевые положения .....65	Лечение в домашних условиях .....86
Введение .....65	Бронхолитическая терапия .....87
Обучение .....65	Глюкокортикостероиды .....87
Цели обучения	Антибиотики .....87
и его основные направления .....66	Лечение в условиях стационара .....87
Компоненты программ обучения .....66	Стационар .....88
Экономическая эффективность	Выписка из стационара и дальнейшее наблюдение .....90
программ обучения больных ХОБЛ ...67	Список литературы .....90
	<b>Глава 6: ДАЛЬНЕЙШИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....93



# ПРЕДИСЛОВИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из важнейших проблем здравоохранения. Она стоит на четвертом месте по уровню болезненности и смертности в США<sup>1</sup>, и предполагается, что она выйдет на пятое место в 2020 г. по ущербу, наносимому болезнями, как вытекает из данных, опубликованных Всемирным банком/Всемирной организацией здравоохранения<sup>2</sup>. Пока же этой болезни не уделяется должное внимание со стороны медицинского сообщества и официальных правительственных структур. В связи с вышесказанным инициативная группа ученых убедила Национальный институт сердца, легких и крови (США) и Всемирную организацию здравоохранения сформировать «Глобальную инициативу по хронической обструктивной болезни легких» (GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Среди наиболее важных целей GOLD следует выделить повышение уровня знаний о ХОБЛ и помощь тысячам людей, которые страдают от этого заболевания и преждевременно умирают от ХОБЛ или от ее осложнений.

Первым шагом в программе GOLD была подготовка согласительного доклада рабочей группы «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ». Экспертная группа GOLD, состоящая из высококвалифицированных профессионалов в областях респираторной медицины, эпидемиологии, социоекономики, здравоохранения и медицинского обучения, сделала обзор существующих руководств по ХОБЛ, а также изучила новую информацию о патогенетических механизмах развития ХОБЛ, прежде чем приступить к составлению согласительного документа. Многие рекомендации будут требовать дополнительного изучения и оценки в процессе внедрения программы GOLD.

Важной проблемой является неполная информация о причинах и распространенности ХОБЛ, особенно в развивающихся странах. В то время как курение табака является основным известным фактором риска, осталь-

ные возможные причины еще требуют изучения. Инициатива GOLD усилит внимание к ХОБЛ правительств, представителей органов здравоохранения, медицинских работников и общественности, однако для достижения успеха в борьбе с этой проблемой необходимы согласованные усилия всех заинтересованных сторон.

Я бы хотел выразить признательность лицам, посвятившим себя подготовке доклада рабочей группы, и особенно руководителю группы профессору Ромэйну Пауэлсу. Для Национального института сердца, легких и крови является большой честью выступать в качестве одного из спонсоров этой работы. Мы будем рады сотрудничать со Всемирной организацией здравоохранения, другими заинтересованными организациями и отдельными лицами для достижения целей GOLD.

Разработка доклада рабочей группы была поддержана образовательными грантами, выделенными Департаменту респираторных заболеваний Университетского госпиталя г. Гента, Бельгия (Центр ВОЗ по лечению бронхиальной астмы и ХОБЛ), фирмами АСТА Медика; Астра-Зенека; Авентис; Байер; Берингер Ингельхайм; Бик Галден; Къези; ГлаксоСмитКляйн; Мерк, Шарп и Доум; Мицубиши-Токио; Никкен Кемикалс; Новартис; Шеринг-Плау; Яманучи; Замбон.

*Клод Ленфан,  
директор Национального института  
сердца, легких и крови*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1998. Available from: URL: [www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/seiin/other/cht-book/htm](http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/seiin/other/cht-book/htm)
2. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740-3.

# Методология и сбор материала для новых рекомендаций

Научный комитет GOLD\* был организован для изучения опубликованных исследований, которые имеют отношение к рекомендациям по ХОБЛ, изложенным в докладе рабочей группы GOLD в 2001 г., и для ежегодного размещения обновленной версии на веб-сайте GOLD. Обновление 2003 г. включает в себя обзор публикаций с июня 2000 г. (примерное время окончания работы над версией 2001 г.) по март 2003 г. Каждый год будет размещаться обновленная версия; пересмотр всего документа будет осуществляться примерно каждые 5 лет.

**Методы.** Процесс обновления включал в себя поиск в Pub Med с применением установленных комитетом ключевых полей: 1) ХОБЛ ИЛИ хронический бронхит ИЛИ эмфизема (ограничения по поиску: «все поля», «все взрослые: старше 19 лет», «только публикации с резюме», «клинические исследования», «человек», сортировка по авторам); 2) ХОБЛ ИЛИ хронический бронхит ИЛИ эмфизема И систематический (ограничения по поиску: «все поля», «все взрослые: старше 19 лет», «только публикации с резюме», «тип публикаций: клинические исследования», «человек», сортировка по авторам). Дополнительно отдельным членам комитета могли быть предоставлены публикации в журналах, содержащих сравнительные обзоры, не включенные в Pub Med, причем предоставлялись резюме и полные статьи на английском языке или переведенные на него.

Все члены комитета получили сводный текст всех цитат и резюме. Каждое резюме было предоставлено 2 членам комитета (члену комитета не предоставлялся материал, если он/она был/была его автором), хотя каждый член комитета имел право ознакомиться с любым резюме и высказать свою точку зрения. Члены комитета оценивали каждое резюме или, при желании, полный текст статьи путем письменного ответа на специальные вопросы, содержащиеся в коротком вопроснике, а также отмечая материал, если в нем имеются данные, которые могут повлиять на рекомендации доклада рабочей группы GOLD. В последнем случае эксперта просили определить те изменения, которые необходимо сделать. Полный состав Научного комитета GOLD регулярно собирался для обсуждения каждой публикации, которая могла иметь влияние на ведение больных ХОБЛ, если на это указывал хотя бы один член комитета, а также для достижения консенсуса в изменениях. Разногласия разрешались путем голосования.

**Резюме новых рекомендаций.** Между июнем 2000 г. и мартом 2003 г. по критериям поиска была найдена 241 статья. Из них 36 статей определили как содержа-

\* Члены: L. Fabbri, председатель; P. Barnes, S. Buist, P. Calverley, Y. Fukuchi, W. MacNee, R. Pauwels, K. Rabe, R. Rodriguez-Roisin, I. Zielinski.

щие материал, который имеет влияние на доклад GOLD благодаря тому, что материал либо 1) подтверждает рекомендации, т.е. добавляет новые ссылки или заменяет существующие, либо 2) изменяет рекомендации, т.е. изменяет текст или вводит концепцию, которая требует ввести новую рекомендацию в доклад. Основными изменениями, введенными в раздел лечения, являются:

- позиция длительнодействующих и короткодействующих бронхолитиков, включая введение нового длительнодействующего антихолинергического препарата тиотропия;
- позиция ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) и комбинации ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов длительного действия и ингаляционных ГКС;
- доказательства, связанные с длительностью реабилитационных программ;
- сведения о домашнем лечении обострения ХОБЛ в сравнении с лечением в стационаре.

В связи со сложностями, которые имелись при применении классификации по степеням тяжести, приведенной в докладе GOLD 2001 г., и в соответствии с рекомендациями, которые были предложены специальным комитетом GOLD, назначенным совместно Европейским респираторным обществом и Американским торакальным обществом, классификация была в общем сохранена, однако стадии – степени тяжести были переименованы. Новая классификация: *0 – риск развития болезни, I – легкая, II – средней тяжести, III – тяжелая и IV – крайне тяжелая*. Прежняя классификация: *0 – риск развития болезни, I – легкая, II – средней тяжести (подстадии IIA, IIB), III – тяжелая*.

Доклад рабочей группы GOLD 2001 г. включал рекомендации применения лечения бронхолитиками при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, упоминая, что длительнодействующие бронхолитики более удобны, чем короткодействующие. Основываясь на публикациях, которые появились с июня 2000 г., последний пересмотр рекомендует при среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ регулярное использование бронхолитиков длительного действия, включая тиотропий, что является предпочтительнее применения короткодействующих препаратов (**уровень доказательности А**).

В докладе 2001 г. содержались рекомендации по использованию ингаляционных ГКС для больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ при наличии спирометрического ответа на короткий курс ГКС и/или при ОФВ<sub>1</sub> < 50% от должного и при частых обострениях. Этим рекомендациям был присвоен **уровень доказательности В**, что отражало приводимые в литературе данные о недостаточном ответе на ингаляционные ГКС. Основываясь на публикациях с июня 2000 г., нынешний доклад рекомен-

дует применение ингаляционных ГКС только у больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ (*стадии III и IV*), что соответствует принятым в докладе 2001 г. стадиям IIБ и III, и частыми обострениями. Данной рекомендации присвоен **уровень доказательности А**, что отражает приводимые в литературе данные о существенном ответе на ингаляционные ГКС у тяжелых и крайне тяжелых больных.

Доклад 2001 г. не включал специальных рекомендаций по длительности реабилитационных программ. На основании данных, опубликованных начиная с июня 2000 г., в настоящее время рекомендуется продолжительность реабилитационных программ по крайней мере в течение 2 мес. Рекомендации присвоен **уровень доказательности В**, что отражает ограниченное количество проведенных исследований.

Доклад 2001 г. не включал особых рекомендаций по сестринской помощи на дому как альтернативе госпитализации больных с обострением ХОБЛ. Основываясь на публикациях начиная с июня 2000 г., настоящий доклад приводит сведения, что такой вид помощи является эффективной и практичной альтернативой госпитализации для ряда больных с обострением ХОБЛ без ацидотической дыхательной недостаточности. Однако поскольку точных критериев выбора места лечения еще нет, а вы-

бор может зависеть от особенностей системы здравоохранения, для этих рекомендаций уровень доказательности не определен.

Наконец, в дополнение к небольшим изменениям и исправлениям ошибок в первом документе, комитет определил темы, для которых недостаточно доказательств, чтобы быть введенными в новую версию документа, но которые должны рассматриваться как приоритетные при подготовке доклада 2004 г. Они включают антибиотикотерапию при обострениях ХОБЛ, ступенчатый подход при фармакологическом лечении, помощь при ходьбе в качестве реабилитации, анестезию у тяжелых больных ХОБЛ во время оперативного вмешательства.

Перед публикацией данного доклада предложенные изменения были направлены в Исполнительный комитет GOLD для утверждения. Доклад рабочей группы GOLD и полный список ссылок, проверенных Комитетом, представлены на веб-сайте GOLD ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fabbri LM, Hurd SS. GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2003 Update. *Eur Resp J.* 2003; 22:1-2.

# ВВЕДЕНИЕ

ХОБЛ – одна из важнейших причин нарушения здоровья и смертности по всему миру<sup>1</sup>. Годами многие люди болеют ХОБЛ, преждевременно умирая от нее или от ее осложнений. Сейчас ХОБЛ является четвертой причиной смертности в мире, и, как предсказывается, в ближайшие десятилетия будет наблюдаться увеличение ее распространенности и смертности от нее<sup>2</sup>. Для изменения этой тенденции нужны объединенные международные усилия.

GOLD действует в сотрудничестве с Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI, США) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Целями GOLD являются повышение уровня знаний о ХОБЛ и снижение уровня болезненности и смертности от нее. GOLD ставит перед собой цель улучшить профилактику и лечение ХОБЛ путем объединения усилий людей, работающих в различных областях здравоохранения и медицинской политики, а также повысить исследовательский интерес к этой весьма распространенной болезни.

Нигилистическое отношение некоторых медицинских работников к ХОБЛ происходит из-за сравнительно небольшого успеха первичной и вторичной профилактики (т.е. исключения факторов, которые вызывают ХОБЛ или ее прогрессирование), преобладающего мнения, что в заболевании виноват сам больной, и разочарования в имеющихся методах лечения. Проект GOLD будет бороться с таким нигилистическим подходом, распространяя информацию о доступном лечении, как фармакологическом, так и нефармакологическом.

Курение табака является основной причиной ХОБЛ, так же, как и других заболеваний. Снижение курения приведет к значительному улучшению здоровья и снижению распространенности ХОБЛ и других болезней, связанных с курением. Неотложной задачей является разработка более эффективных программ, направленных на снижение потребления табака. Однако курение табака не является единственной причиной ХОБЛ и, возможно, не самой главной в некоторых частях света. Более того, не все курильщики демонстрируют клинически значимую ХОБЛ, что предполагает наличие других факторов, имеющих отношение к индивидуальной чувствительности. Поэтому исследование факторов риска ХОБЛ и путей снижения их воздействия является также важной областью дальнейших исследований. Новые научные методики недавно показали, что воспаление играет доминирующую роль в патогенезе ХОБЛ, но это воспаление отличается от такового при бронхиальной астме. Дальнейшие исследования молекулярных и клеточных механизмов патогенеза ХОБЛ приведут к эффективному лечению, которое затормозит или остановит развитие болезни.

---

## ДОКЛАД РАБОЧЕЙ ГРУППЫ GOLD «ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ХОБЛ»

---

Одним из направлений, которое поможет достичь задач GOLD, является обеспечение медицинских работников, официальных лиц органов здравоохранения и общественности современной информацией о ХОБЛ и рекомендациями по основным направлениям лечения и профилактики. Доклад рабочей группы GOLD «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» основан на наиболее достоверных современных концепциях патогенеза ХОБЛ и имеющихся доказательствах о наиболее эффективных лечебных и профилактических мероприятиях. Доклад составлялся путем экспертизы участниками группы исследований по ХОБЛ и подходов к ее лечению, а также изучением материалов многими экспертами и научными обществами. Это обеспечило наличие современной информации о ХОБЛ для специалистов в области пульмонологии и интересующихся этими проблемами врачей других специальностей. Документ также является источником материалов, которые будут необходимы при внедрении программы GOLD, включая практическое руководство для врачей общей практики и документ для использования в развивающихся странах.

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

Основная часть доклада рабочей группы GOLD посвящена главе «Лечение ХОБЛ» и представляет собой план ведения, состоящий из 4 компонентов: 1) «Оценка и мониторинг болезни»; 2) «Уменьшение воздействия факторов риска»; 3) «Лечение ХОБЛ стабильного течения»; 4) «Лечение обострений». Рекомендации по ведению больных ХОБЛ основываются, главным образом, на наличии симптомов и представлены в соответствии со степенью тяжести заболевания на базе простой классификации по степеням тяжести, так, чтобы упростить практическое внедрение имеющихся лечебных подхо-

дов. Там, где это необходимо, включена информация об обучении пациентов.

Заключительная глава «Дальнейшие исследования» определяет пробелы в понимании заболевания, требующие дальнейших исследований, и предлагает направление новых терапевтических подходов в будущем.

## МЕТОДЫ ПОДГОТОВКИ ДОКЛАДА

В январе 1997 г. эксперты по ХОБЛ из нескольких стран собрались в Брюсселе для анализа развития GOLD. Доктор Romain Pauwels был председателем, присутствовали представители Национального института сердца, легких и крови (NHLBI, США) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Участники пришли к соглашению о своевременности и важности проекта и рекомендовали создать группу экспертов (ГЭ) по широкому спектру проблем, связанных с ХОБЛ, с целью подготовки основанного на доказательствах документа по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ. Штатные сотрудники NHLBI и ВОЗ под руководством доктора Romain Pauwels определили специалистов из многих регионов мира для работы в ГЭ, которая включала специалистов из областей респираторной медицины, эпидемиологии, патоморфологии, социозкономики, общественного здравоохранения и медицинского образования.

Первым шагом в направлении создания доклада рабочей группы был обзор ранее опубликованных многочисленных руководств по ХОБЛ. NHLBI собрал эти руководства и подготовил обзорную таблицу совпадений и различий между этими документами. Когда существовало соответствие, ГЭ визировала эти документы для использования в докладе рабочей группы. Когда существовали большие различия, ГЭ тщательно анализировала научные доказательства с целью достижения независимого заключения.

В сентябре 1997 г. несколько членов ГЭ встретились с консультантом для разработки исчерпывающего списка терминов для создания базы данных литературы по ХОБЛ. Были разработаны база данных и компьютерная программа для поиска литературы по ХОБЛ по всему миру. Эти программы должны были быть размещены в Интернете и обеспечивать перекрестные ссылки с докладом рабочей группы для постоянного обновления доклада по мере появления новых публикаций.

В апреле 1998 г. NHLBI и ВОЗ совместно профинансировали рабочую группу для начала разработки доклада. Члены рабочей группы были разделены на 3 группы: «определение и течение» (председатель доктор Sonia Buist); «патофизиология, факторы риска, диагностика, классификация тяжести» (председатель доктор Leonardo Fabbri); «лечение» (председатель доктор Romain Pauwels). Было разработано содержание доклада, и отдельные разделы распределены между авторами. ГЭ пришла к соглашению, что клинические рекомендации должны иметь научное доказательство или должны быть ясно помечены как «мнение эксперта». Каждая глава должна содержать список наиболее современных и представительных ссылок.

В сентябре 1998 г. ГЭ собралась для оценки продвижения в работе. Члены ГЭ сделали обзор множества таблиц доказательств и заключений, чтобы установить уровни доказательности с помощью системы, разработанной в NHLBI (**таблица А**). Там где это считалось целесообразным, уровни доказательности были присвоены рекомендациям по лечению в главе 5 («Лечение ХОБЛ») и даны полужирным шрифтом в скобках после соответствующего утверждения, например (**уровень доказательности А**). Методологические аспекты, касающиеся использования уровней доказательности по данным метаанализов, были тщательно рассмотрены (например, метаанализ множества мелких исследований рассматривался как уровень доказательности В)<sup>2</sup>. ГЭ собиралась в мае 1999 г., сентябре 1999 г., мае 2000 г. совместно с конференциями Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS). В рамках этих конференций были проведены симпозиумы для презентации разрабатываемой программы и выслушивания мнений и комментариев. Встреча в мае 2000 г. была проведена для выработки окончательного консенсуса рабочей группы.

После рассмотрения рабочей группой документ был разослан для рецензирования отдельным специалистам и медицинским обществам, заинтересованным в лечении ХОБЛ. Председатель рабочей группы совместно с членами ГЭ включил комментарии рецензентов в окончательный документ, там, где это было необходимо. До передачи в печать доклад прошел рецензирование в NHLBI и ВОЗ. Рабочая группа собиралась также в сентябре 2000 г., чтобы начать внедрение программы GOLD.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. *World health report*. Geneva: World Health Organization; 2000.  
Available from: URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>
2. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy – lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740-3.

**ГЛАВА**

**1**

***ОПРЕДЕЛЕНИЕ***

# Глава 1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока является прогрессирующим и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов.
- Классификация ХОБЛ на четыре степени тяжести, применяемая в этом докладе, является инструментом, способствующим изложению материала и объяснению общих подходов к ведению больных. Такая концепция также подчеркивает, что ХОБЛ обычно прогрессирует, если воздействие патогенных агентов продолжается.
- Типичными симптомами ХОБЛ являются кашель, продукция мокроты и одышка при физической нагрузке.
- Хронический кашель и выделение мокроты часто предшествуют развитию ограничения скорости воздушного потока в течение многих лет, и по этим симптомам индивидуум может быть отнесен к группе риска по развитию ХОБЛ.
- В докладе рабочей группы подчеркивается, что наиболее частой повсеместной причиной ХОБЛ, вызываемой воздействием ингалируемых частиц и газов, является курение табака.
- ХОБЛ может сочетаться с бронхиальной астмой (БА) – другой важной болезнью, сопровождающейся бронхиальной обструкцией. БА также характеризуется воспалением дыхательных путей. Однако воспаление при ХОБЛ отличается от такового при БА.
- Туберкулез легких может нарушать функцию легких и обуславливать появление определенных симптомов, что в регионах с высоким распространением туберкулеза может приводить к ошибкам в диагностике ХОБЛ.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В течение многих лет среди клиницистов, физиологов, патологов и эпидемиологов шла дискуссия по поводу определения заболеваний, связанных с хроническим ограничением скорости воздушного потока, включая хронический бронхит, эмфизему, ХОБЛ и БА. Определения этих терминов по-разному акцентируют внимание на

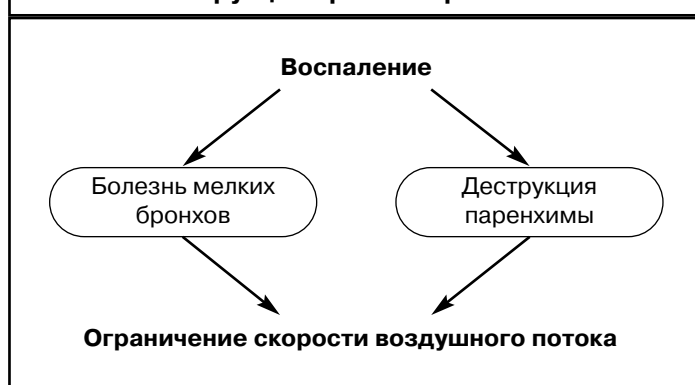
структурных и функциональных изменениях и часто зависят от того, для каких целей – клинических или исследовательских – они применяются. Например, эпидемиологами были созданы базирующиеся на функциональном статусе терминология и критерии, которые могли мониторироваться в популяционных исследованиях или исследованиях, основанных на установленных врачом диагнозах<sup>1,2</sup>.

Основываясь на современных знаниях, рабочее определение ХОБЛ можно сформулировать следующим образом: *ХОБЛ – заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока является прогрессирующим и связано с патологическим воспалительным ответом легких на патогенные частицы или газы.* Все симптомы, функциональные расстройства и осложнения болезни могут быть объяснены воспалением и патологическими изменениями как его следствием (**рис. 1-1**).

Хроническое ограничение скорости воздушного потока, характерное для ХОБЛ, вызывается как поражением мелких бронхов (обструктивный бронхиолит), так и деструкцией паренхимы (эмфизема), причем степень преобладания того или другого различается у разных больных. Хроническое воспаление приводит к ремоделированию и сужению дыхательных путей. Деструкция легочной паренхимы, также являющаяся результатом воспаления, приводит к нарушению прикрепления альвеол к мелким бронхам и уменьшению эластической тяги легких; в свою очередь, эти изменения уменьшают способность дыхательных путей оставаться открытыми во время выдоха. Ограничение скорости воздушного потока измеряется с помощью спирометрии как наиболее распространенного и воспроизводимого метода исследования функции легких.

Многие предыдущие определения придавали особое значение терминам «эмфизема» и «хронический

**Рис. 1-1. Механизмы, лежащие в основе обструкции бронхов при ХОБЛ**





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

## ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ХОБЛ имеет различное течение заболевания, и у разных людей оно неодинаково. Однако общим является прогрессирование ХОБЛ, особенно если продолжается воздействие патогенных агентов. Если такое воздействие прекращается, то заболевание может по-прежнему прогрессировать в связи со снижением легочной функции, которое в норме происходит с увеличением возраста. Тем не менее, прекращение влияния патологических агентов, даже если уже имеется значительное снижение скорости воздушного потока, может привести к некоторому улучшению функции легких и, безусловно, замедлит и, возможно, остановит прогрессирование болезни.

## Классификация тяжести заболевания: стадии ХОБЛ

Для лучшего понимания процесса рекомендуется простая классификация по тяжести ХОБЛ, состоящая из четырех стадий (**табл. 1-1**). Разделение по стадиям базируется на степени ограничения воздушного потока, определяемой по данным спирометрии, которая необходима для установления диагноза и обеспечивает документирование тяжести патологических изменений при ХОБЛ. Для упрощения используются определенные крайние точки диапазонов, в которых должны лежать значения  $ОФВ_1$  (например, <80% от должного); правильность выбора именно этих численных значений клинически не подтверждена.

Влияние ХОБЛ на конкретного пациента зависит не просто от степени ограничения скорости воздушного потока, но также от выраженности симптомов (особенно одышки и сниженных физических возможностей), а также от осложнений болезни. Подходы к лечению ХОБЛ во многом зависят от имеющихся симптомов, а взаимосвязь между степенью ограничения скорости воздушного потока и их наличием является лишь приблизительной. Таким образом, разделение на стадии является прагматическим подходом, направленным на применение в практике и должно расцениваться как инструмент обучения, несущий очень общую информацию о подходах к лечению. Все приводимые значения  $ОФВ_1$  являются постбронходилатационными.

Хотя ХОБЛ определяется на основе оценки ограничения скорости воздушного потока, на практике решение обратиться за медицинской помощью (что, таким образом, позволяет установить диагноз) обычно принимается на основании влияния конкретных симптомов на стиль жизни пациента. Таким образом, ХОБЛ можно диагностировать на любой стадии болезни.

**Таблица 1-1. Классификация тяжести ХОБЛ\***

Стадия	Признаки
0 – риск развития болезни	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нормальная спирометрия;</li> <li>• хронические симптомы (кашель, мокрота)</li> </ul>
I – легкая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ &lt; 70\%</math> от должного;</li> <li>• <math>ОФВ_1 \geq 80\%</math> от должного;</li> <li>• наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота)</li> </ul>
II – средняя	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ &lt; 70\%</math> от должного;</li> <li>• <math>50\% \leq ОФВ_1 &lt; 80\%</math> от должных значений;</li> <li>• наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка)</li> </ul>
III – тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ &lt; 70\%</math> от должного;</li> <li>• <math>30\% \leq ОФВ_1 &lt; 50\%</math> от должных значений;</li> <li>• наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка)</li> </ul>
IV – крайне тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ &lt; 70\%</math>;</li> <li>• <math>ОФВ_1 \leq 30\%</math> от должного или <math>ОФВ_1 &lt; 50\%</math> от должного в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью</li> </ul>

\* Классификация основана на постбронходилатационном значении  $ОФВ_1$ .

Обозначения:  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; дыхательная недостаточность – парциальное давление кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) меньше 8 кПа (60 мм рт. ст.) при дыхании воздухом на уровне моря (при этом парциальное давление углекислого газа в артериальной крови ( $PaCO_2$ ) может быть или не быть больше 6,7 кПа (50 мм рт. ст.)).

Характерными симптомами ХОБЛ являются кашель, продукция мокроты и одышка при физической нагрузке. Хронический кашель и выделение мокроты часто способствуют развитию ограничения скорости воздушного потока в течение многих лет, хотя не у всех, у кого имеется продуктивный кашель, развивается ХОБЛ. С помощью этих симптомов имеется отличная возможность идентифицировать тех, у которых имеется риск развития ХОБЛ, и вмешиваться в течение заболевания до того, как оно станет проблемой. Важной целью GOLD является повышение уровня знаний среди медицинских работников и населения о значении этих симптомов.

**Стадия 0 – риск развития болезни** – характеризуется хроническим кашлем и продукцией мокроты. Легочная функция при спирометрии пока в норме.

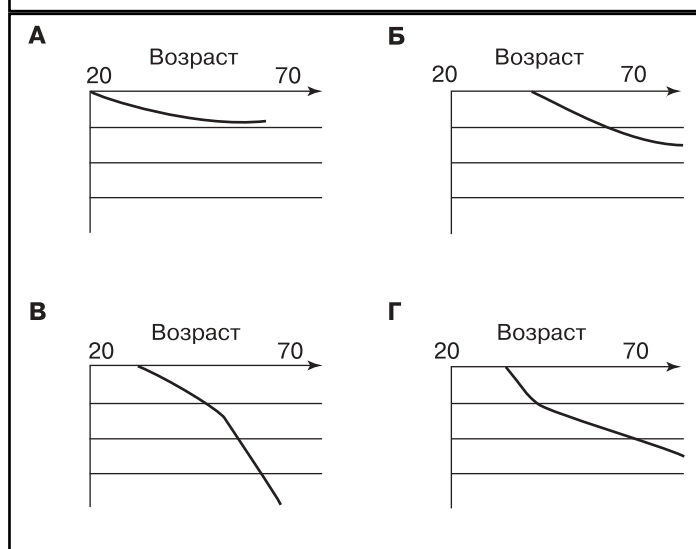
**Стадия I – ХОБЛ легкого течения** – характеризуется легким ограничением скорости воздушного потока ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$  (ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких), однако  $ОФВ_1 \geq 80\%$  от должного) и обычно, но не всегда, наличием хронического кашля с выделением мокроты. На этой стадии человек может и не подозревать, что функция его легких нарушена. При этом происходит недооценка важной роли спирометрии, которую необходимо проводить у всех курильщиков для исследования и регистрации их легочной функции в динамике.

**Стадия II – ХОБЛ средней тяжести** – характеризуется ухудшением ограничения скорости воздушного потока ( $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$  от должного) и обычно прогрессированием симптомов, включая одышку, которая, как правило, развивается во время физической нагрузки. На этой стадии пациент обычно обращается за медицинской помощью из-за диспноэ (одышки) или обострения болезни.

**Стадия III – тяжелая ХОБЛ** – характеризуется дальнейшим усугублением ограничения скорости воздушного потока ( $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$  от должного), усилением одышки и повторяющимися обострениями, влияющими на качество жизни пациента.

**Стадия IV – крайне тяжелая ХОБЛ** – характеризуется тяжелыми ограничениями скорости воздушного потока ( $ОФВ_1 < 30\%$  от должного) или наличием хронической дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность определяется как снижение парциального давления кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) ниже 8 кПа (60 мм рт. ст.) с повышением или без повышения парциального давления углекислого газа ( $PaCO_2$ ) более 6,7 кПа (50 мм рт. ст.) при дыхании атмосферным воздухом на высоте, соответствующей уровню моря. Дыхательная недостаточность также может приводить к различным изменениям в сердце, например к легочному сердцу (правожелудочковая недостаточность). Клиническими признаками легочного сердца являются подъем югулярного венозного давления и небольшие отеки на голеностопных суставах. У больного может быть диагностирована **крайне тяжелая ХОБЛ (стадия IV)**, даже если  $ОФВ_1 > 30\%$  от должного, однако присутствуют эти

**Рис. 1-2. Примеры индивидуального течения ХОБЛ у разных пациентов**



осложнения. На этой стадии качество жизни серьезно нарушено, а обострения могут угрожать жизни.

## Различное течение ХОБЛ

Распространенное мнение, что только 15–20% курильщиков имеют клинически значимую ХОБЛ, является ошибочным. Нарушение функции легких на определенном этапе происходит у гораздо большей части курильщиков, если они не отказываются от курения. Не у всех страдающих ХОБЛ можно проследить типичное линейное течение заболевания, как изображено на диаграмме Флетчера и Пето, которая на самом деле является средним отражением многих индивидуальных особенностей<sup>3</sup>.

На **рис. 1-2** показаны 4 примера различного течения ХОБЛ, которые могут наблюдаться у отдельных пациентов (динамика кривых по оси ординат качественно отображает увеличение степени тяжести ХОБЛ и ухудшение функции легких. – Прим. пер.). На рис. 1-2А показан вариант течения ХОБЛ, когда у пациента наблюдается кашель и выделение мокроты, но не развивается нарушение функции легких (как это определено в настоящем отчете). На рис. 1-2Б показан вариант течения, когда у пациента развивается нарушение функции легких, но он может никогда не обратиться к врачу, и, следовательно, диагноз не будет установлен. На рис. 1-2В показан случай, когда у пациента примерно в возрасте 50 лет развивается нарушение функции легких, которая затем в течение 15 лет прогрессивно ухудшается вплоть до смерти больного от дыхательной недостаточности в возрасте 65 лет. На рис. 1-2Г показан случай, когда у пациента в зрелом возрасте развивается нарушение функции легких, которая затем постепенно ухудшается, но дыхательная недостаточность никогда не наблюдается и больной из-за ХОБЛ не умирает.

## ГРАНИЦЫ ИНФОРМАЦИИ, ПРЕДСТАВЛЕННОЙ В ДОКЛАДЕ

Доклад фокусируется, в первую очередь, на ХОБЛ, вызванной воздействием ингалируемых частиц или газов, наиболее частым примером которого повсеместно является курение табака. Плохо обратимое ограничение скорости воздушного потока, связанное с бронхоэктазией, муковисцидозом, туберкулезом и БА, не рассматривается в докладе за исключением ситуаций, когда эти состояния перекрываются с ХОБЛ.

### БА и ХОБЛ

ХОБЛ может сосуществовать с БА – другой важной болезнью, которая вызывается воспалением дыхательных путей и сопровождается обструкцией бронхиального дерева. БА и ХОБЛ часто имеют сходные симптомы, однако при БА они гораздо более вариабельны, чем при ХОБЛ. Хроническое воспаление дыхательных путей также серьезно различается (рис. 1-3): при БА оно эозинофильное и контролируется  $CD4^+$  Т-лимфоцитами, в то время как при ХОБЛ оно нейтрофильное и характеризуется повышенным содержанием макрофагов и  $CD8^+$  Т-лимфоцитов. К тому же, при БА ограничение скорости воздушного потока часто обратимо полностью (как спонтанно, так и под влиянием лечения), в то время как при ХОБЛ полной обратимости не бывает и болезнь прогрессирует, если не прекращено воздействие патогенных агентов. Наконец, ответ на лечение при БА и ХОБЛ существенно различается как с точки зрения общей степени достигаемого ответа, так и отдельного результата специфических методов лечения, таких как антихолинергические препараты и глюкокортикостероиды. Однако без сомнения существует перекрытие между БА и ХОБЛ. У больных с БА, подвергающихся воздействию патогенных агентов, приводящих к ХОБЛ, может развиться смесь астмоподобного воспаления и ХОБЛ-подобного воспаления. Имеются также доказательства того, что сама по себе БА при длительном течении может приводить к ремоделированию дыхательных путей и частично необратимому ограничению скорости воздушного потока. Обычно БА можно отличить от ХОБЛ, однако пока причинные механизмы и патогенетические маркеры этих заболеваний не станут более понятны, у некоторых пациентов будет трудно различить эти две болезни. При современных клинических и научных знаниях попытка дать абсолютно точное определение ХОБЛ или БА ограничена отсутствием исчерпывающей информации об этих болезнях.

### Туберкулез легких и ХОБЛ

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

Хронический бронхит/бронхиолит и эмфизема часто являются осложнениями туберкулеза легких и являются важными факторами, обуславливающими смешанные изменения функции легких, характерные для этой болезни<sup>4</sup>. Степень обструктивных нарушений<sup>5</sup> у леченых больных туберкулезом увеличивается с возрастом, количеством выкуриваемых сигарет и распространенностью первичного туберкулезного процесса<sup>6</sup>. У больных, страдающих обоими заболеваниями, ХОБЛ вносит свой вклад в нарушение здоровья при туберкулезе, и наоборот.

Таким образом, у всех больных с симптомами ХОБЛ должен быть исключен диагноз туберкулеза, особенно если это происходит в районах с его высоким распространением. Исследования, направленные на исключение туберкулеза, должны быть рутинной частью диагностики ХОБЛ, а глубина обследования должна зависеть от серьезности подозрения на туберкулез. Помочь в дифференциальном диагнозе способны рентгенография грудной клетки и исследование культуры мокроты на микобактерию туберкулеза.



### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Samet JM. Definitions and methodology in COPD research. In: Hensley M, Saunders N, eds. *Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker; 1989. p. 1-22.
2. Vermeire PA, Pride NB. A «splitting» look at chronic nonspecific lung disease (CNSLD): common features but diverse pathogenesis. *Eur Respir J* 1991; 4:490-6.
3. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1:1645-8.
4. Leitch AG. Pulmonary tuberculosis: clinical features. In: Crofton J, Douglas A, eds. *Respiratory diseases*. Oxford: Blackwell Science; 2000. p. 507-27.
5. Birath G, Caro J, Malmberg R, Simonsson BG. Airway obstruction in pulmonary tuberculosis. *Scand J Resp Dis* 1966; 47:27-36.
6. Snider GL, Doctor L, Demas TA, Shaw AR. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103:625-40.

**ГЛАВА**

**2**

***УЩЕРБ ОТ ХОБЛ***

# Глава 2: УЩЕРБ ОТ ХОБЛ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Данные о распространенности, болезненности и смертности от ХОБЛ, которые имеются на сегодняшний день, возможно, значительно недооценивают общий ущерб от болезни, так как обычно она не распознается и не диагностируется до тех пор, пока не становится клинически значимой.
- Распространенность, болезненность и смертность значительно различаются в разных странах. Во всех странах, сведения о которых имеются, ХОБЛ является серьезной проблемой как для мужчин, так и для женщин.
- Значительный рост повсеместного ущерба от ХОБЛ, показанный за последние 20 лет, отражает, в большой степени, увеличение курения табака по всему миру, а также изменение возрастной структуры популяции в развивающихся странах.
- Медицинские мероприятия по лечению ХОБЛ, а также не прямые расходы в связи с болезненностью повсеместно могут составлять значительный экономический и социальный ущерб для общества и населения, а также для индивидуумов, самостоятельно несущих расходы. Тем не менее, экономической информации о ХОБЛ очень мало.

## ВВЕДЕНИЕ

ХОБЛ – одна из важнейших причин болезненности и смертности по всему миру, приводящая к экономическому и социальному ущербу, который весьма существен, причем уровень его возрастает. Распространенность, болезненность и смертность от ХОБЛ значительно различаются от страны к стране, а также между различными группами внутри страны. Однако в целом эти характеристики прямо зависят от распространенности курения табака. Большинство эпидемиологических исследований показали, что распространенность, болезненность и смертность от ХОБЛ с течением времени возрастают, причем в большей степени среди мужчин, чем среди женщин. Количественный подсчет социального и экономического ущерба от ХОБЛ проводился в очень малом количестве исследований. В развитых странах стоимость прямых расходов на ХОБЛ существенна из-за ее хронического течения и высокой распространенности. В развивающихся странах не прямые расходы в результате потери работы и производительности, возможно, являются более важными, чем прямые расходы на медицинскую помощь.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Большая часть информации о распространенности, болезненности и смертности от ХОБЛ касается развитых стран. Даже в этих странах получение точных эпидемиологических данных о ХОБЛ является трудной и дорогой задачей. Использование данных по распространенности и болезненности приводит к значительной недооценке общего ущерба от ХОБЛ из-за того, что обычно болезнь не диагностируется до тех пор, пока не станет клинически значимой. Неточные и изменчивые определения ХОБЛ затрудняют количественный подсчет болезненности и смертности в развитых<sup>1</sup> и развивающихся странах. Данные по смертности также недооценивают ХОБЛ как причину смертельных исходов, поскольку часто болезнь расценивается как сопутствующее, а не основное заболевание, приведшее к смерти, или не учитывается вовсе<sup>2</sup>.

## Распространенность

Данные по распространенности ХОБЛ обычно получают путем анализа части популяции, имеющей респираторные симптомы и/или ограничение скорости воздушного потока, или части, у которой врачом установлен диагноз ХОБЛ, хронического бронхита или эмфиземы. Каждый из этих подходов дает различные значения и используется в различных целях. Например, исследования, в которых оценивается весь набор симптомов ХОБЛ от ранних до более значимых стадий болезни, применяются с целью определения *общего* ущерба заболевания для общества. Данные, в основе которых лежит медицинский диагноз, применяются для оценки распространенности *клинически значимой* болезни, степень тяжести которой требует обращения за медицинской помощью и, таким образом, обуславливает определенные затраты.

Популяционные исследования, необходимые для получения точных данных о распространенности ХОБЛ, являются дорогостоящими, поэтому не могут быть проведены во многих странах. Получение надежных данных о распространенности ХОБЛ должно быть приоритетом в каждой стране для того, чтобы информировать лиц, принимающих решения о планировании профилактических мероприятий и разработке лечебных программ, о высокой распространенности и стоимости заболевания. Повидимому, в различных странах распространенность ХОБЛ значительно различается в зависимости от распространенности воздействия факторов риска, распределения населения по возрасту и преобладания предрасполагающих генов.

На сегодняшний день все популяционные исследования в развитых странах показывают заметно большее распространение болезни и смертность от нее среди

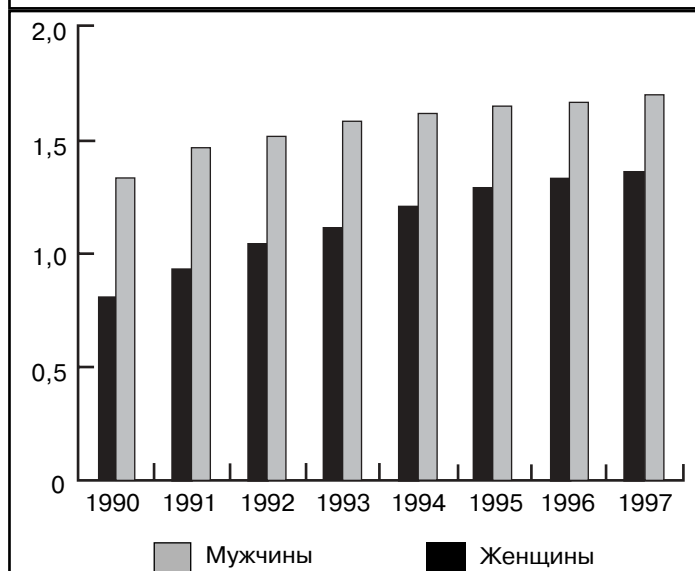
мужчин по сравнению с женщинами<sup>3-6</sup>. Возможно, объяснение этому следует искать в том, что лица мужского пола подвергаются более интенсивному воздействию факторов риска, главным образом из-за курения табака. В некоторых исследованиях показано небольшое преобладание ХОБЛ среди женщин в развивающихся странах. Возможно, это отражает и воздействие загрязнителей внутри жилища из-за использования топлива для приготовления пищи и обогрева жилища (более характерно для женщин), и воздействие табачного дыма (более характерно для мужчин)<sup>7-15</sup>. Последние широкомасштабные популяционные исследования в США показали другие результаты, в которых распространенность ХОБЛ среди мужчин и женщин была почти одинаковой<sup>16,17</sup>. Возможно, это отражает изменение направления воздействия наиболее важного фактора риска – курения табака.

**Данные, основанные на самооценке респираторных симптомов.** Результаты распространенности ХОБЛ, основанные на самооценке респираторных симптомов (хронический кашель, продукция мокроты, хрипы и одышка), включают людей, рискующих заболеть ХОБЛ (стадия 0), а также тех, у кого имеется ограничение скорости воздушного потока, – таким образом, эти результаты отражают максимальную распространенность. Эти исследования выявляют значительные различия в распространенности в зависимости от статуса курения, возраста, профессиональных или атмосферных воздействий, страны или региона и, в меньшей степени, пола и расы. Также отмечается различная распространенность в различные годы, что отражает важные временные изменения воздействия на популяцию факторов риска, таких как курение, атмосферные загрязнители и профессиональные вредности.

В 3-м Национальном исследовании здоровья и питания (NHANES 3)<sup>16</sup>, обширном национальном исследовании, проведенном в США между 1988 и 1994 г., оценка респираторных симптомов изучалась по данным вопросников, заполнявшихся самими опрошиваемыми. Их распространенность значительно варьировала в зависимости от статуса курения (курящие > бывшие курильщики > никогда не курившие). Среди белых мужчин хронический кашель был зарегистрирован у 24% курящих, у 4,7% бывших курильщиков и у 4% никогда не куривших. Среди белых женщин эти показатели были 20,6; 6,5 и 5% соответственно. Меньшие различия в распространенности хронического кашля были выявлены в зависимости от расы (белая > черная). Распространенность выделения мокроты в этих группах была такой же, как и распространенность кашля.

**Данные, основанные на наличии ограничения скорости воздушного потока.** Индивидуум может иметь респираторные симптомы, такие как кашель или продукция мокроты, в течение многих лет без развития ограничения скорости воздушного потока. Таким образом, данные по распространенности ХОБЛ, основанные на изучении этого показателя, предоставляют более точную информацию о тех случаях, которые клинически значимы или скоро таковыми будут. Однако применение

**Рис. 2-1. Распространенность (%) диагностированной врачом ХОБЛ в Великобритании с 1990 по 1997 г. среди мужчин и женщин<sup>18</sup>**



Воспроизводится с разрешения из Soriano J.R., Maier W.C., Egger R. et al. *Thorax* 2000; 55:789-94. Copyright 2000 BMJ Publishing Group.

в различных исследованиях различных пороговых значений для определения наличия ограничения скорости воздушного потока делает сравнение полученных результатов затруднительным.

В исследовании NHANES 3<sup>16</sup> ограничение скорости воздушного потока было определено как ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 70%. Распространенность ограничения скорости воздушного потока была ниже, чем распространенность респираторных симптомов, однако оба показателя подтвердили мнение, что в развитых странах курение является наиболее важным фактором, определяющим распространение ХОБЛ. Среди белых мужчин ограничение скорости воздушного потока присутствовало у 14,2% курящих, 6,9% бывших курильщиков и 3,3% никогда не куривших. Среди белых женщин эти показатели составляли 13,6; 6,8 и 3,1% соответственно. Ограничение скорости воздушного потока было более распространено среди белых курильщиков по сравнению с черными.

**Данные, основанные на врачебном диагнозе ХОБЛ.** Такие показатели предоставляют информацию о распространенности клинически значимой болезни, тяжесть которой достаточна для того, чтобы пациент обратился к врачу. С подобной информацией опубликовано мало работ, а имеющиеся данные часто интерпретируются с трудом из-за того, что диагноз БА и ХОБЛ не разделяется, и все возрастные группы учитываются вместе, или хронический бронхит и эмфиземы учитываются отдельно.

В Великобритании популяционные данные о врачебном диагнозе ХОБЛ имеются в базе данных General Practice Research Database (база данных изучения общей практики)<sup>18</sup>, которая основана на данных 525 амбулатор-

**Таблица 2-1. Распространенность ХОБЛ в мире (все возрастные группы)<sup>19,20</sup>**

Регион или страна	Распространенность в 1990 г. на 1000 мужчин/женщин
Страны с развитой рыночной экономикой	6,98/3,79
Бывшие социалистические страны Европы	7,35/3,45
Индия	4,38/3,44
Китай*	26,20/23,70
Прочие страны Азии и островные страны	2,89/1,79
Африка южнее Сахары	4,41/2,49
Латинская Америка и Карибский бассейн	3,36/2,72
Средний Восток и Северная Африка	2,69/2,83
Весь мир	9,34/7,33

\* Распространенность ХОБЛ в Китае, опубликованная в цитируемом исследовании, подвергнута сомнению на основе недавних работ, опубликованных в Китае<sup>21</sup>, – см. текст.

но-поликлинических единиц, обслуживающих 3,4 млн. пациентов (6,4% общего населения Англии и Уэльса) (рис. 2-1). В 1997 г. распространенность ХОБЛ составляла 1,7% среди мужчин и 1,4% среди женщин. Между 1990 и 1997 г. распространенность возросла на 25% у мужчин и на 69% у женщин. Распространенность ХОБЛ среди мужчин мало менялась в середине 1990-х годов, однако продолжала расти среди женщин, достигнув в 1997 г. уровня 1990 г. у мужчин. Рассматриваемая база данных включает все возрастные группы и, таким образом, недооценивает истинное распространение ХОБЛ у пожилых.

**Исследование Global Burden of Disease (Глобальный ущерб от болезни).** Для исследования распространенности различных заболеваний в различных странах и регионах по всему миру исследование «Глобальный ущерб от болезни», проводимое ВОЗ и Всемирным Банком, использовало данные опубликованных и неопубликованных исследований (табл. 2-1). Если для какого-либо региона данных было недостаточно, использовалось мнение экспертов. Если информации не было совсем, использовались предварительные оценки, полученные по данным других регионов со сходными эпидемиологическими характеристиками. При использовании такого подхода выяснилось, что глобальная распространенность ХОБЛ в 1990 г. составляла 9,34 на 1000 мужчин и 7,33 на 1000 женщин. Однако эти данные включали все возрастные группы и недооценивали истинное распространение ХОБЛ в пожилом возрасте.

Если учитывать очевидную нехватку популяционных данных о распространенности ХОБЛ во многих странах, то значения, приведенные в табл. 2-1, не могут быть расценены как очень достоверные. Тем не менее, основные тенденции выявляются. Наибольшая распространенность ХОБЛ фиксируется в тех странах, где распространенность курения очень высока или была очень высока, в то время как распространенность ниже там, где курят меньше или общее потребление табака на душу населения еще невелико. Наименьшая распространенность ХОБЛ среди мужчин (2,69 на 1000 населения) наблюдается в регионе «Средний Восток и Северная Африка» (36 стран), а наименьшая распространенность среди

женщин (1,79 на 1000 населения) выявлена в регионе «Прочие страны Азии и островные страны» (группа из 49 стран и островов, наибольшей из которых является Индонезия и которая включает Папуа Новую Гвинею, Непал, Вьетнам, Корею, Гонконг и многие малые островные страны). За исключением региона «Средний Восток и Северная Африка», распространенность ХОБЛ выше у мужчин, чем у женщин.

Исследование «Глобальный ущерб от болезни» показало значительно более высокую распространенность ХОБЛ в Китае, чем в большинстве других регионов (26,2/1000 среди мужчин и 23,7/1000 среди женщин). Более позднее исследование, проведенное в трех провинциях Китая (Северная – Пекин, Северо-восточная – Ляонинь, Средне-южная – Хубэй) у лиц старше 15 лет, выявило распространенность ХОБЛ у мужчин 4,21/1000 и среди женщин 1,84/1000<sup>21</sup>.

## Болезненность

Болезненность включает визиты к врачу, обращения за неотложной медицинской помощью и госпитализации. Данные об этих параметрах ХОБЛ представлены меньше и обычно менее надежны, чем данные о смертности. Ограниченные данные свидетельствуют, что болезненность вследствие ХОБЛ увеличивается с возрастом и выше у мужчин, чем у женщин<sup>17,22,23</sup>.

В Великобритании количество врачебных консультаций по поводу ХОБЛ в течение 1 года варьировало от 4,17/1000 в возрасте от 45 до 64 лет до 8,86/1000 в возрасте от 65 до 74 лет и до 10,32/1000 в возрасте от 75 до 84 лет. Эти показатели в 2–4 раза превышают таковые, обусловленные болью в груди из-за ИБС<sup>24</sup>.

В 1994 г., согласно статистическим данным, представленным Службой национальной статистики Великобритании<sup>25</sup>, по причине ХОБЛ в Северной Ирландии, Шотландии, Уэльсе и Англии было госпитализировано 203 193 человека, а средняя продолжительность пребывания больных ХОБЛ в больнице составила 9,9 дней.

Данные США показывают, что в 1997 г. было зафиксировано 16365 млн. (60,6/1000) амбулаторных посещений больных ХОБЛ и 448 тыс. (1,66/1000) госпитализаций по причине ХОБЛ как основного диагноза при выписке<sup>23</sup>. Уровень госпитализаций увеличивался с возрастом и был выше у мужчин, чем у женщин. Однако к этим показателям надо относиться с осторожностью, так как коды МКБ-9 490-492 и 494-496, которые применялись в 1997 г., включали «бронхит неспецифический, как острый, так и хронический». Таким образом, данные по амбулаторным обращениям, возможно, искажены обращениями по поводу острого бронхита<sup>16</sup>.

## Смертность

Из всех описанных эпидемиологических показателей ХОБЛ смертность является наиболее доступным и, возможно, наиболее надежным параметром. (ВОЗ публикует

статистику по смертности для определенных причин смерти ежегодно по всем регионам, курируемым ВОЗ<sup>26</sup>; дополнительная информация представлена в Департаменте доказательств для политики здравоохранения<sup>27</sup>.) Однако путаница в терминологии, касающейся ХОБЛ, вызывает проблемы, которые неактуальны для других нозологий. Например, примерно перед 1968 г. и 8-м пересмотром МКБ (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (ВОЗ). – Прим. пер.) термин «хронический бронхит» и «эмфизема» применялся широко. В 1970-е годы термин «ХОБЛ» в значительной степени заменил эти термины в США и некоторых других, но не во всех странах, что сделало сравнение смертности от ХОБЛ между различными странами очень трудным. Однако ситуация улучшилась с 9-м и 10-м пересмотрами МКБ, в которых смертельные исходы от ХОБЛ или хронической обструкции дыхательных путей были включены в широкую категорию «ХОБЛ и сходные состояния» (коды 490-496 МКБ-9 и коды J42-46 МКБ-10).

Скорректированные по возрасту данные о смертности от ХОБЛ в зависимости от расы и пола с 1960 г. по 1996 г., согласно кодам МКБ, представлены на **рис. 2-2**<sup>17</sup>. Уровень смертности от ХОБЛ очень низок в США среди людей моложе 45 лет, однако с возрастом увеличивается, и ХОБЛ встает на 4-е место среди пяти ведущих причин смертности у лиц старше 45 лет<sup>17</sup>, что отражает кумулятивный эффект курения сигарет<sup>28</sup>. Несмотря на то что в развитых странах описаны значительные различия смертности по полу<sup>29</sup>, эти данные должны быть интерпретированы с осторожностью. Различия между странами в процедуре документирования смерти, диагностической практике, структуре системы здравоохранения и средней продолжительности жизни оказывают существенное влияние на документированный уровень смертности.

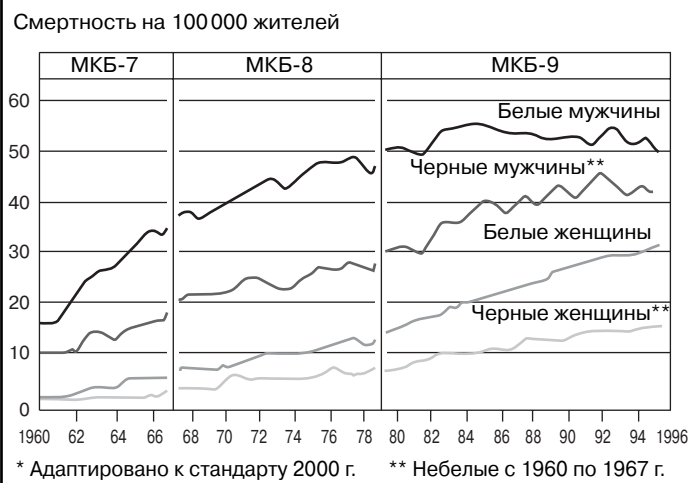
## ЭКОНОМИЧЕСКИЙ И СОЦИАЛЬНЫЙ УЩЕРБ ОТ ХОБЛ

Поскольку ХОБЛ высоко распространена и может приводить к инвалидизации, прямые медицинские расходы и не прямые расходы, обусловленные болезненностью и преждевременной смертностью, могут представлять значительный экономический и социальный ущерб по всему миру для общества и частных лиц, несущих расходы самостоятельно. Тем не менее, литературы, содержащей количественный подсчет экономического и социального ущерба от ХОБЛ, сегодня очень мало.

### Экономический ущерб

Исследования стоимости болезни дают взгляд на экономическое влияние заболевания. Некоторые страны пытаются разделить экономический ущерб на прямые и не прямые расходы. Прямые расходы – это стоимость расходов системы здравоохранения на диагностику и лечение заболевания. Непрямые расходы отражают последствия инвалидизации, пропущенной работы и шко-

**Рис. 2-2. Смертность от ХОБЛ в различных возрастных группах\* для мужчин и женщин разных рас (США, 1960–1996 годы)<sup>17</sup>**



лы, преждевременной смертности и затрат по уходу, выраженные в денежной форме. Подобных данных из развивающихся стран нет, однако данные по США и европейским странам дают понятие об экономическом ущербе от ХОБЛ в развитых странах.

**США.** В табл. 2-2 сравнивается стоимость различных заболеваний легких в США в 1993 г. В этом году годового экономического ущерба от ХОБЛ в США был оценен в 23,9 млрд. долл. США<sup>17</sup>, включая 14,7 млрд. на прямые расходы по оказанию медицинской помощи, 4,7 млрд. на не прямые расходы, связанные с болезненностью, и 4,5 млрд. в качестве не прямых расходов, связанных с преждевременной смертностью. Если принять во внимание 15,7 млн. случаев ХОБЛ в США<sup>30</sup>, то стоимость ХОБЛ в расчете на 1 больного в год составляет 1522 долл. США.

В исследовании<sup>31</sup> стоимости, связанной с ХОБЛ, проведенном в США и базировавшемся на Национальном исследовании медицинских расходов 1987 г., расходы на 1 госпитализированного больного ХОБЛ (5409 долл. США на госпитализацию) превосходили в 2,7 раза стоимость госпитализации больных без ХОБЛ (2001 долл. США на госпитализацию). В 1992 г. в рамках Medicare (правительственной программы медицинского страхо-

**Таблица 2-2. Прямые и не прямые затраты, связанные с заболеваниями легких в 1993 г. (млрд. долл. США)<sup>17</sup>**

Заболевание	Всего затрат	Прямые затраты на лечение	Не прямые затраты, связанные со смертностью	Не прямые затраты, связанные с болезненностью	Суммарные не прямые затраты
ХОБЛ	23,9	14,7	4,5	4,7	9,2
БА	12,6	9,8	0,9	0,9	2,8
Грипп	14,6	1,4	0,1	13,1	13,2
Пневмония	7,8	1,7	4,6	1,5	6,1
Туберкулез	1,1	0,7	–	–	0,4
Рак легких	25,1	5,1	17,1	2,9	20,0



**Таблица 2-3. Сравнение 4 стран по прямым и косвенным затратам (млн. долл. США), связанным с ХОБЛ**

Страна	Год	Прямые затраты	Косвенные затраты	Всего затрат	Затраты на душу населения*
Великобритания <sup>33</sup>	1996	778	3312	4090	65
Нидерланды <sup>34</sup>	1993	256	НД#	НД#	НД#
Швеция <sup>35</sup>	1991	179	281	460	60
США <sup>1</sup>	1993	14700	9200	23900	87

Обозначения: НД – нет данных.

\* Величины затрат на душу населения основаны на оценках 1993 г. Комиссии ООН по народонаселению и выражены в долл. США.

# Авторы не приводят оценок косвенных затрат.

вания США для лиц старше 65 лет) ежегодные расходы на 1 больного с ХОБЛ (8482 долл. США) были почти в 2,5 раза выше, чем таковой показатель для больных без ХОБЛ (3511 долл. США)<sup>32</sup>.

**Великобритания.** В 1996 г. прямые расходы на ХОБЛ составляли примерно 846 млн. фунтов стерлингов (около 1,393 млрд. долл. США) или 1154 фунта стерлингов (около 1900 долл. США), на человека в год, согласно данным Национальной службы здоровья (NHS)<sup>33</sup>. Фармацевтические расходы на ХОБЛ и сопутствующие состояния составили 11% от общих расходов на прописываемые медикаменты. Только 2% от общей стоимости ХОБЛ составили расходы на прием у врача.

В 1966 г. в Великобритании потеря трудоспособных дней из-за ХОБЛ в результате снижения производительности труда, инвалидизации и преждевременной смертности составила 24 млн. дней. Косвенные расходы (затраты на уход и пенсионные пособия) составили 600 млн. фунтов стерлингов (около 960 млн. долл. США), а для работодателей – 1,5 млрд. фунта стерлингов (2,4 млрд. долл. США) вследствие пропусков работы и снижения производительности труда<sup>24</sup>.

**Нидерланды.** В 1993 г. прямые расходы превышали 256 млн. долл. США, или 813 долл. США на 1 пациента в год. Если предположить, что цены и схемы лечения не изменятся, можно ожидать, что прямые расходы в 2010 г. вырастут до 410 млн. долл. США в год. В 1993 г. расходы на госпитализацию составили 57% общих прямых затрат на ХОБЛ, причем на медикаменты пришлось 23%. Данные о косвенных расходах в Нидерландах нет<sup>34</sup>.

**Швеция.** В 1991 г. прямые расходы, связанные с оказанием медицинской помощи в Швеции для больных ХОБЛ, составили 1,085 млрд. крон (около 179,4 млн. долл. США). Косвенные расходы при ХОБЛ дополнительно составили 1,699 млрд. крон (около 280,8 млн. долл. США)<sup>35</sup>.

**Сравнение различных стран.** В табл. 2-3 представлены данные экономического ущерба от ХОБЛ в 4 странах с системами здравоохранения и медицинского страхования западного типа. Данные стандартизированы по эквивалентному году в расчете на 1 больного. После приведения показателей к одному уровню по срокам и населению стоимость ХОБЛ оказывается приблизительно одинаковой. Оставшиеся различия по странам могут быть отчасти объяснены рядом факторов, включая: рас-

пространенность болезни и особенности демографических показателей, особенно характеристик, связанных с курением; тип системы здравоохранения и характер пользования больными ХОБЛ этой системой, а также немедицинскими службами обеспечения; относительная стоимость медицинского обслуживания; уровень занятости и заработной платы; наличие профилактических мероприятий и схем лечения для больных ХОБЛ. Подобные данные для развивающихся стран отсутствуют.

**Помощь на дому.** Больные ХОБЛ часто получают помощь в домашних условиях. В некоторых странах медицинское страхование обеспечивает кислородотерапию, посещение медицинскими сестрами, реабилитацию и даже респираторное пособие на дому, хотя покрытие расходов по этим видам помощи различается от страны к стране<sup>36</sup>.

Всякий расчет прямых медицинских расходов для помощи на дому недоучитывает истинную стоимость для общества, поскольку в расчет не включается экономическая стоимость труда и затрат членов семьи по уходу за человеком, болеющим ХОБЛ. Это особенно касается развивающихся стран, где медицинские расходы могут быть менее важны, чем влияние на производительность труда и возможность осуществлять работу по дому. Поскольку система здравоохранения не может обеспечивать многим больным ХОБЛ длительную поддержку, ХОБЛ может приводить к потере работы двумя лицами – болеющим и тем членом семьи, который теперь должен оставаться дома для помощи немощному человеку. Поскольку благо ближнего часто является наиболее важной национальной ценностью в развивающихся странах, ХОБЛ может нести серьезный вред для экономики таких стран.

## Социальный ущерб

Поскольку экономический ущерб от болезненности описывает общий ущерб болезни для человека не полностью, необходимо найти другие методы измерения ущерба, которые будут отражать существо проблемы и будут одинаковыми для применения в различных странах. Исследование «Глобальный ущерб от болезни», проведенное Всемирным банком и ВОЗ<sup>19</sup>, представило метод оценки вклада смертности и инвалидности, связанных с основными заболеваниями и травмами, в общий ущерб с помощью комплексной единицы измерения ущерба от каждого расстройства здоровья – DALY (Disability-Adjusted Life Year – дословно «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью». – Прим. пер.). Количество DALY (DALYs) – сумма лет жизни, потерянных в связи с преждевременной смертностью и жизнью в состоянии нетрудоспособности с учетом тяжести инвалидизации.

Ведущие причины «потерь лет жизни» (DALYs) по всему миру в 1990 и 2020 годах (предсказываемая величина) представлены в табл. 2-4. В 1990 г. ХОБЛ была 12-й причиной потерь DALYs в мире, составляя 2,1% от общего количества. Согласно прогнозам, ХОБЛ будет 5-й

**Таблица 2-4. Ведущие причины «потерь лет жизни» (DALYs) в мире в 1990 и 2020 годах (предсказываемая величина)<sup>19,20</sup>**

Заболевание или травма	Место в 1990 г.	Процент от всех DALYs	Место в 2020 г.	Процент от всех DALYs
Инфекции нижних дыхательных путей	1	8,2	6	3,1
Заболевания, сопровождающиеся диареей	2	7,2	9	2,7
Патологические состояния перинатального периода	3	6,7	11	2,5
Униполярная большая депрессия	4	3,7	2	5,7
Ишемическая болезнь сердца	5	3,4	1	5,9
Цереброваскулярные заболевания	6	2,8	4	4,4
Туберкулез	7	2,8	7	3,1
Корь	8	2,6	25	1,1
Дорожно-транспортные происшествия	9	2,5	3	5,1
Врожденные аномалии	10	2,4	13	2,2
Малярия	11	2,3	19	1,5
<b>ХОБЛ</b>	<b>12</b>	<b>2,1</b>	<b>5</b>	<b>4,1</b>
Рак трахеи, бронхов, легких	33	0,6	15	1,8

Цитируется с разрешения Murray CJL, Lopez AD. *Science* 1999; 274: 740-3. Copyright 1999 American Association for the Advancement of Science.

причиной потерь DALYs в 2020 г. повсеместно, пропуская вперед ИБС, большие депрессии, несчастные случаи на дороге и цереброваскулярные заболевания. Это глобальное увеличение ущерба от ХОБЛ, предполагаемое в следующие 20 лет, в большой степени отражает употребление табака по всему миру, а также изменение возрастной структуры населения в развивающихся странах.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pride NB, Vermeire P, Allegra L. Diagnostic labels applied to model case histories of chronic airflow obstruction. Responses to a questionnaire in 11 North American and Western European countries. *Eur Respir J* 1989; 2:702-9.
- Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:814-8.
- Buist AS, Vollmer WM. Smoking and other risk factors. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 1259-87.
- Thom TJ. International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S27-34.
- Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV<sub>1</sub>: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7:1056-61.
- Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, Delozier JE, Pokras R, Chevarley FM. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S9-18.
- Chen JC, Mannino MD. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1999; 5:93-9.
- Dossing M, Khan J, al-Rabiah F. Risk factors for chronic obstructive lung disease in Saudi Arabia. *Respiratory Med* 1994; 88:519-22.
- Dennis R, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996; 109:115-9.
- Perez-Padilla R, Regalado U, Vedral S, Pare P, Chapela R, Sansores R, et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:701-6.

- Behera D, Jindal SK. Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest* 1991; 100:385-8.
- Amoli K. Bronchopulmonary disease in Iranian housewives chronically exposed to indoor smoke. *Eur Respir J* 1998; 11:659-63.
- Pandey MR. Prevalence of chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39:331-6.
- Pandey MR. Domestic smoke pollution and chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39:337-9.
- Samet JM, Marbury M, Spengler J. Health effects and sources of indoor air pollution. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1486-508.
- National Center for Health Statistics. *Current estimates from the National Health Interview Survey, United States, 1995*. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Vital and Health Statistics; 1995. Publication No. 96-1527.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1998. Available from: URL: www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/sein/other/cht-book/html
- Soriano JR, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55:789-94.
- Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740-3.
- Murray CJL, Lopez AD, eds. *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.
- Xian Sheng Chen. Analysis of basic data of the study on prevention and treatment of COPD. *Chin J Tuberc Respiratory Dis* 1998; 21:749-52 (with English abstract).
- Higgins MW, 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. p. 23-43.
- National Center for Health Statistics. *National hospital interview survey*. Vital and health statistics, series 10 (issues from 1974 to 1995).
- Calverley PMA. *Chronic obstructive pulmonary disease: the key facts*. London: British Lung Foundation; 1998.
- Office of National Statistics. *Mortality statistics (revised) 1994, England and Wales*. London: Her Majesty's Stationery Office; 1996.
- World Health Organization. *World health statistics annual 1995*. Geneva: World Health Organization; 1995.
- World Health Organization, Geneva. Available from: URL: www.who.int
- Renzetti AD, McClement JH, Litt BD. The Veterans Administration Cooperative Study of Pulmonary Function. III: Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1966; 41:115-29.
- Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:2794-800.
- Singh GK, Matthews TJ, Clarke SC. Annual summary of births, marriages, divorces, and deaths: United States, 1994. *Monthly Vital Statistics Report 14 (13)*. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD.
- Sullivan SD, Strassels S, Smith DH. Characterization of the incidence and cost of COPD in the US. *Eur Respir J* 1996; 9:S421.
- Grasso ME, Weller WE, Shaffer TJ, Diette GB, Anderson GF. Capitation, managed care, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:133-8.
- National Health Service Executive. *Burdens of disease: a discussion document*. London: Department of Health; 1996.
- Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Joore MA, Van Genugten ML, Leidl R, Jager JC. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands. *Respir Med* 1999; 93:779-87.
- Jacobson L, Hertzman P, Lofdahl C-G, Skoogh B-E, Lindgren B. The economic impact of asthma and COPD in Sweden 1980 and 1991. *Respir Med* 2000; 94:247-55.
- Fauroux B, Howard P, Muir JF. Home treatment for chronic respiratory insufficiency: the situation in Europe in 1992. The European Working Group on Home Treatment for Chronic Respiratory Insufficiency. *Eur Respir J* 1994; 7:1721-6.

**ГЛАВА**

**3**

***ФАКТОРЫ  
РИСКА***

# Глава 3: ФАКТОРЫ РИСКА

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Факторами риска при ХОБЛ являются как внутренние, так и внешние факторы, и возникновение болезни обычно зависит от взаимодействия между этими двумя группами факторов риска.
- Наиболее хорошо документированным внутренним фактором риска является редко наследуемый дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина. Другие гены, имеющие отношение к патогенезу ХОБЛ, еще не идентифицированы.
- Основными внешними факторами являются курение табака, профессиональная пыль и химикаты, а также поллютанты, как атмосферные, так и внутри жилищ.

## ВВЕДЕНИЕ

Идентификация факторов риска является важным шагом на пути развития стратегии профилактики и лечения любой болезни. Определение курения табака в качестве важного фактора риска при ХОБЛ привело к признанию того, что антитабачные программы – ключевой элемент профилактики ХОБЛ, а прекращение курения – важное мероприятие для больных, которые уже имеют это заболевание. Однако хотя курение табака – наиболее хорошо изученный фактор риска при ХОБЛ, оно не является единственным. Дальнейшее изучение факторов риска должно привести к развитию таких же мощных программ борьбы с ними.

Большинство доказательств, касающихся факторов риска, получают из перекрестных эпидемиологических исследований, которые устанавливают, скорее, ассоциации, а не причинно-следственные связи. Несмотря на то что в многочисленных длительных исследованиях (которые способны выявить причинные взаимоотношения) период наблюдения за больными длился до 20 лет, ни в одном из них не мониторировалось развитие болезни в течение всего срока. Таким образом, современное понимание факторов риска при ХОБЛ во многих отношениях является неполным.

В табл. 3-1 представлена совокупность факторов риска при ХОБЛ. Разделение на «внутренние факторы» и «внешние факторы» отражает современное понимание болезни как результата взаимодействия между собой этих факторов. Таким образом, из двух индивидуумов с одинаковым стажем курения только у одного может развиться ХОБЛ вследствие различий в генетической предрасположенности к болезни или в количестве прожитых лет. Факторы риска при ХОБЛ могут быть связаны друг с другом и более сложными путями. Например, пол может

влиять на то, начнет ли человек курить или будет подвергаться воздействию профессиональных или атмосферных факторов; социально-экономический статус может влиять на вероятность малого веса при рождении; большая продолжительность жизни обусловит большее время воздействия факторов риска и т.д. Совершенствование понимания связей и взаимодействий между факторами риска является важнейшим направлением дальнейших исследований.

Наиболее хорошо документированным внутренним фактором риска является тяжелый наследственный дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина. Наиболее важными факторами окружающей среды являются курение табака, профессиональная пыль и химикаты (испарения, ирританты, дымы), а также загрязнение атмосферы и воздуха внутри жилищ. Однако доказать, что данный фактор риска имеет отношение к развитию заболевания, очень трудно. Нет данных о том, что определяет увеличивающуюся распространенность респираторных симптомов и нарастающее с возрастом нарушение функции легких – кумулятивное воздействие вдыхаемых частиц, раздражителей, газов, испарений и т.д. или «внутренние» изменения, такие как потеря эластической тяги легочной ткани и увеличение ригидности грудной клетки. Вопрос старения легких изучен минимально, в связи с чем требуются дальнейшие исследования в этой области.

Роль пола как фактора риска ХОБЛ остается неясной. В прошлом многочисленные исследования показывали, что распространенность и болезненность ХОБЛ выше среди мужчин, чем среди женщин<sup>1-4</sup>. Последние данные<sup>5,6</sup>, касающиеся развитых стран, говорят о том, что распространенность болезни почти одинакова и у мужчин, и у женщин, что, возможно, связано с изменением характеристик курения табака. В некоторых работах высказано предположение, что женщины более чувствительны к табачному дыму, чем мужчины<sup>4,7</sup>. Это важный вопрос, особенно в связи с увеличением числа курящих женщин как в развитых, так и в развивающихся странах.

Роль нутритивного статуса как независимого фактора риска для развития ХОБЛ остается неясной. Недостаточный уровень питания и снижение массы тела могут уменьшать силу и выносливость дыхательной мускулатуры

Таблица 3-1. Факторы риска для ХОБЛ

Внутренние факторы	<ul style="list-style-type: none"><li>• Генетическая предрасположенность (например, <math>\alpha_1</math>-антитрипсин-недостаточность)</li><li>• Гиперреактивность дыхательных путей</li><li>• Рост легких</li></ul>
Внешние факторы	<ul style="list-style-type: none"><li>• Курение табака</li><li>• Профессиональная пыль и химикаты</li><li>• Домашние и внешние воздушные поллютанты</li><li>• Инфекции</li><li>• Социально-экономический статус</li></ul>

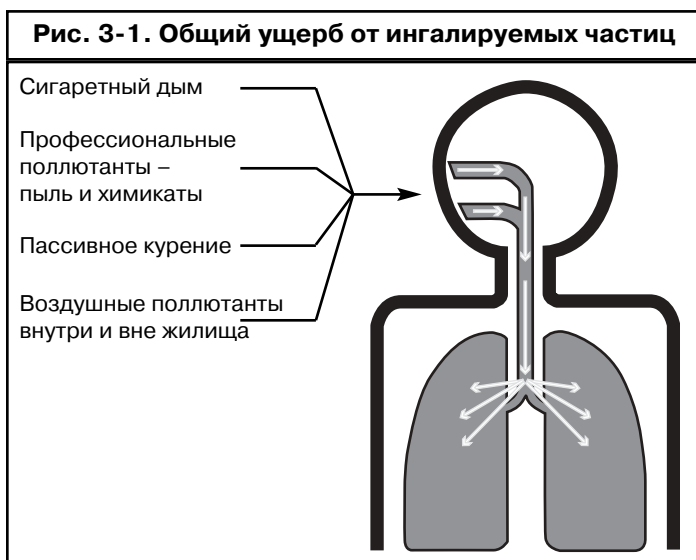
ры вследствие уменьшения как мышечной массы, так и силы оставшихся мышечных волокон<sup>8</sup>. Связь между голоданием и анаболическим/катаболическим статусом с развитием эмфиземы показана в экспериментальных исследованиях на животных<sup>9</sup>.

## ВНУТРЕННИЕ ФАКТОРЫ

### Гены

Считается, что многие генетические факторы увеличивают (или уменьшают) риск развития ХОБЛ. В исследованиях продемонстрировано, что риск развития заболевания увеличивается в семьях с пробами, страдающими ХОБЛ. В некоторой степени такой риск связан с усиливающимся воздействием окружающей среды, однако многочисленные исследования в отличающихся популяциях также говорят о значимом генетическом риске<sup>10,11</sup>.

Наиболее документированным генетическим фактором риска является тяжелая наследственная недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина<sup>12-14</sup>, основного циркулирующего ингибитора сывороточных протеаз. Этот редкий наследственный дефект является рецессивным признаком, который наиболее часто встречается у лиц родом из Северной Европы. Раннее и заметное развитие панлобулярной эмфиземы, снижение легочной функции возникают как у курящих, так и у некурящих индивидуумов с тяжелым дефектом, хотя риск для курильщиков гораздо выше. Разница между индивидуумами в распространении и степени тяжести эмфиземы, а также в степени снижения легочной функции весьма значительна. Хотя дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина имеет отношение к малой части популяции, он иллюстрирует взаимодействие между внутренними факторами и воздействием окружающей среды, приводящее к ХОБЛ. В этом смысле такая закономерность является моделью того, как другие генетические факторы риска могут иметь отношение к развитию ХОБЛ.



Исследовательские работы выявили ряд кандидатных генов, которые могут влиять на риск развития ХОБЛ у индивидуума: статус секретора АВО<sup>15,16</sup>, микросомальная эпоксидная гидролаза<sup>17</sup>, глутатион-S-трансфераза<sup>18</sup>,  $\alpha_1$ -антихимотрипсин<sup>19</sup>, компонент комплемента GcG<sup>20</sup>, цитокин TNF- $\alpha$ <sup>21</sup>, микросателлитная нестабильность<sup>22</sup>. Однако при проведении масштабных исследований результаты часто оказываются незначимыми. Считается, что некоторые из перечисленных генов могут влиять на воспалительный процесс и таким образом иметь отношение к возможным патогенетическим механизмам ХОБЛ.

### Гиперреактивность дыхательных путей

БА и гиперреактивность, являющиеся факторами риска, которые имеют отношение к ХОБЛ, являются комплексными расстройствами, связанными с целым набором генетических и внешних факторов. Связь между комплексом БА–гиперреактивность и повышенным риском развития ХОБЛ впервые описана Orié et al.<sup>23</sup> и получила название «голландская гипотеза» (Dutch hypothesis). У больных БА развивается несколько ускоренная потеря функции легких<sup>24,25</sup> по сравнению с людьми, не страдающими БА, так же, как это имеет место у курильщиков с гиперреактивностью дыхательных путей по сравнению с курильщиками без таковой<sup>26</sup>. Однако неизвестно, как эти закономерности связаны с развитием ХОБЛ. Гиперреактивность дыхательных путей может также развиваться после воздействия табачного дыма или других атмосферных влияний и таким образом может быть результатом заболевания дыхательных путей, связанного с курением.

### Рост легких

Рост легких связан с процессами, происходящими во время созревания плода, с весом при рождении и воздействиями на детский организм<sup>27-31</sup>. Сниженная максимально достижимая функция легких (оцененная с помощью спирометрии) может указывать на увеличенный риск развития ХОБЛ<sup>32</sup>.

## ВНЕШНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Концептуально, может быть, полезно рассматривать воздействие внешних агентов на индивидуума как общий ущерб от ингалируемых частиц (рис. 3-1). Каждый вид частицы в зависимости от ее размера или состава может нести различный уровень риска, а общий риск будет зависеть от интегрального ингаляционного взаимодействия. Из многих ингаляционных воздействий, с которыми человек имеет дело в течение всей жизни, только табачный дым<sup>2,33-39</sup> и профессиональная пыль и химикаты (пары, ирританты и дымы)<sup>40,41</sup> могут сами по себе привести к ХОБЛ. Табачный дым и профессиональные вредности также действуют в качестве дополнительных факторов, увеличивая риск развития ХОБЛ.

## Курение табака

Курение сигарет является наиболее важным фактором риска для развития ХОБЛ и наиболее важным путем, через который табак увеличивает риск возникновения заболевания. У курильщиков сигарет наблюдаются повышенная распространенность респираторных симптомов и расстройств легочной функции, повышенное годовое снижение ОФВ<sub>1</sub> и повышенная смертность от ХОБЛ по сравнению с некурящими. Эти различия между курильщиками сигарет и некурящими прямо зависят от интенсивности курения. Курильщики трубок и сигар болеют ХОБЛ и умирают от этой болезни чаще, чем некурящие, хотя по этим показателям они отстают от курильщиков сигарет<sup>33</sup>. Другие виды курения табака, распространенные в различных странах, также являются фактором риска развития ХОБЛ, хотя о сравнении этого риска с риском от курения сигарет не сообщалось.

Возраст, в котором начато курение, общее количество пачко-лет и текущий статус курения являются прогностическими показателями для смертности от ХОБЛ. Не у всех курильщиков развивается клинически значимая ХОБЛ, что свидетельствует о безусловной генетической модификации риска у конкретного индивидуума. Несмотря на то что точный процент курильщиков, у которых развивается ХОБЛ, неизвестен, обычно указывают 15–20%, что, видимо, ниже истинного уровня, поскольку ХОБЛ часто не диагностируется, а важность ХОБЛ недооценивается.

Пассивное курение (синоним – вдыхание табачного дыма из окружающей среды – environmental tobacco smoke, или ETS) также может иметь отношение к появлению респираторных симптомов и возникновению ХОБЛ вследствие увеличения общего ущерба, наносимого ингаляционными частицами или газами<sup>2,42,43</sup>. Курение во время беременности должно также рассматриваться как фактор риска для плода из-за внутриутробного нарушения роста и развития легких и, возможно, поражения иммунной системы<sup>32,44</sup>.

## Профессиональная пыль и химикаты

Профессиональная пыль и химикаты (пары, раздражители и дымы) могут также вызывать ХОБЛ, когда они действуют достаточно интенсивно и длительно, как, например, на шахтеров во многих странах. Это воздействие может вызывать ХОБЛ, а также увеличивает риск при сопутствующем курении (рис. 3-2)<sup>41</sup>. Влияние угольной пыли само по себе в достаточных дозах может вызывать ограничение скорости воздушного потока<sup>45,46</sup>.

Воздействие частиц, раздражителей, органической пыли и сенсibiliзирующих агентов может вызывать повышение гиперреактивности дыхательных путей<sup>47</sup>, особенно в респираторном тракте, уже поврежденном другими факторами, сигаретным дымом или БА. Имеются данные популяционных исследований, показывающие, что комбинация воздействия пыли и газа или дыма оказывает аддитивное влияние на развитие ХОБЛ<sup>48–50</sup>.

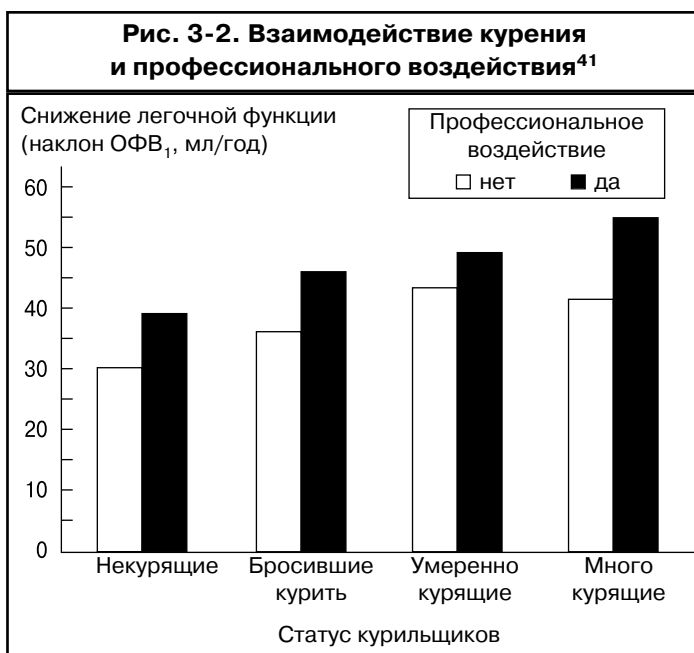
## Загрязнение воздуха внутри и вне жилищ

Высокий уровень загрязнения городского воздуха опасен для людей с заболеваниями сердца или легких. Роль атмосферного загрязнения в развитии ХОБЛ неясна, однако, по-видимому, невелика по сравнению с табачным дымом. Сравнительный эффект кратковременного и интенсивного воздействия и длительного, но малоинтенсивного воздействия еще подлежит уточнению.

В последние два десятилетия атмосферное загрязнение в городах развитых стран значительно снизилось. Напротив, во многих городах развивающихся стран загрязнение воздуха значительно возросло. Хотя неясно, какой именно из поллютантов окружающей среды является опасным, существуют доказательства, что частицы загрязненного воздуха вносят вклад в общий ущерб от ингаляционного воздействия. Загрязнение воздуха внутри жилища вследствие использования биомассы в качестве топлива рассматривается как фактор риска развития ХОБЛ. Наибольшим это воздействие бывает в тех местах, где топливо из биомассы применяется для приготовления пищи и обогрева в плохо вентилируемых помещениях, что приводит к высокому уровню взвешенных частиц в домашнем воздухе<sup>51–61</sup>.

## Инфекции

Перенесенная в детстве тяжелая респираторная инфекция может приводить к снижению функции легких и более частым респираторным симптомам во взрослом возрасте<sup>32</sup>. Существует ряд объяснений (не взаимоис-



Фрагмент печатается с разрешения из Kaufmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. *International Journal of Epidemiology* 1979; 8:201-12. Copyright 1979 Oxford University Press.

ключающих такой связи). Возможно, тяжелые инфекции чаще диагностируются у детей с гиперреактивностью бронхиального дерева, которая сама по себе является фактором риска развития ХОБЛ. Вирусная инфекция может быть связана с другими факторами, такими как вес при рождении, что, в свою очередь, связано с риском развития ХОБЛ.

Было показано, что заражение ВИЧ повышает риск возникновения эмфиземы, связанной с курением; в этом процессе может играть роль ВИЧ-индуцированное воспаление в респираторном тракте<sup>62-66</sup>.

## Социально-экономический статус

Имеются доказательства того, риск развития ХОБЛ находится в обратной зависимости от социально-экономического статуса<sup>65</sup>. Однако неясно, связано ли это с контактами с внешними поллютантами и загрязнением воздуха внутри жилища, скученностью людей, плохим питанием либо с другими факторами, которые определяются низким социально-экономическим статусом<sup>60,66</sup>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, Delozier JE, Pokras R, Chevarley FM. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S9-18.
2. Buist AS, Vollmer WM. Smoking and other risk factors. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 1259-87.
3. Thom TJ. International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S27-34.
4. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV<sub>1</sub>: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7:1056-61.
5. National Center for Health Statistics. *Current estimates from the National Health Interview Survey, United States, 1995*. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Vital and Health Statistics; 1995. Publication No. 96-1527.
6. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1998. Available from: URL: [www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/seiin/other/cht-book/htm](http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/seiin/other/cht-book/htm)
7. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-505.
8. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1435-8.
9. Sahebji H, Vassallo CL. Influence of starvation on enzyme-induced emphysema. *J Appl Physiol* 1980; 48:284-8.
10. Silverman EK, Speizer FE. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 80:501-22.
11. Chen Y. Genetics and pulmonary medicine. 10: Genetic epidemiology of pulmonary function. *Thorax* 1999; 54:818-24.
12. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15:132-40.
13. Hubbard RC, Crystal RG. Antiproteases. In: Crystal RB, West JB, Barnes PJ, Cherniack NS, Weibel ER, eds. *The lung: scientific foundations*. New York: Raven Press; 1991. p. 1775-87.
14. McElvaney NG, Crystal RG. Inherited susceptibility of the lung to proteolytic injury. In: Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ, eds. *The lung: scientific foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2537-53.
15. Khoury MJ, Beaty TH, Newill CA, Bryant S, Cohen BH. Genetic-environmental interactions in chronic airways obstruction. *Int J Epidemiol* 1986; 15:65-72.
16. Cohen BH, Bias WB, Chase GA, Diamond EL, Graves CG, Levy DA, et al. Is ABH nonsecretor status a risk factor for obstructive lung disease? *Am J Epidemiol* 1980; 111:285-91.
17. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; 350:630-3.
18. Harrison DJ, Cantlay AM, Rae F, Lamb D, Smith CA. Frequency of glutathione S-transferase M1 deletion in smokers with emphysema and lung cancer. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16:356-60.
19. Faber JP, Poller W, Olek K, Baumann U, Carlson J, Lindmark B, et al. The molecular basis of alpha 1-antichymotrypsin deficiency in a heterozygote with liver and lung disease. *J Hepatol* 1993; 18:313-21.
20. Schellenberg D, Pare PD, Weir TD, Spinelli JJ, Walker BA, Sandford AJ. Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:957-61.
21. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1436-9.
22. Siafakas NM, Tzortzaki EG, Sourvinos G, Bouros D, Tzanakis N, Kafatos A, et al. Microsatellite DNA instability in COPD. *Chest* 1999; 116:47-51.
23. Orie NGM, Sluiter HJ, De Vreis K, Tammerling K, Wikop J. The host factor in bronchitis. In: Orie NGM, Sluiter HJ, eds. *Bronchitis, an international symposium*. Assen, Netherlands: Royal Vangorcum; 1961. p. 43-59.
24. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 70:171-9.
25. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1194-200.
26. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1802-11.
27. Morgan WJ. Maternal smoking and infant lung function. Further evidence for an in utero effect [editorial; comment]. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:689-90.
28. Hagstrom B, Nyberg P, Nilsson PM. Asthma in adult life – is there an association with birth weight? *Scand J Prim Health Care* 1998; 16:117-20.
29. Svanes C, Omenaas E, Heuch JM, Irgens LM, Gulsvik A. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J* 1998; 12:1366-70.
30. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993; 152:55-8.
31. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax* 1997; 52:895-9.

32. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:837-49.
33. US Surgeon General. *The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1984. Publication No. 84-50205.
34. Higgins MW, 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. p. 23-43.
35. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11:375-87.
36. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L, Benante C. Relation of smoking and age to emphysema. Whole-lung section study. *N Engl J Med* 1972; 286:853-7.
37. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:195-205.
38. Lebowitz MD, Burrows B. Quantitative relationships between cigarette smoking and chronic productive cough. *Int J Epidemiol* 1977; 6:107-13.
39. Higgins MW, Keller JB, Becker M, Howatt W, Landis JR, Rotman H, et al. An index of risk for obstructive airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:144-51.
40. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S85-91.
41. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979; 8:201-12.
42. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1222-8.
43. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994; 65:161-71.
44. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42:241-9.
45. US Centers for Disease Control and Prevention. *Criteria for a recommended standard: occupational exposure to respirable coal mine dust*. Morgantown, WV: National Institute of Occupational Safety and Health; 1995. Publication No. 95-106.
46. Heppleston AG. Prevalence and pathogenesis of pneumoconiosis in coal workers. *Environ Health Perspect* 1988; 78:159-70.
47. Niewoehner DE. Anatomic and pathophysiological correlations in COPD. In: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinsky JB, eds. *Textbook of pulmonary diseases*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 823-42.
48. Bakke S, Baste V, Hanoa R, Gulsvik A. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. *Thorax* 1991; 46:863-70.
49. Humerfelt S, Gulsvik A, Skjaerven R, Nilssen S, Kvale G, Sulheim O, et al. Decline in FEV<sub>1</sub> and airflow limitation related to occupational exposures in men of an urban community. *Eur Respir J* 1993; 6:1095-103.
50. Humerfelt S, Eide GE, Gulsvik A. Association of years of occupational quartz exposure with spirometric airflow limitation in Norwegian men aged 30-46 years. *Thorax* 1998; 53:649-55.
51. Chen JC, Mannino MD. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1999; 5:93-9.
52. Perez-Padilla R, Regalado U, Vedal S, Pare P, Chapela R, Sansores R, et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:701-6.
53. Dossing M, Khan J, al-Rabiah F. Risk factors for chronic obstructive lung disease in Saudi Arabia. *Respiratory Med* 1994; 88:519-22.
54. Behera D, Jindal SK. Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest* 1991; 100:385-8.
55. Amoli K. Bronchopulmonary disease in Iranian housewives chronically exposed to indoor smoke. *Eur Respir J* 1998; 11:659-63.
56. Dennis R, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996; 109:115-9.
57. Pandey MR. Prevalence of chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39:331-6.
58. Pandey MR. Domestic smoke pollution and chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39:337-9.
59. Samet JM, Marbury M, Spengler J. Health effects and sources of indoor air pollution. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1486-508.
60. Tao X, Hong CJ, Yu S, Chen B, Zhu H, Yang M. Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci Total Environ* 1992; 127:57-67.
61. Smith KR. National burden of disease in India from indoor air pollution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:13286-93.
62. Diaz PT, Clanton TL, Pacht ER. Emphysema-like pulmonary disease associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1992; 116:124-8.
63. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Nagaraja HN, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000; 132:369-72.
64. Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Gadek JE, Neal D, et al. The pathophysiology of pulmonary diffusion impairment in human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:272-7.
65. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13:1109-14.
66. Strachan DP. Epidemiology: a British perspective. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995. p. 47-67.



**ГЛАВА**

**4**

***ПАТОГЕНЕЗ,  
ПАТОМОРФОЛОГИЯ  
И  
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ***

# Глава 4: ПАТОГЕНЕЗ, ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Воздействие ингалируемых патогенных частиц и газов приводит к воспалению в легких, которое ведет к ХОБЛ, если имеется перенапряжение или дефект физиологических протективных и/или восстановительных механизмов.
- Обострения ХОБЛ связаны с активизацией воспаления дыхательных путей.
- Несмотря на то что воспаление характерно как для ХОБЛ, так и для БА, воспалительный ответ при этих заболеваниях различен.
- Считается, что помимо воспаления в патогенезе ХОБЛ важны два других процесса – дисбаланс в системе протеиназы–антипротеиназы и оксидативный стресс.
- Патоморфологические изменения, характерные для ХОБЛ, расположены в центральных и периферических бронхах, паренхиме легких и сосудах легких.
- Наибольшее значение в формировании бронхиальной обструкции играет периферический отдел дыхательных путей. Структурные изменения в стенке бронха являются наиболее важной причиной повышения периферического сопротивления дыхательных путей при ХОБЛ. Воспалительные изменения, такие как отек слизистой и гиперсекреция, также приводят к сужению респираторного тракта.
- Наиболее частой формой эмфиземы при ХОБЛ является центрилобулярная эмфизема, которая вызывает дилатацию и деструкцию респираторных бронхиол.
- Патофизиологические изменения включают гиперсекрецию слизи, дисфункцию реснитчатого эпителия, ограничение скорости воздушного потока, гиперинфляцию легких, нарушения газообмена, легочную гипертензию и легочное сердце, причем эти изменения наступают обычно именно в этом порядке.
- Необратимый компонент ограничения скорости воздушного потока обуславливается, в первую очередь, ремоделированием мелких бронхов. Деструкция паренхимы (эмфизема) также имеет отношение к этому процессу, однако в меньшей степени.

- При более тяжелом течении заболевания обструкция периферических бронхов, деструкция паренхимы и нарушения легочного кровообращения уменьшают способность легких к газообмену, вызывая гипоксемию и позднее гиперкапнию. Нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения ( $V_A/Q$ ) является основной причиной гипоксемии при ХОБЛ.
- Легочная гипертензия развивается на поздних стадиях болезни. Она является основным сердечно-сосудистым осложнением ХОБЛ и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.
- ХОБЛ сочетается с системным воспалением и нарушением функции скелетной мускулатуры, что приводит к ограничению физических возможностей и уменьшению уровня общего состояния здоровья.

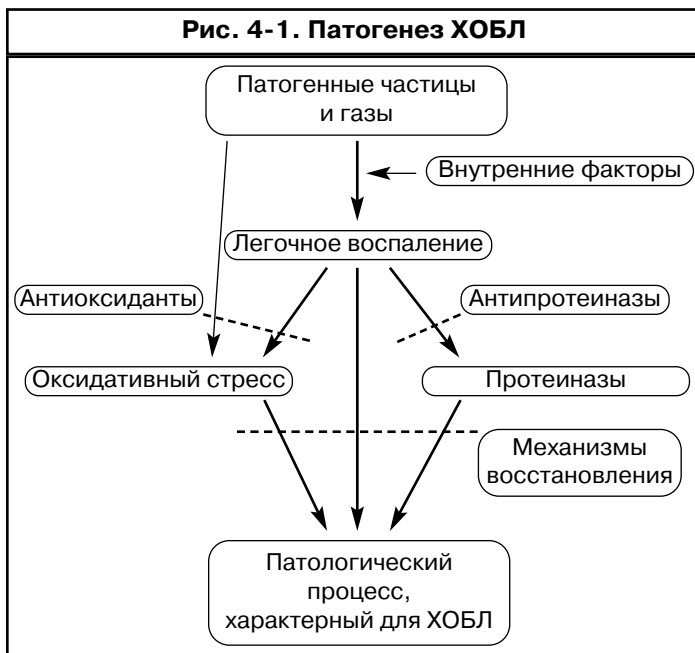
## ВВЕДЕНИЕ

Ингалируемые патологические частицы и газы, приводящие к развитию ХОБЛ, вызывают воспаление в легких, индуцируют разрушение тканей, повреждают защитные механизмы, которые призваны ограничивать деструкцию, и нарушают механизмы восстановления, которые могли бы восстанавливать тканевые структуры при некоторых повреждениях. Результатом тканевого повреждения являются гиперсекреция слизи, сужение и фиброз дыхательных путей, деструкция паренхимы (эмфизема) и сосудистые изменения. С другой стороны, эти патологические изменения приводят к ограничению скорости воздушного потока и другим патофизиологическим расстройствам, характерным для ХОБЛ.

Большая часть информации о патогенезе ХОБЛ получена на экспериментальных системах (на животных или *in vitro*). Возможности таких экспериментальных систем ограничены, поскольку они во многих отношениях отличаются от организма человека, больного ХОБЛ. Исследования патогенеза, патоморфологии и патофизиологии ХОБЛ на людях часто ограничены отбором пациентов, небольшим количеством наблюдений и ограниченным доступом к интересующей исследователя ткани. Таким образом, доказательная перспектива этих областей во многом является неполной.

## ПАТОГЕНЕЗ

ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением во всех отделах дыхательных путей, паренхиме и сосудах



Печатается с разрешения Dr. Peter J. Barnes.

легких. Интенсивность, клеточные и молекулярные характеристики воспаления различаются по мере прогрессирования болезни. С течением времени воспаление разрушает легкие и ведет к патологическим изменениям, характерным для ХОБЛ.

Помимо воспаления, в патогенезе ХОБЛ играют важную роль два других процесса – дисбаланс в легких протеиназ–антипротеиназ и оксидативный стресс. Они могут быть сами по себе последствиями воспаления или возникать в результате воздействия окружающей среды (например, оксиданты в сигаретном дыме) или генетических факторов (например, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина). На **рис. 4-1** представлены детали взаимодействия этих

механизмов. На **рис. 4-2** схематично представлены клетки и медиаторы, которые, как считается, участвуют в патогенезе ХОБЛ.

## Воспалительные клетки

ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно  $CD8^+$ ) в различных частях легких (**табл. 4-1**). У некоторых пациентов может наблюдаться также увеличение числа эозинофилов, особенно при обострении. Такое увеличение объясняется усилением их рекрутирования, повышением выживания и/или активации. Во многих исследованиях обнаруживается связь между числом воспалительных клеток различных типов в легких и тяжестью ХОБЛ<sup>1–10</sup>.

**Нейтрофилы.** В мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у больных ХОБЛ обнаруживается повышенное количество активированных нейтрофилов<sup>4,5,8,9</sup>, хотя их роль при ХОБЛ еще не ясна. У курильщиков без ХОБЛ также обнаруживается увеличение числа нейтрофилов<sup>11</sup>. В то же время число нейтрофилов увеличено незначительно в стенке дыхательных путей и паренхиме, что может отражать их быстрое прохождение через эти участки легких. При исследовании индуцированной мокроты также выявляется увеличение миелопероксидазы и человеческого нейтрофильного липокаина, что указывает на активацию нейтрофилов<sup>12</sup>. Обострения ХОБЛ характеризуются значительным увеличением числа нейтрофилов в жидкости БАЛ<sup>13</sup>. Нейтрофилы секретируют различные протеиназы, включая нейтрофильную эластазу (НЭ), нейтрофильный катепсин G и нейтрофильную протеиназу-3, которые могут иметь отношение к паренхиматозной деструкции и хронической гиперсекреции слизи.

**Макрофаги.** Повышенное количество макрофагов у больных ХОБЛ находят как в крупных, так и в мелких бронхах и паренхиме легких, что выявляется при гистологическом исследовании, БАЛ, биопсии бронха и исследовании индуцированной мокроты<sup>2,4–6,9</sup>. У больных с эмфиземой макрофаги располагаются в местах деструкции альвеолярной стенки<sup>1</sup>. Вероятно, макрофаги играют регулируемую роль в воспалении при ХОБЛ путем выброса таких медиаторов, как тумор-некротический фактор  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин 8 (IL-8) и лейкотриен B4 (LTB4), которые способствуют нейтрофильному воспалению.

**Т-лимфоциты.** Гистологические и биопсийные исследования бронхов показывают увеличение количества Т-лимфоцитов, в особенности  $CD8^+$  (цитотоксических) клеток, во всех отделах легких у больных ХОБЛ<sup>1,2,10,14</sup>. Их роль в воспалении при ХОБЛ еще до конца не понята, однако один путь, по которому  $CD8^+$  клетки могут осуществлять свое влияние, – это выделение перфорина, гранзима-B и TNF- $\alpha$ , которые вызывают цитоллиз и апоптоз альвеолярных эпителиальных клеток<sup>15</sup>, что может объяснять персистенцию воспаления. Также у больных тяжелой ХОБЛ описано увеличение количества лимфоцитоподобных естественных киллеров<sup>3</sup>.

**Эозинофилы.** Роль эозинофилов при ХОБЛ неясна. При исследованиях бронхиальных биоптатов у некоторых больных со стабильной ХОБЛ находят повышенное количество эозинофилов<sup>6,16</sup>. Однако у некоторых из этих больных могла быть сопутствующая БА, тем более что в других исследованиях не обнаружено повышение количества эозинофилов<sup>2</sup>. Уровни эозинофильного катионного пептида и эозинофильной пероксидазы у больных ХОБЛ в индуцированной мокроте повышены. Это указывает на возможность их присутствия, но в дегранулированном виде, что, таким образом, делает их нераспознаваемыми при световой микроскопии<sup>12</sup>. Высокий уровень нейтрофильной эластазы (НЭ), часто обнаруживаемый при ХОБЛ, может обуславливать такую дегрануляцию<sup>17</sup>. В большинстве исследований авторы соглашаются, что во время обострений ХОБЛ уровень эозинофилов бронхиального дерева повышен<sup>18,19</sup>.

**Эпителиальные клетки** дыхательных путей и альвеол, похоже, являются важными источниками медиаторов воспаления при ХОБЛ, хотя их роль при этом тщательно до сих пор не изучена. Воздействие диоксида азота (NO<sub>2</sub>), озона (O<sub>3</sub>), дизельных выхлопных газов на назальные и бронхиальные эпителиальные клетки, как было продемонстрировано на здоровых добровольцах, приводит к мощному синтезу и выбросу провоспалительных медиаторов, включая эйкозаноиды, цитокины и молекулы адгезии<sup>20</sup>. У больных ХОБЛ происходит нарушение регуляции эпителиальными клетками функционирования молекул адгезии E-селектина, которые отвечают за рекрутирование и адгезию нейтрофилов<sup>21</sup>. Культура клеток бронхиального эпителия человека, полученная от больных ХОБЛ, вырабатывает более низкие количества воспалительных медиаторов, таких как TNF-α или IL-8, чем аналогичные препараты эпителия некурящих или курящих без ХОБЛ; это говорит о том, что некоторые формы расстройства регуляции выброса медиаторов воспаления могут возникать в эпителиальных клетках бронхов больных ХОБЛ<sup>20</sup>.

## Воспалительные медиаторы

Активированные воспалительные клетки при ХОБЛ высвобождают ряд медиаторов, включая мощные протеиназы<sup>22,23</sup>, оксиданты<sup>24</sup> и токсические пептиды<sup>25</sup>. Считается, что многие медиаторы играют важную роль в патогенезе ХОБЛ – особенно LTВ4<sup>26</sup>, IL-8<sup>4,27</sup> и TNF-α<sup>4,16</sup>; они способны разрушать структуру легких и/или поддерживать нейтрофильное воспаление. Повреждение, ими потенцированное, в дальнейшем может стимулировать воспаление путем выброса хемотактических пептидов из экстрацеллюлярного матрикса<sup>28</sup>. О специфической роли этих медиаторов при ХОБЛ известно немного. В идентификации молекул, имеющих отношение к ХОБЛ, смогут помочь исследования по терапевтическому применению селективных антагонистов медиаторов.

**Лейкотриен В4 (LTВ4).** LTВ4, мощный хемоаттрактант нейтрофилов, присутствует в повышенных количе-

**Таблица 4-1. Локализация накопления воспалительных клеток при ХОБЛ**

Крупные бронхи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Макрофаги</li> <li>• Т-лимфоциты (особенно CD8<sup>+</sup>)</li> <li>• Нейтрофилы (только при тяжелой форме)</li> <li>• Эозинофилы (у некоторых пациентов)</li> </ul>
Мелкие бронхи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Макрофаги</li> <li>• Т-лимфоциты (особенно CD8<sup>+</sup>)</li> <li>• Эозинофилы (у некоторых пациентов)</li> </ul>
Паренхима	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Макрофаги</li> <li>• Т-лимфоциты (особенно CD8<sup>+</sup>)</li> <li>• Нейтрофилы</li> </ul>
Легочные артерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Т-лимфоциты (особенно CD8<sup>+</sup>)</li> <li>• Нейтрофилы</li> </ul>

ствах в мокроте у больных ХОБЛ<sup>26</sup>. Возможно, что он выделяется альвеолярными макрофагами, которые вырабатывают LTВ4 в больших количествах у больных ХОБЛ. Для клинических исследований разработан ряд мощных антагонистов рецепторов LTВ4, и эти исследования должны в дальнейшем уточнить роль этого медиатора при ХОБЛ. До сих пор нет доказательств того, что цистеиниловые лейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) вовлечены в развитие ХОБЛ. Доказано, что селективные антагонисты рецептора цистеинилового лейкотриена 1 (CysLT<sub>1</sub>) эффективны у больных БА, и в настоящее время ведутся исследования по применению этих препаратов у больных ХОБЛ. Роль рецептора цистеинилового лейкотриена 2 (CysLT<sub>2</sub>) при респираторных заболеваниях пока неизвестна<sup>29</sup>.

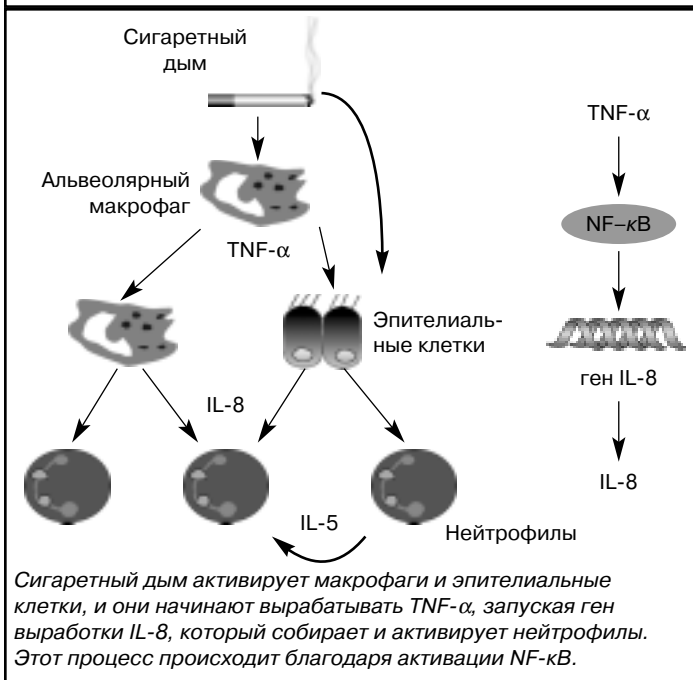
**Интерлейкин 8 (IL-8)**, селективный хемоаттрактант нейтрофилов, который, возможно, синтезируется макрофагами, нейтрофилами и эпителиальными клетками, присутствует в высоких концентрациях в индуцированной мокроте и БАЛ у больных ХОБЛ<sup>4,27</sup>. IL-8, возможно, играет первичную роль в активации как нейтрофилов, так и эозинофилов в дыхательных путях у больных ХОБЛ и может служить маркером в оценке тяжести воспаления дыхательных путей<sup>27</sup>.

**Тумор-некротический фактор α** активирует ядерный фактор-κВ фактора транскрипции (NF-κB), который, в свою очередь, активирует ген IL-8 в эпителиальных клетках и макрофагах (рис. 4-3). TNF-α в высоких концентрациях присутствует в мокроте<sup>4</sup>, а также определяется в биоптатах бронхов<sup>16</sup> у больных ХОБЛ. У больных ХОБЛ с выраженной потерей веса уровень сывороточного TNF-α и его продукция периферическими моноцитами повышена, что говорит о возможности участия этого медиатора в развитии кахексии при ХОБЛ<sup>30</sup>.

**Другие факторы.** Другими воспалительными медиаторами, которые могут играть роль в развитии ХОБЛ, являются следующие.

- **Макрофагальный хемотактический протеин-1 (MCP-1)**, мощный хемоаттрактант моноцитов, концентрация которого в жидкости БАЛ увеличена у больных ХОБЛ и курильщиков без ХОБЛ в отличие от некурящих и бывших курильщиков<sup>31</sup>. Таким образом, MCP-1 может участвовать в рекрутировании макрофагов в легкие курильщиков.

**Рис. 4-3. Взаимодействие между макрофагами, нейтрофилами и эпителиальными клетками**



Печатается с разрешения Dr. Peter J. Barnes.

- **Макрофагальный воспалительный протеин-1β (MIP-1β).** Его концентрация в БАЛ увеличена у больных ХОБЛ в отличие от курильщиков, бывших курильщиков и некурящих<sup>31</sup>. Экспрессия **макрофагального воспалительного протеина-1α (MIP-1α)** повышена в эпителиальных клетках у больных с ХОБЛ<sup>3</sup> в отличие от контрольной группы курильщиков.
- **Гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)** находят в повышенных количествах в жидкости БАЛ у пациентов со стабильным течением ХОБЛ, причем его концентрация заметно повышается во время обострения<sup>13</sup>. Количество GM-CSF-иммунореактивных макрофагов также увеличивается в мокроте у больных ХОБЛ<sup>32</sup>. Этот медиатор играет важную

роль для выживания нейтрофилов и, возможно, усиливает нейтрофильное воспаление.

- **Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) и эпидермальный фактор роста.** Их экспрессия повышена в эпителиальных и подслизистых клетках (эозинофилы и фибробласты) у больных ХОБЛ<sup>33</sup>. Эти медиаторы могут играть роль в ремоделировании (фиброз и сужение) дыхательных путей при ХОБЛ<sup>34</sup>.
- **Эндотелин-1 (ET-1),** мощный вазоконстрикторный пептид, происходящий из эндотелиальных клеток, присутствует в повышенных количествах в индуцированной мокроте у больных ХОБЛ<sup>35</sup>. У больных с тяжелой ХОБЛ находят также повышенный уровень ET-1 в плазме, что, возможно, связано с хронической гипоксемией<sup>36</sup>.
- **Нейропептиды,** такие как субстанция P (пептид, связанный с геном кальцитонина) и вазоактивный интестинальный пептид (VIP), обладают мощным воздействием на функцию сосудов и секрецию слизи. Повышенная концентрация субстанции P имеется в мокроте больных с хроническим бронхитом<sup>37</sup>. В одном из исследований, в котором изучались бронхиальные биоптаты, показано, что у больных с хроническим бронхитом вблизи подслизистых желез повышено количество нервов, иммунореактивных для VIP, что указывает на возможную роль нейропептидов в гиперсекреции слизи<sup>38</sup>. Однако в другом исследовании показано отсутствие значимых различий между больными ХОБЛ и здоровыми лицами в количестве нервов, иммунореактивных для субстанции P или VIP<sup>39</sup>.
- **Комплемент.** Активация комплемента путем генерации мощного хемотаксина C5a может играть существенную роль в аккумуляции нейтрофилов, которая наблюдается у больных ХОБЛ<sup>40</sup>.

### Различия между воспалением при ХОБЛ и БА

Несмотря на то что воспаление является важным фактором для обеих болезней, воспалительный ответ при ХОБЛ серьезно отличается от такового при БА (табл. 4-2). Однако у некоторых больных с ХОБЛ присутствует и БА –

**Таблица 4-2. Характеристики воспаления при ХОБЛ и БА**

	ХОБЛ	БА
Клетки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейтрофилы</li> <li>• Значительное увеличение числа макрофагов</li> <li>• Увеличение числа CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эозинофилы</li> <li>• Небольшое увеличение числа макрофагов</li> <li>• Увеличение числа CD4<sup>+</sup> Th2-лимфоцитов</li> <li>• Активация тучных клеток</li> </ul>
Медиаторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LTB4</li> <li>• IL-8</li> <li>• TNF-α</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LTD4</li> <li>• IL-4, IL-5</li> <li>• И многие другие</li> </ul>
Последствия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Плоскоклеточная метаплазия эпителия</li> <li>• Деструкция паренхимы</li> <li>• Изменение характеристик слизи</li> <li>• Гипертрофия желез</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хрупкий эпителий</li> <li>• Утолщение базальной мембраны</li> <li>• Изменение характеристик слизи</li> <li>• Гипертрофия желез</li> </ul>
Ответ на лечение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ГКС не обладают или обладают незначительным эффектом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ГКС подавляют воспаление</li> </ul>

воспаление в легких в этих случаях может быть характерным для обоих заболеваний.

Поскольку воспаление является свойством ХОБЛ, из этого следует, что противовоспалительное лечение должно бы иметь клинический эффект, заключающийся в контроле симптомов, предупреждении обострений и замедлении прогрессирования болезни. Однако воспаление при ХОБЛ плохо поддается терапии глюкокортикостероидами, которые обладают выраженным эффектом при БА.

## Воспаление и факторы риска ХОБЛ

Связь между курением табака и воспалением широко изучена<sup>41-52</sup>. Табачный дым активизирует макрофаги и эпителиальные клетки, которые продуцируют TNF- $\alpha$ , и может также вызывать выброс других воспалительных медиаторов, включая IL-8 и LTB<sub>4</sub><sup>53,54</sup>.

У курильщиков без диагноза ХОБЛ также присутствует воспаление в легких. Оно подобно тому, что и у больных ХОБЛ, хотя выражено в меньшей степени. Например, исследование индуцированной мокроты показывает, что у курильщиков без ХОБЛ обнаруживается большая доля нейтрофилов по сравнению с некурящими подобного же возраста, однако эта доля меньше, чем у больных ХОБЛ<sup>4,9</sup>. Таким образом, считается, что воспаление при ХОБЛ является гипертрофией нормального протективного ответа на ингаляционное патогенное воздействие.

Однако не у всех курильщиков развивается ХОБЛ, и почему нормальный защитный воспалительный ответ становится патологическим, опасным у некоторых курильщиков, плохо известно. Возможно, воспаление, вызванное табачным дымом, взаимодействует с другими внутренними или внешними факторами, что и ведет к ускоренному снижению легочной функции, приводящему к ХОБЛ<sup>55</sup>. Воспалительные изменения также присутствуют в биоптатах бронхов бывших курильщиков, что говорит о том, что воспалительный ответ при ХОБЛ может персистировать даже при отсутствии непрерывного воздействия факторов риска<sup>56</sup>. В ряде исследований продемонстрировано, что различные частицы (например, дизельные выхлопы, зерновая пыль) могут инициировать воспаление в респираторном тракте<sup>57-61</sup>. Вероятно, поллютанты внутри помещений, образующиеся в результате сгорания бытового топлива из биомассы, могут дать аналогичный эффект.

## Дисбаланс в системе протеиназы–антипротеиназы

В 1963 г. Laurell и Eriksson привели наблюдение, что лица с наследственным дефицитом сывороточного протеина  $\alpha_1$ -антитрипсина, который ингибирует ряд сывороточных протеиназ, таких как НЭ, имеют повышенный риск развития эмфиземы<sup>62</sup>. Эластин, мишень НЭ, является основным компонентом альвеолярной стенки, а фрагменты эластина могут поддерживать воспаление, дейст-

вляя как мощные хемотактические агенты для макрофагов и нейтрофилов. Эти наблюдения привели к гипотезе, что дисбаланс между протеиназами и эндогенными антипротеиназами приводит к деструкции легких.

Основываясь на многих наблюдениях, сейчас можно утверждать, что этот дисбаланс возникает как в результате повышенной продукции или активности протеиназ, так и в результате инактивации или пониженной продукции антипротеиназ. Часто дисбаланс является следствием воспаления, индуцированного ингаляционным воздействием. Например, макрофаги, нейтрофилы и эпителиальные клетки выделяют целую комбинацию протеиназ. Дисбаланс может быть также вызван уменьшением антипротеиназной активности из-за оксидативного стресса (что само по себе является следствием воспаления), табачного дыма<sup>63,64</sup> и других факторов риска ХОБЛ.

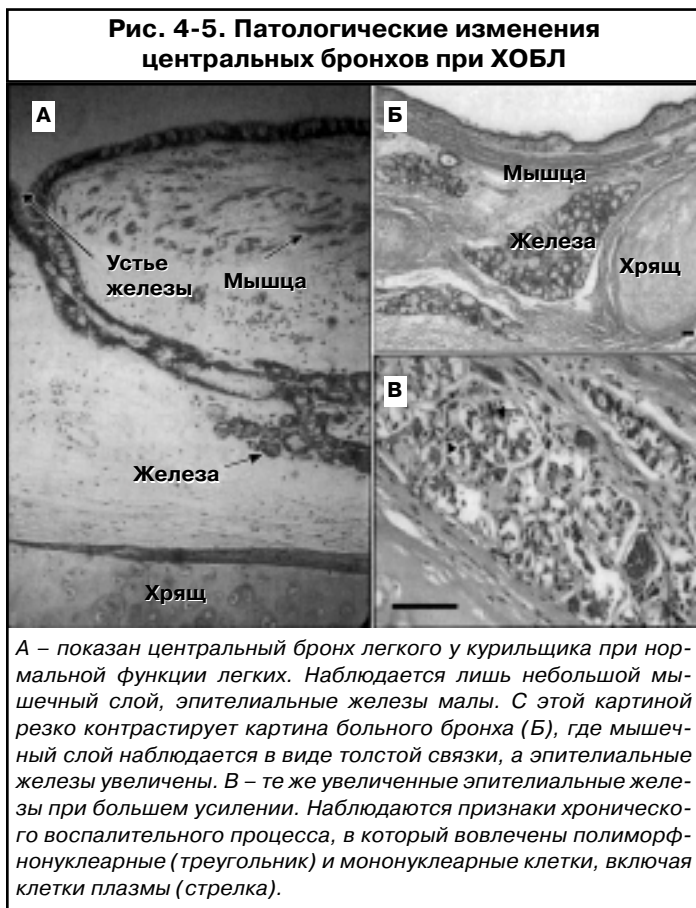
В рассматриваемую концепцию были включены и другие протеиназы и антипротеиназы. В то время как НЭ, вероятно, является основной протеиназой, имеющей отношение к деструкции легких при дефиците  $\alpha_1$ -антитрипсина, при ингаляционных воздействиях, вызывающих ХОБЛ, она может не иметь значения. Другими протеиназами, которые могут участвовать в патогенезе ХОБЛ, являются нейтрофильный катепсин G, нейтрофильная протеиназа-3, катепсины, выделяемые макрофагами (особенно катепсины B, L и S), и различные матриксные металлопротеиназы<sup>65</sup>. Эти протеиназы способны разрушать эластин, а также коллаген, другой основной компонент альвеолярной стенки. Некоторые протеиназы, такие как НЭ<sup>66</sup> и нейтрофильная протеиназа-3<sup>67</sup>, вызывают секрецию слизи, а НЭ вызывает также гипертрофию слизистых желез<sup>68</sup>. Таким образом, протеиназы могут быть вовлечены в процесс гиперсекреции слизи так же, как и в процесс деструкции паренхимы. Считается, что помимо  $\alpha_1$ -антитрипсина в патогенезе ХОБЛ включены такие антипротеиназы, как секреторный ингибитор лейкопротеиназы (SLPI) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ.

## Оксидативный стресс

Существует постоянно растущее число доказательств, что при ХОБЛ возникает дисбаланс оксидант/антиоксидант в сторону оксидантов (**рис. 4-4**). Маркеры оксидативного стресса найдены в жидкости на поверхности эпителия, выдыхаемом воздухе и моче курильщиков и больных ХОБЛ. Например, перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) и оксид азота (NO) являются прямыми последствиями действия оксидантов, генерируемых при курении или высвобождаемых из лейкоцитов и эпителиальных клеток в результате воспаления. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> появляется в повышенном количестве в выдыхаемом воздухе у больных с ХОБЛ как в стабильном состоянии, так и при обострении<sup>69</sup>, а содержание NO повышается в выдыхаемом воздухе у больных ХОБЛ при обострении<sup>70</sup>. Концентрация изомера простагландина изопростана F<sub>2</sub> $\alpha$ -III, который форми-



Печатается с разрешения Dr. Peter J. Barnes.



Печатается с разрешения Dr. James C. Hogg and Stuart Greene.

руется при свободнорадикальном окислении арахидоновой кислоты и, как полагают, является *in vivo* биомаркером оксидативного стресса в легких, повышается в конденсате выдыхаемого воздуха<sup>71</sup> и в моче<sup>72</sup> у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми и повышается еще больше во время обострений.

Оксидативный стресс участвует в патогенезе ХОБЛ различными путями. Оксиданты способны вступать в реакцию и разрушать многие биологические молекулы, включая белки, жиры и нуклеиновые кислоты, что приводит к дисфункции или смерти клеток, а также к разрушению экстрацеллюлярного матрикса. Помимо прямого разрушающего воздействия на легкие, оксидативный стресс имеет отношение к дисбалансу протеиназы–антипротеиназы как за счет инактивации антипротеиназ (таких как  $\alpha_1$ -антитрипсин и SLPI), так и путем активации протеиназ (таких как металлопротеиназы). Оксиданты также способствуют воспалению, активируя, например, фактор NF- $\kappa$ B, организующий экспрессию многих воспалительных генов (таких как IL-8 и TNF- $\alpha$ ), которые, как полагают, имеют большое значение при ХОБЛ. Наконец, оксидативный стресс может иметь отношение к обратной обструкции дыхательных путей.  $H_2O_2$  приводит к сокращению гладкой мускулатуры бронхов *in vitro*, а изопростан  $F_2\alpha$ -III является мощным бронхоконстриктором у человека<sup>73</sup>.

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Патологические изменения, характерные для ХОБЛ, находят в центральных и периферических воздухоносных путях, легочной паренхиме и сосудах легких<sup>74</sup>. Различные изменения являются следствием хронического воспаления в легких, которое, в свою очередь, инициируется ингаляцией патогенных частиц или газов, типичным примером которой является курение табака. Легкие имеют естественные механизмы защиты и существенную способность к самовосстановлению, однако работа этих механизмов может быть нарушена генетическими особенностями (например, недостаточностью  $\alpha_1$ -антитрипсина) или воздействием других факторов риска окружающей среды (например, инфекции, атмосферных загрязнителей)<sup>75</sup>, а также хронической природой воспаления и повторяющимися повреждениями.

## Центральные дыхательные пути

Центральные дыхательные пути включают в себя трахею, бронхи и бронхиолы шире чем 2–4 мм по внутреннему диаметру. У больных с хроническим бронхитом воспалительный экссудат и клетки инфильтрируют эпителий, выстилающий центральные дыхательные пути и связанный с железами и протоками<sup>2,42</sup>. Основными клетками воспалительного экссудата являются макрофаги и  $CD8^+$  Т-лимфоциты<sup>2,76</sup>. Хроническое воспаление в центральных путях также связано: с увеличением числа (метаплазия) эпителиальных бокаловидных и плоских

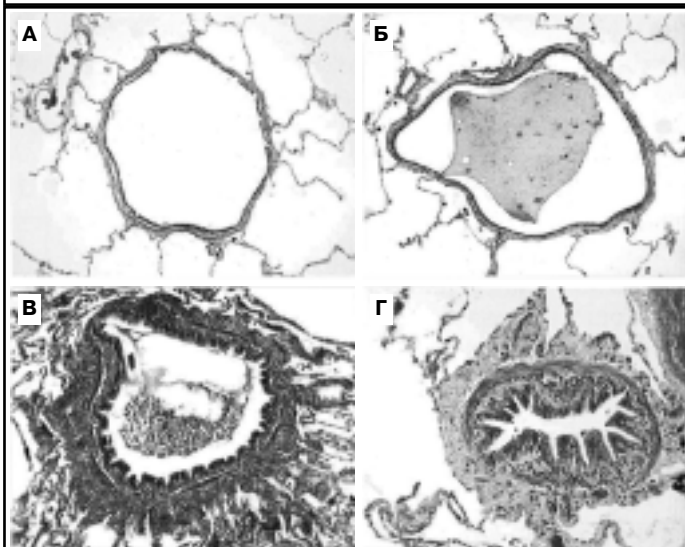
клеток; с дисфункцией, повреждением и/или потерей ресничек; с гипертрофией секретирующих слизь подслизистых желез<sup>77</sup>; с увеличением массы гладкой мускулатуры и соединительной ткани в стенке дыхательных путей<sup>78</sup>; с дегенерацией хрящей<sup>79,80</sup> и гиперсекрецией слизи. Механизмы гипертрофии слизистых желез и увеличения числа бокаловидных клеток еще не установлены, хотя в исследованиях на животных<sup>81,82</sup> показано, что ирританты, включая табачный дым<sup>83</sup>, могут вызывать подобные изменения. Различные патологические изменения в центральных путях (рис. 4-5) ответственны за симптомы хронического кашля и продукции мокроты, которые характерны для лиц с риском развития ХОБЛ и могут сохраняться на протяжении всего течения болезни. Таким образом, эти патологические изменения могут присутствовать самостоятельно или в комбинации с описанными ниже изменениями в периферических дыхательных путях и легочной паренхиме.

### Периферические дыхательные пути

Периферический отдел дыхательных путей включает мелкие бронхи и бронхиолы с внутренним диаметром менее 2 мм (рис. 4-6). Раннее снижение легочной функции при ХОБЛ коррелирует с воспалительными изменениями в периферических дыхательных путях, подобными тем, которые возникают в центральных отделах: экссудат и клетки в стенке бронхов и просвете бронхиального дерева, бокаловидная и плоскоклеточная метаплазия эпителия<sup>43</sup>, отек слизистой в результате воспаления, гиперсекреция слизи в связи с увеличением числа бокаловидных клеток.

Однако наиболее характерным изменением периферических дыхательных путей у больных с ХОБЛ является сужение бронхов. Воспаление инициируется табачным дымом<sup>45</sup> и другими факторами риска<sup>75</sup>, что ведет к повторяющимся эпизодам повреждения и регенерации бронхиальной стенки. Повреждение является следствием как прямого воздействия токсических частиц и газов, которые содержит табачный дым, так и непрямого действия воспалительных медиаторов; за повреждением следует процесс восстановления. Хотя процесс регенерации бронхиальной стенки понят только частично, известно, что нарушенная регенерация ведет к ремоделированию ткани, сопровождающемуся нарушением структуры и функции. Табачный дым может нарушать механизмы регенерации легких, таким образом способствуя нарушению структуры легких<sup>84-86</sup>. Даже нормальные восстановительные процессы могут вести к ремоделированию, так как тканевая регенерация в легких, так же как и в других органах, может вызывать рубцевание. В любом случае этот процесс повреждение-восстановление приводит к структурному ремоделированию стенки бронха с увеличением содержания коллагена и образованием тканевого рубца, что сужает просвет и вызывает необратимую бронхиальную обструкцию<sup>87</sup>. Периферические пути являются основным местом обструкции при ХОБЛ, а пря-

**Рис. 4-6. Патологические изменения периферических бронхов при ХОБЛ**



*Гистологические срезы периферических бронхов пациентов-курльщиков. А – почти нормальный бронх, Б – пробка слизистого экссудата в просвете бронха, признаки воспаления стенки незначительны или их нет, В – наблюдается воспалительный экссудат в стенке и просвете бронха, Г – бронх с суженным просветом, структурной реорганизацией стенки бронха, увеличенным гладкомышечным слоем и отложением перибронхиальной соединительной ткани.*

Печатается с разрешения Dr. James C. Hogg and Stuart Greene.

мое определение периферического сопротивления дыхательных путей<sup>88</sup> показывает, что структурные изменения в стенке бронха являются наиболее важной причиной его повышения. Воспалительные изменения, такие как отек и гиперсекреция слизи, также вносят вклад в обструкцию при ХОБЛ, равно как и потеря эластической тяги, однако фиброз мелких бронхов играет наиболее важную роль в этом процессе.

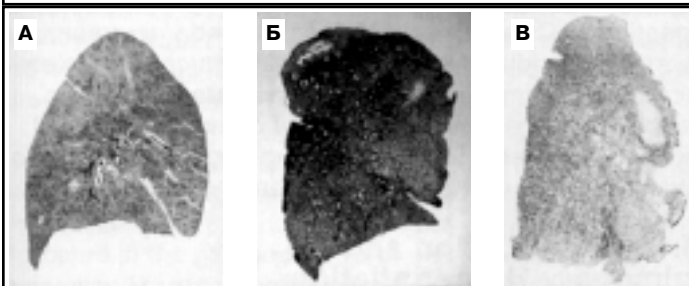
Фиброз периферических дыхательных путей, как и в других органах, характеризуется аккумуляцией мезенхимальных клеток (фибробластов и миофибробластов) и экстрацеллюлярного соединительнотканного матрикса. Многие клетки, включая мононуклеарные фагоциты и эпителиальные клетки, могут секретировать медиаторы, которые управляют этим процессом. Медиаторы, которые управляют аккумуляцией указанных клеток и матрикса, определены не полностью, хотя, вероятно, в этом участвуют несколько медиаторов, включая TGF- $\beta$ , ET-1, инсулиноподобный фактор роста-1, фибронектин, тромбоцитарный фактор роста и др.<sup>89</sup>.

### Паренхима легких

Паренхима легких включает в себя газообменную поверхность (респираторные бронхиолы и альвеолы) и легочную капиллярную систему (рис. 4-7). Наиболее частым типом деструкции паренхимы при ХОБЛ является



**Рис. 4-7. Нормальные и эмфизематозные легкие**

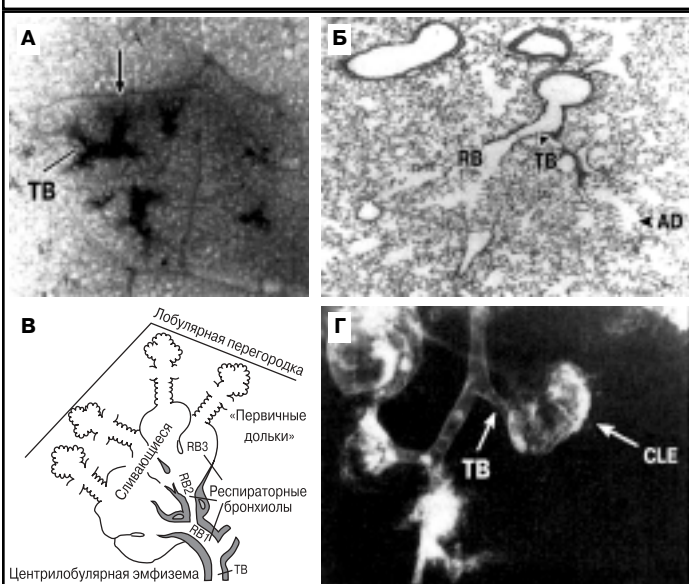


Микрофотографии сечений целого легкого на бумаге. А – нормальное легкое, Б – легкое со слабой центрилобулярной эмфиземой, В – легкое с тяжелой панацинарной эмфиземой. Отметим, что центрилобулярная форма влияет, главным образом, на верхние отделы легких, тогда как панацинарная форма более заметна в нижних отделах легких.

Печатается с разрешения Dr. James C. Hogg and Stuart Greene.

центрилобулярная форма эмфиземы (рис. 4-8), при которой возникают дилатация и деструкция респираторных бронхиол<sup>90</sup>. Такой вид повреждения при нетяжелых формах болезни более часто локализуется в верхних отделах, однако при далеко зашедших стадиях процесс захватывает все легкие и приводит также к деструкции капиллярного русла. Панацинарная эмфизема, захва-

**Рис. 4-8. Нормальные дыхательные бронхиолы и центрилобулярная эмфизема**



А – микрофотография плевральной поверхности нормального легкого со вторичной долькой, определяемой по соединительнотканной перегородке (стрелка) и несколькими терминальным бронхиолам (ТВ), заполненным мутным веществом. Б – низкоэнергетическая микрофотография нормальной ТВ, разветвляющейся в респираторные бронхиолы (RB), которые иногда заканчиваются в альвеолярных протоках (AD). В – схема центрилобулярной эмфиземы. Г – бронхографическая картина центрилобулярной эмфиземы (CLE).

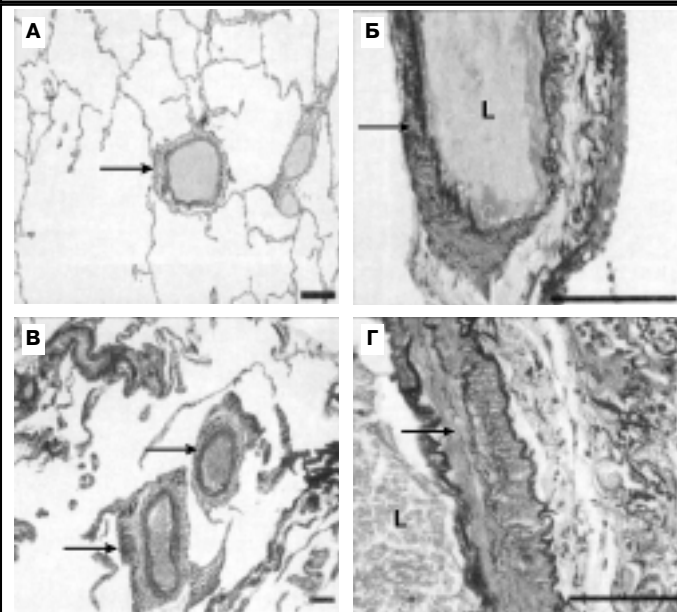
Печатается с разрешения Dr. James C. Hogg and Stuart Greene.

тывающая весь ацинус, является характерной для случаев дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина и приводит к дилатации и деструкции альвеолярных ходов и мешочков, а также респираторных бронхиол. При этом большей частью поражаются нижние участки легких. Так как этот процесс обычно поражает все ацинусы вторичной доли, его еще называют панлобулярной эмфиземой. Считается, что первичным механизмом разрушения паренхимы, связанного как с курением, так и с дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина, является дисбаланс эндогенных протеиназ и антипротеиназ в легких. Также имеет к этому отношение оксидативный стресс, еще одно следствие воспаления<sup>91</sup>.

## Сосудистая сеть легких

Сосудистые изменения легких при ХОБЛ (рис. 4-9) характеризуются утолщением стенки сосуда, причем это изменение наступает на ранних стадиях болезни, когда функция легких еще сохранена и давление в сосудах легких в покое нормальное<sup>92</sup>. Дисфункция эндотелия в легочных артериях, которая может быть следствием прямого воздействия продуктов табачного дыма<sup>93</sup> или непрямого влияния воспалительных медиаторов<sup>14</sup>, является ранней патологией при ХОБЛ<sup>94</sup>. Поскольку эндотелий

**Рис. 4-9. Патологические изменения легочных сосудов при ХОБЛ**



А, Б – микрофотографии малых (А) и больших (Б) сосудов в легких тяжелого курильщика с нормальной функцией легких. В, Г – микрофотографии малых (В) и больших (Г) сосудов в легких пациента с тяжелой эмфиземой. Отметим, что у пациента с тяжелой эмфиземой меньшие сосуды имеют более толстые стенки (стрелки на А и В), а большие сосуды имеют более толстый межщоточный слой (стрелки на Б и Г). L – просвет сосуда; длина горизонтальных линий соответствует 100 мкм.

Печатается с разрешения Dr. James C. Hogg and Stuart Greene.

играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и клеточной пролиферации, вероятно, что дисфункция эндотелия может вызывать ряд событий, которые обязательно приводят к структурным изменениям. Первым изменением является утолщение интимы<sup>92</sup>, за ним следует гипертрофия гладких мышц и инфильтрация сосудистой стенки клетками воспаления, включая макрофаги и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты<sup>14</sup>. Эти изменения коррелируют с повышением давления в сосудах легких, что наблюдается, в первую очередь, при физической нагрузке, а затем в покое. В процессе прогрессирования ХОБЛ происходит дальнейшее утолщение стенки за счет гипертрофии гладкой мускулатуры, отложения протеогликанов и коллагена<sup>95</sup>. При тяжелых формах болезни изменения в мышечных артериях могут идти параллельно с эмфизематозной деструкцией капиллярного русла легких.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патологические изменения при ХОБЛ ведут к соответствующим расстройствам физиологических функций, которые вначале обнаруживаются при физической нагрузке, а затем в покое. Патологические изменения заключаются в гиперсекреции слизи, дисфункции ресничек, гиперинфляции, расстройствах газообмена, легочной гипертензии и легочном сердце, причем они появляются именно в таком порядке в процессе прогрессирования болезни. С другой стороны, различные патофизиологические изменения обуславливают характерные для ХОБЛ симптомы – хронический продуктивный кашель и одышку.

### Гиперсекреция слизи и дисфункция ресничек

Гиперсекреция слизи при ХОБЛ вызвана стимуляцией гипертрофированных секреторных желез и повышенного количества бокаловидных клеток воспалительными медиаторами, такими как лейкотриены, протеиназы и нейропептиды. Реснитчатый эпителий претерпевает плоскоклеточную метаплазию, что ведет к нарушению мукоцилиарного клиренса. Эти изменения обычно являются первыми в развитии ХОБЛ и могут присутствовать многие годы до развития других патофизиологических изменений.

### Ограничение скорости воздушного потока и легочная гиперинфляция

Ограничение скорости потока выдыхаемого воздуха является наиболее ярким патофизиологическим изменением при ХОБЛ. Это ограничение является в основном необратимым с небольшим обратимым компонентом. В табл. 4-3 приведены некоторые патологические изменения, приводящие к ограничению скорости воздушного потока и нарушению функции легких. Необратимый компонент объясняется, в первую очередь, ремоделированием<sup>42,43,87,88,96,97</sup> мелких дыхательных путей – фиб-

**Таблица 4-3. Причины ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ**

Необратимые	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фиброз и сужение бронхов</li> <li>• Потеря эластической тяги из-за альвеолярной деструкции</li> <li>• Разрушение альвеолярной поддержки просвета мелких дыхательных путей</li> </ul>
Обратимые	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах</li> <li>• Сокращение гладкой мускулатуры периферических и центральных бронхов</li> <li>• Динамическая гиперинфляция при физической нагрузке</li> </ul>

розом и сужением бронхов, что вызывает необратимую обструкцию и последующее повышение сопротивления дыхательных путей. Местами ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ являются наиболее мелкие дыхательные пути, включая бронхи и бронхиолы с внутренним диаметром менее 2 мм. В норме мелкие бронхи создают небольшой процент общего сопротивления<sup>88</sup>. Однако при ХОБЛ общее сопротивление нижних отделов респираторного тракта примерно удваивается, что в основном объясняется увеличением сопротивления периферических дыхательных путей<sup>88</sup>. Несмотря на то что существует мнение об основной роли периферических дыхательных путей в формировании общего сопротивления в норме, все соглашается в том, что обструкция при ХОБЛ в основном формируется на уровне мелких и мельчайших бронхов.

Деструкция паренхимы (эмфизема) не играет большой роли в необратимом компоненте обструкции, однако имеет прямое отношение к ограничению скорости воздушного потока и увеличению сопротивления, осуществляя свое влияние многими путями. Деструкция альвеолярного прикрепления ингибирует способность мелких бронхов поддерживать свою проходимость<sup>98</sup>. Альвеолярная деструкция также связана с потерей эластической тяги легких<sup>99,100</sup>, что снижает внутриальвеолярное давление во время выдоха.

Несмотря на то что и деструкция альвеолярного прикрепления внешней стороны стенки периферических дыхательных путей, и потеря эластической тяги вызваны эмфиземой, что является частью патогенеза периферической обструкции<sup>98,100</sup>, прямое измерение сопротивления периферического отдела респираторного тракта<sup>88</sup> показывает, что структурные изменения стенки дыхательных путей являются наиболее важной причиной увеличения периферического сопротивления при ХОБЛ.

Спазм гладкой мускулатуры бронхов, продолжающееся воспаление дыхательных путей и скопление слизи и плазменного экссудата в просвете бронхов могут быть ответственными за небольшую часть ограничения скорости воздушного потока, которая обратима под влиянием лечения. Воспаление и скопление экссудата становятся особенно важными факторами во время обострения<sup>101</sup>.

Лучше всего ограничение скорости воздушного потока измеряется с помощью спирометрии, которая являет-

ся ключом к диагностике и лечению ХОБЛ. Наиболее важными спирометрическими показателями для диагностики и мониторинга ХОБЛ являются объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). По мере прогрессирования болезни, что проявляется в утолщении стенки дыхательных путей, потере альвеолярного прикрепления и потере эластической тяги легких,  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ снижаются. Часто первым признаком развития ограничения скорости воздушного потока является снижение отношения  $ОФВ_1$  к ФЖЕЛ. С возрастом наблюдается естественное снижение  $ОФВ_1$ , однако степень этого снижения у больных ХОБЛ значительно выше, чем в норме.

С утяжелением ограничения скорости воздушного потока во время спокойного дыхания уменьшается скорость потока выдыхаемого воздуха. Вначале это возникает только во время физической нагрузки, однако позже подобный феномен наблюдается и в покое. Параллельно с этим возрастает функциональная остаточная емкость (ФОЕ) легких вследствие комбинации снижения эластических свойств легких, преждевременного закрытия дыхательных путей и различных динамических характеристик дыхания, отражающих адаптацию дыхательной системы к нарушенной механике легких. По мере развития ограничения скорости воздушного потока скорость опорожнения легких замедляется, и интервалы между вдохами не позволяют выдохнуть воздух до объема релаксации дыхательной системы; это ведет к динамической гиперинфляции легких. Повышение ФОЕ может нарушать функцию респираторных мышц и их координацию, хотя сократимость диафрагмы при нормализации объема легких остается сохранной. Эти изменения возникают при клинически значимой картине болезни, однако наблюдаются всегда, в первую очередь, при физической нагрузке, когда более выраженные метаболические стимулы к вентиляции поражают возможность вентиляционного насоса к поддержанию газообмена.

## Расстройства газообмена

При клинически значимых формах заболевания периферическая обструкция, деструкция паренхимы и расстройства легочного кровотока уменьшают способность легких к газообмену, что приводит к гипоксемии и позже к гиперкапнии. Корреляцию между показателями рутинных исследований функции легких и уровнем газов артериальной крови найти трудно, однако если  $ОФВ_1 > 1$  л, значимые гипоксемия или гиперкапния возникают редко<sup>102</sup>. Вначале гипоксемия возникает только при физической нагрузке, однако по мере прогрессирования болезни она наблюдается также и в покое.

Неравномерность вентиляционно-перфузионного отношения ( $V_A/Q$ ) – важнейший механизм развития гипоксемии при ХОБЛ, вне зависимости от стадии заболевания<sup>103</sup>. В периферических дыхательных путях повреждение стенки бронха ассоциируется с нарушением отношения  $V_A/Q$ , на что указывает значительная корреляция

между воспалением в бронхе и нарушением вентиляции. В паренхиме деструкция легочной поверхности при развитии эмфиземы уменьшает диффузионную способность и нарушает газообмен<sup>104</sup>. Высокие цифры отношения  $V_A/Q$ , возможно, объясняются эмфизематозными участками с альвеолярной деструкцией и потерей легочной васкуляризации. Тяжесть эмфиземы легких, как выясняется, связана с общей неспособностью легких выполнять функцию газообменного органа. Это отражает хорошая корреляция между диффузионной способностью оксида углерода, отнесенной к альвеолярному объему ( $D_{LCO}/V_A$ ), и тяжестью макроскопической эмфиземы. Уменьшенная вентиляция, вызванная потерей эластической тяги в эмфизематозно измененном легком, вместе с потерей капиллярного русла и генерализованной неомогенностью вентиляции вследствие мозаичности указанных изменений приводят к появлению зон нарушения отношения  $V_A/Q$ , что, в свою очередь, ведет к артериальной гипоксемии.

Связь между расстройствами легочного кровотока и отношением  $V_A/Q$  исследована у больных с легким течением ХОБЛ. Чем более серьезно поражение стенки сосуда, тем меньше обратимость гипоксической вазоконстрикции с помощью кислорода<sup>105</sup>. Это показывает, что патология стенки легочной артерии, особенно когда поражена интима, может играть ключевую роль в потере сосудистого ответа на гипоксию, что имеет прямое отношение к нарушению  $V_A/Q$ . Хроническая гиперкапния обычно отражает дисфункцию дыхательных мышц и альвеолярную гиповентиляцию.

## Легочная гипертензия и легочное сердце

Легочная гипертензия развивается на поздних стадиях ХОБЛ (*стадия IV – крайне тяжелое течение ХОБЛ*), обычно после развития тяжелой гипоксемии ( $PaO_2 < 8$  кПа или 60 мм рт. ст.) и часто также гиперкапнии. Это является основным сердечно-сосудистым осложнением ХОБЛ и связано с развитием легочного сердца и с плохим прогнозом<sup>106</sup>. Однако даже у больных с тяжелой формой заболевания давление в легочной артерии обычно умеренно повышено в покое, хотя оно может значительно увеличиваться при нагрузке. Считается, что легочная гипертензия при ХОБЛ прогрессирует медленно, даже если ее не лечат. Для установления характеристик течения легочной гипертензии у больных ХОБЛ требуются дальнейшие исследования.

Факторы, имеющие отношение к развитию легочной гипертензии у больных ХОБЛ: вазоконстрикция; ремоделирование легочных артерий с утолщением сосудистой стенки и уменьшением просвета сосуда; деструкция легочных капилляров эмфиземой, которая еще больше увеличивает давление, необходимое для перфузирования легочного сосудистого ложа. Вазоконстрикция сама по себе может вызываться рядом причин, включая: гипоксию, которая вызывает сокращение гладкой мускулатуры

ры легочных артерий; нарушенные механизмы эндотелийзависимой вазодилатации, например сниженный синтез или высвобождение NO; патологическую секрецию вазоконстрикторных пептидов (таких как ET-1, который синтезируется клетками воспаления). При тяжелых формах ХОБЛ гипоксия играет ведущую роль в возникновении легочной гипертензии, вызывая вазоконстрикцию легочных артерий и способствуя ремоделированию сосудистой стенки (за счет выделения факторов роста<sup>107</sup> или вследствие механического стресса из-за гипоксической вазоконстрикции).

Легочная гипертензия связана с развитием легочного сердца, определяемого как «гипертрофия правого желудочка в результате заболеваний, поражающих функцию и/или структуру легких, за исключением тех расстройств легких, которые являются результатом заболеваний, первично поражающих левые отделы сердца, как при врожденных заболеваниях сердца». Такое определение является патоморфологическим, а клинический диагноз и оценку гипертрофии правого желудочка определить при жизни трудно.

Каковы распространенность легочного сердца при ХОБЛ и течение данного заболевания, до сих пор неясно. Легочная гипертензия и редукция сосудистого ложа вследствие эмфиземы могут вести к гипертрофии правого желудочка и его недостаточности, однако у некоторых больных функция правого желудочка сохранена, несмотря на легочную гипертензию<sup>108</sup>. Правожелудочковая недостаточность связана с венозным стазом и тромбозом, что может приводить к эмболии легочной артерии и дальнейшему ухудшению легочной циркуляции.

## Системные эффекты

При ХОБЛ наблюдаются системные (т.е. внелегочные) эффекты, такие как системное воспаление и дисфункция скелетной мускулатуры. Доказательствами системного воспаления являются наличие системного оксидативного стресса<sup>109</sup>, повышенная концентрация циркулирующих цитокинов<sup>110</sup> и активация клеток воспаления<sup>111,112</sup>. Проявлениями дисфункции скелетной мускулатуры являются прогрессирующая потеря мышечной массы и наличие различных биоэнергетических расстройств<sup>113</sup>. Эти системные эффекты имеют важные клинические последствия, поскольку они способствуют ограничению физических возможностей пациента и таким образом снижают уровень здоровья больных ХОБЛ. Наличие подобных системных эффектов ухудшает прогноз заболевания<sup>114</sup>.

## Патофизиология и симптоматика ХОБЛ

Хронический кашель и продукция мокроты, которые иногда отмечают как признаки хронического бронхита, являются результатом воспаления дыхательных путей, что ведет к гиперсекреции слизи и расстройствам нормального функционирования мукоцилиарного клиренса. Мокрота продуцируется при ХОБЛ как результат воспа-

лительного ответа и содержит протеины плазмы, попавшие в бронхиальное дерево в результате экссудации из микрососудов бронхиальной циркуляции воспалительных клеток и небольшого количества слизи, вырабатываемой бокаловидными клетками. Объем продуцируемой слизи превышает возможности цилиарного клиренса, что приводит к кашлю и выделению мокроты. Некоторые патологические явления, такие как воспаление подслизистых желез и гиперплазия бокаловидных клеток, могут обуславливать хроническую продукцию слизи, хотя эти патологические расстройства присутствуют не у всех больных с подобными симптомами.

Одышка и ощущение нарушения акта дыхания обычно отражают дисбаланс между нервной регуляцией дыхательных мышц и эффективностью вентиляции при этом. Разные люди по-разному описывают ощущения одышки, что также объясняется другими факторами, такими как настроение. При ХОБЛ одышка в основном является результатом нарушения легочной механики (повышенное сопротивление дыхательных путей, сниженная эластическая тяга). На ранних стадиях заболевания одышка проявляется только при интенсивной физической нагрузке, однако при прогрессировании нарушений легочной механики начинает наблюдаться и в покое.

---

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБОСТРЕНИЯ

---

Прогрессирующее течение ХОБЛ осложняется обострениями, которые имеют много причин и возникают все чаще по мере прогрессирования болезни.

### Патоморфология

Проведение различий между патоморфологией обострений и изменений, характерных для болезни вообще, является трудной задачей, поскольку исследовать пациентов, находящихся в состоянии обострения, трудно из-за их тяжелого состояния. Скромные данные, касающиеся этого вопроса, показывают, что при легких обострениях выявляется увеличение как нейтрофилов, так и эозинофилов в мокроте и биоптатах, а при тяжелых обострениях в мокроте увеличивается количество нейтрофилов и эозинофилов<sup>18,19</sup>. По крайней мере в мокроте изменения, касающиеся воспалительных клеток при обострении ХОБЛ, являются аналогичными таковым при обострении БА<sup>115-119</sup>. До сих пор не проводились исследования патоморфологических изменений при фатальных обострениях ХОБЛ, рассматриваемых как максимальная степень тяжести среди всего спектра стадий болезни.

### Патофизиология

Экспираторный поток при легких обострениях почти не изменен<sup>18</sup> и только немного снижен во время тяжелых обострений<sup>120,121</sup>. Хотя патофизиология обострений до

конца не понята, основным патофизиологическим изменением при тяжелых обострениях является дальнейшее ухудшение газообмена, в основном в результате увеличивающейся неравномерности  $V_A/Q$ . Поскольку отношение  $V_A/Q$  ухудшается, усиленная работа дыхательных мышц ведет к повышенному потреблению кислорода, снижению смешанного венозного напряжения кислорода и дальнейшему усугублению расстройств газообмена<sup>120</sup>. Причинами ухудшения  $V_A/Q$  могут быть несколько обстоятельств. Воспаление дыхательных путей и отек, гиперсекреция слизи и бронхоспазм могут обуславливать изменения в распределении вентиляции, в то время как гипоксическая вазоконстрикция легочных артериол может вызывать нарушение перфузии. Дополнительными факторами ухудшения газообмена при обострениях могут быть расстройства паттерна дыхания и слабость дыхательной мускулатуры. Эти изменения могут вызывать дальнейшее ухудшение показателей газов крови и усугубление респираторного ацидоза, что обуславливает тяжелую дыхательную недостаточность и смерть<sup>120-123</sup>. Альвеолярная гиповентиляция также усугубляет гипоксемию, гиперкапнию и респираторный ацидоз. С другой стороны, гипоксемия и респираторный ацидоз вызывают легочную вазоконстрикцию, которая повышает давление в легочной артерии и дает дополнительную нагрузку на правый желудочек.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1666-72.
- O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes with FEV<sub>1</sub>. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:852-7.
- Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1277-85.
- Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:530-4.
- Thompson AB, Daughton D, Robbins RA, Ghafouri MA, Oehlerking M, Rennard SI. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis. Characterization and correlation with clinical parameters. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1527-37.
- Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, Van Vyve T, Simony-Lafontaine J, Lequeu N, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:537-48.
- Beeh KM, Beier J, Kommann O, Mander A, Buhl R. Long-term repeatability of induced sputum cells and inflammatory markers in stable, moderately severe COPD. *Chest* 2003; 123:778-83.
- Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002; 121:151 S-155S.
- Peleman RA, Ryttila PH, Kips JC, Joos GF, Pauwels RA. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:839-43.
- Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:822-6.
- Roth MD, Arora A, Barsky SH, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:928-37.
- Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:449-53.
- Balbi B, Bason C, Balleari E, Fiasella F, Pesci A, Ghio R, et al. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1997; 10:846-50.
- Peinado VI, Barbera JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Santos S, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1605-11.
- Liu AN, Mohammed AZ, Rice WR, Fiedelvey DT, Liebermann JS, Whitsett JA, et al. Perforin-independent CD8(+) T-cell-mediated cytotoxicity of alveolar epithelial cells is preferentially mediated by tumor necrosis factor-alpha: relative insensitivity to Fas ligand. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:849-58.
- Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C, Bullock GR. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med* 1996; 90:79-85.
- Liu H, Lazarus SC, Caughey GH, Fahy JV. Neutrophil elastase and elastase-rich cystic fibrosis sputum degranulate human eosinophils in vitro. *Am J Physiol* 1999; 276:L28-34.
- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Roggeri MP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1646-52.
- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Mapp CE, Pieno M, et al. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:766-74.
- Mills PR, Davies RJ, Devalia JL. Airway epithelial cells, cytokines, and pollutants. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:S38-43.
- Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, Turato G, Calabro S, Potena A, et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:803-10.
- McElvaney NG, Crystal RG. Proteases and lung injury. In: Crystal RG, West JB, eds. *The lung: scientific foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2205-18.
- Shapiro SD. Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10:602-8.
- Warren JS, Ward PA. Consequences of oxidant injury. In: Crystal RG, West JB, eds. *The lung: scientific foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2279-88.
- Ganz T, Lehrer RI. Defensins. *Curr Opin Immunol* 1994; 6:584-9.
- Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:893-8.
- Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, Tsukaguchi K, et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest* 1997; 112:505-10.
- Senior RM, Griffin GL, Mecham RP. Chemotactic activity of elastin-derived peptides. *J Clin Invest* 1980; 66:859-62.
- Heise CE, O'Dowd BF, Figueroa DJ, Sawyer N, Nguyen T, Im DS, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor. *J Biol Chem* 2000; 275:30531-6.
- de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood

- monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:633-7.
31. Capelli A, Di Stefano A, Gnemmi I, Balbo P, Cerutti CG, Balbi B, et al. Increased MCP-1 and MIP-1beta in bronchoalveolar lavage fluid of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999; 14:160-5.
  32. Hoshi H, Ohno I, Honma M, Tanno Y, Yamauchi K, Tamura G, et al. IL-5, IL-8 and GM-CSF immunostaining of sputum cells in bronchial asthma and chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:720-8.
  33. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Pace E, Rizzo A, et al. Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:591-9.
  34. de Boer WJ, van Schadewijk A, Sont JK, Sharma HS, Stolk J, Hiemstra PS, et al. Transforming growth factor beta1 and recruitment of macrophages and mast cells in airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1951-7.
  35. Chalmers GW, Macleod KJ, Sriram S, Thomson LJ, McSharry C, Stack BH, et al. Sputum endothelin-1 is increased in cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:1288-92.
  36. Fujii T, Otsuka T, Tanaka S, Kanazawa H, Hirata K, Kohno M, et al. Plasma endothelin-1 level in chronic obstructive pulmonary disease: relationship with natriuretic peptide. *Respiration* 1999; 66:212-9.
  37. Tomaki M, Ichinose M, Miura M, Hirayama Y, Yamauchi H, Nakajima N, et al. Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:613-7.
  38. Lucchini RE, Facchini F, Turato G, Saetta M, Caramori G, Ciaccia A, et al. Increased VIP-positive nerve fibers in the mucous glands of subjects with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1963-8.
  39. Chanez P, Springall D, Vignola AM, Moradoghi-Hattvani A, Polak JM, Godard P, et al. Bronchial mucosal immunoreactivity of sensory neuropeptides in severe airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:985-90.
  40. Metcalf JP, Thompson AB, Gossman GL, Nelson KJ, Koyama S, Rennard SI, et al. Gc-globulin functions as a chemotaxin in the lower respiratory tract. A potential mechanism for lung neutrophil recruitment in cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:844-9.
  41. Wright JL, Lawson LM, Pare PD, Wiggs BJ, Kennedy S, Hogg JC. Morphology of peripheral airways in current smokers and ex-smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:474-7.
  42. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985; 291:1235-9.
  43. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978; 298:1277-81.
  44. McLean KA. Pathogenesis of pulmonary emphysema. *Am J Med* 1958; 25:62-74.
  45. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291:755-8.
  46. Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC. Relation of smoking and age to findings in lung parenchyma: a microscopic study. *Chest* 1974; 65:29-35.
  47. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L, Benante C. Relation of smoking and age to emphysema. Whole-lung section study. *N Engl J Med* 1972; 286:853-7.
  48. Petty TL, Silvers GW, Stanford RE, Baird MD, Mitchell RS. Small airway pathology is related to increased closing capacity and abnormal slope of phase III in excised human lungs. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:449-56.
  49. Ollerenshaw SL, Woolcock AJ. Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:922-7.
  50. Gadek JE, Fells GA, Crystal RG. Cigarette smoking induces functional antiprotease deficiency in the lower respiratory tract of humans. *Science* 1979; 206:1315-6.
  51. Stone PJ, Calore JD, McGowan SE, Bernardo J, Snider GL, Franzblau C. Functional alpha 1-protease inhibitor in the lower respiratory tract of cigarette smokers is not decreased. *Science* 1983; 221:1187-9.
  52. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:833-8.
  53. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, Robbins RA, Heires A, Rennard SI. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1770-6.
  54. Masubuchi T, Koyama S, Sato E, Takamizawa A, Kubo K, Sekiguchi M, et al. Smoke extract stimulates lung epithelial cells to release neutrophil and monocyte chemotactic activity. *Am J Pathol* 1998; 153:1903-12.
  55. Speizer FE, Tager IB. Epidemiology of chronic mucus hypersecretion and obstructive airways disease. *Epidemiol Rev* 1979; 1:124-42.
  56. Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, Mapp CE, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1262-7.
  57. Li XY, Brown D, Smith S, MacNee W, Donaldson K. Short-term inflammatory responses following intratracheal instillation of fine and ultrafine carbon black in rats. *Inhal Toxicol* 1999; 11:709-31.
  58. Monn C, Becker S. Cytotoxicity and induction of proinflammatory cytokines from human monocytes exposed to fine (PM2.5) and coarse particles (PM10-2.5) in outdoor and indoor air. *Toxicol. Appl Pharmacol* 1999; 155:245-52.
  59. Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandstrom T, Holgate ST, et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:702-9.
  60. Von Essen SG, O'Neill DP, McGranaghan S, Olenchock SA, Rennard SI. Neutrophilic respiratory tract inflammation and peripheral blood neutrophilia after grain sorghum dust extract challenge. *Chest* 1995; 108:1425-33.
  61. Von Essen SG, Robbins RA, Thompson AB, Ertl RF, Linder J, Rennard SI. Mechanisms of neutrophil recruitment to the lung by grain dust exposure [published erratum appears in *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1065]. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:921-7.
  62. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15:132-40.
  63. Carp H, Miller F, Hoidal JR, Janoff A. Potential mechanism of emphysema: alpha 1-proteinase inhibitor recovered from lungs of cigarette smokers contains oxidized methionine and has decreased elastase inhibitory capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79:2041-5.
  64. Cohen AB, James HL. Reduction of the elastase inhibitory capacity of alpha 1-antitrypsin by peroxides in cigarette smoke: an analysis of brands and filters. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:25-30.
  65. Shapiro SD. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes. Potential roles in destructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:S160-4.

66. Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB, Caughey GH. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells. *J Clin Invest* 1990; 85:682-9.
67. Witko-Sarsat V, Halbwachs-Mecarelli L, Schuster A, Nusbaum P, Ueki I, Canteloup S, et al. Proteinase 3, a potent secretagogue in airways, is present in cystic fibrosis sputum. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:729-36.
68. Christensen TG, Korthy AL, Snider GL, Hayes JA. Irreversible bronchial goblet cell metaplasia in hamsters with elastase-induced panacinar emphysema. *J Clin Invest* 1977; 59:397-404.
69. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:813-6.
70. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:998-1002.
71. Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, Lazzeri N, Corradi M, Kharitonov SA, et al. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1175-7.
72. Pratico D, Basili S, Vieri M, Cordova C, Violi F, Fitzgerald GA. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F2alpha-III, an index of oxidant stress. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1709-14.
73. Kawikova I, Barnes PJ, Takahashi T, Tadjkarimi S, Yacoub MH, Belvisi MG. 8-Epi-PGF2 alpha, a novel noncyclooxygenase-derived prostaglandin, constricts airways in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:590-6.
74. Ciba Guest Symposium Report. Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14:286-99.
75. Pride NB, Burrows B. Development of impaired lung function: natural history and risk factors. In: Calverley PM, Pride NB, eds. *Chronic obstructive lung disease*. London and Glasgow: Chapman and Hall Medical; 1995. p. 69-71.
76. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferrareso A, Drigo R, Potena A, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:301-6.
77. Reid L. Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax* 1960; 15:132-41.
78. Jamal K, Cooney TP, Fleetham JA, Thurlbeck WM. Chronic bronchitis. Correlation of morphologic findings to sputum production and flow rates. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:719-22.
79. Haraguchi M, Shimura S, Shirato K. Morphometric analysis of bronchial cartilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1005-13.
80. Thurlbeck WM, Pun R, Toth J, Frazer RG. Bronchial cartilage in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109:73-80.
81. Snider GL, Parker B. Francis Lecture. Animal models of chronic airways injury. *Chest* 1992; 101:74-9S.
82. Snider GL, Faling LJ, Rennard SI. Chronic bronchitis and emphysema. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 1187-246.
83. Rogers DF, Jeffery PK. Inhibition by oral N-acetylcysteine of cigarette smoke-induced «bronchitis» in the rat. *Exp Lung Res* 1986; 10:267-83.
84. Nakamura Y, Romberger DJ, Tate L, Ertl RF, Kawamoto M, Adachi Y, et al. Cigarette smoke inhibits lung fibroblast proliferation and chemotaxis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1497-503.
85. Osman M, Cantor JO, Roffman S, Keller S, Turino GM, Mandl I. Cigarette smoke impairs elastin resynthesis in lungs of hamsters with elastase-induced emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:640-3.
86. Laurent P, Janoff A, Kagan HM. Cigarette smoke blocks cross-linking of elastin in vitro. *Chest* 1983; 83:63-5S.
87. Matsuba K, Thurlbeck WM. The number and dimensions of small airways in emphysematous lungs. *Am J Pathol* 1972; 67:265-75.
88. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278:1355-60.
89. Rennard SI. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:S12-6.
90. Leopold JG, Goeff J. Centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax* 1957; 12:219-35.
91. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:341-57.
92. Wright JL, Lawson L, Pare PD, Hooper RO, Peretz DI, Nelems JM, et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:702-7.
93. Sekhon HS, Wright JL, Churg A. Cigarette smoke causes rapid cell proliferation in small airways and associated pulmonary arteries. *Am J Physiol* 1994; 267:L557-63.
94. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; 274:L908-13.
95. Riley DJ, Thakker-Varia S, Poiani GJ, Tozzi CA. Vascular remodeling. In: Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Weibel ER, eds. *The lung: scientific foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1977. p. 1589-97.
96. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1220-5.
97. Matsuba K, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. The changes in airways structure associated with reduced forced expiratory volume in one second. *Eur Respir J* 1989; 2:834-9.
98. Dayman H. Mechanics of airflow in health and emphysema. *J Clin Invest* 1951; 30:1175-90.
99. Butler J, Caro C, Alkaler R, Dubois AB. Physiological factors affecting airway resistance in normal subjects and in patients with obstructive airways disease. *J Clin Invest* 1960; 39:584-91.
100. Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967; 22:95-108.
101. Burnett D, Stockley RA. Serum and sputum alpha 2 macroglobulin in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1981; 36:512-6.
102. Lane DJ, Howell JB, Giblin B. Relation between airways obstruction and CO<sub>2</sub> tension in chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1968; 3:707-9.
103. Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM, eds. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. European Respiratory Monograph 1998; 3:107-26.
104. McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax* 1992; 47:144-9.
105. Barbera JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:423-9.
106. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1158-68.

107. Knighton DR, Hunt TK, Scheuenstuhl H, Halliday BJ, Werb Z, Banda MJ. Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Science* 1983; 221:1283-5.
108. Biernacki W, Flenley DC, Muir AL, MacNee W. Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988; 94:1169-75.
109. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1055-60.
110. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:819-24.
111. Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Gonzalez G, Palou A, Agusti AG. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:32-5.
112. Sauleda J, Garcia-Palmer F, Wiesner RJ, Tarraga S, Harting I, Tomas P, et al. Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1413-7.
113. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:S1-40.
114. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1791-7.
115. Pizzichini MM, Pizzichini E, Efthimiadis A, Clelland L, Mahony JB, Dolovich J, et al. Markers of inflammation in induced sputum in acute bronchitis caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Thorax* 1997; 52:929-31; discussion 6-7.
116. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1511-7.
117. Maestrelli P, Saetta M, Di Stefano A, Calcagni PG, Turato G, Ruggieri MP, et al. Comparison of leukocyte counts in sputum, bronchial biopsies, and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1926-31.
118. Turner MO, Hussack P, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax* 1995; 50:1057-61.
119. Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:843-52.
120. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:1285-91.
121. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1608-13.
122. Schmidt GA, Hall JB. Acute or chronic respiratory failure. Assessment and management of patients with COPD in the emergency setting. *JAMA* 1989; 261:3444-53.
123. Rodriguez-Roisin R. Pulmonary gas exchange in acute respiratory failure. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11:5-13.



**ГЛАВА**

**5**

***ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ***

# Глава 5: ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ

## ВВЕДЕНИЕ

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

Эффективный план лечения больных ХОБЛ включает 4 компонента: 1) оценка и мониторинг болезни; 2) уменьшение воздействия факторов риска; 3) лечение стабильной ХОБЛ; 4) лечение обострений.

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

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

Эти цели должны достигаться с минимальными побочными эффектами от лечения, что является особенно важным требованием у больных ХОБЛ, поскольку обычно у них имеются сопутствующие заболевания. Степень реализации указанных целей различается у каждого конкретного индивидуума, а некоторые виды лечения могут приблизить к достижению сразу нескольких целей. При выборе плана лечения должны приниматься во внимание уровень ожидаемого успеха и риска, затраты на лечение (прямые и непрямы) для

индивидуума, его (или ее) семьи и общества, в котором индивидуум живет.

Диагноз должен устанавливаться как можно раньше и, разумеется, до наступления терминальных стадий, когда значимой становится инвалидизация больного. Однако польза от спирометрического скрининга (по всей популяции или среди курильщиков) является до сих пор неясной. Важнейшим аспектом в организации помощи этим больным является осведомленность пациентов и врачей, что кашель, продукция мокроты и особенно одышка не являются банальными симптомами.

Уменьшение объема терапии при достижении контроля над симптомами при ХОБЛ обычно невозможно. Дальнейшее ухудшение легочной функции обычно требует расширения лечебных мероприятий, как фармакологических, так и нефармакологических, для того, чтобы попытаться ограничить ущерб от прогрессирования болезни. Обострения, которые несут усугубление признаков и симптомов болезни, что является чрезвычайно характерной чертой ХОБЛ, ухудшают качество жизни больных и снижают состояние их здоровья<sup>1,2</sup>. Соответствующие методы лечения и мероприятия, которые направлены на предотвращение будущих обострений, должны внедряться как можно быстрее.

В разных странах существуют серьезные различия в подходах к такому хроническому заболеванию, как ХОБЛ, и к отдельным формам терапии. Этнические различия в метаболизме лекарств, особенно для пероральных форм, могут приводить к различным предпочтениям пациентов в различных странах. О таких важных проблемах в связи с ХОБЛ известно очень мало.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55:635-42.
2. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1608-13.

# Компонент 1: ОЦЕНКА И МОНИТОРИРОВАНИЕ БОЛЕЗНИ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Диагностика ХОБЛ основывается на анамнестических данных о воздействии факторов риска и существовании ограничения скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью, с учетом наличия или отсутствия симптомов.
- Пациенты, имеющие хронический кашель и выделение мокроты с анамнестическими указаниями на воздействие факторов риска, должны проходить обследование на выявление ограничения скорости воздушного потока, даже если у них нет одышки.
- Спирометрия является «золотым стандартом» для диагностики и оценки ХОБЛ, так как она является наиболее воспроизводимым, стандартизованным и объективным путем измерения ограничения скорости воздушного потока. Отношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$  и постбронходилатационное значение  $ОФВ_1 < 80\%$  от должного подтверждают наличие ограничения скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью.
- Специалисты, которые проводят диагностику и оценку ХОБЛ, должны иметь возможность осуществлять спирометрию.
- Исследование газов артериальной крови должно проводиться всем больным с  $ОФВ_1 < 40\%$  от должного или при клинических признаках дыхательной недостаточности или недостаточности правых отделов сердца.

## НАЧАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ХОБЛ следует подозревать у всех пациентов, которые имеют кашель, выделение мокроты или одышку и/или анамнестические указания на воздействие факторов риска, характерных для этой болезни (табл. 5-1-1). Диагноз подтверждается с помощью спирометрии. Наличие постбронходилатационного значения  $ОФВ_1 < 80\%$  от должного в сочетании с соотношением  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$  подтверждает наличие ограничения скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. При отсутствии возможности проведения спирометрии диагноз ХОБЛ устанавливается с помощью всех возможных диагностических приемов. Клинические симптомы и признаки, такие как одышка и увеличение времени форсированного выдоха, могут быть полезны для установления диагноза. Низкая пиковая скорость выдоха (ПСВ) характерна для ХОБЛ, однако имеет плохую специфичность, поскольку может быть вызвана другими легочны-

ми заболеваниями, а также плохим исполнением маневра. В интересах улучшения диагностики ХОБЛ все усилия должны быть направлены на обеспечение процесса диагностики стандартизированной спирометрией.

## Оценка симптомов

Несмотря на наличие исключений, основные модели развития симптомов хорошо установлены. Основными симптомами на стадии 0 (риск развития болезни) и на стадии I (легкая ХОБЛ) являются хронический кашель и продукция мокроты. Эти симптомы могут присутствовать в течение многих лет до развития ограничения скорости воздушного потока и часто игнорируются или приносятся пациентами. По мере развития ограничения скорости воздушного потока на стадии II (ХОБЛ средней тяжести) у пациентов часто возникает одышка, которая может нарушать их повседневную активность. Типичным является то, что на этой стадии пациенты обычно обращаются к врачу и им устанавливают диагноз ХОБЛ. Однако у некоторых больных отсутствует кашель, продукция мокроты и одышка как на стадии I (легкая ХОБЛ), так и на стадии II (ХОБЛ средней тяжести). Поэтому они не находятся в поле зрения врача до тех пор, пока не произойдет серьезное ухудшение скорости воздушного потока или острое нарушение функции легких при развитии инфекции респираторного тракта. При усилении ограничения скорости воздушного потока и переходе пациента в стадию III (тяжелая ХОБЛ) кашель и выделение мокроты обычно продолжают, одышка усиливается и могут развиваться дополнительные симптомы, свидетель-

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

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

<b>Хронический кашель:</b>	Интерmittирующий или ежедневный. Часто бывает в течение всего дня, редко – только ночью.
<b>Хроническое отхождение мокроты:</b>	Любой случай хронического отхождения мокроты может указывать на ХОБЛ.
<b>Одышка</b>	Прогрессирующая (ухудшается со временем). Персистирующая (присутствует ежедневно). Пациентом описывается как «увеличение дыхательных усилий», «тяжесть», «нехватка воздуха» или «одышка». Ухудшается при физической нагрузке. Ухудшается при респираторных инфекциях.
<b>В анамнезе воздействие факторов риска, особенно:</b>	Курение табака. Профессиональные пылевые поллютанты и химикаты. Дым от кухни и отопления в домашних условиях.

ствующие о наступлении осложнений. Важно подчеркнуть, что, поскольку ХОБЛ может диагностироваться на любой стадии, у больного в момент диагностики заболевания может присутствовать любой из вышеперечисленных симптомов.

**Кашель.** Хронический кашель обычно первый симптом ХОБЛ<sup>1</sup>, часто недооценивается пациентами, так как считается ожидаемым следствием курения и/или воздействия факторов окружающей среды. Вначале кашель может быть интермиттирующим, но позже он присутствует каждый день (изредка бывает только ночным). При ХОБЛ хронический кашель может быть непродуктивным<sup>2</sup>. В некоторых случаях ограничение скорости воздушного потока может развиться без наличия кашля. В **табл. 5-1-2** представлены некоторые из не связанных с ХОБЛ причин хронического кашля у людей при отсутствии патологических изменений на рентгенограммах грудной клетки.

**Продукция мокроты.** Обычно больные ХОБЛ выделяют небольшое количество вязкой мокроты после серии кашлевых толчков. Регулярная продукция мокроты в течение 3 мес и более на протяжении двух последующих лет является эпидемиологическим определением хронического бронхита<sup>3</sup>, однако это определение несколько спорно, поскольку не отражает уровень продукции мокроты у больных ХОБЛ. Оценить продукцию мокроты часто трудно, поскольку больные могут ее проглатывать чаще, чем выплевывать, что является привычкой, связанной с культурой и полом.

**Одышка** – наиболее важный симптом ХОБЛ, является причиной обращения за медицинской помощью для большинства пациентов и основной причиной инвалидизации и беспокойств, связанных с болезнью. В типичных случаях больные ХОБЛ описывают одышку как чувство увеличивающихся усилий для дыхания, тяжести, нехватки воздуха, удушья<sup>4</sup>. Термины, применяемые для описания одышки, различаются у отдельных индивидуумов и в разных культурах<sup>5</sup>. Отличить одышку при ХОБЛ от одышки из-за других причин часто возможно путем анализа применяемых терминов, хотя имеется существенное совпадение с описанием одышки при БА. Простым путем оценки влияния одышки на состояние здоровья является вопросник Британского медицинского совета (MRC) (**табл. 5-1-3**). Этот вопросник хорошо коррелирует с другими методами оценки состояния здоровья<sup>6</sup>.

Одышка при ХОБЛ является персистирующей и прогрессирующей. Даже в свои «хорошие дни» больные ХОБЛ испытывают одышку на более низких уровнях физической нагрузки по сравнению с людьми того же возраста, не болеющими ХОБЛ. Вначале одышка отмечается только при необычных усилиях (например, ходьба или бег по ступенькам), которых можно избежать путем изменения поведения (например, используя лифт). По мере прогрессирования нарушения функции легких одышка становится более беспокоящей, и больные могут отмечать, что не в состоянии ходить с той же скоростью, что и другие люди того же возраста, или выполнять некоторые

**Таблица 5-1-2. Причины хронического кашля при нормальной рентгенограмме грудной клетки**

<b>Внутриторакальные</b>	
• ХОБЛ	
• БА	
• Карцинома центральных бронхов	
• Эндобронхиальный туберкулез	
• Бронхоэктазия	
• Левожелудочковая недостаточность	
• Интерстициальные заболевания легких	
• Муковисцидоз	
<b>Внеторакальные</b>	
• Постназальный затек (postnasal drip)	
• Гастроэзофагеальный рефлюкс	
• Лекарственная терапия (например, ингибиторы АПФ)	

**Таблица 5-1-3. Вопросник для оценки влияния респираторных симптомов<sup>6</sup>**

<b>СВИСТЯЩИЕ ХРИПЫ</b>	
Слышите ли вы хрипы или свисты в своей груди?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ «ДА»:	
Это бывает чаще днем («Да») или ночью («Нет»)?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
Были ли у вас когда-нибудь приступы удушья, сопровождающиеся свистами или хрипами в груди?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ «ДА»:	
Было ли ваше дыхание абсолютно нормальным между приступами?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<b>ЗАБОЛЕВАНИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ</b>	
Были ли у вас в последние 3 года какие-либо заболевания грудной клетки, которые помешали вашей обычной деятельности больше чем на неделю?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ «ДА»:	
Выделялось при этих заболеваниях мокроты больше чем обычно?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ «ДА»:	
Было ли у вас более одного такого заболевания в последние 3 года?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<b>УДУШЬЕ</b>	
ПОЖАЛУЙСТА, ПОМЕТЬТЕ КВАДРАТИК, КОТОРЫЙ ПРИМЕНИМ К ВАМ (ТОЛЬКО ОДИН КВАДРАТИК)	
Я чувствую удушье только при сильной физической нагрузке	<input type="checkbox"/>
Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму	<input type="checkbox"/>
Из-за удушья я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе	<input type="checkbox"/>
Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности	<input type="checkbox"/>
Я слишком задыхаюсь, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь	<input type="checkbox"/>

виды работ, при которых включаются дополнительные дыхательные мышцы (например, ношение хозяйственной сумки)<sup>7</sup>. В ряде случаев одышка присутствует во время

ежедневной активности (например, одевание, умывание) или в покое, что заставляет больного оставаться дома.

**Свистящее дыхание и стеснение в груди.** Эти симптомы относительно нехарактерны для ХОБЛ и могут изменяться ото дня ко дню, а также в течение одного дня. Эти симптомы могут присутствовать на *стадии I (легкая ХОБЛ)*, однако более характерны для БА или для *ХОБЛ стадии III или IV (тяжелого или крайне тяжелого течения)*. Дистанционные хрипы могут возникать в ларингеальной области и обычно не сопровождаются патологическими аускультативными феноменами. С другой стороны, в ряде случаев могут выслушиваться распространенные сухие инспираторные или экспираторные хрипы. Стеснение в грудной клетке часто возникает при физической нагрузке, его локализацию трудно определить, по характеру более походит на мышечное ощущение и, возможно, возникает из-за изометрического сокращения межреберных мышц. Отсутствие хрипов или стеснения в грудной клетке не исключает диагноз ХОБЛ.

**Дополнительные симптомы при тяжелом течении заболевания.** Частыми проблемами при тяжелом течении ХОБЛ являются потеря веса и анорексия<sup>8</sup>. Во время инфекции респираторного тракта может наблюдаться кровохарканье<sup>9</sup>. Однако это может быть признаком другого заболевания (например, туберкулеза, опухоли), и, таким образом, должен проводиться дифференциальный диагноз. Кашлевые синкопы возникают в результате быстрого нарастания внутригрудного давления во время приступов кашля. Кашлевые усилия могут вызывать также переломы ребер, которые иногда могут протекать бессимптомно. При тяжелых формах болезни частыми являются психиатрические расстройства, такие как депрессия и/или возбуждение<sup>10</sup>. Отек голеностопных суставов может быть единственным признаком развития легочного сердца.

## История болезни

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

- *воздействие факторов риска*, таких как курение или профессиональное воздействие или влияние факторов окружающей среды;
- наличие в *анамнезе* БА, аллергических заболеваний, синуситов или полипов носа, респираторных инфекций в детстве, других заболеваний органов дыхания;
- *семейный анамнез ХОБЛ или другого хронического заболевания легких*;
- *черты, характерные для процесса развития ХОБЛ*, – в типичных случаях развивается у взрослых, большинство пациентов жалуется на возрастающую одышку, более частые зимние простуды и некоторые социальные ограничения в течение ряда лет до обращения за медицинской помощью;
- *анамнестические указания на предыдущие обострения или госпитализации по поводу заболеваний лег-*

*ких* – больные могут рассказать о периодическом ухудшении симптомов, не зная, что они связаны с обострениями ХОБЛ;

- *наличие сопутствующих заболеваний*, таких как заболевания сердца и ревматические болезни, которые могут также ограничивать физическую активность;
- *проводящееся в настоящее время лечение и его уместность* – например β-блокаторы, часто назначаемые при заболеваниях сердца, обычно противопоказаны при ХОБЛ;
- *влияние болезни на жизнь пациента*, включая ограничение физической активности, пропуски работы и экономический ущерб, влияние на семейные рутинные обязанности, ощущение депрессии или возбуждения;
- *социальная и семейная поддержка, доступная пациенту*;
- *возможность уменьшения факторов риска, особенно отказ от курения*.

## Физикальное обследование

Физикальное обследование – важная часть наблюдения за больным, но его результаты редко служат диагностическим критерием при ХОБЛ. Физикальные признаки ограничения скорости воздушного потока обычно отсутствуют до тех пор, пока не появится значительное нарушение легочной функции<sup>11,12</sup>, но определение ее физикальными методами имеет низкую чувствительность и специфичность. При ХОБЛ может выявляться ряд физикальных признаков, однако их отсутствие не исключает диагноз ХОБЛ.

### Осмотр

- Центральная цианоз или цианотическое окрашивание слизистых оболочек может иметь место при ХОБЛ, однако эти признаки трудно определить при искусственном освещении, а также во многих расовых группах.
- Обычные особенности грудной клетки, которые отражают гиперинфляцию, включают в себя относительно горизонтальное направление ребер, бочкообразную грудную клетку и выдающийся вперед живот.
- Уплотнение диафрагмы может вызывать втяжение нижних ребер при вдохе, уменьшение сердечной тупости и расширение ксифистернального угла.
- Число дыхательных движений в покое часто составляет более 20 в минуту, а само дыхание может быть относительно поверхностным<sup>12</sup>.
- Обычно у больных ХОБЛ можно заметить выдох через сомкнутые губы, что служит замедлению скорости потока выдыхаемого воздуха и позволяет более эффективно опорожнить легкие.
- У больных ХОБЛ часто наблюдается работа дыхательных мышц в положении лежа. Включение в акт дыхания мышц *scalенаe* и *sternocleidomastoideus* является индикатором дальнейшего усугубления нарушения механики дыхания.

- Признаком правожелудочковой недостаточности может быть отек голеностопных суставов или нижней части голени.

### Пальпация и перкуссия

- Пальпация и перкуссия при ХОБЛ часто бесполезны.
- Определение верхушечного толчка может быть затруднительным в связи с легочной гиперинфляцией.
- Гиперинфляция также приводит к смещению печени вниз и увеличению возможности ее пальпации, хотя размеры печени не увеличиваются.

### Аускультация

- У больных ХОБЛ часто наблюдается ослабление дыхательных шумов, однако этот признак не является достаточным для того, чтобы установить диагноз<sup>13</sup>.
- Наличие сухих хрипов во время спокойного дыхания является хорошим маркером ограничения скорости воздушного потока. Однако наличие сухих хрипов только при форсированном выдохе не имеет диагностического значения.
- У некоторых больных выслушиваются крепитирующие хрипы на вдохе, однако диагностического значения они не имеют.
- Сердечные тоны лучше всего выслушиваются над грудной.

## Измерение ограничения скорости воздушного потока (спирометрия)

Любому пациенту, у которого может быть ХОБЛ, необходимо провести спирометрию. Для того чтобы облегчить выявление больных на ранних стадиях заболевания, спирометрия должна проводиться тем, у кого имеется хронический кашель и продукция мокроты даже при отсутствии одышки. Несмотря на то что спирометрия не отражает полностью влияния ХОБЛ на здоровье пациента, она остается «золотым стандартом» для диагностики заболевания и мониторинга ее прогрессирования. Она наиболее стандартизирована, хорошо воспроизводима и является наиболее объективным методом оценки ограничения скорости воздушного потока среди имеющихся на сегодняшний день. Медицинские работники, занимающиеся ведением больных ХОБЛ, должны иметь возможность проведения спирометрии, которая применяется как для диагностики, так и для мониторинга течения заболевания. В **табл. 5-1-4** представлены некоторые условия, которые должны соблюдаться для получения достоверных результатов.

При спирометрии необходимо определять максимальный объем, выдыхаемый при форсированном выдохе от точки максимального вдоха (форсированная жизненная емкость легких, ФЖЕЛ), и объем воздуха, выдыхаемый в течение 1-й секунды при форсированном выдохе (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду,  $ОФВ_1$ ), а также должно подсчитываться отношение этих двух показателей ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ). Оценка спирометриче-

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

#### Подготовка

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

#### Выполнение

- Спирометрия должна выполняться по методикам, соответствующим опубликованным стандартам<sup>14</sup>.
- Кривые зависимости объема выдыхаемого воздуха от времени должны быть гладкими и без резких скачков.
- Время регистрации кривой должно быть достаточно большим, чтобы объем достиг «плато», – при тяжелом заболевании это может занять более 12 с.
- Величины ФЖЕЛ и  $ОФВ_1$  определяют как максимальные значения, полученные на любой из трех технически удовлетворительных кривых, причем ФЖЕЛ и  $ОФВ_1$  для этих трех кривых должны отличаться не более чем на 5% или 100 мл (смотря что больше).

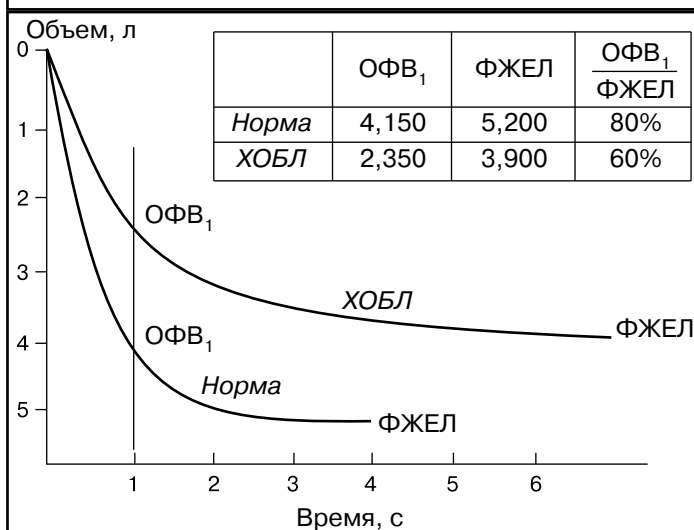
#### Оценка

- Спирометрические измерения оцениваются путем сравнения результатов с должными величинами, соответствующими возрасту, росту, полу и расе<sup>14</sup>.
- Если после приема бронходилататора  $ОФВ_1 < 80\%$  от должного значения и одновременно  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ , это свидетельствует о наличии не полностью обратимой бронхообструкции.
- Если  $ОФВ_1 \geq 80\%$  от должного значения и одновременно  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ , это может быть ранним признаком развивающейся бронхообструкции.

ских показателей должна проводиться по отношению к должным величинам в зависимости от возраста, роста, пола и расы (например, см. ссылку 14).

На **рис. 5-1-1** показана нормальная спирограмма и спирограмма, типичная для легкой и среднетяжелой ХОБЛ. Обычно у больных с ХОБЛ наблюдается снижение как  $ОФВ_1$ , так и ФЖЕЛ. Степень спирометрических нарушений обычно коррелирует с тяжестью заболева-

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



ния (см. **табл. 1-1**). Постбронходилатационное значение  $ОФВ_1 < 80\%$  от должного в комбинации с  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$  подтверждает наличие ограничения скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Соотношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  само по себе является более чувствительным показателем ограничения скорости воздушного потока, а  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$  рассматривается как ранний признак этого нарушения у тех больных, у которых  $ОФВ_1$  остается нормальным ( $\geq 80\%$ ). Этот подход к оценке ограничения скорости воздушного потока является прагматическим, поскольку на самом деле универсально применимых значений  $ОФВ_1$  и  $ФЖЕЛ$  не существует.

ПСВ иногда используется для определения ограничения скорости воздушного потока, однако корреляция при ХОБЛ между ПСВ и  $ОФВ_1$  плохая. ПСВ может недооценивать степень обструкции у этих больных<sup>15</sup>. Если спирометрия недоступна, грубым, однако надежным признаком того, что  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 50\%$ , является продолжительность форсированного выдоха более 6 с<sup>16,17</sup>.

Данные о роли спирометрического скрининга в общей популяции или в популяции, относящейся к группе риска развития ХОБЛ, противоречивы. Ухудшение как  $ОФВ_1$ , так и  $ФЖЕЛ$  коррелирует с общей смертностью вне зависимости от курения табака, а нарушенная функция легких идентифицирует подгруппу курильщиков с повышенным риском развития рака легких. На этом основано мнение, что спирометрия должна рассматриваться как инструмент оценки общего здоровья<sup>18</sup>. Однако нет данных о том, что массовая спирометрия является эффективным мероприятием для разработки лечебных направлений или играет роль в улучшении результатов лечения ХОБЛ.

## Оценка степени тяжести

Оценка степени тяжести ХОБЛ базируется на интенсивности симптомов, выраженности спирометрических расстройств и наличии осложнений, таких как дыхательная недостаточность и правожелудочковая недостаточность (см. **табл. 1-1**). Применение специфических спирометрических пороговых критериев (например,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$  и  $ОФВ_1 < 80\%$  от должного) для определения различных степеней ХОБЛ является упрощенным подходом; эти критерии не подтверждены клинически и могут приводить к переоценке распространенности ХОБЛ в некоторых группах, например у пожилых.

Хотя в настоящее время наличие ограничения скорости воздушного потока является ключом к пониманию ХОБЛ, с точки зрения перспектив общественного здравоохранения, возможно, было бы полезно выделять лиц с риском развития болезни перед тем, как разовьется ограничение скорости воздушного потока (*стадия 0 – риск развития ХОБЛ*). Большинство людей с ранней стадией ХОБЛ, выявленных при широкомасштабных исследованиях, имели по крайней мере один из респираторных симптомов, таких как кашель, выделение мокроты, хрипы или одышка<sup>19,20</sup>. Эти симптомы могут присутство-

вать одновременно с относительно незначительными спирометрическими изменениями или без них. Несмотря на то что не у всех лиц с подобными симптомами в дальнейшем развивается ХОБЛ<sup>21</sup>, их наличие должно помочь идентифицировать популяцию высокого риска, для которой необходимо разрабатывать профилактические программы. Многие при этом зависят от того, понимают ли пациенты, а также медицинские работники, что незначительные спирометрические изменения могут быть маркерами нарушения здоровья в будущем.

Тяжесть одышки является важным показателем и может быть оценена по шкале MRC с помощью вопросника, приведенного выше (см. **табл. 5-1-3**). У всех больных, у которых  $ОФВ_1 < 40\%$  от должного или присутствуют клинические признаки дыхательной недостаточности или недостаточности правых отделов сердца, должны определяться газы артериальной крови.

## Дополнительные исследования

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

**Тест на обратимость обструкции.** Обычно проводимый однократно в момент установления диагноза, тест полезен по нескольким причинам:

- для исключения диагноза БА. Если  $ОФВ_1$  возвращается к расчетной нормальной величине после назначения бронхолитика, то ограничение скорости воздушного потока скорее всего связано с БА;
- для оценки лучшего достижимого уровня функции легких в настоящее время;
- для оценки прогноза пациента. В некоторых исследованиях показано, что постбронхолитический  $ОФВ_1$  является более надежным прогностическим показателем, чем добронхолитический  $ОФВ_1$ <sup>22</sup>. Помимо этого в многоцентровом клиническом исследовании IPPV (Intermittent Positive Pressure Breathing Study – исследование интермиттирующего дыхания с положительным давлением) показано, что степень бронхолитического ответа находится в обратной зависимости от уровня снижения  $ОФВ_1$  у больных ХОБЛ<sup>23</sup>;
- для оценки потенциального ответа на лечение. Если у пациента наблюдается значительный прирост  $ОФВ_1$  после применения бронхолитика, то вероятнее всего лечение бронхолитиками будет эффективно и можно ожидать положительный ответ на применение ГКС. Однако индивидуальный ответ на бронхолитический тест зависит от многих факторов, поэтому отсутствие прироста  $ОФВ_1$  в значимом объеме в один день не означает, что такового не будет в другой. Более того, даже если у пациента нет значительного ответа на короткодействующий бронхолитик во время проведения теста, результат может быть получен при назначении долговременной бронхолитической терапии.

Вариабельность спирометрических показателей у одного и того же индивидуума ото дня ко дню составля-

**Таблица 5-1-5. Тестирование обратимости бронхообструкции с помощью бронходилататора**

**Подготовка**

- Тесты должны выполняться, когда пациент клинически стабилен и не болен инфекционным респираторным заболеванием.
- Пациент не должен принимать короткодействующие бронхолитики в течение 6 ч перед тестом, длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты – в течение 12 ч перед тестом, теофиллины медленного высвобождения – в течение 24 ч перед тестом.

**Спирометрия**

- Вначале, перед приемом бронхолитика, следует измерить ОФВ<sub>1</sub>.
- Бронхолитик следует давать с помощью дозирующего ингалятора через спейсер или с помощью небулайзера, чтобы быть уверенным, что препарат ингалирован.
- Дозу бронхолитика следует выбирать на высокой части кривой доза–ответ.
- Рекомендуемые дозы: 400 мкг  $\beta_2$ -агониста, 80 мкг холинолитика или комбинация этих препаратов. ОФВ<sub>1</sub> следует измерить вновь через 30–45 мин после приема бронходилататора.

**Результаты**

- Увеличение ОФВ<sub>1</sub> на величину более 200 мл или на 12% выше по сравнению с ОФВ<sub>1</sub> до приема бронхолитика является значимым.

ет примерно 178 мл<sup>24</sup>. Таким образом, изменения во время проведения острого теста, которые превышают 200 мл или 12% от исходного уровня, не могут быть случайностью. Протокол теста на обратимость с применением бронхолитика приведен в табл. 5-1-5.

**Тест на обратимость обструкции с ГКС.** Длительное лечение ГКС больных ХОБЛ может проводиться только если у пациента наблюдается значительный прирост ОФВ<sub>1</sub> в ответ на применение ГКС или при частых обострениях. Простейший, потенциально безопасный путь идентификации таких больных – пробное лечение ингаляционными ГКС в течение от 6 нед до 3 мес, с применением в качестве критерия прироста ОФВ<sub>1</sub> на 200 мл или на 12% от исходного уровня<sup>25,26</sup>. Ответ на ГКС должен измеряться по постбронхолитическому ОФВ<sub>1</sub> (поскольку действие ГКС должно быть дополнительным к регулярному лечению бронхолитиками). Если для больных с выраженным спирометрическим ответом на ГКС их применение ограничено по экономическим причинам, курс пероральных ГКС можно назначить тем, у которых прирост ОФВ<sub>1</sub> будет наиболее значимым. Однако применение системных ГКС дольше чем в течение 2 нед у клинически стабильных больных НЕ рекомендуется.

**Рентгенологическое исследование грудной клетки.** Рентгенологическое исследование редко является диагностически важным для ХОБЛ, если нет явных буллезных изменений, однако помогает в исключении альтернативного диагноза. Рентгенологические изменения, связанные с ХОБЛ, включают признаки гиперинфляции (уплощенная диафрагма в боковой проекции, увеличение ретростернального пространства), повышенную прозрачность легких, быстрое исчезновение сосудистого рисунка. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки не рекомендуется в рутинной практике. Однако если имеются сомнения в диагнозе ХОБЛ, КТ высокого

**Таблица 5-1-6. Дифференциальная диагностика ХОБЛ**

Диагноз	Предположительные признаки*
ХОБЛ	Начинается в среднем возрасте. Симптомы медленно прогрессируют. Длительное предшествующее курение. Одышка во время физической нагрузки. В основном необратимая бронхиальная обструкция
Бронхиальная астма	Начинается в молодом возрасте (часто в детстве). Симптомы варьируют ото дня ко дню. Симптомы наблюдаются ночью и рано утром. Имеются также аллергия, риниты и/или экзема. Семейная астма в анамнезе. В основном обратимая бронхиальная обструкция.
Застойная сердечная недостаточность	Отчетливые влажные хрипы в нижних отделах легких при аускультации. Рентгенография грудной клетки демонстрирует расширение сердца, отек легких. Функциональные легочные тесты показывают объемную рестрикцию, а не обструкцию бронхов.
Бронхоэктазия	Обильное выделение гнойной мокроты. Обычно сочетается с бактериальной инфекцией. Грубые хрипы при аускультации. Рентгенография грудной клетки демонстрирует расширение бронхов, утолщение бронхиальной стенки.
Туберкулез	Начинается в любом возрасте. Рентгенография грудной клетки демонстрирует легочный инфильтрат. Микробиологическое подтверждение. Высокая местная распространенность туберкулеза.
Облитерирующий бронхоиолит	Начало в молодом возрасте, у некурящих. В анамнезе может быть ревматоидный артрит или воздействие вредных газов. КТ на выдохе демонстрирует области с пониженной плотностью.
Диффузный панбронхоиолит	Большинство пациентов некурящие мужчины. Почти все больны хроническим синуситом. Рентгенография грудной клетки или КТ высокого разрешения демонстрирует диффузные малые центрилобулярные узловые затемнения и гиперинфляцию.

\* Эти признаки обычно характерны для соответствующих заболеваний, но не обязательно присутствуют при любом клиническом случае. Например, у человека, никогда не курившего, может развиваться ХОБЛ (особенно в развивающихся странах, где другие факторы риска могут иметь более важное значение, чем курение сигарет); БА может развиваться у взрослых и даже пожилых пациентов.

разрешения (КТВР) может помочь провести дифференциальный диагноз. Кроме того, КТ грудной клетки может быть полезна при рассмотрении вопроса об операции буллэктомии или объемного уменьшения легкого.

**Исследование газов артериальной крови.** При тяжелых формах ХОБЛ исследование газов артериальной крови является важной процедурой. Этот тест должен проводиться, если ОФВ<sub>1</sub> < 40% или имеются клинические признаки дыхательной недостаточности либо недостаточности правых отделов сердца.

**Определение дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина.** У больных, которым установлен диагноз ХОБЛ в молодом возрасте (<45 лет), или у тех, кто имеет явный семейный анамнез этого заболевания, имеет смысл оценить возможный сопутствующий дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина. За этим может следовать приглашение к скринингу членов семьи или соответствующему консультированию.



### Таблица 5-1-7. Предлагаемые вопросы во время визитов при дальнейшем наблюдении\*

#### Мониторирование воздействия факторов риска:

- Продолжаете ли вы воздерживаться от курения?
- Если нет, то сколько сигарет в день вы выкуриваете?
- Хотите ли вы бросить курить?
- Были ли какие-либо изменения в окружающей среде на работе?

#### Мониторирование прогрессирования болезни и развития осложнений:

- Как долго вы можете двигаться, прежде чем начнете задыхаться? (Используйте каждодневные примеры, такие как подъем по лестнице, по холму, движение по ровной местности).
- Были ли изменения в вашей одышке (ухудшение, улучшение), или она не изменилась?
- Уменьшили ли вы свою активность из-за одышки или других симптомов?
- Ухудшились ли какие-либо из симптомов после вашего последнего визита?
- Появились ли какие-либо новые симптомы после вашего последнего визита?
- Прерывался ли ваш сон из-за одышки или других симптомов?
- Пропустили ли вы какую-нибудь работу из-за симптомов болезни после вашего последнего визита?

#### Мониторирование фармакотерапии и другого медицинского лечения:

- Какие лекарства вы принимаете?
- Как часто вы принимаете каждое лекарство?
- Какое количество препарата вы принимаете одновременно?
- Пропускали ли вы прием однократно или прекращали принимать регулярно ваше лекарство по какой-либо причине?
- Были ли у вас проблемы с выполнением предписаний врача (например, по финансовым причинам, препарат не включен в местный формуляр)?
- Пожалуйста, покажите, как вы используете ингалятор.
- Пробовали ли вы лечиться другими лекарствами или лечебными средствами?
- Эффективно ли ваше лекарство для контроля ваших симптомов?
- Создает ли вам лекарственная терапия какие-нибудь проблемы?

#### Мониторирование течения обострений:

- После вашего последнего визита были ли периоды или эпизоды значительного ухудшения симптомов болезни по сравнению с обычным состоянием?
- Если да, то как долго длился(длились) этот(эти) эпизод(ы)? Что, по вашему мнению, послужило причиной ухудшения симптомов? Что вы сделали, чтобы контролировать симптомы болезни?

\* Эти вопросы являются примерными и не представляют собой стандартного инструмента оценки. Валидность (правильность) и надежность этих вопросов не оценивались.

Если сывороточная концентрация  $\alpha_1$ -антитрипсина составляет менее 15–20% от нормального уровня, то высока вероятность, что больной страдает гомозиготным типом дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина.

## Дифференциальная диагностика

Основным заболеванием, с которым проводится дифференциальная диагностика, является БА. У некоторых больных с хроническим течением БА отличить заболевание от ХОБЛ не представляется возможным, если использовать современные представления о болезни и имеющуюся технологию физиологического тестирования; это заставляет предположить, что БА и ХОБЛ присутствуют у этих больных одновременно. В этих случаях проводимое лечение обычно соответствует противоастматической терапии. Другие возможные заболевания отличить от ХОБЛ легче (табл. 5-1-6).

## МОНИТОРИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

По мере прогрессирования ХОБЛ больные все чаще посещают медицинских работников. К кому будет обращаться больной и как часто он будет это делать, зависит от системы здравоохранения. Мониторирование и оценка течения заболевания должны отвечать на вопрос, достигнуты ли цели лечения и включают в себя: 1) оценку воздействия факторов риска, в том числе курение табака; 2) оценку прогрессирования болезни и развития осложнений; 3) мониторинг эффективности фармакотерапии и других видов лечения; 4) оценку перенесенных обострений; 5) мониторинг сопутствующих заболеваний.

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

## Мониторирование прогрессирования болезни и развития осложнений

ХОБЛ обычно является прогрессирующим заболеванием. Следует ожидать, что с течением времени функция легких будет ухудшаться даже при наличии адекватной медицинской помощи. Для определения необходимости изменения терапии и для идентификации появления осложнений надо мониторировать динамику симптомов и ограничения скорости воздушного потока. Так же как и во время первичного осмотра, последующие оценки состояния должны включать физикальное обследование и обсуждение симптомов болезни, особенно вновь появившихся и ухудшившихся старых.

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

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

**Исследование газов артериальной крови.** Измерение напряжения газов артериальной крови должно выполняться у всех больных с  $ОФВ_1 < 40\%$  от должного или когда имеются клинические признаки дыхательной недостаточности либо недостаточности правых отделов

сердца. Дыхательная недостаточность устанавливается, если при измерении газов в артериальной крови при дыхании воздухом на уровне моря выявляется, что  $PaO_2 < 8$  кПа (60 мм рт. ст.), причем одновременно может выполняться или не выполняться условие  $PaCO_2 > 6,7$  кПа (50 мм рт. ст.).

Полезным способом отбора больных на исследование газов крови является пульсоксиметрический скрининг, причем газы артериальной крови исследуют при насыщении крови кислородом ( $SaO_2$ ) менее 92%<sup>27</sup>. В то же время пульсоксиметрия не дает никакой информации о напряжении в крови  $CO_2$ .

Для правильной оценки результатов важны несколько обстоятельств. Необходимо измерять парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе ( $FiO_2$ ), учитывая возможность использования больным небулайзера, в котором распыление происходит с помощью кислорода. Изменения напряжений газов артериальной крови происходят не сразу, особенно при тяжелых формах болезни. Поэтому повторное измерение газов после изменения  $FiO_2$  должно проводиться через 20–30 мин.

Место пункции необходимо прижимать в течение не менее 1 мин, чтобы избежать болезненного кровоподтека.

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

**Оценка легочной гемодинамики.** Легочная гипертензия, по-видимому, является важным феноменом только для тех, у кого наблюдается картина развернутой дыхательной недостаточности. Измерение давления в легочной артерии не имеет смысла в обычной клинической практике, так как не добавляет полезной информации к данным о  $PaO_2$  артериальной крови.

**Диагностика правожелудочковой недостаточности или легочного сердца.** Подъем давления в яремных венах и наличие небольших отеков на голеностопных суставах являются наиболее частыми признаками, по которым судят о наличии легочного сердца в клинической практике. Однако у больных ХОБЛ давление в яремных венах часто трудно измерить из-за значительных перепадов внутригрудного давления. Точный диагноз легочного сердца может быть установлен путем выполнения нескольких диагностических процедур, включая рентгенографию, ЭКГ, эхокардиографию, радионуклидную сцинтиграфию и магнитно-резонансную томографию. В то же время всем этим методам присущи ошибки.

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

**Гематокрит.** Полицитемия может присутствовать у больных с артериальной гипоксемией, особенно у продолжающих курить<sup>28</sup>. Диагноз полицитемии устанавливается при гематокрите более 55%.

**Функция респираторных мышц** обычно измеряется путем записи максимального давления во рту на вдохе и выдохе. В исследовательских лабораториях проводятся более глубокие исследования. Исследование функции экспираторных мышц применяется в случаях, когда исследование функции легких не дает ясного объяснения одышки или гиперкапнии или когда подозревается слабость периферических мышц. Улучшение функции дыхательной мускулатуры может наблюдаться до изменений других характеристик легочной механики (например, после легочной реабилитации)<sup>29,30</sup>.

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

**Тесты с физической нагрузкой.** Таких тестов, определяющих физические возможности, существует достаточно много, однако их применение в основном связано с программами легочной реабилитации.

## Мониторирование фармакотерапии и другого лечения

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

## Мониторирование обострений

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

## Мониторирование сопутствующих заболеваний

При лечении больных ХОБЛ необходимо иметь в виду возможность наличия сопутствующих заболеваний, таких как рак легких, туберкулез, ночные апноэ и левожелудочковая недостаточность. При наличии симптомов, указывающих на возможность присутствия одного из упомянутых состояний (например, кровохарканья), необходимо использовать соответствующие диагностические средства (рентгенографию грудной клетки, ЭКГ и т.д.).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: WB Saunders; 1991. p. 357-63.
2. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91:665-78.
3. Medical Research Council. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes: a report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; 1:775-80.
4. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1009-14.
5. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:826-32.
6. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:581-6.
7. Celli BR, Rassulo J, Make BJ. Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med* 1986; 314:1485-90.
8. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1151-6.
9. Johnston RN, Lockhart W, Ritchie RT, Smith DH. Haemoptysis. *BMJ* 1960; 1:592-5.
10. Calverley PM. Neuropsychological deficits in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Archives for Chest Disease* 1996; 51:5-6.
11. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104:254-8.
12. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration of breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:930-4.
13. Badgett RC, Tanaka DV, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JF, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by history and physical findings alone? *Am J Med* 1993; 94:188-96.
14. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
15. Kelly CA, Gibson GJ. Relation between FEV<sub>1</sub> and peak expiratory flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43:335-6.
16. Lal S, Ferguson AD, Campbell EJM. Forced expiratory time; a simple test for airways obstruction. *BMJ* 1964; 1:814-7.
17. Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, Beckert LE, Cardno LA, Crapo RO. FEV(6) is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:917-9.
18. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the national lung health education program. *Chest* 2000; 117:1146-61.
19. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999; 106:410-6.
20. Lofdahl CG, Postma DS, Laitinen LA, Ohlsson SV, Pauwels RA, Pride NB. The European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP): recruitment methods and strategies. *Respir Med* 1998; 92:467-72.
21. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM, et al. The relevance in adults of airflow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease: results from twenty years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:491-500.
22. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, KokJensen A, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1267-71.
23. Anthonisen NR, Wright EC. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:814-9.
24. Sourk RL, Nugent KM. Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:153-7.
25. Reis AL. Response to bronchodilators. In: Clausen J, ed. *Pulmonary function testing: guidelines and controversies*. New York: Academic Press; 1982. p. 215-221.
26. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-18.
27. Roberts CM, Bugler JR, Melchor R, Hetzel ML, Spiro SG. Value of pulse oximetry for long-term oxygen therapy requirement. *Eur Respir J* 1993; 6:559-62.
28. Calverley PM, Leggett RJ, McElderry L, Flenley DC. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:507-10.
29. Dekhuijzen PNR, Folgering HT, van Herwaarden CLA. Target-flow inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 1991; 99:128-33.
30. Heijdra YF, Dekhuijzen PN, van Herwaarden CLA, Folgering H. Nocturnal saturation improves by target-flow inspiratory muscle training in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:260-5.

# Компонент 2:

## УМЕНЬШЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

### КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Уменьшение общего воздействия табачного дыма, профессиональной пыли и химикатов, а также поллютантов в помещениях и в атмосфере является важной задачей по предупреждению развития и прогрессирования ХОБЛ.
- Отказ от курения – единственный наиболее клинически и экономически эффективный путь для большинства людей уменьшить риск развития ХОБЛ и остановить ее прогрессирование (**уровень доказательности А**).
- Эффективной является короткая беседа по поводу табачной зависимости (**уровень доказательности А**), и каждый курильщик должен получать такой вид воздействия при каждом посещении медицинского учреждения.
- Особенно эффективными являются три вида анти-табачного воздействия: консультирование в рамках клинического ведения больного, социальная поддержка как часть лечения и социальная поддержка вне лечебных программ (**уровень доказательности А**).
- Имеется ряд эффективных методов фармакотерапии табачной зависимости (**уровень доказательности А**), и к консультированию должен быть добавлен как минимум один препарат, если это необходимо и нет противопоказаний (**уровень доказательности А**).
- Прогрессирование многих респираторных заболеваний, вызванных профессиональными факторами, можно уменьшить или контролировать путем внедрения мероприятий, направленных на уменьшение ущерба, который несут ингалируемые частицы или газы (**уровень доказательности В**).

### ВВЕДЕНИЕ

Выявление, уменьшение воздействия и контролирование факторов риска являются важнейшими шагами профилактики и лечения любой болезни. В случае ХОБЛ такими факторами являются курение табака, профессиональные воздействия, а также поллютанты и раздражители внутри жилищ и в атмосфере.

Поскольку курение табака повсеместно является основным фактором риска при ХОБЛ, необходимо внедрение программ по предупреждению курения, причем они должны быть легкодоступны и должны предлагать-

ся для всех курильщиков. Для предупреждения начала и прогрессирования ХОБЛ также является важным снижение общего воздействия профессиональной пыли, паров и газов, а также поллютантов внутри жилищ и в атмосфере<sup>1</sup>.

### КУРЕНИЕ ТАБАКА

#### Предупреждение курения

Всеобъемлющие антитабачные программы, содержащие ясную, содержательную и повторяющуюся информацию о вреде курения, должны предоставляться любым доступным путем, включая медицинских работников, через школы, радио, телевидение и с помощью печатных материалов. Необходимо формировать национальные и локальные кампании по уменьшению воздействия табачного дыма в публичных местах. Придание статуса некурящих школам, публичным местам и местам работы должно поддерживаться правительствами, организациями здравоохранения и обществом. Антитабачные программы должны быть направлены на все возрастные группы, включая маленьких детей, подростков, юношей и беременных. Врачи и организаторы здравоохранения должны поддерживать появление свободных от курения жилищ.

Первое воздействие табачного дыма на плод может начинаться в утробе матери из-за действия попадающих туда метаболитов<sup>2,3</sup>. Новорожденные и младенцы могут подвергаться воздействию табачного дыма дома, если курят члены семьи. Среди детей моложе 2 лет, которые являются пассивными курильщиками, распространенность респираторной инфекции повышается, и у них наблюдается повышенный риск развития хронических респираторных симптомов в будущем<sup>4</sup>.

#### Отказ от курения

Отказ от курения – единственный наиболее клинически и экономически эффективный путь уменьшить воздействие факторов риска развития ХОБЛ. Прекращение курения может предупредить или отсрочить развитие ограничения скорости воздушного потока или замедлить его прогрессирование<sup>5</sup>. Официальное заявление ВОЗ<sup>6</sup> (**табл. 5-2-1**) подчеркивает здравоохранительный и экономический эффект, который может быть достигнут путем отказа от курения. Всем курильщикам – включая тех, кто находится в группе риска по развитию ХОБЛ, а также уже имеющих эту болезнь – должны быть предложены все возможные наиболее интенсивные программы по отказу от курения.

### Таблица 5-2-1. Положение ВОЗ по поводу отказа от курения<sup>6</sup>

Прекращение курения – самый важный шаг в направлении постепенного уменьшения риска для здоровья, испытываемого курильщиками, и таким образом улучшения здоровья мира. Доказано, что табак является причиной около 25 угрожающих жизни заболеваний или групп заболеваний, многие из которых можно предотвратить, задержать или облегчить путем прекращения курения. По мере увеличения ожидаемой продолжительности жизни в развивающихся странах ущерб от заболеваемости и смертности, вызванных хроническими заболеваниями, будет нарастать. Это предполагаемое увеличение ущерба от заболеваний, связанных с курением табака, можно ослабить интенсивными усилиями по прекращению курения. Исследования показали, что 75–80% курильщиков хотят бросить курить, причем 1/3 из них делала по крайней мере 3 серьезные попытки прекратить курение. Усилиями по прекращению курения не следует пренебрегать в пользу первичной профилактики. Скорее, усилия по обоим направлениям должны развиваться совместно, дополняя друг друга. Если даже малая доля из 1,1 млрд. сегодняшних курильщиков сможет бросить курить, то будут получены огромные выгоды как для здравоохранения, так и для экономики. ВОЗ призывает правительства, сообщества, организации, школы, семьи и отдельных граждан помочь нынешним курильщикам бросить их пагубную и наносящую ущерб привычку.

Мероприятия по отказу от курения эффективны как у мужчин, так и у женщин, для всех рас и этнических групп, а также у беременных. Возраст влияет на количество бросивших курить – например, в молодом возрасте таких меньше; тем не менее, подобные программы могут быть эффективны во всех возрастных группах.

Международные исследования по экономическому воздействию на курение являются чрезвычайно показательными: *средства, вложенные в антитабачные программы, являются экономически эффективными в смысле медицинской стоимости дополнительного года жизни.* Исследовались такие мероприятия, как никотин-

замещающая терапия с использованием накожных аппликаторов, консультации врача или другого медицинского работника (с дополнительным применением или без применения никотиновых аппликаторов), групповые программы и программы самопомощи, формирование общественного мнения в пользу отказа от курения. Обзор данных, полученных из разных стран, определяет среднюю общественную стоимость различных антитабачных мероприятий в размере от 990 до 13000 долл. США на дополнительный год жизни<sup>7</sup>. Особенно эффективными оказались программы отказа от курения по данным Национальной службы здравоохранения Великобритании со стоимостью от 212 до 873 фунтов стерлингов (320–1400 долл. США) на дополнительный год жизни<sup>8</sup>.

**Роль медицинских работников в отказе от курения.** Успешная стратегия мероприятий по отказу от курения подразумевает многоплановый подход, включая общественную политику, программы распространения информации и обучение здоровому образу жизни через школы и средства массовой информации<sup>9</sup>. Однако ключевым звеном в этих мероприятиях являются врачи, медицинские сестры, стоматологи, психологи, фармацевты и другие медицинские работники. Важным является наибольшее вовлечение этих людей в антитабачные программы. Медицинские работники должны побуждать каждого курильщика бросить курить, даже если он пришел в медицинское учреждение по не связанным с курением причинам и не имеет симптомов ХОБЛ или признаков ограничения скорости воздушного потока.

Национальная служба здравоохранения США опубликовала руководство по борьбе с курением табака «Лече-

### Таблица 5-2-2. Отчет службы общественного здоровья США «Лечение употребления табака и табачной зависимости: руководство для клинической практики»: основные положения и рекомендации<sup>10</sup>

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

### Таблица 5-2-3. Краткое изложение стратегии помощи пациентам, желающим бросить курить<sup>10–13</sup>

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

**Таблица 5-2-4. Табачная зависимость как хроническое заболевание<sup>10</sup>**

- Для большинства людей табачная зависимость приводит к истинной наркотической зависимости, сравнимой с зависимостью, вызываемой опиатами, амфетаминами или кокаином.
- Табачная зависимость почти всегда является хроническим расстройством, которое требует длительного медицинского вмешательства, как и другие вызывающие привыкание расстройства. Недооценка хронической природы табачной зависимости может ослабить мотивацию врача к терпеливому и длительному лечению курения табака.
- Клиницисты должны понимать, что табачная зависимость – это хроническое состояние, сопоставимое с диабетом, артериальной гипертензией и гиперлипидемией, требующее простого совета, поддержки и соответствующей фармакотерапии.
- Рецидивы бывают часто, что связано с природой табачной зависимости и не является неудачей врача или пациента.

**Таблица 5-2-5. Поддержка пациента в программе прекращения курения<sup>9,10</sup>**

- **Поощряйте пациента в попытке бросить курить.** Покажите, что эффективные средства для прекращения курения в настоящее время существуют, и на самом деле половина всех куривших ранее людей сейчас уже не курит. Донесите до пациента вашу уверенность в его способность бросить курить.
- **Донесите до пациента вашу заботу и внимание.** Выражая свою заботу вместе со способностью и желанием помочь, спросите, как пациент относится к курению и хочет ли он/она бросить курить. Отнеситесь со вниманием к опасениям пациента, связанным с процессом отказа от курения.
- **Поощряйте пациента говорить о процессе отказа от курения.** Поговорите с пациентом о причинах, по которым он/она хочет бросить курить, о трудностях, встречаемых в процессе прекращения курения, об успехе, которого достиг пациент, заботах и тревогах, связанных с прекращением курения.
- **Обеспечьте пациента базовой информацией о курении, о рисках, связанных с продолжением курения, выгодах от прекращения курения, методах оптимального достижения успеха.** Расскажите о природе, симптомах и динамике рецидива и методах борьбы с рецидивом.

ние употребления табака и табачной зависимости: руководство для клинической практики»<sup>10</sup>. Основные тезисы руководства приведены в **табл. 5-2-2**.

В указанном руководстве предлагается пятиступенчатая программа мероприятий (**табл. 5-2-3**), которая предоставляет общие направления действий тем медицинским работникам, которые заинтересованы помочь своим пациентам в отказе от курения<sup>10–13</sup>. В руководстве подчеркивается, что табачная зависимость является хроническим заболеванием (**табл. 5-2-4**), и это помогает клиницистам понять, что рецидив – обычное явление, отражающее хроническую природу зависимости, и не означает провала врача или пациента.

Большинство пациентов проходят несколько этапов перед тем, как они прекращают курить (**рис. 5-2-1**)<sup>9</sup>. Часто для клинициста бывает важным оценить готовность пациента бросить курить для того, чтобы определить наиболее эффективный путь действий в данное время. Врач должен начинать лечение, если пациент готов отказаться от табака. Для тех, кто не готов сделать эту попытку, врач должен предпринять усилия, направленные на появление мотивации к отказу от курения.

**Беседа**, проведенная врачом или другим медицинским работником, значительно увеличивает степень отказа от курения по сравнению с попытками, сделанными самим курящим<sup>14</sup>. Даже короткая (3-минутная) беседа, побуждающая отказаться от курения, увеличивает частоту отказа от курения на 5–10%<sup>15</sup>. По крайней мере, такая беседа должна проводиться с каждым курильщиком во время каждого посещения медицинского работника<sup>15,16</sup>.

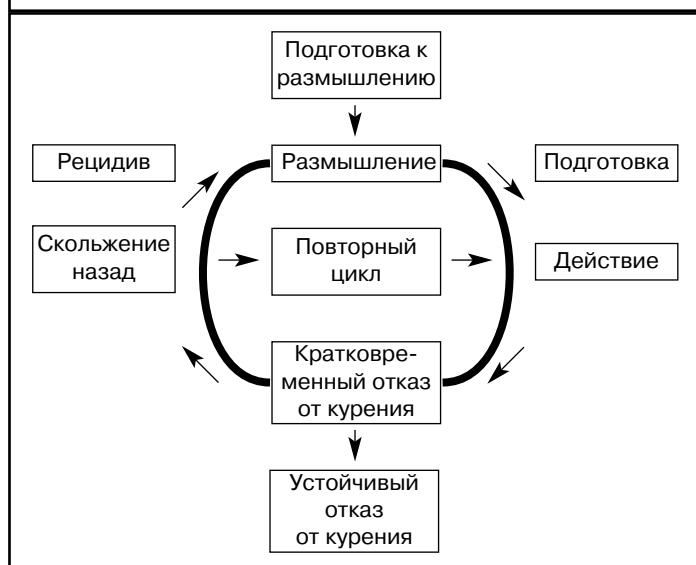
Однако имеется четкая дозозависимая связь между интенсивностью бесед и успехом отказа от курения<sup>17,18</sup>. Пути интенсификации лечения являются удлинение времени бесед, увеличение их количества и удлинение периода, во время которого они проводятся. Беседы от 2 до 10 мин приводят к отказу примерно в 12% случаев<sup>10</sup>. Если применять более сложные меры (например, контролируемые клинические исследования, которые

включают тренинги, разрешение проблем и психологическую поддержку), то частота отказа может достигать 20–30%<sup>17</sup>. В одном из многоцентровых клинических исследований комбинация консультаций врача, групповой поддержки, тренинга и никотинзамещающей терапии позволила достичь отказа от курения в 35% случаев в течение года, а через 5 лет этот показатель составил 22%<sup>5</sup>.

Эффективными являются как индивидуальные, так и групповые беседы. Во время беседы некоторые вопросы являются особенно важными – разрешение проблем, тренинг навыков и обеспечение поддержки в период лечения. В **табл. 5-2-5** представлены важные элементы поддержки во время осуществления лечебных программ<sup>9,10</sup>. Основными темами, которые должны освещаться при этом, являются:

- **распознавание опасных сигналов**, связанных с риском рецидива («курящее окружение», нехватка времени,

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



Печатается с разрешения Dr. Peter M.A. Calverley.

вступление в споры, употребление алкоголя, плохое настроение);

- **усиление навыков**, необходимых для управления этими ситуациями (распознавание опасной ситуации, избегание чрезмерного стресса);
- **базовая информация** о курении и способах успешного отказа от него (механизмы и ход процесса отказа от курения, курение как пристрастие, факт, что любое возвращение к курению, включая даже одну затяжку, увеличивает вероятность неудачи).

**Фармакотерапия.** В настоящее время существует ряд фармакотерапевтических подходов для отказа от курения<sup>9-11</sup> (**уровень доказательности А**), и, если беседа недостаточно эффективна, рекомендуется фармакотерапия. При этом для некоторых групп должна быть проявлена особая осторожность: это люди с медицинскими противопоказаниями, «легкие» курильщики (мнее 10 сигарет в день), беременные, подростки.

**Никотинзамещающие препараты.** Ряд исследований показывает, что никотинзамещающая терапия в любой форме (никотиновая жвачка, ингалятор, назальный спрей, накожный аппликатор, подъязычные таблетки) надежно на долгое время уменьшает степень абстиненции<sup>10,19</sup>. Никотинзамещающая терапия более эффективна, если она сочетается с беседой и поведенческой терапией<sup>20</sup>, хотя никотиновый аппликатор или жевательная резинка существенно увеличивает степень отказа от курения независимо от уровня дополнительных поведенческих или психологических мероприятий. Медицинскими противопоказаниями для никотинзамещающей терапии являются нестабильная ИБС, нелеченая пептическая язва желудка и недавно перенесенный инфаркт миокарда или инсульт<sup>9</sup>. Специальные исследования не рекомендуют проведение никотинзамещающей терапии более 8 нед<sup>21</sup>, хотя для некоторых больных требуется более длительный срок с целью предупреждения рецидива.

Все формы никотинзамещающей терапии значительно более эффективны, чем плацебо. Для улучшения сотрудничества при данном виде лечения необходимы всяческие усилия, направленные на адаптацию лечения к культуре и стилю жизни индивидуума. Обычно предпочтение отдается аппликаторам по сравнению с жевательными резинками, так как это требует меньше обучения для эффективного использования и связано с меньшими проблемами комплайнса.

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

При использовании никотиновой жевательной резинки пациент должен быть осведомлен, что абсорбция происходит через слизистую щеки. Поэтому его следует научить жевать резинку в течение некоторого времени, а затем помещать ее за щеку для того, чтобы осуществилось всасывание, и продлить высвобождение никотина. Длительное жевание вызывает секрецию слюны, которая всасывается, что приводит к слабой абсорбции и возможной тошноте. Кислые напитки, такие как кофе, соки и другие безалкогольные напитки, влияют на абсорбцию никотина. Поэтому пациент должен знать, что есть и пить (за исключением воды) не рекомендуется за 15 мин до употребления резинки и во время жевания. Несмотря на то что жевательная резинка является эффективным методом отказа от курения, отмечены проблемы с комплайнсом, вопросом простоты применения, социальной приемлемостью, риском развития симптомов со стороны temporально-мандибулярного сочленения и неприятным вкусом. У курильщиков с сильной табачной зависимостью доза резинки 4 мг более эффективна, чем 2 мг<sup>22</sup>.

**Другая фармакотерапия.** Было показано, что терапия антидепрессантами бупропионом<sup>23</sup> и нортриптилином также эффективна в смысле увеличения частоты длительного отказа от курения<sup>9,19,24</sup>. Хотя еще необходимо провести исследования с этими лекарствами, рандомизированное контролируемое исследование с использованием консультаций и поддержки показало, что при применении бупропиона длительного высвобождения частота отказа от курения составила 30%, а в сочетании с никотиновым аппликатором – 35%<sup>23</sup>. Эффективность антигипертензивного препарата клонидина ограничена побочными эффектами<sup>19</sup>.

---

## ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

---

Хотя неизвестно, какое число лиц (как в развивающихся, так и в развитых странах) подвергается риску развития респираторных заболеваний вследствие профессиональных воздействий, многие профессиональные респираторные болезни можно предупредить и контролировать с помощью различных мероприятий, направленных на уменьшение ущерба от ингалируемых частиц или газов<sup>25</sup>:

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

Основной акцент должен делаться на первичную профилактику, которая достигается путем элиминации или

уменьшения воздействия вредных веществ на рабочем месте. Вторичная профилактика, имеющая также очень большое значение, заключается в мониторинговании здоровья и выявлении случаев заболевания на ранних стадиях. Для улучшения существующей ситуации и уменьшения ущерба от заболевания легких важны оба подхода.

## ЗАГРЯЗНЕНИЕ ВОЗДУХА ВНУТРИ И ВНЕ ЖИЛИЩ

Человек в течение дня испытывает воздействие окружающих сред как внутри, так и вне помещения. Каждая из сред имеет свой уникальный набор воздушных поллютантов. Хотя эти воздействия рассматриваются обычно отдельно, при ХОБЛ более применима концепция общего воздействия. Для уменьшения риска загрязнения воздуха как внутри, так и вне жилища требуется комбинация общественных мероприятий и защитных мер каждого индивидуума.

### Регулирование качества воздуха

На государственном уровне высокоприоритетным должно быть достижение установленного уровня качества воздуха; обычно решение этой задачи требует законодательных актов. Детали проблемы достижения и поддержания качества воздуха выходят за рамки данного документа.

Оценка риска для здоровья, наносимого местными источниками загрязнения атмосферы, может быть сложным процессом, требующим повышения знаний в области общественного здравоохранения, токсикологии и эпидемиологии. В этом процессе могут участвовать местные врачи – защищая интересы своих больных или окружающую среду в целом.

### Контроль, ориентированный на пациента

Медицинский работник должен учитывать предрасположенность каждого пациента к ХОБЛ (включая семейный анамнез и воздействие загрязнения воздуха вне и внутри жилища).

- Больной должен быть осведомлен о природе и степени своей предрасположенности. Те, кто имеют высокий риск развития болезни, должны избегать интенсивных физических нагрузок во время эпизодов загрязнения атмосферы.
- Если для приготовления пищи и обогрева жилища используются различные виды твердого топлива, должна рекомендоваться соответствующая вентиляция.
- Больные с тяжелой ХОБЛ должны обращать внимание на информацию о качестве воздуха и при неблагоприятных обстоятельствах оставаться дома.
- Применение лекарств должно соответствовать обычным клиническим показаниям; медикаментозный режим не должен изменяться из-за наличия атмосфер-

ного загрязнения, если нет признаков ухудшения течения болезни или функциональных показателей.

- Для минимизации действия токсических газов и частиц должно применяться защитное респираторное оборудование. Однако по многим причинам специалисты не поддерживают респираторную защиту как метод уменьшения воздействия загрязнения окружающей среды.
- Не доказано, что очистители воздуха, применяемые как против поллютантов внутри жилищ, так и для борьбы с загрязнением, занесенным извне, приносят успех в отношении состояния здоровья.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Samet J, Utell MJ. Ambient air pollution. In: Rosenstock L, Cullen M, eds. *Textbook of occupational and environmental medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 53-60.
2. Jeffery PK. Cigarette smoke-induced damage of airway mucosa. In: Chretien J, Dusser D, eds. *Environmental impact on the airways: from injury to repair*. Lung biology in health and disease. Vol. 93. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 299-354.
3. Helms PJ. Lung growth: implications for the development of disease [editorial]. *Thorax* 1994; 49:440-1.
4. Colley JR, Holland WW, Corkhill RT. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet* 1974; 2:1031-4.
5. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-505.
6. World Health Organization. *Tobacco free initiative: policies for public health*. Geneva: World Health Organization; 1999. Available from: URL: [www.who.int/toh/worldnottobacco99](http://www.who.int/toh/worldnottobacco99)
7. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995; 15:369-90.
8. Parrott S, Godfrey C, Raw M, West R, McNeill A. Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. Health Educational Authority. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 5 Pt 2):S1-38.
9. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. *Smoking cessation: information for specialists*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention; 1996. AHCPR Publication No. 96-0694.
10. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 283:244-54.
11. American Medical Association. *Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking*. Washington, DC: American Medical Association; 1994.
12. Glynn TJ, Manley MW. *How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1990. NIH Publication No. 90-3064.
13. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials. *Prog Clin Biol Res* 1990; 339:11-25.
14. Baillie AJ, Mattick RP, Hall W, Webster P. Meta-analytic review of the efficacy of smoking cessation interventions. *Drug and Alcohol Review* 1994; 13:157-70.



15. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. «Sick of smoking»: evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990; 152:518-21.
16. Britton J, Knox A. Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines [editorial]. *Thorax* 1999; 54:1-2.
17. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; 259:2883-9.
18. Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R, Amick TL, Pekow PS, Hosmer D, et al. Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial. *J Gen Intern Med* 1991; 6:1-8.
19. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000; 321:355-8.
20. Schwartz JL. *Review and evaluation of smoking cessation methods: United States and Canada, 1978–1985*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1987. NIH Publication No. 87-2940.
21. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271:1940-7.
22. Sachs DP, Benowitz NL. Individualizing medical treatment for tobacco dependence [editorial; comment]. *Eur Respir J* 1996; 9:629-31.
23. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, Gonzales D, Dozier G, Patel MK, Jamerson B. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357 (9268):1571-5
24. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340:685-91.
25. 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:S1-28.

# Компонент 3: ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Общим подходом к лечению ХОБЛ стабильного течения должен быть ступенчатый принцип усиления терапии в зависимости от тяжести заболевания.
- Для больных ХОБЛ обучение может играть роль в улучшении навыков, способности справляться с болезнью и состояния здоровья. Оно эффективно в достижении определенных целей, включая отказ от курения табака (**уровень доказательности А**).
- Показано, что ни одно из лекарств для ХОБЛ в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких, что является отличительной чертой этой болезни (**уровень доказательности А**). Таким образом, фармакотерапия при ХОБЛ направлена на снижение выраженности симптомов болезни и/или осложнений.
- Бронхолитики являются основными препаратами для симптоматического лечения ХОБЛ (**уровень доказательности А**). Они применяются по потребности или на регулярной основе для предупреждения или уменьшения симптомов.
- Основным бронхолитическим лечением является применение  $\beta_2$ -агонистов, антихолинергических препаратов, теофиллина и их комбинаций (**уровень доказательности А**).
- Плановое лечение длительнодействующими  $\beta_2$ -агонистами более эффективно и удобно, чем применение короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, однако стоит дороже (**уровень доказательности А**).
- Добавление к бронхолитической терапии планового лечения ингаляционными ГКС может применяться для больных ХОБЛ со значимой клинической симптоматикой при  $ОФВ_1 < 50\%$  от должного (*стадии III и IV – тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ*) и при повторяющихся обострениях (**уровень доказательности А**).
- Следует избегать постоянного лечения системными ГКС в связи с неблагоприятным отношением польза/риск (**уровень доказательности А**).
- У всех больных ХОБЛ эффективными являются программы физической тренировки; это касается как увеличения толерантности к физической нагрузке, так и уменьшения одышки и слабости (**уровень доказательности А**).
- Показано, что длительное назначение кислорода ( $>15$  ч в день) у больных с хронической дыхательной недостаточностью увеличивает выживаемость (**уровень доказательности А**).

## ВВЕДЕНИЕ

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

Классификация степеней тяжести (см. **табл. 1-1**) ХОБЛ стабильного течения включает индивидуализированную оценку степени тяжести и терапевтического ответа на проводимое лечение. Эта классификация является рекомендацией, которая должна помочь специалистам принимать решение по поводу лечения ХОБЛ у конкретного больного. Лечение зависит от образовательного уровня пациента и желания соблюдать рекомендуемую терапию, от особенностей культуры и местных условий, а также от доступности медикаментов.

## ОБУЧЕНИЕ

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

Проведенные исследования показывают, что обучение больных само по себе не улучшает переносимость физической нагрузки или функцию легких<sup>1-4</sup> (**уровень доказательности В**), но может играть роль в улучшении навыков, способности справляться с болезнью и состояния здоровья<sup>5</sup>. В клинических исследованиях эти параметры традиционно не измеряются, однако они могут быть наиболее важными при ХОБЛ, когда даже фармако-

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

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

**Таблица 5-3-2. Темы для образования пациентов***Стадия 0 (риск развития болезни)*

- Информация и рекомендации по уменьшению факторов риска

*Стадия I–III (от легкой до тяжелой ХОБЛ)*

Предыдущая тема плюс:

- Информация о природе ХОБЛ
- Обучение использованию ингаляторов и других видов лечения
- Распознавание и лечение обострений
- Стратегии минимизации одышки

*Стадия IV (крайне тяжелая ХОБЛ)*

Предыдущие темы плюс:

- Информация об осложнениях
- Информация об оксигенотерапии
- Предварительные распоряжения и вопросы, связанные с окончанием жизненного пути

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

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

логическое вмешательство в общем лишь незначительно улучшает функцию легких.

Обучение больных с целью побуждения к отказу от курения имеет наибольшее потенциальное влияние на течение ХОБЛ. Оценка влияния отказа от курения как компонента лечения в долговременном многоцентровом исследовании показывает, что если этому уделяются достаточные ресурсы и время, то можно достигнуть уровня 25% отказавшихся от курения<sup>6</sup> (**уровень доказательности А**). Обучение пациентов также улучшает течение и исходы обострений<sup>7,8</sup> (**уровень доказательности В**). Проспективные обсуждения проблем, связанных с окончанием жизни, могут вести к продумыванию так называемых предварительных распоряжений (advance directives)\* и разумному выбору терапевтических решений в конце жизни<sup>9</sup> (**уровень доказательности В**).

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

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

## Цели обучения и его основные направления

Для больных ХОБЛ жизненно необходимым является понимание природы заболевания, факторов риска, ведущих к прогрессии болезни, понимание собственной роли и роли специалистов в достижении оптимального процесса лечения и его результатов. Обучение должно быть адаптировано к нуждам и окружению конкретного больного, должно быть интерактивным, направленным на улучшение качества жизни, простым в осуществлении, практичным и соответствующим интеллектуальному и социальному уровню больного и тех, кто за ним ухаживает.

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

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

## Компоненты программ обучения

Темы, которые должны быть включены в программу обучения: отказ от курения; базовая информация о ХОБЛ и патофизиологии болезни; общие подходы к терапии и специфические вопросы лечения; навыки по самоведению; приемы для минимизации одышки; совет, как получить помощь; самоведение и принятие решений во время обострения; предварительные распоряжения и вопросы, связанные с окончанием жизненного пути (**табл. 5-3-2**).

Обучение должно быть частью консультации специалиста; оно начинается во время установления диагноза и продолжается при каждом последующем визите. Интенсивность и содержание обучения должны меняться в зависимости от тяжести заболевания. На практике пациент часто задает врачу много вопросов (**табл. 5-3-3**). Важно ответить на все вопросы как можно более полно и

ясно, так как это способно сделать лечение более эффективным.

Существуют различные типы программ обучения – от простого распространения печатных материалов до образовательных занятий, направленных на предоставление информации о ХОБЛ, или до семинаров, направленных на обучение пациентов специальным навыкам (например, навыкам самоведения, пикфлоуметрии).

Несмотря на то что печатная продукция является полезным дополнением к программам обучения, пассивное распространение таких материалов само по себе не улучшает навыки или результаты лечения. Обучение наиболее эффективно, когда оно является интерактивным и проводится в небольших группах<sup>4</sup> (**уровень доказательности В**), направленно повышает уровень знаний и навыков. Поведенческие подходы, такие как когнитивная терапия и модификация поведения, ведут к более эффективному овладению навыками самоведения и продолжению выполнения программ физической реабилитации.

## Экономическая эффективность программ обучения больных ХОБЛ

Экономическая эффективность программ обучения больных ХОБЛ в большой степени зависит от местных факторов, которые обуславливают стоимость медицинской помощи, и существенно различается между странами. В одном из исследований отношения «стоимость/польза» программ обучения больных ХОБЛ, находящихся на стационарном лечении<sup>10</sup>, проведение комплекса мероприятий по обучению привело к улучшению знаний о ХОБЛ и уменьшению обращений за медицинской помощью, включая снижение уровня повторных госпитализаций и консультаций у врачей общей практики. Образовательный блок включал информацию о ХОБЛ, обучение навыкам правильного применения медикаментов, мерам по предупреждению обострений и технике мониторинга пикфлоуметрии. Однако это исследование проводилось в гетерогенной группе больных – 65% были курильщиками, у 88% были выявлены признаки, расцененные как астматический компонент; данные обстоятельства не позволяют считать эту группу представительной для «чистой» ХОБЛ-популяции.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

### Обзор средств для лечения ХОБЛ

Фармакологическая терапия применяется для предупреждения и контролирования симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, улучшения состояния здоровья и улучшения переносимости физической нагрузки. Как было показано, ни одно из лекарств для ХОБЛ в долговременной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких, что является отличительной чертой этой болезни<sup>6,11–13</sup> (**уровень доказа-**

**тельности А**). Однако это не должно быть препятствием к применению лекарственных средств для контролирования симптомов. Поскольку обычно ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, рекомендации по фармакологическому лечению отражают следующие основные принципы.

- Лечение должно строиться по принципу ступенчатого усиления терапии в зависимости от тяжести заболевания. (Принцип «ступень вниз», который используется при лечении БА, при ХОБЛ не применяется.)
- Регулярное лечение должно проводиться на одном и том же уровне длительное время, если не появляются значительные признаки побочных эффектов и не ухудшается течение болезни.
- Ответ конкретного больного на терапию варьирует, за чем должно вестись тщательное наблюдение и производиться быстрое изменение лечения.

Лекарственные препараты ниже приводятся в том порядке, в котором их обычно назначают, основываясь на тяжести течения болезни. Однако каждый медикаментозный режим должен быть индивидуальным для пациента, поскольку на взаимосвязь между тяжестью симптомов и степенью ограничения скорости воздушного потока могут воздействовать другие факторы, такие как частота и тяжесть обострений, наличие одного или более осложнений, дыхательная недостаточность, сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые заболевания, расстройства, связанные с нарушением сна и т.д.), а также общее состояние здоровья.

### Бронхолитики

Лекарства, которые повышают ОФВ<sub>1</sub> или изменяют другие спирометрические показатели обычно за счет расслабления гладкой мускулатуры бронхов, обозначаются как бронхолитики<sup>14</sup>, поскольку улучшение скорости воздушного потока на выдохе, скорее, связано с расширением дыхательных путей, нежели с изменениями эластической тяги легких. Эти лекарства улучшают опорожнение легких, ведут к уменьшению динамической гиперинфляции в покое и во время физической нагрузки<sup>15</sup> и улучшают переносимость физической нагрузки. Уровень выраженности этих изменений, особенно при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, предсказать по улучшению ОФВ<sub>1</sub> непросто<sup>16,17</sup>. Регулярное бронхорасширение с помощью лекарств, действующих непосредственно на гладкую мускулатуру бронхов, не влияет на процесс снижения функции легких при легкой ХОБЛ и, соответственно, на прогноз болезни<sup>6</sup> (**уровень доказательности В**).

Бронхолитики играют центральную роль в симптоматическом лечении ХОБЛ<sup>18–21</sup> (**уровень доказательности А**). Они могут назначаться как по потребности для облегчения персистирующих или ухудшающихся симптомов, так и на регулярной основе для предупреждения или уменьшения симптомов болезни. Побочные эффекты бронхолитической терапии фармакологически предсказуемы и дозозависимы. Побочные эффекты встреча-

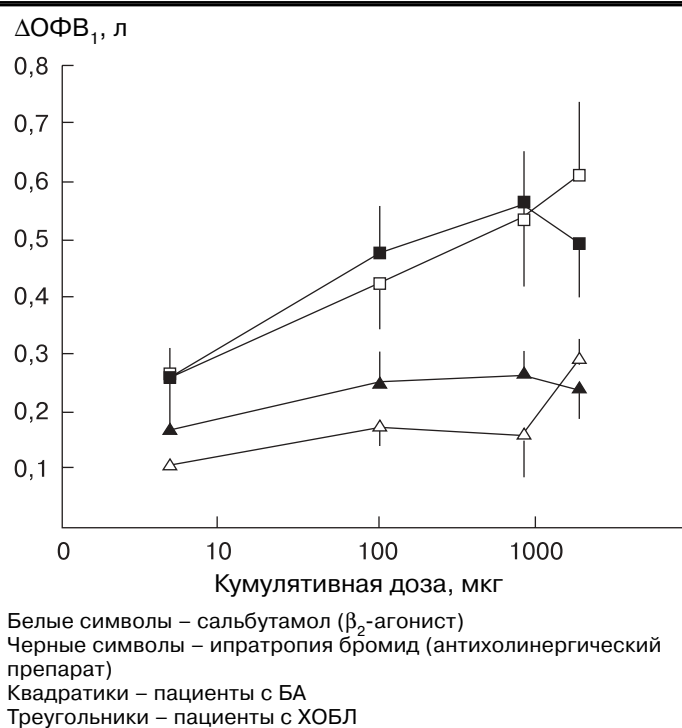
**Таблица 5-3-4. Применение бронходилататоров при стабильной ХОБЛ**

- Бронхорасширяющие препараты – основные средства для лечения симптомов ХОБЛ.
- Ингаляционная терапия является предпочтительной.
- Выбор между  $\beta_2$ -агонистами, холинолитиками, теофиллином или комбинированной терапией зависит от доступности препарата и индивидуального ответа на лечение с точки зрения ослабления симптомов и побочных действий.
- Длительнодействующие ингаляционные бронхолитики более эффективны и удобны, но более дорогостоящи.
- Комбинирование бронхолитиков может улучшить эффективность и уменьшить риск побочных действий в сравнении с увеличением дозы отдельного бронхолитика.

ются реже и исчезают при отмене препарата более быстро при применении ингаляционных форм по сравнению с таблетированными. Однако больные ХОБЛ часто старше, чем больные БА, поэтому чаще имеют сопутствующие заболевания, вследствие чего риск развития осложнений выше. Применение бронходилататоров при ХОБЛ представлено в **табл. 5-3-4**.

Если назначается лечение ингаляционными препаратами, необходимо уделять внимание эффективной доставке лекарства и обучению технике ингаляции. Больные ХОБЛ могут иметь проблемы с координацией маневра, и им бывает тяжелее использовать простой дозированные аэрозольный ингалятор, чем добровольцам или

**Рис. 5-3-1. Взаимосвязь доза–ответ для бронхолитиков<sup>21</sup>**



Печатается с разрешения Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. *European Respiratory Journal* 1991; 4:415-20. Copyright 1991 European Respiratory Society Journal, Ltd.

молодым больным БА. Необходимо убедиться, что техника применения ингалятора правильная, и важно про-верять ее во время каждого осмотра больного.

Для большинства лекарственных препаратов существует альтернатива в виде ингаляторов, активируемых вдохом, или спейсеров. Порошковые ингаляторы могут быть более удобными в применении и, вероятно, обеспечивают лучшее депонирование препарата в бронхах, хотя для ХОБЛ это не установлено. Обычно отложение частиц происходит больше в центральных бронхах при характерных для ХОБЛ необратимой бронхиальной об-струкции и низкой скорости вдоха<sup>22,23</sup>.

Небулайзеры не рекомендуются для планового лече-ния, поскольку они более дорогие и требуют определен-ного ухода<sup>24</sup>. Список имеющихся в настоящее время ингаляционных устройств можно найти на сайте <http://www.goldcopd.com.inhalers/>. Выбор устройства зависит от наличия того или иного устройства, его стои-мости, врача, который делает назначения, навыков и возможностей пациента.

Зависимость доза–ответ при использовании ОФВ<sub>1</sub> для оценки результата лечения имеет вид относительно пологой кривой для всех классов бронходилатато-ров<sup>18–21</sup>. На **рис. 5-3-1** представлена подобная взаимо-связь для короткодействующих антихолинергических препаратов и  $\beta_2$ -агонистов<sup>21</sup>. Токсичность также являет-ся дозозависимой. Увеличение на порядок дозы как  $\beta_2$ -агонистов, так и антихолинергических препаратов, особенно при назначении через небулайзер, дает опре-деленный эффект при лечении острых эпизодов<sup>25</sup> (**уро-вень доказательности В**), однако не всегда приносит пользу во время стабильного течения болезни<sup>26</sup> (**уро-вень доказательности С**).

Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты обладают относительно быстрым началом действия, хотя возможно, что при ХОБЛ это происходит медленнее, чем при БА. Бронхоли-тический эффект  $\beta_2$ -агонистов короткого действия обычно длится в течение 4–6 ч<sup>27,28</sup> (**уровень доказа-тельности А**). Длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты, та-кие как сальметерол и формотерол, действуют в течение 12 ч и более, не теряя эффективности в течение ночи или при регулярном применении у больных ХОБЛ<sup>29–32</sup> (**уро-вень доказательности А**). Антихолинергический пре-парат длительного действия тиотропий имеет продол-жительность терапевтического эффекта более чем 24 ч (**уровень доказательности А**)<sup>33–35</sup>.

Показано, что все категории бронхолитиков увеличи-вают физические возможности больных ХОБЛ, при этом могут не наблюдаться существенные изменения ОФВ<sub>1</sub><sup>36,37</sup> (**уровень доказательности А**). Плановое ле-чение длительнодействующими бронхолитиками более эффективно и удобно, чем лечение короткодействующи-ми бронхолитиками, однако более дорого<sup>34,38,39</sup> (**уро-вень доказательности А**).

Регулярное использование длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов либо короткодействующих или длительно-действующих антихолинергических препаратов улучша-

**Таблица 5-3-5. Обычно применяемые лекарственные формы для бронхорасширяющих препаратов**

Препарат	Ингалятор, мкг	Раствор для небулайзера, мг/мл	Per os	Ампулы для инъекций, мг	Длительность действия, ч
<b><math>\beta_2</math>-агонисты</b>					
<b>Короткодействующие</b>					
Фенотерол	100–200 (ДАИ)	1	0,05% (сироп)		4–6
Сальбутамол (альбутерол)	100, 200 (ДАИ и ПИ)	5	5 мг (таблетки) 0,024% (сироп)	0,1; 0,5	4–6
Тербуталин	400, 500 (ПИ)	–	2,5; 5 (таблетки)	0,2; 0,25	4–6
<b>Длительнодействующие</b>					
Формотерол	4,5–12 (ДАИ и ПИ)				12+
Сальметерол	25–50 (ДАИ и ПИ)				12+
<b>Антихолинергетики</b>					
<b>Короткодействующие</b>					
Ипратропия бромид	20, 40 (ДАИ)	0,25–0,5			6–8
Окситропия бромид	100 (ДАИ)	1,5			7–9
<b>Длительнодействующие</b>					
Тиотропий	18 (ПИ)				24+
<b>Комбинация короткодействующих <math>\beta_2</math>-агонистов и антихолинергетиков в одном ингаляторе</b>					
Фенотерол/ипратропий	200/80 (ДАИ)	1,25/0,5			6–8
Сальбутамол/ипратропий	75/15 (ДАИ)	0,75/4,5			6–8
<b>Метилксантины</b>					
Аминофиллин			200–600 мг (таблетки)	240	Варьирует, до 24
Теофиллин (медленного высвобождения)			100–600 мг (таблетки)		Варьирует, до 24
<b>Ингаляционные ГКС</b>					
Беклометазон	50–400 (ДАИ и ПИ)	0,2–0,4			
Будесонид	100, 200, 400 (ПИ)	0,20; 0,25; 0,5			
Флютиказон	50–500 (ДАИ и ПИ)				
Триамцинолон	100 (ДАИ)	40		40	
<b>Комбинация длительнодействующих <math>\beta_2</math>-агонистов и ГКС в одном ингаляторе</b>					
Формотерол/будесонид	4,5/80, 160 (ПИ) (9/320) (ПИ)				
Сальметерол/флютиказон	50/100, 250, 500 (ПИ) 25/50, 125, 250 (ДАИ)				
<b>Системные ГКС</b>					
Преднизон			5–60 мг (таблетки)		
Метилпреднизолон	10–2000 мг		4, 8, 16 мг (таблетки)		

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

ет состояние здоровья<sup>34,38,39</sup>. Теофиллин эффективен при ХОБЛ, однако вследствие его потенциальной токсичности преимущество отдается ингаляционным бронхолитикам, если они доступны. Во всех исследованиях, показывавших эффективность теофиллина, применялись препараты длительного высвобождения. Классы бронхолитиков, обычно применяющихся при лечении ХОБЛ ( $\beta_2$ -агонисты, антихолинергические препараты и метилксантины), представлены в **табл. 5-3-5**. Выбор зависит от наличия медикамента и ответа больного на лечение.

**$\beta_2$ -агонисты.** Принципом действия  $\beta_2$ -агонистов является расслабление гладкой мускулатуры бронхов путем стимуляции  $\beta_2$ -адренергических рецепторов, которые повышают уровень ц-АМФ и вызывают функциональный антагонизм к бронхоконстрикции. При назначении таблетированных препаратов начало действия медленнее, а побочных действий больше по сравнению с ингаляционными формами<sup>40</sup> (**уровень доказательности А**).

**Побочные действия.** Стимуляция  $\beta_2$ -рецепторов может вызывать синусовую тахикардию в покое, а у особо чувствительных людей – нарушения сердечного ритма, хотя при ингаляционной форме препаратов такое осложнение появляется очень редко. Пожилых лиц, получающих высокие дозы  $\beta_2$ -агонистов, может беспокоить тремор при любом способе введения, и это ограничивает дозу, которую может переносить больной.

Несмотря на возможность проявления гипокалиемии (особенно если лечение сочетается с приемом тиазидных диуретиков<sup>41</sup>) и повышения потребления кислорода в покое<sup>42</sup>, эти метаболические эффекты демонстрируют тахифилаксию, не характерную для действия бронхолитиков. Небольшое падение PaO<sub>2</sub> возникает после назначения как короткодействующих, так и длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов<sup>43</sup>, хотя клиническая значимость этого феномена сомнительна. Несмотря на опасения, возникшие несколько лет назад, дальнейшие исследо-

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

Увеличивает	Уменьшает
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курение табака</li> <li>• Антисудорожные препараты</li> <li>• Рифампицин</li> <li>• Алкоголь</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пожилой возраст</li> <li>• Артериальная гипоксемия (РаО<sub>2</sub> &lt; 6 кПа, или 45 мм рт. ст.)</li> <li>• Дыхательный ацидоз</li> <li>• Застойная сердечная недостаточность</li> <li>• Цирроз печени</li> <li>• Эритромицин</li> <li>• Хинолоновые антибиотики</li> <li>• Циметидин (не ранитидин)</li> <li>• Вирусные инфекции</li> <li>• Растительные лекарственные средства (зверобой)</li> </ul>

вания не нашли связи между применением  $\beta_2$ -агонистов и ускоренной потерей легочной функции или увеличением смертности при ХОБЛ.

**Антихолинергические препараты.** Наиболее важным эффектом антихолинергических препаратов у больных ХОБЛ является блокада действия ацетилхолина на уровне М3-рецепторов. Применяемые на сегодняшний день короткодействующие препараты также блокируют М2-рецепторы и модифицируют передачу импульса на уровне преганглионарного соединения, хотя эти эффекты менее важны для больных ХОБЛ<sup>44</sup>. Длительнодействующий тиотропий имеет фармакокинетическую селективность к М3- и М1-рецепторам<sup>45</sup>.

Бронхолитический эффект антихолинергических препаратов длится дольше, чем у короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, причем бронхолитический эффект после приема обычно продолжается до 8 ч<sup>27</sup> (**уровень доказательности А**). Длительнодействующий антихолинергический препарат тиотропий имеет длительность фармакологического эффекта более 24 ч<sup>33-35</sup> (**уровень доказательности А**).

**Побочные эффекты.** Антихолинергические препараты, такие как ипратропий, окситропий и тиотропий, плохо всасываются, что ограничивает клинически значимые побочные эффекты, наблюдаемые при применении атропина. Показано, что экстенсивное применение этих средств в широком спектре дозировок и клинических ситуаций является весьма безопасным. Основным побочным эффектом является сухость во рту. Несмотря на то что иногда описывались симптомы со стороны предстательной железы, нет данных, которые могли бы подтвердить реальную причинно-следственную связь. Некоторые больные, применяющие ипратропий, отмечают горький металлический вкус. Сообщается о непредвиденном небольшом увеличении сердечно-сосудистых симптомов у больных, получающих регулярное лечение ипратропия бромидом, что требует дальнейших исследований<sup>46</sup>.

Применение растворов для небулайзерной терапии, как было выявлено, может вызывать острый приступ глаукомы, возможно из-за прямого действия на глаза. Мукоцилиарный клиренс не изменяется этими лекарст-

вами, а частота случаев респираторной инфекции не возрастает.

**Метилксантины.** Сохраняются разногласия относительно точного действия дериватов ксантина. Они могут действовать как неселективные ингибиторы фосфодиэстеразы, однако, как было описано, имеют ряд небронхолитических эффектов, значимость которых дискутируется<sup>47-51</sup>. Данных о длительности действия при ХОБЛ как обычных препаратов, так и форм длительного высвобождения недостаточно. У больных, получавших лечение теофиллином, были описаны изменения функции респираторных мышц<sup>47</sup>, однако отражает ли это изменения в динамических легочных объемах или прямое действие на мышцы, неясно (**уровень доказательности В**). Все исследования, показывавшие эффективность теофиллина при ХОБЛ, были проведены с препаратами длительного высвобождения. Теофиллин эффективен при ХОБЛ, однако в связи с его потенциальной токсичностью ингаляционные бронхолитики предпочтительны, если они есть в наличии.

**Побочные эффекты.** Токсичность зависит от дозы, что является особой проблемой для дериватов ксантина, так как их терапевтическое окно небольшое, и наибольший эффект достигается только тогда, когда даются дозы, близкие к токсичным<sup>49,50</sup> (**уровень доказательности А**). Метилксантины являются неспецифическими ингибиторами всех подтипов фермента фосфодиэстеразы, что объясняет широкий круг их токсических эффектов. Последние включают в себя предсердные и желудочковые аритмии (которые могут быть фатальными) и большие эпилептические припадки (которые могут возникать независимо от отсутствия таковых в анамнезе). Более частыми и менее драматичными побочными действиями являются головные боли, бессонница, тошнота, чувство жжения в сердце, причем эти проявления могут возникать при терапевтической концентрации теофиллина в сыворотке крови. В отличие от других классов бронхолитиков, при использовании дериватов ксантина имеется риск передозировки (как намеренной, так и случайной).

Теофиллин – наиболее применяемый метилксантин – метаболизируется оксидазами, функционально соединенными с цитохромом Р450. Клиренс препарата уменьшается с возрастом. Многие другие физиологические обстоятельства, а также лекарства изменяют метаболизм теофиллина; некоторые из потенциально важных взаимодействий представлены в **табл. 5-3-6**.

**Комбинированная бронхолитическая терапия.** Комбинация бронхолитиков с различными механизмами и длительностью действия может увеличивать степень бронходилатации с равными или меньшими побочными эффектами. Комбинация короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов и антихолинергического препарата ипратропия вызывает большее и более длительное увеличение ОФВ<sub>1</sub>, чем каждое из лекарств в отдельности, и не вызывает тахифилаксию в течение 90 дней лечения<sup>27,52,53</sup> (**уровень доказательности А**).

Комбинация  $\beta_2$ -агониста, антихолинергического препарата и/или теофиллина может приводить к дополнительному улучшению функции легких<sup>27,51,54–56</sup>, а также общего состояния здоровья<sup>27,57</sup>. Увеличение количества лекарств обычно увеличивает стоимость лечения, а такой же эффект может быть достигнут путем увеличения дозы одного бронхолитика, если побочные эффекты не являются лимитирующим фактором. Детальные оценки такого подхода не проводились.

## Глюкокортикостероиды

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

**Короткий курс таблетированных ГКС.** Многие существующие руководства по лечению ХОБЛ рекомендуют короткий курс (2 нед) таблетированных ГКС для определения группы пациентов, которые могут быть чувствительны к длительному лечению таблетированными или ингаляционными ГКС. Эта рекомендация основывается на доказательстве<sup>58</sup>, что наличие эффекта от короткого курса позволяет ожидать эффект длительной терапии таблетированными ГКС на ОФВ<sub>1</sub>, а также на сведениях, что больные БА с ограничением скорости воздушного потока могут не сразу реагировать на назначение ингаляционных ГКС, но демонстрируют существенное бронхорасширение после короткого курса таблетированных ГКС.

С другой стороны, накапливаются доказательства того, что по результатам лечения коротким курсом таблетированных ГКС не удается правильно предсказать долговременный ответ на ингаляционные ГКС больных ХОБЛ<sup>13,59</sup>. По этой причине считается, что недостаточно доказательств целесообразности применения курса таблетированных ГКС у больных со среднетяжелой, тяжелой или крайне тяжелой ХОБЛ, а также при плохом ответе на бронхолитики.

**Длительное лечение таблетированными ГКС.** Имеются два проспективных исследования<sup>60,61</sup>, в которых анализировалось влияние длительного лечения таблетированными ГКС на изменения ОФВ<sub>1</sub> у больных среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Ретроспективный тип этих исследований, отсутствие надежной контрольной группы и неточное определение ХОБЛ являются причинами осторожной интерпретации полученных данных и сделанных выводов.

Побочным эффектом длительного лечения системными ГКС является стероидная миопатия<sup>62–64</sup>, которая приводит к мышечной слабости, снижению функциональной способности больных и дыхательной недостаточности у больных с развернутой клинической картиной ХОБЛ. Учитывая хорошо известную токсичность длительного лечения таблетированными ГКС, неудивительно, что нет исследований по оценке долговременного эффекта от этого вида лечения.

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

**Ингаляционные ГКС.** Плановое лечение ингаляционными ГКС не изменяет долговременное падение ОФВ<sub>1</sub> у больных с ХОБЛ<sup>11–13,65</sup>. Однако данные четырех широкомасштабных исследований<sup>66–69</sup> содержат доказательства того, что длительная терапия ингаляционными ГКС показана больным с клинически значимыми симптомами при ОФВ<sub>1</sub> < 50% от должного (*стадии III и IV – тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ*) и повторяющимися обострениями (например, 3 за последние 3 года) (**уровень доказательности А**). Показано, что такое лечение уменьшает количество обострений и улучшает состояние здоровья (**уровень доказательности А**). В трех из этих исследований<sup>66,68,69</sup> было обнаружено, что ингаляционные ГКС в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия были более эффективны, чем каждый отдельный компонент (**уровень доказательности А**).

Взаимосвязь доза–ответ и безопасность при длительном применении ингаляционных ГКС у больных ХОБЛ неизвестны. В клинических исследованиях применялись только умеренные и высокие дозы препаратов. В двух исследованиях показано, что у некоторых больных ХОБЛ появлялись синяки на коже<sup>11,13</sup>. В одном из длительных исследований показано отсутствие влияния будесонида на плотность костей и частоту переломов<sup>11,70</sup>, но в другом выявлена корреляция терапии триамцинолона ацетонидом со снижением плотности костей<sup>65</sup>. Эффективность и побочные действия ингаляционных ГКС при БА зависят от дозы и типа ГКС<sup>71</sup>. Того же следует ожидать и при ХОБЛ, что требует документирования данных эффектов у этой категории больных. Лечение ингаляционными ГКС может быть рекомендовано для больных с тяжелыми формами ХОБЛ и повторяющимися обострениями.

## Фармакологическое лечение в зависимости от степени тяжести

В табл. 5-3-7 представлена схема рекомендуемого лечения на каждой стадии ХОБЛ. Для больных с невыраженными интермиттирующими симптомами (*стадия I – ХОБЛ легкого течения*) достаточно назначение короткодействующей ингаляционной терапии по потребности для борьбы с одышкой или приступами кашля. Если ингаляционные бронхолитики недоступны, возможно применение теофиллинов медленного высвобождения.

У больных, находящихся на *стадиях среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ* при неадекватном контроле симптомов с помощью короткодействующих бронхолитиков, рекомендуется добавление бронхорасширяющих средств длительного действия (**уровень доказательности А**). Доказательств определения наилучшего препарата этого класса нет. При необходимости возмож-



Стадии по прежней классификации (2001 г.)	0: риск развития болезни	I: легкая	II: средняя		III: тяжелая
Стадии по новой классификации (2003 г.)	0: риск развития болезни	I: легкая	IIA: средняя	IIB: средняя	III: тяжелая
Характеристики	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хронические симптомы (кашель, мокрота)</li> <li>Подверженность факторам риска</li> <li>Нормальная спирометрия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ &lt; 70%</li> <li>ОФВ<sub>1</sub> ≥ 80%*</li> <li>Наличие или отсутствие симптомов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ &lt; 70%</li> <li>50% ≤ ОФВ<sub>1</sub> &lt; 80%</li> <li>Наличие или отсутствие симптомов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ &lt; 70%</li> <li>30% ≤ ОФВ<sub>1</sub> &lt; 50%</li> <li>Наличие или отсутствие симптомов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ &lt; 70%</li> <li>ОФВ<sub>1</sub> ≤ 30% или ОФВ<sub>1</sub> &lt; 50% в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью или правожелудочковой недостаточностью</li> </ul>
	Избегать факторов риска; вакцинация гриппа				
			Добавить короткодействующие бронходилататоры по потребности		
			Добавить регулярное лечение одним или более длительнодействующим бронходилататором; добавить реабилитацию		
				Добавить ингаляционные ГКС, если повторяются обострения	
				Добавить долговременную оксигенотерапию при хронической дыхательной недостаточности. Рассмотреть возможность хирургического лечения	

\* В этой таблице ОФВ<sub>1</sub> сопоставляется с должными значениями. – Прим. пер.

но добавление теофиллина длительного высвобождения, который даст дополнительный терапевтический эффект.

Пациенты на стадиях *среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ*, получающие плановое лечение короткодействующими бронхолитиками, могут их также применять по потребности.

Некоторые пациенты могут требовать лечения высокими дозами бронхолитиков с помощью небулайзера, особенно если они испытывали субъективное улучшение при применении такой терапии во время обострения. Точных научных доказательств эффективности такого подхода недостаточно, однако одной из возможностей проверить эффективность является измерение ПСВ в течение 2 нед лечения – если имеются значительные положительные сдвиги, рекомендуется продолжить небулайзерную терапию на регулярной основе<sup>24</sup>. В целом небулайзерная терапия для больного в стабильном состоянии не рекомендуется, если только не доказана ее большая эффективность по сравнению с терапией обычными дозами лекарств.

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

## Другое фармакологическое лечение

**Вакцины.** Противогриппозные вакцины способны уменьшить частоту тяжелых обострений и смертность у

больных ХОБЛ примерно на 50%<sup>72</sup> (**уровень доказательности А**). Вакцины, содержащие убитые или живые инактивированные вирусы, рекомендуются для применения<sup>73</sup>, поскольку они более эффективны у пожилых пациентов с ХОБЛ<sup>74</sup>. Для наибольшей эффективности вакцины модифицируются каждый год и применяются один раз в год (осенью) или два раза в год (осенью и зимой). Применяется также пневмококковая вакцина, содержащая 23 вирулентных серотипа, однако недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать их в терапии больных ХОБЛ<sup>75–77</sup> (**уровень доказательности В**).

**α<sub>1</sub>-антитрипсинзамещающая терапия.** Молодые люди с тяжелым наследственным дефицитом α<sub>1</sub>-антитрипсина и установленной эмфиземой могут быть кандидатами для заместительной терапии α<sub>1</sub>-антитрипсином. Однако этот метод лечения очень дорог, недоступен для большинства стран и не рекомендуется тем больным ХОБЛ, у которых заболевание не связано с рассматриваемой патологией (**уровень доказательности С**).

**Антибиотики.** В многочисленных широкомасштабных контролируемых исследованиях<sup>78–80</sup> было показано, что профилактическое, постоянное применение антибиотиков не приводит к снижению частоты обострений при ХОБЛ. В другом исследовании изучалась эффективность зимней профилактики в течение 5 лет, и было сделано заключение, что успеха это не приносит<sup>81</sup>. Таким образом, согласно существующим данным, не рекомендуется применение антибиотиков с другой целью, нежели лечение инфекционных обострений ХОБЛ и другой бактериальной инфекции<sup>82,83</sup> (**уровень доказательства А**).

**Муколитические (мукокинетические, мукорегуляторные) средства** (амброксол, эрдостеин, карбоцистеин, йодированный гицерол). Регулярное применение муколитических препаратов при ХОБЛ было изучено во

многих долговременных исследованиях, и получены противоречивые результаты<sup>84-86</sup>. Большинство из них показало отсутствие влияния муколитиков на функцию легких или симптомы заболевания, хотя в некоторых указывается на снижение частоты обострений. В Кокрановском метаанализе всех имеющихся сведений по этому поводу (в том числе содержащихся в резюме публикаций и докладов)<sup>87</sup> было найдено статистически значимое уменьшение эпизодов хронического бронхита при применении муколитиков по сравнению с теми, кто получал плацебо. Однако эти данные нелегко интерпретировать, поскольку период наблюдения длился от 2 до 6 мес, а у всех пациентов ОФВ<sub>1</sub> был >50% от должного. Хотя у некоторых больных с вязкой мокротой может наступать улучшение от муколитиков<sup>88,89</sup>, общий положительный терапевтический эффект очень невелик. Таким образом, широкое применение этих препаратов не может быть рекомендовано согласно имеющимся на сегодняшний день данным (**уровень доказательности D**).

**Антиоксиданты.** Показано, что антиоксиданты, в особенности N-ацетилцистеин, уменьшают частоту обострений и могут играть роль в лечении больных с частыми обострениями<sup>90-93</sup> (**уровень доказательности B**). Однако перед тем, как будет рекомендовано их рутинное использование, необходимо тщательно оценить результаты проводящихся в настоящее время исследований.

**Иммунорегуляторы (иммуностимуляторы, иммуномодуляторы).** Исследования, касающиеся применения иммуностимуляторов у больных ХОБЛ, показали снижение тяжести (но не частоты) обострений<sup>94</sup>, однако эти результаты не были в дальнейшем воспроизведены. Таким образом, регулярное применение такого вида терапии не может быть рекомендовано, что обосновано имеющимися в настоящее время данными<sup>95</sup> (**уровень доказательности B**).

**Противокашлевые препараты.** Кашель, являясь беспокоящим симптомом при ХОБЛ, имеет существенное защитное значение<sup>96</sup>. Таким образом, постоянное применение противокашлевых препаратов противопоказано при стабильной ХОБЛ (**уровень доказательности D**).

**Вазодилататоры.** Предположение, что легочная гипертензия при ХОБЛ связана с более худшим прогнозом, провоцировало многие попытки снизить постнагрузку правого желудочка, увеличить сердечный выброс, улучшить доставку кислорода и тканевую оксигенацию. Было исследовано много агентов, включая ингаляционный оксид азота, но результаты были одинаково разочаровывающими. При ХОБЛ, когда гипоксемия является результатом, в первую очередь, нарушения вентиляционно-перфузионного отношения, а не увеличенного внутрилегочного шунта (как при некардиогенном отеке легких), ингаляция оксида азота способна ухудшить газообмен из-за нарушенной гипоксической регуляции вентиляционно-перфузионного баланса<sup>97,98</sup>. Таким образом, на основе имеющихся доказательств оксид азота противопоказан больным ХОБЛ в стабильной фазе.

**Респираторные стимуляторы.** Алмитрина бисмесилат, относительно специфический стимулятор периферических хеморецепторов, повышающий вентиляцию при любом уровне CO<sub>2</sub>, исследовался как при стабильной дыхательной недостаточности, так и при обострениях заболевания. Он улучшает вентиляционно-перфузионное отношение путем модифицирования гипоксического вазоконстрикторного ответа. Показано, что таблетированный алмитрин улучшает оксигенацию, однако в меньшей степени, чем низкие дозы ингалируемого кислорода. Нет доказательств того, что алмитрин улучшает выживаемость или качество жизни, в то время как в ряде широкомасштабных клинических исследований его применение было связано со значимыми побочными эффектами, особенно с периферической нейропатией<sup>99-101</sup>. Таким образом, согласно существующим представлениям, алмитрин не рекомендуется для регулярного применения у больных стабильной ХОБЛ (**уровень доказательности B**). Также при стабильной ХОБЛ не рекомендуется применение доксапрама – неспецифического, но относительно безопасного респираторного стимулятора, имеющегося в форме внутривенных инъекций (**уровень доказательности D**).

**Наркотики (морфин).** Применение таблетированных или парентеральных форм опиоидов является эффективным средством борьбы с одышкой у больных с тяжелыми формами ХОБЛ. По поводу эффективности опиоидов, применяющихся через небулайзер, данных недостаточно<sup>102</sup>. Однако в ряде клинических исследований показано, что морфин, применяющийся для уменьшения диспноэ, может вызывать ряд серьезных побочных эффектов, и успех при его применении может наблюдаться только у некоторых чувствительных к этому методу лечения пациентов<sup>103-107</sup>.

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

---

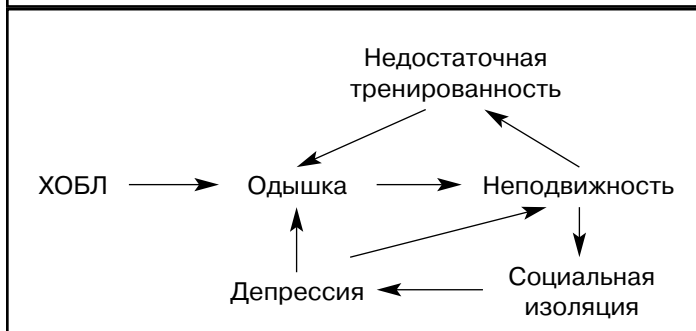
## НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

---

### Реабилитация

Принципиальными целями легочной реабилитации являются уменьшение симптомов, улучшение качества жизни и повышение физического и эмоционального участия в ежедневной жизни. Для достижения этого легочная реабилитация занимается рядом проблем, которые не имеют непосредственного отношения к легким и не могут быть разрешены с помощью медикаментозной терапии. Такими проблемами, которые характерны особенно для больных на *стадии II (умеренная ХОБЛ), стадии III (тяжелая ХОБЛ) и стадии IV (крайне тяжелая ХОБЛ)*, являются физическая детренированность, относительная социальная изоляция, нарушение настроения

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



(особенно депрессия), потеря мышечной массы и снижение веса. Эти проблемы комплексно взаимосвязаны, и улучшение любого из этих связанных друг с другом процессов может разорвать «порочный круг» при ХОБЛ – в результате позитивные изменения затронут все аспекты болезни (рис. 5-3-2).

Легочная реабилитация была тщательно изучена во многих исследованиях; различные аспекты ее положительного действия представлены в табл. 5-3-8<sup>5,108-118</sup>.

**Отбор пациентов и дизайн программы.** Хотя для определения критериев отбора больных для легочной реабилитации нужно больше информации, установлено, что на всех стадиях у больных ХОБЛ отмечаются положительные сдвиги в результате выполнения программ физической тренировки, что отражается как в улучшении переносимости физической нагрузки, так и в уменьшении одышки и слабости<sup>119</sup> (уровень доказательности А). Исследования показывают, что данные изменения могут сохраняться даже после одного курса реабилитации<sup>120-122</sup>.

Улучшение не исчезает после окончания программы, однако если физическая тренировка продолжается дома, статус больного поддерживается на уровне выше того, который отмечался до реабилитации (уровень доказательности В). На сегодня среди исследователей нет

согласия в том, достигается или нет с помощью повторных реабилитационных курсов поддержание того успеха, который был начально достигнут.

В идеале легочной реабилитацией должно заниматься большое количество разных специалистов. Значительный успех может быть также достигнут при меньшем количестве работников, если каждый участник группы осведомлен о всех проблемах каждого пациента. Положительные результаты были описаны при проведении реабилитации как в стационарах, так и в поликлиниках и домашних условиях<sup>112,113,123</sup>. Чаще всего на выбор режима влияют соображения стоимости и доступности. Образовательные мероприятия и физические тренировки обычно проводят в группах, состоящих из 6–8 больных (уровень доказательности D).

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

**Функциональный статус.** Успеха можно достигнуть у больных с разным уровнем инвалидизации, хотя тем, кто не может ходить, обычно не помогают даже программы, осуществляемые на дому<sup>124</sup> (уровень доказательности А).

**Тяжесть одышки.** Выбрать больных, которым скорее принесет пользу реабилитация, можно по интенсивности одышки, определяемой с помощью вопросника MRC (см. табл. 5-1-3). Улучшение не может быть достигнуто у больных с 5-й степенью одышки<sup>124</sup> (уровень доказательности В).

**Мотивация.** Особенно важным при проведении амбулаторных программ является выбор больных с высоким уровнем мотивации<sup>121</sup>.

**Статус курения.** Доказательств, что курильщикам реабилитация поможет меньше, чем некурящим, нет, однако многие клиницисты полагают, что включение курильщика в программу реабилитации должно зависеть от его участия в антитабачной программе. Некоторые данные показывают, что курильщики реже завершают реабилитационные программы, чем некурящие<sup>121</sup> (уровень доказательности В).

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

**Физическая тренировка.** Переносимость физической нагрузки может быть оценена с помощью как велоэргометра, так и тредмила при исследовании различных физиологических параметров, включая максимальное потребление кислорода, максимальную частоту сердечных сокращений и максимальную выполненную работу. Менее сложным тестом является выполняемый самим больным тест с ходьбой на время (например, тест с 6-минутной ходьбой). Эти тесты требуют не менее одной тренировки перед их выполнением. Челночные тесты с ходьбой предлагают компромисс: они дают более полную информацию, чем самовыполняемый тест, однако проще, чем тест на тредмиле<sup>125</sup>.

**Таблица 5-3-8. Положительные эффекты легочной реабилитации при ХОБЛ<sup>5,110-120</sup>**

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

Физические тренировки продолжаются от дней до недель с длительностью сеанса от 10 до 45 мин; интенсивность меняется от величины, соответствующей 50% максимального потребления кислорода ( $VO_2 \max$ ), до максимально переносимой нагрузки<sup>126</sup>. Оптимальная продолжительность занятий не исследована в рандомизированных контролируемых исследованиях. Таким образом, продолжительность зависит от возможностей и колеблется от 4 до 10 нед, причем более длительные программы дают больший эффект по сравнению с более короткими<sup>113</sup>.

Обычно участникам программы предлагают достичь установленной заранее частоты сердечных сокращений, однако при ХОБЛ данное требование может иметь ограничения. Во многих программах, особенно там, где используется простая тренировка в коридоре, пациента просят идти с максимальной скоростью, которую он может достигнуть, поддерживая затем заданный темп в течение 20 мин. Минимальная продолжительность эффективной реабилитации составляет 2 мес; чем длительнее она продолжается, тем больший эффект наблюдается (**уровень доказательности В**)<sup>126–130</sup>. Однако до сих пор не разработано эффективных программ, чтобы поддерживать эффект в течение длительного времени<sup>131</sup>. Многие врачи советуют пациентам, которые не могут принимать участие в структурированных программах, заниматься самим (например, ежедневно ходить в течение 20 мин). Результаты таких рекомендаций не проверялись, однако разумным считается предлагать такие программы в случаях, когда формальные программы недоступны.

В некоторые программы также включаются тренировки верхней группы мышц – обычно прибегают к помощи эргометра для верхней группы мышц или выполняют упражнения на сопротивление с отягощением. Рандомизированных контролируемых исследований по стандартному применению этих упражнений нет, однако они могут быть полезны для тех больных, у которых сопутствующие заболевания ограничивают другие виды тренировки<sup>130,131</sup>, а также при признаках утомления дыхательной мускулатуры<sup>132,133</sup>. Добавление к аэробным тренировкам тренировки верхней группы мышц или других силовых упражнений улучшает силу, однако не влияет на качество жизни и переносимость физических нагрузок<sup>134</sup>.

**Консультация по питанию.** Нутритивный статус является важной детерминантой симптомов болезни, инвалидизации и прогноза при ХОБЛ; как лишний, так и недостаточный вес могут быть проблемой. Специальные рекомендации по питанию базируются на экспертных оценках и некоторых небольших рандомизированных клинических исследованиях. Примерно у 25% больных на стадиях III и IV (*тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ*) наблюдается уменьшение как индекса массы тела, так и свободного от жира веса<sup>135–137</sup>. Уменьшение индекса массы тела является независимым фактором риска смертности больных ХОБЛ<sup>138–140</sup> (**уровень доказательности А**).

Специалисты должны распознавать и корректировать причины уменьшенного поступления калорий у больных ХОБЛ. Пациентам, которые испытывают одышку при еде, надо рекомендовать принимать пищу часто и малыми порциями. Необходимо решать проблемы с зубами, а сопутствующие заболевания (легочный сепсис, опухоли легких и т.д.) следует лечить соответствующим образом. Улучшение нутритивного статуса больных ХОБЛ с низким весом приводит к улучшению силы дыхательной мускулатуры<sup>141–143</sup>. Однако остается неопределенным вопрос, являются ли эти дополнительные мероприятия экономически эффективными<sup>141,142</sup>. Существующие доказательства говорят, что сама по себе нутритивная поддержка недостаточна для существенного улучшения состояния. Повышенное поступление калорий должно сопровождаться физической нагрузкой, а не просто быть неспецифической анаболической акцией. На большом количестве больных такой подход не был испытан. Анаболические стероиды у больных ХОБЛ повышают вес тела и свободную от жира массу тела, но обладают незначительным эффектом или вообще неэффективны в отношении физических возможностей<sup>144,145</sup>.

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

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

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

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

Для оценки состояния здоровья имеется много различных вопросников, включая специально созданные для больных с респираторными заболеваниями (например, Chronic Respiratory Disease Questionnaire<sup>57</sup>, St. George Respiratory Questionnaire<sup>146</sup>), и растет количество доказательств, что они могут быть использованы в клинической практике. Состояние здоровья может быть также оценено с помощью общих вопросников, таких, как Medical Outcomes Study Short Form (SF-36)<sup>147</sup>, причем с их помощью можно сравнить качество жизни при разных заболеваниях.

**Стоимость реабилитационных программ.** В канадском исследовании, показавшем статистически значимое уменьшение одышки, слабости, улучшение эмоционального статуса и навыков, установлено, что дополнительные издержки по легочной реабилитации составили на одного человека 11 597 долл. США<sup>148</sup>. В исследовании, проведенном в Великобритании, выяснено, что интенсивная (6 нед, 18 посещений) мультидисциплинарная реабилитационная программа была эффективна в смысле уменьшения использования системы здравоохранения<sup>122</sup> (**уровень доказательности В**). Хотя разницы в количестве направлений на госпитализацию между больными с инвалидизирующей ХОБЛ в контрольной группе и теми, кто принимал участие в реабилитационной программе, выявлено не было, количество дней, проведенных в стационаре больными из реабилитационной группы, было значительно меньше. Больные из реабилитационной группы больше посещали врача общей практики по сравнению с контрольной группой, однако врач реже посещал их на дому. По сравнению с контрольной группой у больных реабилитационной группы также наблюдалось большее улучшение возможности ходить и улучшение общего и специфического для ХОБЛ состояния здоровья.

## Оксигенотерапия

Оксигенотерапия, один из важнейших нефармакологических методов лечения при *стадии IV (крайне тяжелая ХОБЛ)*<sup>88,149</sup>, может быть назначена: для длительной терапии, или во время физической нагрузки, или для облегчения острого эпизода одышки. Основной целью оксигенотерапии является подъем базисного уровня  $\text{PaO}_2$  по крайней мере до 8 кПа (60 мм рт. ст.) в покое при атмосферном давлении на уровне моря и/или достижение по крайней мере 90%  $\text{SaO}_2$ , чтобы обеспечить защиту жизненно важных органов путем доставки адекватного количества кислорода.

Показано, что длительное назначение кислорода (>15 ч в день) увеличивает выживаемость у больных с хронической дыхательной недостаточностью<sup>150,152</sup>. При этом также оказывается положительное влияние на гемодинамические, гематологические характеристики, переносимость физических нагрузок, легочную механику и ментальный статус<sup>151</sup>. В одном из исследований было показано, что такой вид лечения уменьшает в покое давление в легочной артерии<sup>150</sup>, однако в другой работе<sup>152</sup> подобных изменений найдено не было. Многочисленные контролируемые исследования показали, что оксигенотерапия в результате ее первичного гемодинамического эффекта предупреждает прогрессирование легочной гипертензии<sup>153,154</sup>. Длительная оксигенотерапия улучшает общую реактивность, моторные реакции и силу кистей, однако менее ясными являются изменения качества жизни и эмоционального статуса. Возможность ходить во время ингаляции кислорода может помочь улучшить физическое состояние и положительно повлиять на психологический статус больных<sup>155</sup>.

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

- $\text{PaO}_2 \leq 7,3$  кПа (55 мм рт. ст.) или  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$  в сочетании с гиперкапнией или без нее (**уровень доказательности А**);  
или
- $7,3$  кПа (55 мм рт. ст.)  $\leq \text{PaO}_2 \leq 8$  кПа (60 мм рт. ст.) или  $\text{SaO}_2 \sim 89\%$  при наличии признаков легочной гипертензии, периферических отеков, говорящих о застойной сердечной недостаточности, или полицитемии (гематокрит >55%) (**уровень доказательности D**).

Решение о применении длительной оксигенотерапии должно базироваться на измерении  $\text{PaO}_2$  утром после пробуждения. Назначение оксигенотерапии должно всегда сочетаться с решением вопроса об источнике кислорода (газообразный или жидкий), методе ингаляции, длительности применения и уровне потока в покое, во время физической нагрузки и во время сна.

Оксигенотерапия, проводимая во время физической нагрузки, увеличивает расстояние, которое способен пройти больной, выносливость, оптимизируя доставку кислорода к тканям и его утилизацию в мышцах. Однако нет данных, показывающих, что длительная оксигенотерапия изменяет собственно физические способности. При доступности такой метод лечения обычно назначается пациентам с упомянутыми выше показаниями или при признаках выраженной десатурации во время физической нагрузки (**уровень доказательности С**).

Оксигенотерапия уменьшает затраты энергии (кислорода) на дыхание и минутную вентиляцию – механизм, который, несмотря на продолжающиеся споры вокруг него, помогает уменьшить ощущение одышки. Это привело к применению короткой интенсивной оксигенотерапии для борьбы с тяжелой одышкой, например после подъема по лестнице. Часто у больных дома имеется кислородный баллон, который они применяют по потребности. Неизвестно, имеет ли это физиологическое, психологическое или иное значение (**уровень доказательности С**).

**Экономические аспекты.** Оксигенотерапия в домашних условиях является наиболее дорогим компонентом лечения ХОБЛ у тех больных, которые требуют такого лечения<sup>156</sup>. Исследования экономической эффективности различных методов оксигенотерапии в амбулаторных условиях показали, что концентраторы кислорода являются экономически более эффективными, чем кислородные баллоны<sup>157,158</sup>.

**Использование кислорода в самолетах.** Несмотря на то что авиаперелеты безопасны для большинства больных с хронической дыхательной недостаточностью, находящихся на длительной оксигенотерапии, поток кислорода во время полета следует увеличить на 1–2 л/мин<sup>159</sup>. В идеале во время полета у пациентов должно поддерживаться  $\text{PaO}_2$  по крайней мере на уровне 6,7 кПа (50 мм рт. ст.). Исследования показывают, что у больных, страдающих умеренной и тяжелой гипоксемией при атмосферном давлении на уровне моря, подобное

может быть достигнуто при вдыхании кислорода потоком 3 л/мин с помощью носовой канюли или лицевой маски Вентури<sup>160</sup>. Те же, у кого при дыхании на уровне моря в покое  $PaO_2 > 9,3$  кПа (70 мм рт. ст.), обычно не нуждаются в дополнительной оксигенотерапии во время полета<sup>159,161</sup>, хотя следует подчеркнуть что уровень  $PaO_2 > 9,3$  кПа (70 мм рт. ст.) в покое при атмосферном давлении на уровне моря не исключает развития тяжелой гипоксемии во время полета (**уровень доказательности С**). Особое внимание должно уделяться сопутствующим заболеваниям, которые могут нарушать доставку кислорода в ткани (например, сердечная патология, анемия). Прогулка в проходе между кресел также может значительно усилить гипоксемию<sup>162</sup>.

## Вентиляционная поддержка

Несмотря на то что и неинвазивная (с использованием устройств, обеспечивающих как отрицательное, так и положительное давление), и искусственная вентиляция легких (в оригинале и вообще в англоязычной литературе принят термин «инвазивная механическая вентиляция». – *Прим. пер.*) в основном предназначены для пособия в острых ситуациях при ХОБЛ, в течение последних лет неинвазивная вентиляция стала применяться у больных со стадией IV (*крайне тяжелая ХОБЛ*) и хронической дыхательной недостаточностью. Это стало следствием успешного применения такого вида лечения при других причинах хронической дыхательной недостаточности – деформациях грудной клетки и/или нервномышечных заболеваниях. В многочисленных научных исследованиях изучалось применение вентиляционной поддержки, и убедительных доказательств того, что такое лечение имеет значение при ведении больных стабильной ХОБЛ, не найдено. Возможно, что у некоторых больных с хронической гиперкапнией может наблюдаться эффект в результате вентиляционной поддержки, однако результатов рандомизированных контролируемых исследований по этой теме не опубликовано.

**Неинвазивная вентиляция легких.** Этот вид вентиляционной поддержки применяется тогда, когда нет необходимости в эндотрахеальной или назотрахеальной вентиляции; при этом применяется вентиляция с отрицательным давлением (ВОД) или неинвазивная интермиттирующая вентиляция с положительным давлением (НИВПД).

**Неинвазивная вентиляция с отрицательным давлением (ВОД).** Использование при ХОБЛ респираторов в виде цистерн, панцирей (*cuirass*) или накидок (*poncho*) в основном имеет исторический интерес. Проблемы комфорта больных и ограниченная доступность таких устройств ограничили дальнейшее применение ВОД<sup>163,164</sup>. При применении такого метода лечения у больных с хронической дыхательной недостаточностью иногда развивается обструкция верхних дыхательных путей во время сна<sup>165</sup>. Сравнение эффекта применения в домашних условиях настоящей и ложной ВОД у больных с хронической дыхательной

недостаточностью, обусловленной ХОБЛ, не показало разницы в смысле изменения одышки, переносимости физической нагрузки, газов артериальной крови, силы дыхательной мускулатуры или качества жизни<sup>166</sup>.

**Неинвазивная интермиттирующая вентиляция с положительным давлением.** Роль НИВПД при лечении хронической дыхательной недостаточности при ХОБЛ остается неустановленной, хотя в настоящее время она является стандартом применения неинвазивной вентиляционной поддержки при хронической дыхательной недостаточности, вызванной другими причинами, прямо не связанными с ХОБЛ. НИВПД могут осуществлять различные виды аппаратов: контролируемые по объему, контролируемые по давлению, с двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях или с постоянным положительным давлением. Постоянно разрабатываются новые приборы – менее дорогие, более простые в управлении и более портативные<sup>167</sup>. Последние технические разработки расширили применение НИВПД с одновременным уменьшением возможности потерь воздуха через лицевые или носовые маски.

В исследовании с применением рандомизированной перекрестной популяционной схемы в течение 3 мес проводилось сравнение НИВПД с обычными методами лечения у больных терминальными формами ХОБЛ; при этом установлено, что неинвазивная вентиляция переносится не очень хорошо, а ассоциируемое с ней клиническое и функциональное улучшение достаточно эфемерно<sup>168</sup> (**уровень доказательности В**). Несмотря на то что предварительные исследования показали эффективность в некоторых случаях комбинации НИВПД и длительной оксигенотерапии, проводимой в течение 12 мес<sup>169</sup> и 24 мес<sup>170</sup> больным со стабильной ХОБЛ и хронической дыхательной недостаточностью, такой вид терапии не может пока быть рекомендован для широкого применения<sup>171</sup>. Однако при сравнении указанной комбинации с длительной оксигенотерапией без НИВПД установлено, что комбинация с НИВПД в некоторой степени влияет на уровень  $CO_2$  и уменьшает степень одышки<sup>170</sup>.

В связи с перечисленными разноречивыми сведениями длительная НИВПД не может быть рекомендована для рутинного применения у больных с хронической дыхательной недостаточностью, обусловленной ХОБЛ. Тем не менее, комбинация НИВПД с длительной оксигенотерапией может иметь некоторое применение у отдельных групп больных, особенно при наличии явной гиперкапнии в дневное время<sup>172</sup>.

**Искусственная вентиляция легких.** Смысл применения искусственной вентиляции легких у больных с терминальными формами ХОБЛ до сих пор оспаривается. Рекомендаций по определению пациентов, которым показан подобный вид лечения, нет.

## Хирургическое лечение

**Буллэктомия.** Буллэктомия является самой старой хирургической процедурой по поводу буллезной эмфизе-

мы. При удалении большой буллы, которая не принимает участия в газообмене, происходит расправление окружающей легочной паренхимы. Буллэктомию можно проводить при торакокопии. Если проводится тщательный предоперационный отбор пациентов, такая операция уменьшает одышку и улучшает функцию легких<sup>173</sup> (**уровень доказательности С**).

Буллэктомию может проводиться также по причине возникновения таких симптомов, как кровохарканье, инфекция или боль в грудной клетке, а также для расправления сдавленной окружающей паренхимы. Последнее является обычным показанием для больных ХОБЛ. Для того чтобы предсказать возможный эффект от такой операции, чрезвычайно важной является оценка влияния буллы на легкое и на функцию интактной паренхимы. Перед принятием решения о буллэктомии необходимо проведение компьютерной томографии легких, исследование газов артериальной крови и полноценное функциональное исследование легких. Операция скорее всего принесет улучшение, если наблюдается нормальная или немного сниженная диффузионная способность, отсутствие значимой гипоксемии и признаки регионального снижения перфузии при хорошо сохранившейся перфузии в оставшемся легком<sup>174</sup>. Однако легочная гипертензия, гиперкапния и тяжелая эмфизема не являются абсолютными противопоказаниями для буллэктомии. По мнению некоторых исследователей, удаление буллы показано, если она занимает 50% или более от объема половины грудной клетки и вызывает отчетливое смещение окружающей ткани легкого<sup>175</sup>.

**Операция объемного уменьшения легкого (ООУЛ).** ООУЛ является операцией, при которой удаляется часть легкого для уменьшения гиперинфляции<sup>176</sup> и достижения более эффективной насосной работы респираторных мышц (оцениваемой по отношению длина/напряжение, кривизне купола диафрагмы и области контакта)<sup>177,178</sup>. К тому же, ООУЛ увеличивает эластическую тягу легких, таким образом увеличивая скорость выдыхаемого воздуха<sup>179</sup>.

В ряде центров, имеющих опыт подобных операций, интраоперативная смертность при ООУЛ составляет менее 5%. В опубликованных материалах приводился опыт последовательной билатеральной резекции (верхние зоны) с использованием срединной стернотомии<sup>180,181</sup> или при видеоконтролируемой торакокопии<sup>182</sup>. В большинстве исследований больные отбирались по следующим критериям:  $ОФВ_1 < 35\%$  от должного,  $PaCO_2 < 6$  кПа (45 мм рт. ст.), распространенная верхнедолевая эмфизема, выявляемая при КТ, остаточный объем более 200% от должного. Степень увеличения  $ОФВ_1$  после операции составляла от 32 до 93%, а снижение общей емкости легких – от 15 до 20%<sup>180,183</sup>. У ряда больных ООУЛ позволяет повысить объем переносимой физической нагрузки и улучшить качество жизни. В некоторых публикациях сообщается, что эффект наблюдался более 1 года<sup>180-182</sup>. У больных с  $ОФВ_1 < 20\%$  от должного и при выявлении либо гомогенной эмфиземы (с помощью КТВР), либо

$DLCO < 20\%$  от должной имеется высокий риск смерти после ООУЛ, а улучшение вряд ли будет наблюдаться<sup>184</sup>.

По данным одного исследования<sup>185</sup>, затраты на лечение в стационаре по поводу ООУЛ варьировали от 11 712 до 121 829 долл. США (52 больных, США). В другой группе больных, состоящей из 23 человек, госпитализированных в одно и то же учреждение (США)<sup>186</sup>, расходы составляли от 20 032 до 75 561 долл. США со средним значением 26 669 долл. США. У небольшого количества больных расходы на лечение оказались чрезмерно высокими из-за появления осложнений. Установлено, что пожилой возраст является значимым фактором, ведущим к ожидаемому увеличению общей стоимости лечения в стационаре.

Несмотря на некоторые оптимистические сообщения<sup>187</sup>, ООУЛ все еще остается экспериментальной паллиативной хирургической операцией<sup>188</sup>. К настоящему времени большинство результатов (**уровень доказательности С**) получено в результате проведения неконтролируемых исследований; в настоящее время проводится ряд рандомизированных многоцентровых исследований для оценки эффективности и стоимости ООУЛ по сравнению с интенсивной общепринятой терапией<sup>189</sup>. До тех пор пока не будут известны результаты этих исследований, ООУЛ не может быть рекомендована для широкого применения.

**Трансплантация легких.** Показано, что при тщательном отборе больных с далеко зашедшими стадиями ХОБЛ трансплантация легких может улучшать качество жизни<sup>190-193</sup> (**уровень доказательности С**), хотя по опубликованному в 1998 г. данным организации Joint United Network for Organ Sharing (Объединенная сеть распределения органов) трансплантация легких не приводит к улучшению выживаемости после 2 лет у больных с терминальными формами эмфиземы<sup>192</sup>. Критериями для обсуждения вопроса о трансплантации являются  $ОФВ_1 < 35\%$  от должного,  $PaO_2 < 7,3$  кПа (55 мм рт. ст.),  $PaO_2$  более 6,7 кПа (50 мм рт. ст.) и вторичная легочная гипертензия<sup>194,195</sup>.

Применение трансплантации легких ограничено дефицитом донорских органов, что привело к применению в некоторых центрах метода пересадки одного легкого. Основными осложнениями трансплантации легких у больных ХОБЛ помимо послеоперационной летальности являются острое отторжение трансплантата и облитерирующий бронхиолит, цитомегаловирусная инфекция, другие оппортунистические грибковые (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Carini*) или бактериальные (*Pseudomonas*, *Staphylococcus*) инфекции, лимфопролиферативные заболевания и лимфомы<sup>191</sup>.

Другим ограничением применения трансплантации легких является ее стоимость. В США стоимость госпитализации, связанной с трансплантацией легких, колеблется от 110 000 до 200 000 долл. США. Затраты остаются высокими в течение длительного времени (от месяцев до лет) после операции в связи с высокой ценой лечения осложнений и проведением иммуносупрессивной терапии<sup>196-199</sup>, которая начинается во время операции или немедленно после нее.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reis AL. Response to bronchodilators. In: Clausen J, ed. *Pulmonary function testing: guidelines and controversies*. New York: Academic Press, 1982.
2. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991; 16:199-202.
3. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980; 46:23-7.
4. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990; 9:237-52.
5. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:861-4.
6. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-505.
7. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995; 152:1423-33.
8. Clark NM, Nothwehr F, Gong M, Evans D, Maiman LA, Hurwitz ME, et al. Physician-patient partnership in managing chronic illness. *Acad Med* 1995; 70:957-9.
9. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C. Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1055-9.
10. Tougaard L, Krone T, Sorknaes A, Ellegaard H. Economic benefits of teaching patients with chronic obstructive pulmonary disease about their illness. The PASTMA Group. *Lancet* 1992; 339:1517-20.
11. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1948-53.
12. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1819-23.
13. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297-303.
14. Calverley PMA. Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall, 1995:419-445.
15. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:967-75.
16. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable «fixed» airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:624-9.
17. Hay JG, Stone P, Carter J, Church S, Eyre-Brook A, Pearson MG, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; 5:659-64.
18. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:850-5.
19. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1188-91.
20. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; 297:1506-10.
21. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4:415-20.
22. Ericsson CH, Svartengren K, Svartengren M, Mossberg B, Philipson K, Blomquist M, et al. Repeatability of airway deposition and tracheobronchial clearance rate over three days in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1995; 8:1886-93.
23. Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:899-905.
24. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001; 18(1):228-42.
25. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; 86:317-25.
26. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987; 91:804-7.
27. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105:1411-9.
28. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991; 46:355-9.
29. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995; 50:750-4.
30. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pezlis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10:815-21.
31. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995; 89:357-62.
32. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121:1058-69.
33. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000; 55:289-94.
34. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19:209-16.
35. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19:217-24.
36. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995; 107:401-5.



37. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1069-74.
38. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115:957-65.
39. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:778-84.
40. Shim CS, Williams MH, Jr. Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus aerosol albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1983; 75:697-701.
41. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990; 98:811-5.
42. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993; 14:744-50.
43. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1028-30.
44. Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall, 1995:391-417.
45. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; 64:457-64.
46. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:333-9.
47. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; 9:311-24.
48. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988; 9:325-36.
49. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989; 320:1521-5.
50. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; 48:227-32.
51. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:747-51.
52. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112:1514-21.
53. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; 65:354-62.
54. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15:878-85.
55. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119:1661-70.
56. Bellia V, Foresi A, Bianco S, Grassi V, Olivieri D, Bensi G, et al. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med* 2002; 96:881-9.
57. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42:773-8.
58. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114:216-23.
59. Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J, Maltbaek N, Norgaard M, Nielsen C, et al. Steroid reversibility test followed by inhaled budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The Danish Society of Respiratory Medicine. *Respir Med* 1999; 93:715-8.
60. Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic airflow obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur Respir J* 1988; 1:22-6.
61. Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LT, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur J Respir Dis* 1985; 67:56-64.
62. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1958-64.
63. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:11-6.
64. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:800-2.
65. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: Lung Health Study II. *N Engl J Med* 2000; 343:1902-1909.
66. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(8):1084-91.
67. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 21:68-73.
68. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:449-56.
69. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:74-81.
70. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, Laitinen LA, Postma DS, Pride NB, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19:1058-63.
71. NHLBI/WHO workshop report: global strategy for asthma management and prevention. Washington, D.C.: Department of Health and Human Services, 2002: NIH Publication No. 02-2659.
72. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331:778-84.
73. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; 169:68-76.

74. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52:120-5.
75. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Baltch AL, Geiseler PJ, Nadler J, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 315:1318-27.
76. Williams JH, Jr., Moser KM. Pneumococcal vaccine and patients with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1986; 104:106-9.
77. Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest* 1987; 92:204-12.
78. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. *BMJ* 1961; 2:979-985.
79. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis: influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. A report to the research committee of the British Tuberculosis Association by their Chronic Bronchitis subcommittee. *BMJ* 1960; 1:297-303.
80. Fletcher CM, Ball JD, Carstairs LW, Couch AHC, Crofton JM, Edge JR, et al. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their Working Party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966; 1(5499):1317-1322.
81. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, Dempster MB, Nairn JR, Purvis MS, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969; 4:265-9.
82. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders, 1994:621-33.
83. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM, eds. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Sheffield: ERS Monograph, 1998:264-77.
84. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996; 63:174-80.
85. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987; 92:618-20.
86. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990; 97:75-83.
87. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: Available from URL [www.update-software.com](http://www.update-software.com) or [www.updatasa.com](http://www.updatasa.com).
88. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-420.
89. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225-44.
90. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Maltbaek N, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994; 88:531-5.
91. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; 40:832-5.
92. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983; 64:405-15.
93. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988; 1:351-5.
94. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1719-24.
95. Anthonisen NR. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1713-4.
96. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114:133S-181S.
97. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347:436-40.
98. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997; 52 Suppl 3:S16-21.
99. Watanabe S, Kanner RE, Cutillo AG, Menlove RL, Bachand RT, Jr., Szalkowski MB, et al. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1269-73.
100. Bardsley PA, Howard P, DeBacker W, Vermeire P, Mairesse M, Ledent C, et al. Two years treatment with almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1991; 4:308-10.
101. Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, Trenk D, Kronenberger H. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 105:1383-91.
102. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002; 57:939-44.
103. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the «pink puffer» syndrome. *Eur Respir J* 1991; 4:926-31.
104. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989; 44:387-90.
105. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981; 305:1611-6.
106. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemarker LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987; 81:287-92.
107. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1877-80.
108. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1666-82.
109. Fishman AP. Pulmonary rehabilitation research. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:825-33.

110. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 1997; 112:1363-96.
111. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348:1115-9.
112. Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994; 344:1394-7.
113. Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS, Koeter GH. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994; 7:269-73.
114. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2005-13.
115. Lake FR, Henderson K, Briffa T, Openshaw J, Musk AW. Upper-limb and lower-limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97:1077-82.
116. Ries AL, Ellis B, Hawkins RW. Upper extremity exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988; 93:688-92.
117. Martinez FJ, Vogel PD, Dupont DN, Stanopoulos I, Gray A, Beamis JF. Supported arm exercise vs unsupported arm exercise in the rehabilitation of patients with severe chronic airflow obstruction. *Chest* 1993; 103:1397-402.
118. Wijkstra PJ, Ten Vergert EM, van Altena R, Otten V, Kraan J, Postma DS, et al. Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50:824-8.
119. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1248-53.
120. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 13:125-32.
121. Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med* 1999; 29:59-65.
122. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:362-8.
123. McGavin CR, Gupta SP, Lloyd EL, McHardy GJ. Physical rehabilitation for the chronic bronchitic: results of a controlled trial of exercises in the home. *Thorax* 1977; 32:307-11.
124. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998; 12:363-9.
125. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47:1019-24.
126. Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998; 113:263S-268S.
127. American College of Sports Medicine position stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22:265-74.
128. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94:1184-91.
129. Finnerty JP, Keeping I, Bullough I, Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001; 119:1705-10.
130. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56:143-5.
131. Ries AL, Kaplan RM, Myers R, Prewitt LM. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:880-8.
132. Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD, Chon KH. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:925-9.
133. Lotters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002; 20:570-6.
134. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:896-901.
135. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1151-6.
136. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7:1793-7.
137. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1435-8.
138. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1791-7.
139. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:961-6.
140. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52:674-9.
141. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1075-82.
142. Rogers RM, Donahoe M, Costantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized control study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1511-7.
143. Whittaker JS, Ryan CF, Buckley PA, Road JD. The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:283-8.
144. Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T. Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Chest* 2002; 122:421-8.
145. Weisberg J, Wanger J, Olson J, Streit B, Fogarty C, Martin T, et al. Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients. *Chest* 2002; 121:1070-8.
146. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85 Suppl B:25-31; discussion 33-7.

147. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-83.
148. Goldstein RS, Gort EH, Guyatt GH, Feeny D. Economic analysis of respiratory rehabilitation. *Chest* 1997; 112:370-9.
149. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-121.
150. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93:391-8.
151. Tarry SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333:710-4.
152. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1:681-6.
153. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493-8.
154. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998; 113:65-70.
155. Petty TL. Supportive therapy in COPD. *Chest* 1998; 113:256S-262S.
156. Petty TL, O'Donohue WJ, Jr. Further recommendations for prescribing, reimbursement, technology development, and research in long-term oxygen therapy. Summary of the Fourth Oxygen Consensus Conference, Washington, D.C., October 15-16, 1993. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:875-7.
157. Pelletier-Fleury N, Lanoe JL, Fleury B, Fardeau M. The cost of treating COPD patients with long-term oxygen therapy in a French population. *Chest* 1996; 110:411-6.
158. Heaney LG, McAllister D, MacMahon J. Cost minimisation analysis of provision of oxygen at home: are the drug tariff guidelines cost effective? *BMJ* 1999; 319:19-23.
159. Gong H, Jr. Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992; 101:1104-13.
160. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992; 101:638-41.
161. Gong H, Jr., Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:980-6.
162. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000; 15:635-9.
163. Muir JF. Pulmonary rehabilitation in chronic respiratory insufficiency. 5. Home mechanical ventilation. *Thorax* 1993; 48:1264-73.
164. Simonds AK. Negative pressure ventilation in acute hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:1069-70.
165. Corrado A, Gorini M, Villella G, De Paola E. Negative pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure: an old noninvasive technique reconsidered. *Eur Respir J* 1996; 9:1531-44.
166. Shapiro SH, Ernst P, Gray-Donald K, Martin JG, Wood-Dauphinee S, Beaupre A, et al. Effect of negative pressure ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1992; 340:1425-9.
167. Hillberg RE, Johnson DC. Noninvasive ventilation. *N Engl J Med* 1997; 337:1746-52.
168. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1234-9.
169. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118:1582-90.
170. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20:529-38.
171. Elliott MW. Noninvasive ventilation in chronic ventilatory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 20:511-4.
172. Consensus conference report. Clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999; 116:521-34.
173. Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5:717-34.
174. Hughes JA, MacArthur AM, Hutchison DC, Hugh-Jones P. Long term changes in lung function after surgical treatment of bullous emphysema in smokers and ex-smokers. *Thorax* 1984; 39:140-2.
175. Laros CD, Gelissen HJ, Bergstein PG, Van den Bosch JM, Vanderschueren RG, Westermann CJ, et al. Bullectomy for giant bullae in emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:63-70.
176. Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:106-16; discussion 116-9.
177. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, Roy B, Travaline J, Sudarshan S, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1578-85.
178. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1984-90.
179. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:715-22.
180. Cooper JD, Patterson GA, Sundaesan RS, Trulock EP, Yusen RD, Pohl MS, et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1319-29; discussion 1329-30.
181. Russi EW, Stammberger U, Weder W. Lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J* 1997; 10:208-18.
182. Gelb AF, McKenna RJ, Jr., Brenner M, Schein MJ, Zamel N, Fischel R. Lung function 4 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1999; 116:1608-15.
183. Brenner M, McKenna RJ, Jr., Gelb AF, Fischel R, Wilson AF. Rate of FEV<sub>1</sub> change following lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 113:652-9.
184. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1075-83.
185. Elpern EH, Behner KG, Klontz B, Warren WH, Szidon JP, Kesten S. Lung volume reduction surgery: an analysis of hospital costs. *Chest* 1998; 113:896-9.
186. Albert RK, Lewis S, Wood D, Benditt JO. Economic aspects of lung volume reduction surgery. *Chest* 1996; 110:1068-71.
187. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343:239-45.

188. Benditt JO, Albert RK. Surgical options for patients with advanced emphysema. *Clin Chest Med* 1997; 18:577-93.
189. The National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of The National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 116:1750-61.
190. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:789-818.
191. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990; 322:772-4.
192. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report-1998. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17:656-68.
193. Annual report of the US scientific registry for transplant recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network. *Transplant data: 1988-1994*. Washington, D.C.: Division of Transplantation, Health Resources and Services Administration, US Department of Health and Human Services, 1995.
194. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998; 351:24-7.
195. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998; 66:951-6.
196. Ramsey SD, Patrick DL, Albert RK, Larson EB, Wood DE, Raghu G. The cost-effectiveness of lung transplantation. A pilot study. University of Washington Medical Center Lung Transplant Study Group. *Chest* 1995; 108:1594-601.
197. Al MJ, Koopmanschap MA, van Enckevort PJ, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, et al. Cost-effectiveness of lung transplantation in The Netherlands: a scenario analysis. *Chest* 1998; 113:124-30.
198. van Enckevort PJ, Koopmanschap MA, Tenvergert EM, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, et al. Lifetime costs of lung transplantation: estimation of incremental costs. *Health Econ* 1997; 6:479-89.
199. van Enckevort PJ, TenVergert EM, Bonsel GJ, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, et al. Technology assessment of the Dutch Lung Transplantation Program. *Int J Technol Assess Health Care* 1998; 14:344-56.

# Компонент 4: ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Обострения, требующие медицинского вмешательства, являются важными клиническими событиями для больного ХОБЛ.
- Наиболее частыми причинами обострения являются инфекция респираторного тракта и атмосферные загрязнители, однако в одной трети случаев тяжелых обострений причина может быть не установлена (**уровень доказательности В**).
- Ингаляционные бронхолитики (особенно ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты и/или антихолинергические препараты), теофиллин и системные, предпочтительно таблетированные ГКС являются эффективными средствами лечения обострений ХОБЛ (**уровень доказательности А**).
- Больным, которые переносят обострение с клиническими признаками респираторной инфекции (увеличение количества мокроты или изменение ее цвета и/или лихорадка), может быть показано лечение антибиотиками (**уровень доказательности В**).
- Неинвазивная интермиттирующая вентиляция с положительным давлением (НИВПД) при лечении обострений улучшает газовый состав и рН крови, уменьшает госпитальную смертность, снижает потребность в искусственной вентиляции легких и интубации и снижает длительность пребывания больного в стационаре (**уровень доказательности А**).

## ВВЕДЕНИЕ

При ХОБЛ часто наблюдаются обострения<sup>1-4</sup>. У больных с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ обострения сопровождаются усилением одышки, часто связаны с усилением кашля и продукцией мокроты, и медицинская помощь при этом может оказываться в амбулаторных условиях<sup>5</sup>. При ухудшении бронхиальной проходимости требуется интенсификация медицинского пособия. Во время обострений у больных с крайне тяжелой ХОБЛ наблюдается острая дыхательная недостаточность, лечение которой приводит к существенным затратам системы здравоохранения. Больничная летальность пациентов, поступивших в стационар по поводу обострения ХОБЛ, составляет около 10%, а отдаленные результаты лечения являются неблагоприятными. В течение 1 года смертность достигает 40%<sup>6-9</sup>, а у больных старше 65 лет она даже выше (до 59%)<sup>9</sup>. Эти показатели варьируют от страны к стране в зависимо-

сти от системы здравоохранения и наличия коек интенсивной терапии.

Наиболее частыми причинами обострений (табл. 5-4-1) являются инфекция респираторного тракта<sup>10-14</sup> и атмосферные загрязнители<sup>15</sup>, однако причину трети обострений идентифицировать не удастся. Данные о роли бактериальной инфекции, которая, как полагают, является основной причиной обострений, противоречивы<sup>10-14,16-20</sup>. Состояниями, которые могут имитировать обострения, являются пневмония, застойная сердечная недостаточность, пневмоторакс, выпот в плевральной полости, тромбоэмболия легочной артерии и аритмии.

## ДИАГНОЗ И ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

### Анамнез

Усиление одышки – основной симптом обострения – часто сопровождается наличием хрипов и стеснения в грудной клетке, усилением кашля и отхождения мокроты, изменением ее цвета и/или вязкости, а также повышением температуры. Также могут проявляться и другие неспецифические симптомы, такие как недомогание, бессонница, слабость, депрессия и спутанное сознание. Говорить о наступлении обострения могут снижение переносимости физической нагрузки, повышение температуры и/или вновь возникшие рентгенологические изменения, имеющие отношение к патологии легких. Увеличение количества выделяемой мокроты, а также приобретение ею гнойного характера указывают на бактериальную причину, как и предыдущие указания на хроническое отделение бронхиального секрета<sup>4,14</sup>.

### Оценка степени тяжести

Оценка степени тяжести обострения базируется на изучении анамнеза больного перед обострением, симптомах, физикальном обследовании, легочных функциональных тестах, газах артериальной крови и других лабораторных исследованиях (табл. 5-4-2). Необходимо получить информацию о частоте и тяжести приступов

Таблица 5-4-1. Общие причины обострений ХОБЛ

Первичные	<ul style="list-style-type: none"><li>• Трахеобронхиальная инфекция</li><li>• Загрязнение воздуха</li></ul>
Вторичные	<ul style="list-style-type: none"><li>• Пневмония</li><li>• Тромбоэмболия легочных артерий</li><li>• Пневмоторакс</li><li>• Переломы ребер/травма грудной клетки</li><li>• Неправильное использование седативных препаратов, наркотиков, <math>\beta</math>-блокаторов</li><li>• Сердечная недостаточность (правого и/или левого желудочка) или аритмии</li></ul>

**Таблица 5-4-2. Анамнестические особенности и признаки тяжести обострений ХОБЛ**

<b>Анамнестические особенности</b>	<b>Признаки тяжести обострений</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Длительность ухудшения симптомов или появление новых симптомов</li> <li>• Количество предыдущих эпизодов обострения/госпитализации</li> <li>• Текущий режим лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Использование вспомогательных дыхательных мышц</li> <li>• Парадоксальные движения грудной клетки</li> <li>• Усугубление или появление центрального цианоза</li> <li>• Гемодинамическая нестабильность</li> <li>• Признаки правожелудочковой недостаточности</li> <li>• Снижение возбудимости</li> </ul>

одышки и кашля, объеме и цвете мокроты и ограничении физической активности. Необходимо сравнить, если это возможно, предыдущие легочные тесты и показатели газов крови с данными, полученными во время обострения, поскольку изменения в показателях более важны, чем их абсолютные значения. Таким образом, врач должен просить больного предоставить, если это возможно, данные последнего обследования при поступлении в стационар по поводу обострения. При очень тяжелом течении ХОБЛ наиболее важным признаком тяжелого обострения является изменение реакции больного, что служит показателем к его немедленной госпитализации.

**Исследование функции легких.** Измерение даже простых легочных функциональных показателей может быть трудной задачей для тяжелобольного человека. В общем, если ПСВ < 100 л/мин или ОФВ<sub>1</sub> < 1 л, то это указывает на тяжелое обострение<sup>21–23</sup>, за исключением случаев тяжелого хронического ограничения скорости воздушного потока. Например, ОФВ<sub>1</sub> на уровне 0,75 л или РаО<sub>2</sub>/ФиО<sub>2</sub> (ФиО<sub>2</sub> – концентрация кислорода во вдыхаемом газе) 32 кПа (240 мм рт. ст.) может хорошо переноситься лицами с тяжелой ХОБЛ, которые живут с этими показателями в стабильном состоянии, в то время как подобные параметры для тех, у кого в стабильном состоянии имеются чуть большие значения, например ОФВ<sub>1</sub> ~ 0,9 л или РаО<sub>2</sub>/ФиО<sub>2</sub> ~ 38 кПа (282 мм рт. ст.), могут указывать на тяжелое обострение<sup>24</sup>.

**Газы артериальной крови.** В стационаре при тяжелом обострении ХОБЛ определение уровня газов артериальной крови является обязательным. Если при дыхании комнатным воздухом РаО<sub>2</sub> < 8 кПа (60 мм рт. ст.) и/или SaO<sub>2</sub> < 90% (причем РаСО<sub>2</sub> может и превышать, и не превышать 6,7 кПа), то это указывает на дыхательную недостаточность. Кроме того, если РаО<sub>2</sub> < 6,7 кПа (50 мм рт. ст.), РаСО<sub>2</sub> > 9,3 кПа (70 мм рт. ст.) и рН < 7,3, то это указывает на угрожающее жизни состояние, которое требует оказания интенсивной терапии<sup>25</sup>.

**Рентгенография грудной клетки и ЭКГ.** Рентгенография грудной клетки (в передней и боковой проекциях) применяется для выявления альтернативного диагноза, который может обуславливать симптомы обострения. При том что анамнез и физикальные данные могут быть трудными для интерпретации, особенно если гиперинфляция легких скрывает сопутствующие симптомы сердеч-

ных заболеваний, многие проблемы могут быть разрешены с помощью рентгенографии грудной клетки и ЭКГ. ЭКГ помогает в диагностике гипертрофии правого желудочка, аритмий и эпизодов ишемии. Тромбоэмболию легочной артерии бывает очень трудно отличить от обострения ХОБЛ, особенно при тяжелой форме заболевания, так как гипертрофия правого желудочка и широкие ветви легочной артерии могут приводить к неправильной интерпретации результатов ЭКГ и рентгеновского исследования. Лучшими методами выявления тромбоэмболии легочной артерии у больных ХОБЛ являются спиральная КТ, ангиопульмонография и, возможно, определение D-димера, в то время как оценка вентиляционно-перфузионного отношения не дает полезной информации. Подозревать тромбоэмболию легочной артерии следует также при низком артериальном давлении и невозможности увеличить РаО<sub>2</sub> выше 8 кПа, несмотря на высокопоточную оксигенотерапию. Если имеются серьезные указания на тромбоэмболию, ее лечение необходимо проводить параллельно с лечением обострения ХОБЛ.

**Другие лабораторные тесты.** При исследовании крови может выявляться полицитемия (гематокрит >55%) или анемия. Количество лейкоцитов обычно не очень информативно. Наличие гнойной мокроты при обострении является достаточным основанием для начала антибактериальной терапии. Наиболее распространенными возбудителями при обострении ХОБЛ являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Если ответа на начальное антибактериальное лечение нет, необходим посев мокроты на флору и исследование антибиотикограммы. Биохимические исследования могут показать, является ли причиной обострения электролитное(ые) нарушение(я) (гипонатриемия, гипокалиемия и т.д.), декомпенсация сахарного диабета или нарушение питания (белковый дефицит), а также могут говорить о метаболическом ацидозе.

## ЛЕЧЕНИЕ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

Интерес к домашнему лечению больных с терминальными стадиями ХОБЛ в последнее время повышается, хотя экономические исследования этого вопроса дают неоднозначные результаты. В четырех рандомизированных клинических исследованиях было показано, что помощь в домашних условиях, осуществляемая медицинскими сестрами, является эффективной и может быть альтернативой госпитализации у ряда больных при обострении ХОБЛ без дыхательной недостаточности, сопровождающейся ацидозом. Однако точных критериев выбора домашней помощи или помощи в условиях стационара нет; они зависят от условий оказания медицинской помощи<sup>26–29</sup>. Основной важнейшей проблемой остается вопрос о том, когда лечить обострения дома, а когда необходима госпитализация.

Алгоритм, приведенный на рис. 5-4-1, может помочь при лечении обострения в домашних условиях; при этом рекомендуется ступенчатый подход<sup>30–33</sup>.

## Бронхолитическая терапия

Лечение в домашних условиях обострения ХОБЛ включает в себя увеличение дозы и/или частоты проводящейся бронхолитической терапии (**уровень доказательности А**). Если до этого не применялись антихолинергические препараты, их включают в терапию до тех пор, пока состояние не улучшится. В более тяжелых случаях может назначаться высокодозная небулайзерная терапия в режиме по потребности в течение нескольких дней, если имеется соответствующий небулайзер. Однако после купирования острого эпизода длительное применение небулайзера для рутинной терапии не рекомендуется.

## Глюкокортикостероиды

Системные ГКС с успехом применяются для лечения обострений ХОБЛ. Они сокращают время наступления ремиссии и помогают восстановить функцию легких более быстро<sup>34–36</sup> (**уровень доказательности А**). Возможность их применения должна рассматриваться при  $ОФВ_1 < 50\%$  от должного. Рекомендуется преднизолон в дозе 40 мг в сутки в течение 10 дней (**уровень доказательности D**). В одном из широкомасштабных исследований показано, что будесонид в ингаляционной форме через небулайзер может быть альтернативой таблетированным ГКС при лечении обострения, не сопровождающегося ацидозом<sup>37</sup>.

## Антибиотики

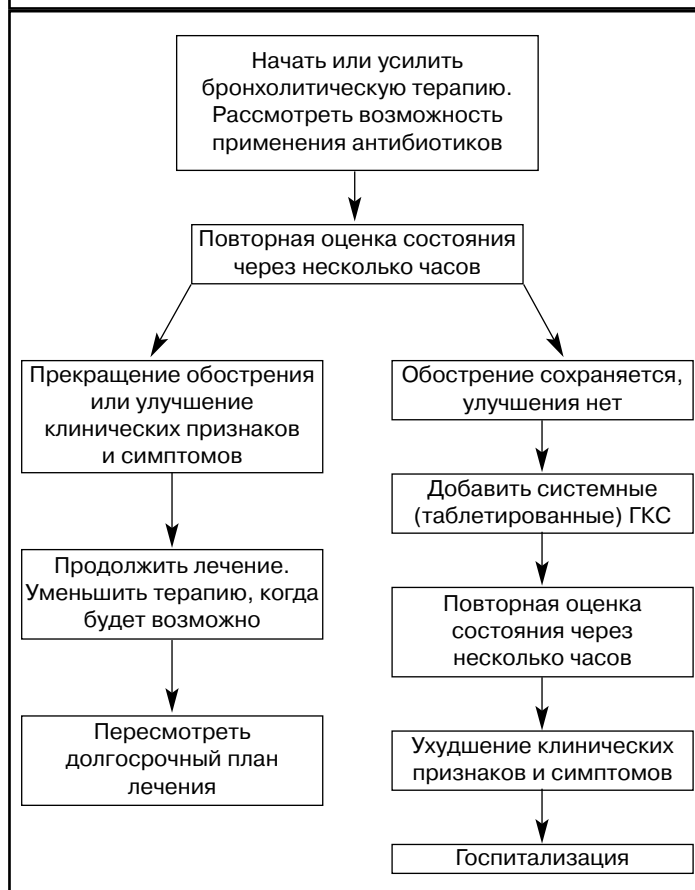
Антибиотики эффективны тогда, когда у больного с усилившейся одышкой и кашлем нарастает объем и гнойность отходящей мокроты<sup>4</sup> (**уровень доказательности В**). Выбор препарата должен производиться в зависимости от чувствительности микроорганизмов, в первую очередь *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

## ЛЕЧЕНИЕ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Риск смерти при обострении ХОБЛ напрямую связан с развитием респираторного ацидоза, наличия значимых сопутствующих заболеваний и необходимости вентиляционного пособия<sup>6</sup>. У больных без указанных обстоятельств риск смерти меньше, однако больные с тяжелой ХОБЛ в любом случае часто требуют госпитализации.

Попытки лечения таких больных полностью в амбулаторных условиях не слишком успешны<sup>38</sup>; гораздо больший успех достигается при помещении их вначале в палату неотложной терапии, а затем, по возвращении домой, обеспечение активной социальной поддержкой и системой медицинской помощи на дому<sup>39</sup>. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования подтверждают, что такой путь является безопасной альтернативой госпитализации, хотя, скорее всего,

Рис. 5-4-1. Алгоритм лечения обострения ХОБЛ в домашних условиях



такая схема лечения применяется только в ~25% случаев направления в стационар по поводу ХОБЛ\*. Экономия расходов на госпитализацию<sup>40</sup> дает дополнительные средства для организации работы бригады медицинских сестер, осуществляющих ведение больных ХОБЛ в амбулаторных условиях. Однако детализированный анализ экономической эффективности такой схемы еще предстоит провести.

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

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



### Таблица 5-4-3. Показания к госпитализации для обследования или лечения обострений ХОБЛ\*

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

\* Должны учитываться местные условия.

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

- Тяжелая одышка с неадекватным ответом на начальную экстренную терапию
- Спутанное сознание, заторможенность, кома
- Персистирующая или усугубляющаяся гипоксемия ( $PaO_2 < 5,3$  кПа, или 40 мм рт. ст.), и/или тяжелая/ухудшающаяся гиперкапния ( $PaCO_2 > 8$  кПа, или 60 мм рт. ст.), и/или тяжелый/ухудшающийся респираторный ацидоз ( $pH < 7,25$ ), несмотря на кислородотерапию и неинвазивную вентиляцию легких

\* Должны учитываться местные условия.

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

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

\* Должны учитываться местные условия.

## Стационар

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

**Контролируемая кислородотерапия.** Кислородотерапия является краеугольным камнем в стационарном лечении больных с обострением ХОБЛ. Достичь адекват-

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

**Бронхолитическая терапия.** Короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты обычно более предпочтительны для лечения обострения ХОБЛ<sup>30,31,41</sup> (**уровень доказательности А**). Если желаемого эффекта при их применении не наблюдается, рекомендуется добавление антихолинергических препаратов, несмотря на то, что данные об эффективности такой комбинации противоречивы. Несмотря на широкое клиническое применение аминофиллина, его роль в лечении обострения ХОБЛ остается неуточненной. В большинстве исследований, посвященных аминофиллину, показано минимальное улучшение легочных объемов без ухудшения газообмена<sup>42,43</sup>. При более тяжелых обострениях назначение пероральных или внутривенных метилксантинов показано. В то же время рекомендуется тщательное мониторирование сыровоточного теофиллина для того, чтобы избежать побочных эффектов при применении метилксантинов<sup>42,44–46</sup>.

**Глюкокортикостероиды.** Как добавление к бронхолитической терапии рекомендуется назначать таблетированные или внутривенные ГКС (плюс по необходимости антибиотики и кислородотерапия) при лечении обострения ХОБЛ в условиях стационара<sup>35,36</sup> (**уровень доказательности А**). Точная доза, которая должна быть рекомендована при этом, неизвестна, однако высокие дозы связаны со значимыми побочными эффектами. Разумным компромиссом между эффективностью и безопасностью являются дозы от 30 до 40 мг преднизолона в день от 10 до 14 дней (**уровень доказательности D**). Более длительное назначение препаратов не приводит к усилению эффективности и увеличивает риск развития побочных эффектов.

**Антибиотики** эффективны тогда, когда у больного с усилившейся одышкой и кашлем нарастает объем и гнойность отходящей мокроты<sup>4</sup> (**уровень доказательности В**). Выбор препарата должен производиться в зависимости от чувствительности микроорганизмов, в первую очередь *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

**Вентиляционное пособие.** Основными целями вентиляционного пособия у больных с обострением, страдающими *крайне тяжелой ХОБЛ (стадия IV)*, являются снижение смертности и показателей болезненности, а также уменьшение симптомов болезни. Вентиляционное пособие включает как неинвазивную вентиляцию с помощью приборов, создающих либо отрицательное, либо положительное давление, так и традиционную

искусственную вентиляцию легких с помощью оро/назо-трахеальной трубки или через трахеостому.

**Неинвазивная вентиляция легких.** НИВПД изучалась во многих неконтролируемых и 5 контролируемых рандомизированных исследованиях у больных с острой дыхательной недостаточностью<sup>47,48</sup>. Они показали весьма положительный результат со степенью успеха 80–85%<sup>49</sup>. Объединенные данные этих исследований свидетельствуют о том, что НИВПД повышает pH, уменьшает PaCO<sub>2</sub>, снижает интенсивность одышки в первые 4 ч лечения, а также сокращает срок госпитализации (**уровень доказательности А**). Более важным является то, что летальность (или частота интубации, если нет данных о летальности) снижается с помощью такого метода лечения<sup>50–53</sup>. Однако НИВПД можно применять не для всех больных (**табл. 5-4-6**)<sup>49</sup>.

**Искусственная вентиляция легких.** Во время обострения ХОБЛ патологические процессы в легких, включая бронхоспазм, воспаление в дыхательных путях, повышенную секрецию слизи и потерю эластической тяги, мешают достижению пассивной остаточной емкости легких в конце выдоха, увеличивая динамическую гиперинфляцию<sup>54</sup>. Как результат этих процессов эластическая пороговая нагрузка, которую называют также внутренним (intrinsic), или автоположительным давлением в конце выдоха (PEEPi), действует на инспираторные мышцы в начале вдоха и увеличивает работу дыхания. В связи с этим больные, у которых, несмотря на агрессивную фармакологическую терапию, наблюдается нарастающая дыхательная недостаточность, а также жизнеугрожающие кислототические изменения и/или нарушение ментальной функции, являются прямыми кандидатами для традиционной искусственной вентиляции легких. Показания для начала искусственной вентиляции легких во время обострения представлены в **табл. 5-4-7**, причем первое из них является самым частым и важным. В **табл. 5-4-8** детализируются факторы, обуславливающие успех инвазивной вентиляции. Наиболее широко применяются три вентиляционных режима – вспомогательная контролируемая вентиляция, вентиляция с поддержкой давлением, вентиляция с поддержкой давлением в сочетании с интермиттирующей принудительной вентиляцией<sup>55</sup>.

Применение искусственной вентиляции у больных терминальными стадиями ХОБЛ зависит от возможной обратимости имеющегося состояния, желаний больного и наличия соответствующего персонала и оборудования интенсивной терапии. Основными опасностями искусственной вентиляции являются присоединяющаяся при вентиляции пневмония (особенно если присутствуют мультирезистентные микроорганизмы), баротравма, трудности в переводе на спонтанное дыхание. В противоположность некоторым мнениям следует сказать, что смертность среди больных ХОБЛ с дыхательной недостаточностью не выше, чем среди пациентов, которым проводят искусственную вентиляцию по другим причинам.

#### Таблица 5-4-6. Показания и относительные противопоказания для НИВПД<sup>47,56</sup>

##### Критерии включения

- Одышка от умеренной до тяжелой с использованием вспомогательных дыхательных мышц и парадоксальным движением живота.
- Ацидоз от умеренного до тяжелого (pH ≤ 7,35) и гиперкапния (PaCO<sub>2</sub> > 6 кПа, или 45 мм рт. ст.)<sup>57</sup>.
- Частота дыхательных движений >25 в минуту.

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

- Остановка дыхания.
- Сердечно-сосудистая нестабильность (гипотензия, аритмии, инфаркт миокарда)
- Сонливость, неполноценный умственный статус, неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом.
- Высокий риск аспирации, вязкий или обильный бронхиальный секрет.
- Недавняя лицевая или гастроэзофагеальная хирургическая операция.
- Черепно-лицевая травма, некорректируемая назофарингеальная патология.
- Ожоги.
- Чрезмерное ожирение.

#### Таблица 5-4-7. Показания к инвазивной вентиляции легких

- Тяжелая одышка с использованием вспомогательных дыхательных мышц и парадоксальным движением живота.
- Частота дыхательных движений >35 в минуту.
- Жизнеугрожающая гипоксемия (PaO<sub>2</sub> < 5,3 кПа, или 40 мм рт. ст., или PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 мм рт. ст.).
- Тяжелый ацидоз (pH < 7,25) и гиперкапния (PaCO<sub>2</sub> > 8 кПа, или 60 мм рт. ст.).
- Остановка дыхания.
- Сонливость, нарушенный ментальный статус.
- Сердечно-сосудистые осложнения (гипотензия, шок, сердечная недостаточность).
- Другие осложнения (метаболические аномалии, сепсис, пневмония, тромбоэмболия легочных артерий, баротравма, массивный плевральный выпот).
- Неудача НИВПД или выполнения одного из критериев исключения (см. табл. 5-4-6).

Обозначения: FiO<sub>2</sub> – концентрация кислорода во вдыхаемом газе.

#### Таблица 5-4-8. Факторы, определяющие успех инвазивной вентиляции легких

- Цивилизованное отношение к хронической инвалидизации.
- Ожидание позитивных результатов терапии.
- Финансовые возможности (особенно финансирование блока интенсивной терапии).
- Ощущение возможности выздоровления.
- Инвазивная вентиляция легких – обычная медицинская практика.
- Желание пациента, если оно было высказано.

Анализ данных по большой группе больных ХОБЛ (Северная Америка), которым проводилась искусственная вентиляция по поводу дыхательной недостаточности, показал, что больничная летальность составляет 17–30%<sup>58</sup>. Неблагоприятные исходы в течение 12 мес после вентиляции были особенно высоки среди тех, у которых до вентиляции наблюдались плохие показатели функции легких (ОФV<sub>1</sub> < 30% от должного), имелись нереспираторные сопутствующие заболевания, имелись ограничения в передвижении. Больные, которые не имели диагноза ХОБЛ до вентиляции, имели дыхательную недостаточность вследствие потенциально обратимого процесса (такого как инфекция) или были относительно подвижны и не пользовались длительной оксигенотерапией, чувствовали себя на удивление хорошо после вен-

#### Таблица 5-4-9. Критерии выписки пациента из стационара после обострения ХОБЛ

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

#### Таблица 5-4-10. Оценка в ходе последующего наблюдения спустя 4–6 нед после выписки пациента из стационара после обострения ХОБЛ

- Оценка способности жить в привычном окружении.
- Измерение  $ОФВ_1$ .
- Повторная оценка техники ингаляций.
- Оценка понимания рекомендованного режима лечения.
- Оценка необходимости длительной оксигенотерапии и/или домашнего небулайзера (для пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ).

тиляционного пособия. Трудные решения о применении искусственной вентиляции могут быть приняты легче, если удастся получить от самого пациента ясные указания по поводу лечения – «предварительные распоряжения» (см. также сноску на с. 66).

Прекращение искусственной вентиляции легких (отлучение от аппарата) может быть особенно трудной и опасной задачей у больных с ХОБЛ. Наиболее значимым обстоятельством, обуславливающим зависимость от вентиляции, является баланс между респираторным наполнением и возможностью респираторных мышц справиться с ним<sup>59</sup>. В отличие от этого легочный газообмен сам по себе не является основной проблемой у больных ХОБЛ<sup>60–62</sup>. Прекращение искусственной вентиляции может стать очень трудным и длительным процессом, и выбор метода остается предметом споров<sup>63,64</sup>. И контроль давлением, и сеанс с применением Т-трубки укорачивают время отлучения, если клинический протокол составлен корректно (**уровень доказательности А**). Для облегчения процесса отлучения у больных ХОБЛ при острой или хронической дыхательной недостаточности применяется неинвазивная вентиляция<sup>58</sup>. По сравнению с инвазивной вентиляцией в режиме поддержки давлением НИВПД укорачивает время отлучения, уменьшает сроки пребывания в ОИТ, снижает частоту возникновения нозокомиальной пневмонии и улучшает показатель 60-дневной выживаемости. Такие же результаты получены при применении НИВПД после экстубации у больных с гиперкапнической дыхательной недостаточностью<sup>65</sup> (**уровень доказательности С**).

**Другие мероприятия.** В стационаре должно также проводиться следующее лечение: введение жидкости

(необходимо тщательное мониторирование водного баланса); питание (необходимо дополнительное питание, если у больного одышка затрудняет процесс приема пищи); применение низкомолекулярного гепарина (как при наличии, так и при отсутствии тромбоемболий в анамнезе) при обездвиженности, полицитемии или дегидратации; дренаж бронхиального дерева (путем стимуляции кашля и малообъемного форсированного выдоха, как при лечении в домашних условиях). У больных, выделяющих более 25 мл мокроты в сутки, или у больных с долевым ателектазом может быть полезной ручная или механическая перкуссия грудной клетки.

#### Выписка из стационара и дальнейшее наблюдение

По поводу оптимальных сроков госпитализации у конкретного больного с обострением ХОБЛ клинических данных существует недостаточно<sup>1,66,67</sup>. Критерии выписки, основанные на мнении специалистов и некотором количестве исследований, приведены в **табл. 5-4-9**. В **табл. 5-4-10** перечислены пункты, по которым следует оценивать больного в течение от 4 до 6 нед после выписки. После этого наблюдение происходит по правилам ведения больных стабильной ХОБЛ, включая рекомендации по отказу от курения, мониторирование эффективности каждого лекарства и изменений спирометрических параметров<sup>39</sup>. При условии посещения больных медицинскими сестрами на дому возможна более ранняя выписка после обострения ХОБЛ без риска увеличения частоты повторных госпитализаций<sup>29,68–70</sup>.

Если во время госпитализации развивается гипоксемия, необходимо исследование газов крови при выписке и во время посещения больного на дому. Если гипоксемия сохраняется, требуется назначение длительной оксигенотерапии в домашних условиях. Тяжесть острой гипоксемии во время обострения не может быть основанием для принятия решения о длительной оксигенотерапии на дому.

Перед выпиской следует рассмотреть вопрос о возможностях предупреждений дальнейших обострений: особое внимание следует уделить противогриппозной вакцинации, осведомленности о текущей терапии (включая технику ингаляций<sup>71,72</sup>) и признакам, указывающим на развитие обострений.

Фармакотерапию следует назначать с учетом ее возможности предупреждать обострения. Необходимо обсуждение социальных проблем, и если пациент имеет значимую стойкую инвалидизацию, следует определить основное лицо, которое будет осуществлять уход за пациентом.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Jr., Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT

- Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998; 105:366-72.
2. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998; 18:125-33.
  3. Warren PM, Flenley DC, Millar JS, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. *Lancet* 1980; 1:467-70.
  4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
  5. Thompson AB, Mueller MB, Heires AJ, Bohling TL, Daughton D, Yancey SW, et al. Aerosolized beclomethasone in chronic bronchitis. Improved pulmonary function and diminished airway inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:389-95.
  6. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:959-67.
  7. Kong GK, Belman MJ, Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest* 1997; 111:89-94.
  8. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995; 98:272-7.
  9. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274:1852-7.
  10. MacFarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341:511-4.
  11. Smith CB, Kanner RE, Golden CA, Klauber MR, Renzetti AD, Jr. Effect of viral infections on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *J Infect Dis* 1980; 141:271-80.
  12. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498-505.
  13. Wilson R. The role of infection in COPD. *Chest* 1998; 113:242S-248S.
  14. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1638-45.
  15. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10:1064-71.
  16. Chodosh S, McCarty J, Farkas S, Drehobl M, Tosiello R, Shan M, et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27:722-9.
  17. Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:791-5.
  18. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, Bayindir U, Celikel T, Korten V, et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:349-53.
  19. Murphy TF, Sethi S, Klingman KL, Brueggemann AB, Doern GV. Simultaneous respiratory tract colonization by multiple strains of nontypeable Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease: implications for antibiotic therapy. *J Infect Dis* 1999; 180:404-9.
  20. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116:40-6.
  21. Emerman CL, Effron D, Lukens TW. Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD. *Chest* 1991; 99:595-9.
  22. Emerman CL, Lukens TW, Effron D. Physician estimation of FEV<sub>1</sub> in acute exacerbation of COPD. *Chest* 1994; 105:1709-12.
  23. Emerman CL, Cydulka RK. Use of peak expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1996; 27:159-63.
  24. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:1285-91.
  25. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989; 18:523-7.
  26. Davies L, Wilkinson M, Bonner S, Calverley PM, Angus RM. «Hospital at home» versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321:1265-8.
  27. Ojoo JC, Moon T, McGlone S, Martin K, Gardiner ED, Greenstone MA, et al. Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. *Thorax* 2002; 57:167-9.
  28. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, Bushell D, Parker S, et al. Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55:907-12.
  29. Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003; 21:58-67.
  30. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-420.
  31. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-121.
  32. Sachs FL. Chronic bronchitis. *Clin Chest Med* 1981; 2:79-89.
  33. Celli BR. Current thoughts regarding treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 80:589-609.
  34. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:407-12.
  35. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354:456-60.
  36. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:1941-7.
  37. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:698-703.

38. Shepperd S, Harwood D, Jenkinson C, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. I: three month follow up of health outcomes. *BMJ* 1998; 316:1786-91.
39. Gravit JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998; 351:1853-5.
40. Soderstrom L, Tousignant P, Kaufman T. The health and cost effects of substituting home care for inpatient acute care: a review of the evidence. *CMAJ* 1999; 160:1151-5.
41. 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:S1-28.
42. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1328-33.
43. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, McKim DA, Paterson NA, Wood TE, et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999; 115:38-48.
44. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, et al. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988; 1:536-9.
45. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984; 311:349-53.
46. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Efron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990; 8:289-92.
47. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2003; 326:185.
48. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120:760-70.
49. Consensus conference report. Clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999; 116:521-34.
50. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341:1555-7.
51. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817-22.
52. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1799-806.
53. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1931-5.
54. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985; 58:1849-58.
55. Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1450-8.
56. American Thoracic Society. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(1):283-91.
57. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001; 56:708-12.
58. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, Martin CM, McCormack D, Sibbald WJ. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1997; 25:1685-92.
59. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1115-23.
60. Torres A, Reyes A, Roca J, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1246-50.
61. Beydon L, Cinotti L, Rekik N, Radermacher P, Adnot S, Meignan M, et al. Changes in the distribution of ventilation and perfusion associated with separation from mechanical ventilation in patients with obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1991; 75:730-8.
62. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:721-8.
63. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 332:345-50.
64. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:896-903.
65. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998; 11:1349-53.
66. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:158-64.
67. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991; 266:80-3.
68. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, Johnson MK, MacGregor G, Stewart C, et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2000; 55:902-6.
69. Hughes SL, Weaver FM, Giobbie-Hurder A, Manheim L, Henderson W, Kubal JD, et al. Effectiveness of team-managed home-based primary care: a randomized multicenter trial. *Jama* 2000; 284:2877-85.
70. Hermiz O, Comino E, Marks G, Daffurn K, Wilson S, Harris M. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bmj* 2002; 325:938.
71. Stoller JK, Lange PA. Inpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998; 4:425-38.
72. Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 1981; 36:585-9.

**ГЛАВА**

**6**

***ДАЛЬНЕЙШИЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ***

# Глава 6: ДАЛЬНЕЙШИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лучшее понимание молекулярных и клеточных патогенетических механизмов ХОБЛ позволит открыть много новых направлений для фундаментальных и клинических исследований. Необходимы улучшенные методы раннего выявления, новые подходы к применению прицельной фармакотерапии, способы идентификации «чувствительных» курильщиков и более эффективные способы лечения обострения.

Ниже приведены некоторые рекомендации по дальнейшим исследованиям и будущие цели дальнейшего изучения проблемы, которые призваны стимулировать усилия ученых всего мира. Перед исследователями открыто множество путей для научных поисков.

- Пока не будет достигнуто лучшее понимание причинных механизмов ХОБЛ, определение ХОБЛ и ее взаимосвязь с другими обструктивными заболеваниями легких останутся противоречивыми. Диагностические признаки ХОБЛ должны быть определены лучше.
- Стадии и течение ХОБЛ варьируют от большого к большому. Требуется оценка клинической приемлемости четырехстадийной классификации, изложенной в докладе GOLD.
- Требуется разработка суррогатных маркеров воспаления, с помощью которых можно будет предсказать клиническую пользу новых методов лечения и профилактики ХОБЛ; такие маркеры, возможно, будут базироваться на анализе мокроты (клетки, медиаторы, энзимы) или конденсата выдыхаемого воздуха (липидные медиаторы, реактивные формы кислорода, цитокины).
- Необходима информация о клеточных и молекулярных механизмах, участвующих в воспалении при стабильной ХОБЛ и ее обострениях. Должны быть проведены сравнения воспалительных ответов у некурящих, бывших курильщиков и курильщиков, страдающих ХОБЛ или без нее. Необходимо изучение механизмов, ответственных за персистенцию воспалительного ответа при ХОБЛ. Почему воспаление при ХОБЛ плохо отвечает на терапию ГКС и какое лечение помимо ГКС может эффективно подавлять такое воспаление – вот проблемы, исследование которых могло бы привести к разработке новых методов лечения.
- Необходима разработка стандартизированных методов изучения распространенности, болезненности и смертности для того, чтобы страны могли планировать будущее увеличение необходимости медицинской помощи с учетом роста больных ХОБЛ. Особенно это необходимо для развивающихся стран с ограниченными ресурсами здравоохранения.
- Для различных популяций, подвергающихся воздействию факторов риска, необходимы продолжительные исследования течения ХОБЛ. Такие работы помогут изучить патогенез болезни, идентифицировать дополнительные генетические факторы, определяющие развитие ХОБЛ, и определить, каким образом они взаимодействуют с факторами окружающей среды у различных популяций больных. Требуется уточнение причин того, почему не все курильщики заболевают ХОБЛ.
- Необходимо получение данных по использованию, стоимости и относительной распространенности медицинских и немедицинских средств для преодоления ХОБЛ, особенно в странах, где курение и другие факторы риска широко распространены. Следует надеяться, что эти сведения будут иметь влияние на политику здравоохранения и решения по финансированию. Поскольку возможности лечения ХОБЛ возрастают, необходимо проведение более интенсивных исследований, чтобы помочь медицинским работникам и руководителям здравоохранения выбрать наиболее действенные и экономически эффективные способы ведения этой болезни. Особого внимания требуют методы и стратегии внедрения программ лечения ХОБЛ в развивающихся странах.
- Помимо спирометрии, рекомендованной для оценки и мониторинга ХОБЛ, необходимо развитие и изучение в клинической практике других методов исследования. Необходимы оценка и внедрение воспроизводимых и недорогих методов (например, тесты подъема по лестнице) для применения в развивающихся странах. Спирометры должны обеспечивать экономичное и точное измерение при работе на них относительно неподготовленного оператора.
- Поскольку ХОБЛ обратима не полностью (при существующих методах терапии) и имеет медленно прогрессирующее течение, становится все более важным идентифицировать ранние стадии заболевания, при которых лечение наиболее эффективно. Требуется разработка консенсуса по стандартным методам распознавания и определения болезни на начальных этапах. Необходимы данные, которые покажут, эффективны или нет скрининговые исследования для разработки мероприятий по лечению ХОБЛ.
- Первичная профилактика при ХОБЛ является одной из важнейших задач GOLD. Существует настоятельная необходимость изучения наиболее экономичных путей уменьшения распространенности курения табака в общей популяции, и особенно среди молодежи. Существенного развития и улучшения требуют стратегии предупреждения начала курения и методы отказа от курения. Необходимо изучение влияния факторов риска и мер снижения вреда от нарастающего загрязнения воздуха, урбанизации, рецидивирующих детских инфекций и употребления местных эквивалентов табака. Для уменьшения вредного воздействия за-

грязнения воздуха дома и улучшения вентиляции жилищ требуются программы снижения использования биомассы в качестве топлива для приготовления пищи и отопления в тех странах, где они используются.

- Требуется определение специальных компонентов эффективного обучения больных ХОБЛ. Например, неизвестно, нужно ли им предоставлять индивидуальный план самоведения и снижают ли такие планы стоимость медицинской помощи или улучшают исходы обострений. Учитывая нарастающие проблемы, создаваемые ХОБЛ для общественного здравоохранения, представляется важным развитие и оценка эффективности обучения врачей проблемам ХОБЛ, включая профилактику, диагностику и лечение.
- Необходимы исследования, направленные на изучение роли обучения как необходимого компонента легочной реабилитации. Экономическая эффективность реабилитационных программ еще не определена, поэтому требуется оценка возможностей использования ресурсов и медицинских результатов реабилитационных программ, которые предоставляются вне крупных образовательных центров в условиях стационаров. Нужна оценка критериев отбора больных для реабилитации, параллельно с методами модификации программ с целью их индивидуализации.
- Сбор и оценка данных по классификации обострений ХОБЛ по степени тяжести будет стимулировать стандартизацию элементов данной классификации, тем более, что в клинических исследованиях результаты лечения часто оцениваются по частоте обострений. Требуется дальнейшее изучение этических принципов поддержания жизни и более глубокий взгляд на стереотипы, которые не позволяют обсуждать такую хрупкую проблему, наряду с определением потребностей больных ХОБЛ в терминальных стадиях.
- Имеется крайняя необходимость разработки лекарств, которые способны контролировать симптомы и предупреждать прогрессирование ХОБЛ. В этом отношении имеется некоторый прогресс, и сейчас ряд классов лекарств находится на доклинических или клинических испытаниях.

**Бронхолитики** являются основным видом лечения в качестве симптоматической терапии. Ожидаются новые короткодействующие и длительнодействующие бронхолитики. В результате выявления различных подтипов мускариновых рецепторов начался поиск их более селективных антагонистов. Тиотропия бромид – новое лекарство, испытанное в широких клинических исследованиях, – является четвертичным аммониевым соединением, сходным с ипратропия бромидом, однако имеет уникальное свойство кинетической селективности и очень большую продолжительность действия. Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы IV могут сочетать бронхолитическую и противовоспалительную активность.

**Антагонисты медиаторов.** В основном внимание фокусируется на медиаторах, вовлеченных в рекрутирование и активацию нейтрофилов, а также на реактивных

формах кислорода. Рассматриваются антагонисты LTB<sub>4</sub>, ингибиторы липоксигеназы, ингибиторы хемокинов и ингибиторы TNF- $\alpha$ .

**Антиоксиданты.** У больных ХОБЛ наблюдается оксидативный стресс, особенно при обострении. Оксиданты присутствуют в сигаретном дыме и продуцируются эндогенно при активизации воспалительных клеток, включая нейтрофилы и альвеолярные макрофаги, что указывает на возможную роль антиоксидантов в лечении ХОБЛ.

**Противовоспалительные препараты.** Ограниченная роль ГКС в подавлении воспаления при ХОБЛ указывает на необходимость создания новых типов нестероидных противовоспалительных средств. Имеются несколько подходов к противовоспалительному лечению ХОБЛ, включая, например, ингибиторы фосфодиэстеразы, ингибиторы фактора транскрипции NF- $\kappa$ B и блокаторы молекулы адгезии.

**Ингибиторы протеиназ.** Появляется все больше доказательств, что дисбаланс между протеиназами, которые переваривают эластин (и другие структурные протеины), и антипротеиназами, которые защищают их от этого воздействия, присутствует при ХОБЛ. Был достигнут существенный прогресс в идентификации энзимов, вовлеченных в эластолитическую активность при эмфиземе, и в описании эндогенных антипротеиназ, которые подавляют эту активность, включая ингибиторы нейтрофильной эластазы, ингибиторы катепсина G и протеиназы-3, а также ингибиторы матриксной металлопротеиназы. Другие сывороточные ингибиторы протеиназ (серпины), такие как элафин, могут также играть важную роль в подавлении эластолитической активности в легких.

**Мукорегуляторы.** Важной может стать разработка лекарств, которые будут ингибировать гиперсекрецию слизи без подавления нормальной секреции или повреждения мукоцилиарного клиренса. В разработке сейчас находится ряд мукорегуляторных препаратов, включая антагонисты тахикинина, ингибиторы сенсорного нейропептида, ингибиторы медиаторов и энзимов, супрессоры гена муцина, муколитические агенты, макролидные антибиотики и блокаторы пуриновых рецепторов.

**Восстановление альвеол.** Важнейшим механизмом обструкции при ХОБЛ является потеря эластической тяги вследствие протеолитической деструкции паренхимы легких. Таким образом, кажется маловероятным, что обструкция может быть обратима путем лекарственной терапии, хотя возможно замедление прогрессирования процесса путем предупреждения воспалительных и патологических ферментативных процессов. Возможно, что даже появятся лекарства, способные стимулировать восстановление альвеол. Ретиноевая кислота увеличивает количество альвеол у крыс и существенно уменьшает гистологические и физиологические изменения, индуцированные введением эластазы. Еще неизвестны молекулярные механизмы этого феномена, а также



можно ли подобные данные экстраполировать на человека. Сейчас разработан ряд агонистов субтипов рецепторов ретиноевой кислоты, которые, возможно, помогут более точно определить селективность этого эффекта. На рост альвеол фетального легкого мощный эффект оказывает фактор роста гепатоцитов (ФРГ), и возможно, в дальнейшем будут разработаны лекарства, которые

смогут реализовать влияние ФРГ на взрослое легкое или обладать сходным действием.

**Способ доставки.** Множество ингаляторов с бронхолитиками оптимизированы для доставки лекарств в респираторный тракт при БА. Требуется поиск методов быстрой и безопасной доставки препаратов в места воспаления и тканевой деструкции при ХОБЛ.