

**Н.Т. Вату́тин<sup>1,2</sup>, А.С. Смирнова<sup>\*1</sup>, Г.Г. Тарадин<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра госпитальной терапии, г. Донецк, Украина<sup>2</sup>Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, Украина

# ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ПЕРЕСМОТР РЕКОМЕНДАЦИЙ GOLD 2013 Г.)

**M.T. Vatutin<sup>1,2</sup>, G.S. Smyrnova<sup>\*1</sup>, G.G. Taradin<sup>1</sup>**<sup>1</sup>M. Gorky Donetsk National Medical University, department of hospital therapy, Donetsk, Ukraine<sup>2</sup>V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery Donetsk, Ukraine

## CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: DEFINITION, EPIDEMIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL PICTURE AND TREATMENT (GOLD 2013)

### Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких: определение, эпидемиология, патофизиология, клиника (пересмотр рекомендаций GOLD 2013 г.). В представленном переводе клинических рекомендаций Global Initiative for Obstructive Lung Disease 2013 года отражены вопросы эпидемиологии, патофизиологии, клиники, а также лечения хронической обструктивной болезни легких.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, рекомендации.

### Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease: definition, epidemiology, pathophysiology, clinical picture (GOLD 2013). Vatutin M.T., Smyrnova G.S., Taradin G.G. The represented translation of the new international guidelines (GOLD 2013) reflected the epidemiology, pathophysiology, clinical picture and treatment of chronic obstructive pulmonary disease.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; guidelines

GOLD — Global Initiative for Obstructive Lung Disease, ММП — металлопротеиназа, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха, ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость легких, ХОБЛ — хронические обструктивные заболевания легких

В январе 2013 года комитет GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) представил обновленное руководство «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ)», ставшее результатом анализа новых исследований, опубликованных в период между июлем 2011 и декабрем 2012 гг. По мнению экспертов, результаты 30 из 201 проведенных исследований могли повлиять на рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ 2011 г, что и послужило основанием для их обновления [1].

В отличие от предыдущей версии, в новом документе изменен раздел, посвященный лечению, уделено особое внимание доставочным устройствам, а также контролю правильности техники ингаляции.

### Определение

ХОБЛ — поддающееся профилактике и лечению заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока (обычно прогрессирующим) и ассоциируется с по-

\*Контакты. E-mail: a.smyrnova@mail.ru. Телефон: (8062) 385-05-17

вышенным хроническим воспалительным ответом в дыхательных путях и легких на воздействие вредных частиц или газов. При этом наличие частых обострений и сопутствующих заболеваний у ряда пациентов оказывает существенное влияние на тяжесть заболевания.

## Эпидемиология

Сведения о распространенности ХОБЛ на сегодняшний день противоречивы. Это обусловлено различиями в методах исследования, а также низким уровнем диагностики заболевания. Данные метаанализа исследований показали, что распространенность ХОБЛ значительно больше у действующих и бывших курильщиков; у лиц старше 40 лет; у мужчин; а также среди городских жителей.

## Заболеваемость и летальность

В большинстве стран в структуре легочной патологии доминирует ХОБЛ, намного превосходя распространенность бронхиальной астмы, пневмонии, рака легких и туберкулеза. Сопутствующая патология — сердечно-сосудистые заболевания, болезни опорно-двигательного аппарата, сахарный диабет — значительно уменьшает качество жизни больных ХОБЛ и затрудняет их лечение.

На протяжении последних лет также отмечается и неуклонный рост летальных исходов, обусловленных этим заболеванием. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ будет занимать 3-е место среди других причин летальности, что обусловлено распространяющейся эпидемией курения, снижением смертности от других причин [2].

## Факторы, оказывающие влияние на развитие и прогрессирование заболевания

**Курение.** Курение представляет собой наиболее изученный фактор риска развития заболевания. Авторы рекомендаций отмечают, что у курильщиков сигарет, трубок, сигар и кальяна наблюдается повышенная распространенность респираторных симптомов, ускоренное снижение объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>) и повышенная смертность от ХОБЛ по сравнению с некурящими.

**Профессиональные и бытовые загрязнители.** Профессиональные вредности, такие как органические и неорганические пыли, химические веще-

ства и дым также являются факторами риска ХОБЛ. Так, результаты масштабного исследования в США показали, что доля больных ХОБЛ, обусловленной профессиональной деятельностью, составила 19,2% среди всех обследованных и 31,1% среди никогда не куривших лиц [3]. Эти данные согласуются с опубликованным отчетом Американского торгаческого общества, в котором сделан вывод, что профессиональные вредности являются причиной 10-20% всех случаев развития ХОБЛ. Сжигание на открытом огне или в плохо работающей печи древесины, навоза, соломы и угля может приводить к загрязнению воздуха атмосферы и жилых помещений, что является важным фактором развития заболевания.

**Генетический фактор.** ХОБЛ развивается также и в результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды. Так, если два человека имеют одинаковый стаж курения, ХОБЛ может развиться только у одного из них из-за различий в генетической предрасположенности. В настоящее время наиболее изученным генетическим фактором риска является наследственная недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина. Продолжается изучение роли гена, кодирующего матриксную металлопротеиназу (ММП)-12, ген альфа никотин ацетилхолинового рецептора и других.

**Возраст и пол** также следует рассматривать как факторы риска развития ХОБЛ. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что среди мужчин наблюдается более высокая распространенность ХОБЛ. Однако данные исследований, проведенных в развитых странах, говорят о другой картине, которая свидетельствует об одинаковой распространенности ХОБЛ среди мужчин и женщин.

**Нарушение развития легких в детстве.** Как известно, на рост и развитие легких влияет множество процессов, которые происходят в период беременности и родов. При этом сниженная функция легких, оцененная с помощью спирометрии, позволяет выявить лиц с увеличенным риском развития ХОБЛ.

**Социально-экономический статус.** Результаты ряда работ указывают на то, что бедность является фактором риска развития ХОБЛ, но причины этого феномена до сих пор не установлены.

**Респираторные инфекции и сопутствующие заболевания.** Доказано, что наличие сопутствующих респираторных инфекций ассоциируется с обострениями ХОБЛ. Следует обратить внимание, что такое заболевание как туберкулез может, с одной стороны, выступать фактором риска развития ХОБЛ, а с другой — входить в круг дифференциально-диагностического поиска.

## Патоморфология

Как известно, при ХОБЛ патоморфологические проявления в виде признаков хронического воспаления и структурных изменений обнаруживают в проксимальных и периферических дыхательных путях, а также в паренхиме легких и легочных сосудах. При этом степень структурных изменений увеличивается прямо пропорционально степени тяжести заболевания.

## Патогенез

Патоморфологические изменения в дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ выглядят как патологически усиленный нормальный воспалительный ответ дыхательных путей на длительно воздействующие факторы. Механизмы такого усиления в настоящее время не ясны, однако имеются данные об их генетической обусловленности. Как известно, ХОБЛ может развиваться у некурящих лиц. При этом природа воспалительного ответа у таких пациентов остается загадкой.

В результате окислительного стресса происходит дальнейшее усиление воспалительного процесса в легких, что в итоге приводит к характерным для ХОБЛ патоморфологическим изменениям. Воспалительный процесс в легких продолжается и после прекращения курения, что, вероятно, обусловлено действием аутоиммунных процессов.

**Окислительный стресс.** Отмечено, что у пациентов с ХОБЛ в выдыхаемом воздухе, мокроте и кровотоке повышается концентрация биологических маркеров окислительного стресса, таких как перекись водорода и 8-изопростан. Кроме того, сигаретный дым потенцирует образование оксидантов, которые в дальнейшем высвобождаются из макрофагов и нейтрофилов. У пациентов с ХОБЛ также описывают снижение уровня антиоксидантов в результате уменьшения транскрипции фактора Nrf2, который является регулятором многих антиоксидантных генов.

**Дисбаланс в системе протеиназы–антипротеиназы.** Появляется все больше убедительных данных, свидетельствующих о нарушении баланса между протеиназами, расщепляющими компоненты соединительной ткани и антипротеиназами в легких больных ХОБЛ.

При ХОБЛ повышается уровень нескольких видов протеиназ, образующихся в воспалительных и эпителиальных клетках. Появились данные о возможном взаимодействии между ферментами рассматриваемой системы. Считается, что посредством протеиназ происходит разрушение эластина, который

представляет собой основной соединительнотканый компонент паренхимы легких.

**Воспалительные клетки.** У пациентов с ХОБЛ отмечается повышение числа CD8<sup>+</sup> (цитотоксических) Тс1-лимфоцитов, что отражает воспалительную природу заболевания. Под воздействием этих и многих других клеток выделяются воспалительные медиаторы, которые в дальнейшем взаимодействуют со структурными клетками дыхательных путей, паренхимы и сосудов легких.

**Воспалительные медиаторы.** Как указывалось ранее, у пациентов с ХОБЛ наблюдается повышение уровня воспалительных медиаторов, которые привлекают воспалительные клетки из кровотока, усиливают воспалительный процесс и вызывают структурные изменения легких.

## Патофизиология

На сегодняшний день хорошо изучены процессы, приводящие к формированию типичных физиологических нарушений и симптомов ХОБЛ. Так, например, снижение ОФВ<sub>1</sub> обусловлено сужением периферических дыхательных путей, а снижение диффузионной способности легких является результатом повреждения паренхимы при эмфиземе.

**Ограничение скорости воздушного потока.** Данные ряда исследований показали, что выраженность воспаления и фиброза коррелирует со степенью снижения ОФВ<sub>1</sub> и отношения ОФВ<sub>1</sub> к объему воздуха, выдыхаемого при форсированном выдохе от точки максимального вдоха (ФЖЕЛ). Обструкция периферических дыхательных путей затрудняет выход воздуха из легких в фазу выдоха, в результате чего развивается гиперинфляция. Вышеуказанные изменения приводят к снижению объема вдоха, в результате чего развиваются одышка и ограничение переносимости физической нагрузки, сопровождающиеся нарушением сократительной способности дыхательных мышц и повышением уровня провоспалительных цитокинов. Современные данные указывают на то, что гиперинфляция развивается уже на ранних стадиях заболевания и служит основным механизмом возникновения одышки при нагрузке.

**Нарушения газообмена,** приводящие к гипоксемии и гиперкапнии, могут быть обусловлены несколькими механизмами. По мере прогрессирования заболевания отмечается ухудшение транспорта кислорода и углекислого газа, что приводит к накоплению последнего, особенно при сочетании снижения вентиляции с повышением нагрузки на дыхательные мышцы и их дисфункцией, вызванной выраженной обструкцией и гиперинфляцией. Нарушение альвеолярной вентиляции и уменьшение

легочного кровотока обуславливают дальнейшее прогрессирование нарушения вентиляционно-перфузионного отношения.

**Увеличение секреции слизи** зачастую приводит к появлению хронического продуктивного кашля. Наличие у больного кашля с выделяемой мокротой является характерной особенностью хронического бронхита. Как известно, гиперсекреция слизи обусловлена метаплазией слизистой с увеличением количества бокаловидных клеток в ответ на хроническое раздражающее действие сигаретного дыма и других вредных веществ. Считается, что гиперсекрецию слизи стимулируют различные медиаторы и протеиназы, многие из которых действуют путем активации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

**Легочная гипертензия**, как правило, развивается на поздних стадиях заболевания вследствие спазма мелких артерий легких, который, в конечном счете, приводит к гиперплазии интимы и гладкомышечного слоя. Прогрессирующая легочная гипертензия может приводить к гипертрофии правого желудочка и правожелудочковой недостаточности.

**Обострения ХОБЛ** провоцируются бактериальной и/или вирусной инфекцией, что увеличивает выраженность респираторных симптомов заболевания. Вслед за обострением происходит усиление гиперинфляции и появление «воздушных ловушек» в сочетании со сниженным экспираторным потоком, что усиливает одышку. Кроме того, у больных развивается тяжелая гипоксемия, которая является следствием дисбаланса вентиляционно-перфузионного отношения. Следует помнить, что помимо бактериальных и вирусных инфекций отягощать картину ХОБЛ и маскироваться под его клинику могут и другие заболевания, такие как пневмония, тромбоэмболия и т.д.

**Системные проявления.** Установлено, что наличие сопутствующих заболеваний оказывает выраженное влияние на качество жизни и выживаемость пациентов с ХОБЛ. Системные проявления заболевания, связанные, в первую очередь, с циркулирующими воспалительными медиаторами, включают кахексию, сердечную недостаточность, остеопороз, метаболический синдром и т.д.

## Клиническая характеристика

Одышка, хронический кашель или выделение мокроты, а также воздействие факторов риска в анамнезе являются основными клиническими проявлениями ХОБЛ. Авторы рекомендаций подчеркивают важную роль факторов риска в анамнезе таких пациентов. Диагноз должен подтверждаться

спирометрией. При этом постбронходилатационный показатель  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,70$  свидетельствует о наличии ХОБЛ. На сегодняшний день постбронходилатационное отношение  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,70$  остается единственным спирометрическим критерием ограничения скорости воздушного потока. Степень обратимости ограничения воздушного потока (измерение  $\text{ОФВ}_1$  до и после введения бронхолитика или глюкокортикостероида) больше не рекомендуется использовать для определения степени тяжести ХОБЛ.

**Одышка** довольно часто сопровождает больных ХОБЛ, при этом она является основной причиной госпитализации и жалоб, связанных с болезнью. Больные описывают одышку как чувство нехватки воздуха и удушья.

**Кашель.** Хронический кашель является первым проявлением ХОБЛ. Вначале он может носить прерывающийся характер, но позже становится постоянным. Следует отметить, что при ХОБЛ хронический кашель может быть непродуктивным. Также необходимо помнить, что причинами хронического кашля могут быть и другие заболевания (рак легкого, туберкулез, бронхоэктазия и т.д.), с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику.

**Продукция мокроты.** Зачастую у больных ХОБЛ кашель носит продуктивный характер, что подразумевает выделение небольшого количества вязкой мокроты после серии кашлевых толчков. Следует помнить, что отделение большого количества мокроты может указывать на наличие бронхоэктазов, а гнойный характер мокроты является признаком обострения заболевания.

**Свистящее дыхание и стеснение в груди** редко встречаются при ХОБЛ. Дистанционные хрипы могут возникать в ларингеальной области и обычно не выслушиваются аускультативно. С другой стороны, в ряде случаев могут выслушиваться распространенные сухие инспираторные или экспираторные хрипы. Стеснение в грудной клетке, в свою очередь, часто возникает при физической нагрузке, что, вероятно, связано с изометрическим сокращением межреберных мышц.

**Дополнительные симптомы, характеризующие тяжелое течение заболевания:**

1. Усталость, потеря массы тела и анорексия часто сопровождают пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Эти симптомы могут быть и признаком другого заболевания (например, туберкулеза, рака легкого), поэтому всегда требуют дополнительного обследования.
2. Синкопе возникают, как правило, в результате быстрого нарастания внутригрудного давления

во время приступов кашля, что также может приводить к переломам ребер.

3. Отек голеностопных суставов может развиваться у больных на фоне легочного сердца.
4. Симптомы депрессии или тревожности также могут возникать вследствие ХОБЛ.

## История болезни

Во время сбора жалоб и изучения анамнеза заболевания больного ХОБЛ необходимо оценить следующее: воздействие факторов риска, наличие в анамнезе бронхиальной астмы или других аллергических заболеваний, семейный анамнез ХОБЛ, характер развития симптомов, частоту обострения или госпитализации по поводу заболеваний органов дыхания, наличие сопутствующей патологии.

**Физикальное обследование** является важной частью наблюдения за больным, но его результаты редко служат диагностическим критерием заболевания.

**Спирометрия** представляет собой наиболее доступный метод исследования ограничения скорости воздушного потока. С целью диагностики ХОБЛ необходимо измерить ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, а также посчитать отношение этих двух показателей (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ). Иногда вместо отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ определяют отношение между ОФВ<sub>1</sub> и жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) — ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, что часто приводит к заниженным показателям отношения. Результаты спирометрии оценивают путем сравнения с должными величинами для данного возраста, роста, пола и расы.

**Оценка болезни** подразумевает определение степени ее тяжести, влияния на состояние здоровья пациента и риска неблагоприятных событий (обострения, госпитализации, смерти).

### Оценка симптомов

Для оценки выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ существует несколько опросников [4]. Авторы рекомендуют использовать модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета (mMRC) или тест оценки ХОБЛ (CAT). Опросник mMRC позволяет оценить нарушение физической активности, связанное с одышкой, в то время как с помощью опросника CAT можно произвести оценку влияния заболевания на повседневную жизнь и здоровье пациента. Последний представляет собой опросник из 8 пунктов, позволяющий сформировать числовой показатель. Следует отметить, что авторы новых рекомендаций расширили спектр опросников, которые могут быть использованы для оценки выраженности симптомов больных ХОБЛ. Так, в перечень был включен опросник CCQ (Clinical COPD Questionnaire).

### Оценка спирометрических данных

В табл. 1 представлена классификация степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ. При проведении спирометрии должна быть использована адекватная доза ингаляционного бронхолитика.

**Таблица 1.** Классификация степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ (основанная на постбронходилатационном ОФВ<sub>1</sub>)

GOLD 1	Легкая	ОФВ <sub>1</sub> ≥ 80% от должного
GOLD 2	Средней тяжести	50% ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 80% от должного
GOLD 3	Тяжелая	30% ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 50% от должного
GOLD 4	Крайне тяжелая	ОФВ <sub>1</sub> < 30% от должного

### Оценка риска обострений

Под обострением ХОБЛ понимают острое событие, характеризующееся ухудшением симптомов и требующее изменения терапии. Следует отметить, что с увеличением степени тяжести ХОБЛ возрастает и риск обострений, свидетельствующий о неблагоприятном клиническом исходе.

### Оценка сопутствующих заболеваний

Как правило, ХОБЛ развивается у длительно курящих людей среднего возраста, которые имеют ряд сопутствующих заболеваний. Локальный воспалительный ответ при ХОБЛ может вызывать системную воспалительную реакцию, что в результате приводит не только к снижению функции легких, но и развитию внелегочных заболеваний.

### Интегральная оценка ХОБЛ

Интегральная оценка силы воздействия ХОБЛ на конкретного пациента объединяет оценку симптомов со спирометрической классификацией и/или оценкой риска обострений. Как было сказано ранее, для оценки симптомов рекомендуется использование шкалы MRC или CAT, причем степень ≥ 2 по шкале mMRC и количество баллов ≥ 10 по шкале CAT свидетельствуют о высоком уровне выраженности симптомов.

Существует два метода оценки риска обострений. Один из них основан на спирометрической классификации GOLD, при этом GOLD 3 и GOLD 4 указывают на высокий риск обострений. Другой метод основан на данных анамнеза больного, при этом ≥ 2 обострений в год свидетельствует о высоком риске (в том случае, когда оценки по двум методикам не совпадают, следует использовать ту оценку, которая указывает на наивысший риск).

Таким образом, выделяют следующие группы пациентов:

- пациенты группы А («низкий риск», «меньше симптомов») — спирометрический класс GOLD 1 или

GOLD 2 (ограничение скорости воздушного потока легкой или средней степени тяжести) и/или 0–1 обострение в год и степень 0–1 по mMRC или <10 баллов по CAT;

- пациенты группы В («низкий риск», «больше симптомов») — спирометрический класс GOLD 1 или GOLD 2 (ограничение скорости воздушного потока легкой или средней степени тяжести) и/или 0–1 обострение в год и степень  $\geq 2$  по mMRC или  $\geq 10$  баллов по CAT;
- пациенты группы С («высокий риск», «меньше симптомов») — спирометрический класс GOLD 3 или GOLD 4 (ограничение скорости воздушного потока тяжелой или крайне тяжелой степени) и/или  $\geq 2$  обострений в год и степень 0–1 по mMRC или <10 баллов по CAT;
- пациенты группы D («высокий риск», «больше симптомов») — спирометрический класс GOLD 3 или GOLD 4 (ограничение скорости воздушного потока тяжелой или крайне тяжелой степени) и/или  $\geq 2$  обострений в год и степень  $\geq 2$  по mMRC или  $\geq 10$  баллов по CAT.

## Дополнительные исследования

**Лучевая диагностика.** Рентгенография органов грудной клетки используется с целью исключения альтернативного диагноза и выявления сопутствующих заболеваний. Рентгенологические признаки, обусловленные ХОБЛ, несут неспецифический характер и включают явления гиперинфляции, повышенную прозрачность легких, быстрое исчезновение сосудистого рисунка.

Применение компьютерной томографии (КТ) грудной клетки не рекомендовано для использования в рутинной практике. К КТ прибегают при необходимости проведения дифференциальной диагностики и оценки распределения эмфиземы при рассмотрении вопроса о хирургическом вмешательстве.

### **Легочные объемы и диффузионная способность.**

Для пациентов с ХОБЛ еще на ранних стадиях заболевания характерно повышение остаточного объема и увеличение общей емкости легких. Вышеуказанные изменения можно обнаружить с помощью плевтизмографии, что в дальнейшем позволит оценить степень тяжести ХОБЛ. Показатель диффузионной способности легких (DLCO) позволяет выявить наличие эмфиземы у больного ХОБЛ, что часто бывает полезным при обследовании пациентов с одышкой, несоответствующей с выраженностью ограничения скорости воздушного потока.

**Оксиметрия и исследование газов артериальной крови.** Пульсоксиметрия используется с

целью оценки степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом и потребности в дополнительной кислородотерапии. Это исследование необходимо проводить всем стабильным пациентам с ОФВ<sub>1</sub> <35% от должного или с клиническими признаками развития дыхательной или правожелудочковой сердечной недостаточности. В случае, когда периферическая сатурация по данным пульсоксиметрии составляет <92%, необходимо провести исследование газов артериальной крови.

**Скрининг дефицита  $\alpha 1$ -антитрипсина.** Пациентам с ХОБЛ, проживающим на территориях с высокой распространенностью дефицита  $\alpha 1$ -антитрипсина, рекомендовано проводить скрининг на наличие этого генетического нарушения. Зачастую к данной категории относятся молодые лица (<45 лет), страдающие ХОБЛ на фоне эмфиземы нижних долей легких. Наличие гомозиготного типа дефицита  $\alpha 1$ -антитрипсина следует считать достоверным, когда сывороточная концентрация белка составляет менее 15–20% от нормального уровня.

## Общие принципы лечения ХОБЛ

Лекарственная терапия ХОБЛ направлена на уменьшение тяжести симптомов и частоты обострений, улучшение качества жизни пациентов. Классы препаратов, которые применяются в лечении ХОБЛ, представлены в табл. 2. Режим лечения необходимо подбирать индивидуально, поскольку у каждого пациента имеется разная выраженность симптомов и степень тяжести обострений. При назначении ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) необходимо уделять особое внимание эффективной доставке лекарства и обучению пациента технике ингаляции.

## Бронхолитики

Данная группа препаратов улучшает выведение воздуха из легких, способствует уменьшению динамической гиперинфляции в покое и во время физической нагрузки, а также улучшает ее переносимость. Бронхолитики применяются по потребности или регулярно для предотвращения появления или уменьшения выраженности симптомов.

**$\beta 2$ -агонисты.**  $\beta 2$ -агонисты способствуют расслаблению гладкой мускулатуры бронхов за счет стимуляции  $\beta 2$ -адренергических рецепторов, которые в свою очередь вызывают функциональный антагонизм к бронхоконстрикции. При этом бронхолитический эффект  $\beta 2$ -агонистов короткого действия

Таблица 2. Лекарственные формы и дозы препаратов, применяемые при ХОБЛ

Препарат	Ингалятор, мкг	Р-р для небулайзера (мг/мл)	Для приема внутри	Ампулы для инъекций (мл)	Длит-ть действия, ч
<b>β2-агонисты</b>					
<i>Короткодействующие</i>					
Фенотерол	100-200 (ДАИ)	1	0,05% (сироп)		4-6
Левалбутерол	45-90 (ДАИ)	0,21; 0,42			6-8
Сальбутамол	100,200 (ДАИ и ПИ)	5	5 мг (табл) 0,024% (сироп)	0,4; 0,5	4-6
Тербуталин	400,500 (ПИ)		2,5; 5 мг (табл)		4-6
<i>Длительнодействующие</i>					
Формотерол	4,5-12 (ДАИ и ПИ)	0,01**			12
Арформотерол		0,0075			12
Индакатерол	75-300 (ПИ)				24
Салметерол	25-50 (ДАИ и ПИ)				12
Тулобутерол			2 мг (транс-дерм)		24
<b>Антихолинергические препараты</b>					
<i>Короткодействующие</i>					
Ипратропия бромид	20, 40 (ДАИ)	0,25-0,5			6-8
Окситропия бромид	100 (ДАИ)	1,5			7-9
<i>Длительнодействующие</i>					
Аclidиния бромид	322 (ПИ)				12
Гликопиррония бромид	44 (ПИ)				24
Тиотропий	18 (ПИ), 5 (SMI)				24
<b>Комбинация короткодействующих β2-агонистов и антихолинергических препаратов</b>					
Фенотерол/ипратропий	200/80 (ДАИ)	1,25/0,5			6-8
Сальбутамол/ипратроп	75/15 (ДАИ)	0,75/0,5			6-8
<b>Метилксантины</b>					
Аминофиллин			200-600 мг (табл)	240	До 24
Теофиллин (медленного высвоб-я)			100-600 мг (табл)		До 24
<b>Ингаляционные ГКС</b>					
Беклометазон	50-400 (ДАИ и ПИ)	0,2-0,4			
Будесонид	100, 200, 400 (ПИ)	0,20;0,25; 0,5			
Флутиказон	50-500 (ДАИ и ПИ)				
<b>Комбинация длительнодействующих β2-агонистов и ГКС</b>					
Формотерол/будесонид	4,5/160 (ДАИ) 9/320 (ПИ)				
Формотерол/мометазон	10/200, 10/400 (ДАИ)				
Салметерол/флутиказон	50/100, 250, 500 (ПИ) 25/50, 125, 250 (ДАИ)				
<b>Системные ГКС</b>					
Преднизолон			5-60 мг (табл)		
Метилпреднизолон			4,8,16 мг (табл)		
<b>Ингибиторы фосфодиэстеразы-4</b>					
Рофлумиласт			500 мкг (табл)		

Примечания: ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; ПИ — порошковый ингалятор; ГКС — глюкокортикостероиды; SMI — smart mist inhaler (ингалятор, в котором с помощью новой технологии создается облако ультрамелкодисперсного аэрозоля частиц препарата, без пропеллента, перемещающегося вглубь дыхательных путей).

\*\* Формотерол — раствор для небулайзера, выпускается во флаконах, содержащих 20 мкг в 2 мл раствора.

длится около 4–6 ч. Результаты ряда исследований показали, что регулярное применение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия ассоциируется с увеличением ОФВ<sub>1</sub> и уменьшением выраженности симптомов. Авторы рекомендаций отмечают, что прием высоких доз  $\beta_2$ -агонистов короткого действия по потребности у пациентов, использующих длительнодействующие бронхолитики, не желателен, так как их эффективность по данным клинических исследований сомнительна и может сопровождаться развитием побочных эффектов.

Представители длительнодействующих ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов формотерол и салметерол, активных в течение 12 ч и более, значительно улучшают показатели ОФВ<sub>1</sub> и качества жизни, уменьшают выраженность одышки и риск обострений, но не оказывают влияния на смертность и динамику снижения функции легких. Появились результаты новых исследований, подтверждающих более выраженный бронходилатирующий эффект индакатерола ( $\beta_2$ -агониста суточного действия) по сравнению с формотеролом и салметеролом. Авторы новых рекомендаций особенно подчеркивают, что профиль безопасности данного препарата сравним с плацебо.

*Побочные эффекты.* Использование этой группы препаратов может привести к развитию тахикардии и различных видов аритмий. У пожилых лиц высокие дозы  $\beta_2$ -агонистов иногда вызывают тремор. Гипокалиемия (особенно если лечение сочетается с приемом тиазидных диуретиков) и повышение потребления кислорода в покое при постоянном применении препаратов обычно уменьшаются. Не подтвердилась связь между применением  $\beta_2$ -агонистов и ускоренной потерей легочной функции или увеличением смертности при ХОБЛ.

**Антихолинергические препараты** (ипратропия, окситропия и тиотропия бромиды) блокируют действия ацетилхолина на уровне мускариновых рецепторов. Короткодействующие препараты (ипратропий, окситропий) блокируют М2- и М3-рецепторы и модифицируют передачу импульса на уровне преганглионарного соединения, длительнодействующий антихолинергический препарат тиотропий блокирует М3- и М1-рецепторы. Авторами рекомендаций отмечено, что бронхолитический эффект короткодействующих антихолинергических препаратов длится дольше, чем у короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, и составляет 8 ч, а действие тиотропия сохраняется более 24 ч. Его применение позволяет уменьшить частоту обострений и госпитализаций больных, улучшить их общее состояние.

*Побочные эффекты.* Активное применение антихолинергических препаратов является весьма без-

опасным. Основным побочным эффектом этой группы препаратов является сухость во рту, а сообщения о незначительном увеличении сердечно-сосудистых событий у больных, получающих ипратропия бромид, требуют дальнейших подтверждений.

**Метилксантины.** Механизмы действия метилксантинов разнообразны и до конца не ясны. Теофиллин является наиболее часто используемым представителем этой группы препаратов. Как известно, теофиллин уступает по эффективности и переносимости длительнодействующим бронхолитикам, поэтому его использование ограничено.

*Побочные эффекты.* Препараты обладают дозозависимой токсичностью, которая включает в себя различные виды аритмий, большие эпилептические припадки, головные боли, бессонницу, тошноту.

**Комбинированная бронхолитическая терапия** увеличивает степень бронходилатации. Так, часто используемая комбинация короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов и антихолинергического препарата вызывает большее увеличение ОФВ<sub>1</sub>, чем каждое из лекарств в отдельности, и не сопровождается тахифилаксией.

## Глюкокортикостероиды

**Ингаляционные ГКС.** Авторы рекомендаций отмечают, что влияние ГКС на воспалительный ответ при ХОБЛ неоднозначно. Вместе с тем, плановое лечение ингаляционными ГКС оказывает положительное влияние на функцию легких и качество жизни пациентов, а их отмена у некоторых больных может приводить к обострениям заболевания.

*Побочные эффекты.* Использование ингаляционных ГКС ассоциируется с более частым развитием оральных кандидозов и осиплости голоса. Отмечено, что ГКС повышают также риск развития пневмонии и снижения плотности костной ткани.

**Комбинированная терапия ингаляционными ГКС и бронхолитиками** эффективна в снижении частоты обострений, улучшении легочной функции и качества жизни пациентов с ХОБЛ. Показано, что добавление такой комбинации к терапии тиотропином также способствует улучшению функции легких, хотя для подтверждения такого эффекта необходимо проведение дальнейших клинических исследований.

**Ингибиторы фосфодиэстеразы-4** блокируют распад внутриклеточной цАМФ. Представитель этой группы препаратов рофлумиласт был одобрен для применения лишь в нескольких

странах. Интересно, что рофлумиласт не обладает непосредственной бронхолитической активностью, несмотря на то, что вызывает увеличение ОФВ<sub>1</sub> у пациентов, принимающих салметерол или тиотропий.

**Побочные эффекты.** Препараты этой группы обладают множеством побочных эффектов, среди которых можно выделить тошноту, снижение аппетита, боли в животе, диарею, нарушение сна, потерю массы тела. Авторами рекомендаций сделан вывод, что рофлумиласт и теофиллин не следует назначать в комбинации.

## Другие препараты

**Вакцины.** Имеются данные, что противогриппозная вакцинация ассоциируется со снижением смертности у больных ХОБЛ. В настоящее время используют вакцины, содержащие убитые или живые инактивированные вирусы.

**$\alpha$ 1-антитрипсинзамещающая терапия** может быть рекомендована молодым лицам, страдающим ХОБЛ на фоне тяжелого наследственного дефицита  $\alpha$ 1-антитрипсина.

**Антибиотики** следует назначать с целью лечения инфекционных обострений ХОБЛ. В других ситуациях применение антибиотиков не приводит к снижению частоты обострений ХОБЛ.

**Муколитические и антиоксидантные средства** в лечении ХОБЛ показали противоречивые результаты. Однако следует отметить, что их назначение способствует улучшению симптоматики у больных с вязкой мокротой.

**Иммунорегуляторы (иммуностимуляторы, иммуномодуляторы).** Хотя на фоне применения иммунорегуляторов снижается тяжесть и частота обострений ХОБЛ, для включения этих препаратов в список рекомендуемых необходимы дополнительные исследования для изучения их долгосрочных эффектов.

**Противокашлевые препараты** при стабильном течении заболевания применять на постоянной основе не рекомендуется.

**Вазодилататоры**, а именно, оксид азота противопоказан больным ХОБЛ в стабильной фазе.

**Опиоиды (морфин)** могут быть использованы у больных с тяжелыми формами ХОБЛ с целью снижения выраженности одышки. Однако следует помнить, что морфин может вызывать ряд серьезных побочных эффектов.

## Нефармакологические методы лечения

**Реабилитация** применяется с целью уменьшения симптомов, улучшения качества жизни и повышения физической активности пациента. Минимальная продолжительность эффективной реабилитации согласно данным рекомендаций составляет 6 недель. К сожалению, на сегодняшний день не существует обучающих программ, направленных на поддержание терапевтического эффекта в течение длительного времени.

Темы, которые должны быть освещены в процессе обучения, включают отказ от курения, базовую информацию о ХОБЛ, общие подходы к терапии заболевания и специальные аспекты медицинской помощи, приемы самостоятельной коррекции, стратегии минимизации одышки, рекомендации по обращению к специалистам, принятие решений при развитии обострения и отдаленные перспективы. В ходе исследований выявлено, что один лишь процесс обучения не оказывает влияния на переносимость физической нагрузки и функцию легких, но позволяет закрепить навыки, повысить сопротивляемость к болезни и улучшить общее состояние здоровья. Эти эффекты обычно не оцениваются в клинических исследованиях, но могут играть важную роль в терапии ХОБЛ.

Исходная и последующая оценка состояния каждого участника программы легочной реабилитации должна включать изучение анамнеза и физикальное обследование, спирометрическое исследование до и после применения бронхолитика, оценку физического состояния больного и влияние по результатам mMRC или CAT.

Оценка нутритивного статуса также является важным аспектом программы реабилитации, поскольку как избыточная, так и недостаточная масса тела ухудшают течение ХОБЛ.

## Другие методы лечения

**Кислородотерапия.** Показано, что назначение кислорода  $>15$  ч/сут способствует увеличению выживаемости больных с хронической дыхательной недостаточностью и выраженной гипоксемией в покое. Она показана следующим группам пациентов:

- имеющим  $\text{PaO}_2 \leq 7,3$  кПа (55 мм рт. ст.) или  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$  в сочетании с гиперкапнией или без нее

или

- $7,3$  кПа (55 мм рт. ст.)  $\leq \text{PaO}_2 \leq 8,0$  кПа (60 мм рт. ст.) или  $\text{SaO}_2 \sim 88\%$  при наличии признаков легочной гипертензии, периферических отеков, свиде-

тельствующих о застойной сердечной недостаточности, или полицитемии (гематокрит >55%).

Решение о применении длительной кислородотерапии у стабильных пациентов должно базироваться на измерении  $\text{PaO}_2$  или сатурации в покое дважды в течение 3 недель. Особое внимание следует уделять сопутствующим заболеваниям, которые могут нарушать доставку кислорода в ткани (например, сердечная патология, анемия).

**Вентиляционная поддержка.** Неинвазивная вентиляция (НИВ) в настоящее время используется у стабильных пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ. Комбинация НИВ с кислородотерапией позволяет увеличить выживаемость больных, имеющих выраженную гиперкапнию. Следует отметить, что у пациентов с ХОБЛ и обструктивным ночным апноэ использование вентиляции с постоянным положительным давлением также увеличивает показатели выживаемости и снижает риск госпитализации.

## Хирургическое лечение

**Операция уменьшения объема легкого (ОУОЛ)** характеризуется удалением части легкого, что способствует увеличению эластической тяги легких, повышению скорости выдыхаемого воздуха и уменьшению частоты осложнений. Указанный метод эффективен у пациентов с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки.

**Бронхоскопическое уменьшение объема легких (БУОЛ)** приводит к умеренному улучшению функции легких и повышению переносимости физической нагрузки у пациентов с выраженным ограничением воздушного потока, гетерогенной эмфиземой на компьютерной томограмме и гиперинфляцией.

**Трансплантация легких** улучшает качество жизни и функциональные возможности пациента при крайне тяжелом течении ХОБЛ. В настоящее время применение трансплантации легких ограничено дефицитом донорских органов и стоимостью.

**Буллэктомия** представляет собой удаление буллы, которая не принимает участия в газообмене.

Значительное внимание в обновленном руководстве уделено больным с терминальной стадией ХОБЛ. Его авторы подчеркивают необходимость обсуждения с пациентами таких сложных вопросов, как прогноз продолжительности их жизни, планирование ухода за ними в последние дни и недели жизни. Рассмотрены также основные принципы паллиативной помощи таким больным и роль хосписов.

## Лечение ХОБЛ стабильного течения

Выявление и устранение факторов риска является важным шагом в лечении ХОБЛ. Так как курение является наиболее распространенным и легко выявляемым, отказ от него рекомендуется всем курящим пациентам. Должны быть предприняты меры по снижению и устранению профессиональных факторов риска, таких как пыль и газы.

Рекомендации относительно выбора медикаментозной терапии стабильной ХОБЛ несколько изменились: «терапию первого выбора» заменили на «рекомендованный первый выбор», «терапию второго выбора» — на «альтернативный выбор», «альтернативный выбор» — на «другие возможные методы лечения». Такое нововведение авторы объясняют тем, что речь идет о приоритетности при выборе стартовой фармакотерапии, а не временной последовательности применения препаратов. Были внесены изменения и непосредственно в варианты выбора.

Поскольку пациенты группы А характеризуются низкой симптоматикой заболевания и риском обострений, тактика лечения данной группы не изменилась: рекомендованный первый выбор представлен короткодействующими бронхолитиками, альтернативный выбор — комбинацией короткодействующих или введением длительнодействующих бронхолитиков.

У пациентов группы В тактика лечения также осталась прежней: рекомендуется применение длительнодействующих бронхолитиков в качестве рекомендованного первого выбора, комбинации длительнодействующих бронхолитиков как альтернативного выбора. Другие возможные методы лечения включают применение комбинации короткодействующего бронхолитика и теофиллина (следует использовать в ситуациях, когда ингаляционные бронхолитики недоступны или их стоимость превышает возможности пациента).

Изменения претерпела группа С, в которой ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт был перенесен из других возможных методов лечения в альтернативный выбор (в комбинации с холинолитиком или с  $\beta_2$ -агонистом длительного действия).

В группе D в качестве рекомендованного первого выбора использовали комбинацию  $\beta_2$ -агониста длительного действия с ИКС, или холинолитик длительного действия. Сейчас возможен также вариант стартовой тройной терапии —  $\beta_2$ -агонист длительного действия + ИКС + холинолитик длительного действия. Авторы рекомендаций отмечают, что у пациентов с очень тяжелой ХОБЛ целесообразно начать лечение с тройной терапии. Также у группы D

из альтернативного выбора была исключена комбинация ИКС и холинолитика длительного действия, поскольку данная комбинация не имеет достаточной доказательной базы.

В руководстве подчеркивается необходимость при выборе терапии уделять особое внимание сравнению не только действующих веществ, но и различных доставочных устройств, поскольку они могут отличаться по эффективности и безопасности, а при ведении пациентов — обязательно контролировать правильность техники ингаляции.

## Лечение обострений ХОБЛ

Обострение ХОБЛ — это острое состояние, которое характеризуется ухудшением респираторных симптомов пациента. Авторы рекомендаций подчеркивают, что обострения ХОБЛ негативно влияют на качество жизни пациентов, ускоряют темп снижения функции легких и ассоциируются со значительной летальностью. Поэтому особую важность имеют профилактика, раннее выявление и немедленное начало лечения обострений.

К частым причинам обострения ХОБЛ относят респираторные инфекции и загрязнение воздуха. Диагноз обострения устанавливается на основании клинических проявлений и данных некоторых исследований.

Для лечения обострений ХОБЛ используют бронхолитики, ГКС и антибиотики. При этом наибольшую эффективность продемонстрировали ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, особенно в комбинации с короткодействующими антихолинэргическими препаратами. Внутривенное введение метилксантинов может быть рассмотрено в качестве альтернативного выбора.

Показано, что системные ГКС сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких и уменьшают длительность пребывания в стационаре. С этой целью рекомендовано назначать таблетированную форму преднизолона в дозе 30–40 мг/сут в течение 10–14 дней.

Антибактериальная терапия используется в случае нарастания одышки, увеличения объема и усиления гнойного характера мокроты. Длительность антибактериальной терапии обычно составляет 5–10 дней. Вначале антибиотик выбирают эмпирически, чаще это — пероральные аминопенициллины, макролиды или тетрациклины. У пациентов с частыми обострениями, значительным ограничением скорости воздушного потока и/или обострениями, требующими вспомогательной вентиляции, следует проводить бактериологическое исследова-

ние мокроты или других материалов, полученных из легких.

**Другие лечебные мероприятия.** Необходимо поддерживать водный баланс пациента; применять (при необходимости) антикоагулянты; лечить сопутствующие заболевания, корректировать питание, вести борьбу против курения табака.

**Кислородотерапия** показана при наличии гипоксемии с целевым уровнем сатурации 88–92%. Через 30–60 мин после начала кислородотерапии необходимо измерить газы крови. Маски Вентури являются более приемлемыми для контролируемой подачи кислорода по сравнению с назальными канюлями, однако они чаще плохо переносятся больными.

**Вентиляционное пособие** при обострении может осуществляться методом НИВ (с помощью носовой или лицевой маски) либо методом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (с помощью оротрахеальной трубки или через трахеостому). Применение дыхательных стимуляторов при острой дыхательной недостаточности не рекомендуется.

Одним из показаний начала ИВЛ является неудача попытки вначале провести НИВ. Следует помнить, что проведение ИВЛ зачастую осложняется присоединением пневмонии, баротравмой и трудностями с переводом на спонтанное дыхание.

Подводя итог, хочется отметить, что такие принципиальные нововведения как отказ от концепции стадийности заболевания и подход к комбинированной оценке ХОБЛ позволят повысить точность диагностики и эффективность лечения ХОБЛ, улучшить качество и продолжительность жизни таких больных.

Ⓐ

### Список литературы:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The updated 2013 report is available on [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3:442.
3. Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M., Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156: 738-746.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество. 2012: 80 с.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов*