

## ГЛАВА 3. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

### CHAPTER 3. CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

<https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-155-197>

#### 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких

И.В. Лещенко, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, С.И. Овчаренко, В.А. Невзорова

#### 3.1. Chronic obstructive pulmonary disease

Igor V. Leshchenko, Sergey N. Avdeev, Zaurbek R. Aisanov, Svetlana I. Ovcharenko, Vera A. Nevzorova

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное состояние, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1]. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью заболевания и вносят значительный вклад в клиническую картину [1].

#### Этиология

На развитие ХОБЛ влияют как эндогенные факторы, так и факторы внешней среды. Основной причиной ХОБЛ является курение, которое, по некоторым оценкам, в индустриальных странах вносит вклад в смертность ~ 80% мужчин и 60% женщин, а в развивающихся – 45% мужчин и 20% женщин [3]. В развивающихся странах существенное повреждаю-

щее действие на органы дыхания оказывает спользование биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений.

Этиологическую роль также могут играть профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений. В Европе и Северной Америке вклад загрязнения воздуха на рабочем месте в развитие ХОБЛ оценивается в 15–20% [2]. Вероятно, цифры существенно больше в странах, где профессиональные вредности контролируются менее тщательно. Загрязнение воздуха на рабочем месте биологической, минеральной пылью, газами и дымом (на основании самостоятельной оценки пациентами) ассоциируется с ростом распространенности ХОБЛ [4].

Эндогенные факторы риска включают генетические, эпигенетические и другие характеристики пациента, такие как бронхиальная гиперреактивность и бронхиальная астма (БА) в анамнезе [5], а также перенесенные тяжелые респираторные инфекции

**Таблица 1.** Этиологические факторы развития ХОБЛ

Этиологические факторы ХОБЛ	Описание
Генетически обусловленная ХОБЛ (ХОБЛ-Г)	Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина. Другие генетические варианты с меньшим эффектами в комбинации
ХОБЛ, обусловленная пороками развития легких (ХОБЛ-Д)	События в ранний период жизни, недоношенность, низкая масса тела при рождении
ХОБЛ, обусловленная курением сигарет (ХОБЛ-С). ХОБЛ, обусловленная воздействием загрязненного воздуха (ХОБЛ-Р)	Воздействие табачного дыма, включая воздействие в период беременности и пассивное курение. Курение вейпов или электронных сигарет. Курение марихуаны
ХОБЛ, обусловленная инфекцией (ХОБЛ-И)	Детские инфекции, туберкулез-ассоциированная ХОБЛ, ВИЧ-ассоциированная ХОБЛ
ХОБЛ и БА (ХОБЛ-А)	В частности, БА у детей
ХОБЛ неизвестной этиологии (ХОБЛ-У)	

в детском возрасте. При этом бронхиальная гиперреактивность является фактором риска развития ХОБЛ даже при отсутствии БА [6, 7]; имеются данные и о том, что симптомы хронического бронхита могут повышать риск развития ХОБЛ [8, 9].

Врожденный дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина — ауто-сомно-рецессивное наследственное заболевание, предрасполагающее к развитию ХОБЛ, выявляется в < 1% случаев [10, 11]. Другие генетические факторы предрасположенности к ХОБЛ сложны, их вклад в развитие заболевания в настоящее время недостаточно ясен. Развитие ХОБЛ ассоциировано с полиморфизмом множества генов, но только немногие из этих ассоциаций были показаны в независимых популяционных выборках [12].

Участие различных этиологических факторов в развитии ХОБЛ представлено в табл. 1 [1].

## Патогенез ХОБЛ

### Воспаление дыхательных путей

ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8+) в различных отделах дыхательных путей и легких. Повышенное число воспалительных клеток у пациентов с ХОБЛ обнаруживают как в проксимальных, так и в дистальных дыхательных путях. При обострении у некоторых пациентов может наблюдаться увеличение числа эозинофилов.

Окислительный стресс, т. е. выделение в воздухоносных путях повышенного количества свободных радикалов, обладает мощным повреждающим действием на все структурные компоненты легких и приводит к необратимым изменениям легочной паренхимы, дыхательных путей, сосудов легких.

Важное место в патогенезе ХОБЛ занимает дисбаланс системы «протеиназы—антипротеиназы», который возникает в результате как увеличенной продукции или повышения активности протеиназ, так и снижения активности или уменьшения продукции антипротеаз. Данный дисбаланс часто является следствием воспаления, вызванного ингаляционным воздействием повреждающих веществ.

### Ограничение воздушного потока и легочная гиперинфляция

Экспираторное ограничение воздушного потока является основным патофизиологическим нарушением при ХОБЛ. В его основе лежат как обратимые, так и необратимые компоненты.

К необратимым относятся:

- фиброз и сужение просвета дыхательных путей;
- потеря эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции;
- потеря альвеолярной поддержки просвета малых дыхательных путей.

К обратимым причинам относятся:

- накопление воспалительных клеток, слизи и эксудата плазмы в бронхах;

- сокращение гладкой мускулатуры бронхов;
- легочная гиперинфляция (ЛГИ), т. е. повышенная воздушность легких.

В основе ЛГИ лежит неполное опустошение альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая ЛГИ) или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока (динамическая ЛГИ).

Согласно недавно выполненным исследованиям, сужение просвета и уменьшение числа терминальных бронхиол предшествует развитию эмфизематозной деструкции альвеол как при центриацинарной, так и при панацинарной эмфиземе.

Отражением ЛГИ является повышение легочных объемов (функциональной остаточной емкости, остаточного объема, общей емкости легких [ОЕЛ]) и снижение емкости вдоха. Нарастание динамической ЛГИ происходит во время выполнения физической нагрузки, т. к. при этом учащается дыхание, а значит, укорачивается время выдоха, и еще большая часть легочного объема задерживается на уровне альвеол.

Неблагоприятными проявлениями ЛГИ являются:

- уплощение диафрагмы, что приводит к нарушению ее функции и функции других дыхательных мышц;
- ограничение возможности увеличения дыхательного объема во время физической нагрузки;
- нарастание гиперкапнии при физической нагрузке;
- создание внутреннего положительного давления в конце выдоха;
- повышение эластической нагрузки на респираторную систему.

Установлена сильная корреляционная связь между функциональными параметрами, отражающими ЛГИ, в частности изменением емкости вдоха, и одышкой и толерантностью пациентов к физическим нагрузкам.

### Нарушения газообмена

ХОБЛ тяжелого течения характеризуется развитием гипоксемии и гиперкапнии. Основным патогенетическим механизмом гипоксемии является нарушение вентиляционно-перфузионных отношений —  $V_A/Q$  ( $V_A$  — альвеолярная вентиляция,  $Q$  — сердечный выброс). Участки легких с низким соотношением  $V_A/Q$  вносят основной вклад в развитие гипоксемии. Наличие участков с повышенным соотношением  $V_A/Q$  ведет к увеличению физиологического мертвого пространства, вследствие чего для поддержания нормального уровня парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови ( $P_aCO_2$ ) требуется усиление общей вентиляции легких. При ХОБЛ обычно не увеличивается шунтирование кровотока за исключением особо тяжелых случаев обострения, требующих проведения респираторной поддержки.

### Легочная гипертензия

Легочная гипертензия (ЛГ) может развиваться уже на поздних стадиях ХОБЛ вследствие обусловленного гипоксией спазма мелких артерий легких, который в конечном счете приводит к структурным изменениям: гиперплазии интимы и позднее гипертрофии / гиперплазии гладкомышечного слоя. В сосудах отмечаются воспалительная реакция, сходная с реакцией в дыхательных путях, и дисфункция эндотелия. Прогрессирующая ЛГ может приводить к гипертрофии правого желудочка и в итоге — к правожелудочковой недостаточности (легочному сердцу).

### Системные эффекты

Характерной чертой ХОБЛ является наличие системных эффектов, основными из которых являются системное воспаление, кахексия, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, сердечно-сосудистые события, анемия, депрессия и др. Механизмы, лежащие в основе данных системных проявлений, достаточно многообразны и пока недостаточно изучены. Известно, что среди них важное место занимают гипоксемия, курение, малоподвижный образ жизни, системное воспаление и др.

### Эпидемиология ХОБЛ

ХОБЛ ложится тяжелым бременем на общество и приобретает все большую социальную значимость. В настоящее время это заболевание относится к наиболее распространенным, что обусловлено непрекращающимся загрязнением окружающей среды, усиливающимся табакокурением и повторяющимися респираторными инфекциями. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. 212,3 млн человек в мире страдали ХОБЛ, умерло 3,3 млн пациентов, а показатель DALYs (*Disability-Adjusted Life Years* — годы жизни с поправкой на нетрудоспособность) составил 74,4 млн. Распространенность ХОБЛ равнялась 2 638,2 на 100 тыс. человек, смертность — 42,5 на 100 тыс. [13]. По данным Министерства здравоохранения РФ, в нашей стране 2,4 млн человек страдают ХОБЛ. В действительности, по данным эпидемиологических исследований

Российского респираторного общества, число таких больных приближается к 11 млн, включая недиагностированные случаи.

По данным ВОЗ, ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от этого заболевания умирает  $\approx$  2,8 млн человек — 4,8% всех причин смерти [14]. В Европе летальность от ХОБЛ значительно варьируется: от 0,2 на 100 тыс. населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии. Наиболее частой причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. В России, по данным Росстата, в структуре заболеваемости на ХОБЛ приходится 14,1%, а в структуре смертности — 26%. Около 50–80% пациентов с ХОБЛ умирают от респираторных причин: либо во время обострений ХОБЛ, либо от опухолей легких (от 0,5 до 27%), либо от других респираторных проблем.

ХОБЛ и нарушенная легочная функция независимо связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых событий [245, 246]. Снижение функции легких, на которое указывает объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), обуславливает вероятность сердечно-сосудистой смертности не менее, чем основные факторы сердечно-сосудистого риска. Результаты исследования *The Lung Health Study* (5 887 курильщиков в возрасте 35–60 лет с умеренной бронхиальной обструкцией), установлено, что при уменьшении ОФВ<sub>1</sub> на 10% происходил рост показателя общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности — на 28%, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) повышался на 20% [247].

В Глобальной инициативе диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD — *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) 2023 г. предложена терминология, учитывающая особенности проявления заболевания (табл. 2).

### Клиническая картина ХОБЛ стабильного течения

В условиях воздействия факторов риска (курение, как активное, так и пассивное, экзогенные поллютанты, биоорганическое топливо и т. п.) ХОБЛ развивается обычно медленно и прогрессирует

Таблица 2. Терминология ХОБЛ (по GOLD, 2023 [1])

Термин	Определение
Ранняя ХОБЛ ( <i>early COPD</i> )	Биологический термин, указывающий на недавний дебют заболевания (в любом возрасте) и требующий оценки биомаркеров в клинической практике
Легкая ХОБЛ ( <i>mild COPD</i> )	Функциональный термин, отражающий легкие нарушения проходимости дыхательных путей (в любом возрасте)
ХОБЛ у молодых ( <i>COPD in young patients</i> )	Возраст-зависимый термин, относящийся к субпопуляции пациентов с ХОБЛ (ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 0,7) в возрасте от 20 до 50 лет (независимо от тяжести нарушения проходимости дыхательных путей)
Пре-ХОБЛ ( <i>pre-COPD</i> )	Лица любого возраста, имеющие хронические респираторные симптомы со структурными и/или функциональными изменениями либо без них, при отсутствии ограничения воздушного потока (ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ > 0,7), у которых оно может со временем развиться (или нет)

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD — Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*); ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

постепенно. Особенность клинической картины заболевания в том, что долгое время оно протекает без выраженных клинических проявлений. Возникновению первых клинических симптомов, как правило, предшествует курение по крайней мере 20 сигарет в день на протяжении > 20 лет.

При описании клинической картины ХОБЛ необходимо учитывать черты, характерные именно для этой болезни: субклиническое начало, отсутствие специфических симптомов, неуклонное прогрессирование. Первыми признаками, с которыми пациенты обращаются к врачу, является кашель, часто с выделением мокроты и/или одышка. Эти симптомы наиболее выражены по утрам. В холодный сезон возникают «частые простуды». Такова клиническая картина дебюта заболевания, которая расценивается врачом как проявление бронхита курильщика или хронического бронхита, и диагноз ХОБЛ на этой стадии практически не ставится.

*Хронический кашель* — обычно первый симптом ХОБЛ, который часто недооценивается и пациентами, так как считается ожидаемым следствием курения и/или воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Обычно у больных выделяется небольшое количество вязкой мокроты. Нарастание кашля и продукции мокроты происходит чаще всего в зимние месяцы, во время инфекционных обострений.

*Одышка* — наиболее значимый симптом ХОБЛ, который нередко служит причиной обращения за медицинской помощью и основной причиной, ограничивающей трудовую деятельность больного. Вначале одышка отмечается при относительно высоком уровне физической нагрузки, например при беге по ровной местности или ходьбе по ступенькам. По мере прогрессирования заболевания одышка усиливается и может ограничивать даже ежедневную активность, а в дальнейшем возникает и в покое, заставляя пациента оставаться дома.

Очень важным показателем оценки состояния здоровья является объективизация тяжести одышки. Существует несколько специальных шкал, используемых с этой целью. Чаще всего в практической деятельности применяется 4-балльная шкала mMRC (*Modified Medical Research Council* — Модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета), представляющая собой модификацию шкалы Флетчера. Она служит для градации одышки соразмерно уровню нагрузки, необходимой для возникновения данного симптома [15]. Применение 10-балльной визуальной оценочной шкалы Борга [16] позволяет выразить в баллах субъективную оценку больного (рис. 1). Шкала Борга рекомендована для оценки одышки при проведении 6-минутного шагового теста (6-МШТ).

ЛГИ считается основным механизмом, приводящим к появлению одышки при физической нагрузке на ранних стадиях заболевания [17]. Механизмы развития ЛГИ и ЛГ (легочного сердца) описаны выше в разделе «Патогенез».

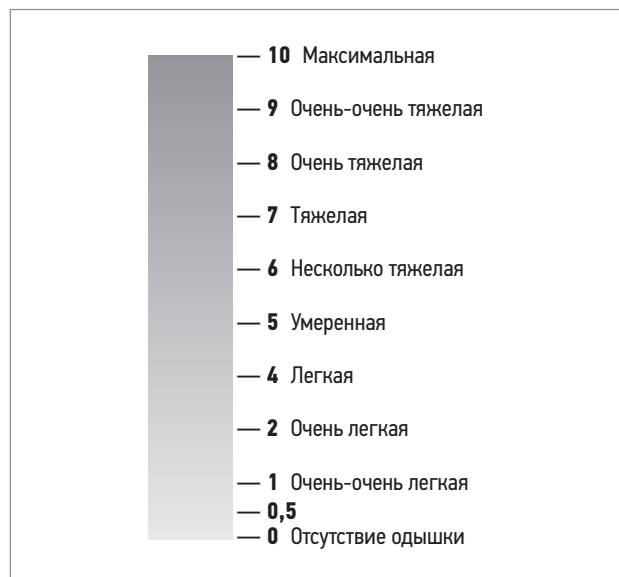


Рис. 1. Шкала одышки Борга (по Borg G.A., 1982 [16])

Для диагностики легочного сердца необходимо выполнение ряда диагностических процедур, включая рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ, а иногда требуется проведение радионуклидной сцинтиграфии и МРТ [18].

Когда выраженность одышки не соответствует значениям  $ОФВ_1$ , необходимо провести пробу с физической нагрузкой. Предпочтение отдается выполнению 6-МШТ. Этот метод является наиболее простым, может быть выполнен в условиях амбулаторной практики, позволяет проводить индивидуальное наблюдение и мониторировать течение заболевания.

Тест проводится в соответствии со стандартным протоколом [19]. Пациентов инструктируют о целях теста. Им предлагают ходить по измеренному коридору в собственном темпе и стараться пройти максимальное расстояние в течение 6 мин. При этом пациентам разрешено останавливаться и отдыхать во время теста, но они должны возобновлять ходьбу, когда сочтут это возможным. Во время ходьбы разрешается подбадривать пациента. Перед началом и в конце теста оцениваются одышка по шкале Борга (0–10 баллов), наличие и тяжесть дыхательной недостаточности (ДН) — по величине сатурации кислородом гемоглобина капиллярной крови ( $SpO_2$ ), определяемой по пульсоксиметрии [20]. Расстояние в метрах, пройденное за 6 мин, сравнивается с должным показателем. Пациентам следует прекратить ходьбу при возникновении следующих симптомов: боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах, резкое нарастание одышки и снижение  $SpO_2$  до 88%. Скорость прогрессирования и выраженность симптомов ХОБЛ зависят от интенсивности воздействия этиологических факторов и их суммации. Помимо этого, выраженность симптомов характеризуется фазой заболевания. Выделяют стабильное течение ХОБЛ и обострение. Стабильным следует считать состояние, при



котором выраженность симптомов существенно не меняется в течение недель или даже месяцев, а прогрессирование заболевания можно обнаружить лишь при длительном (6–12 мес.) динамическом наблюдении за больным [21].

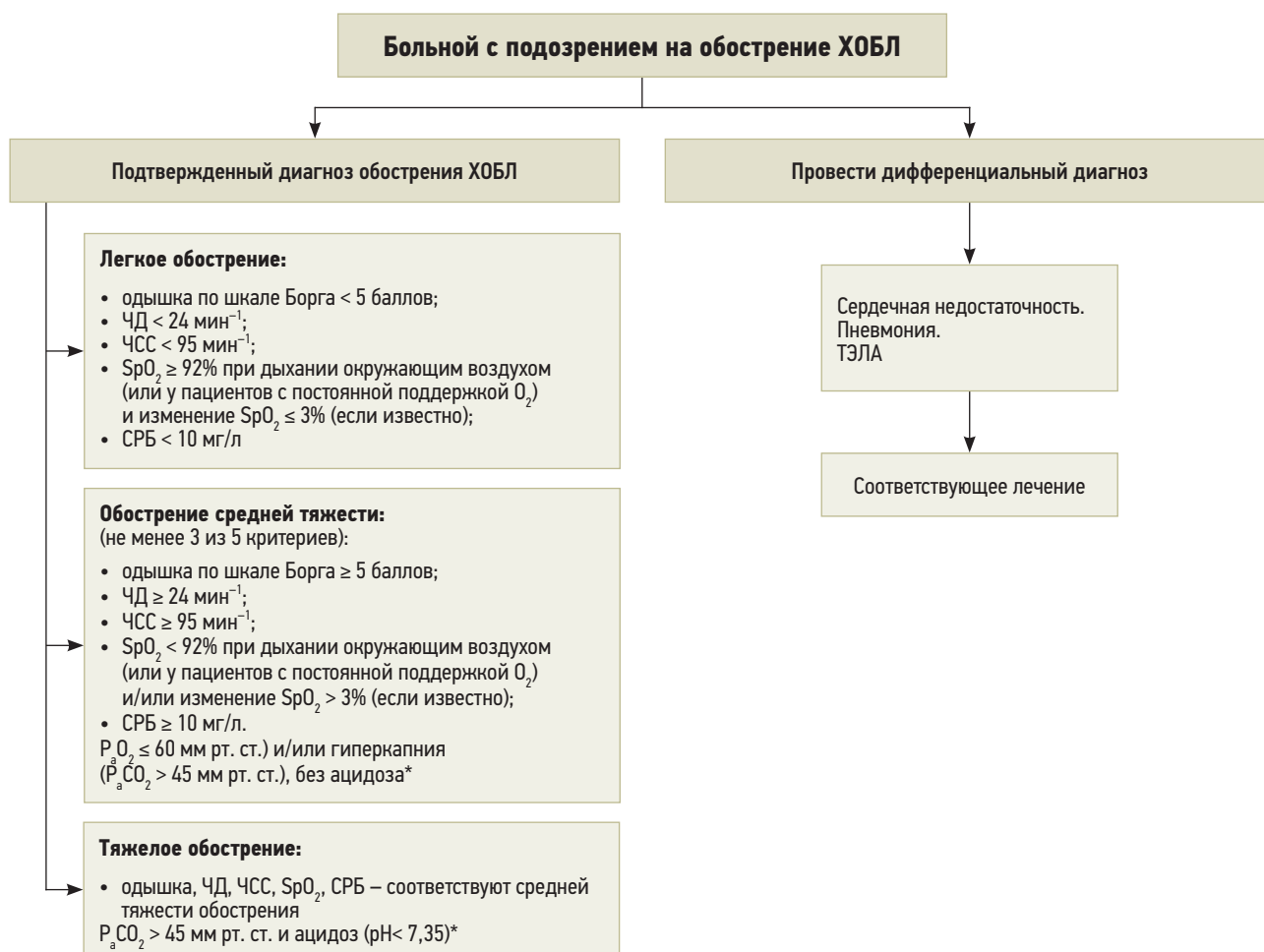
### Клиническая картина обострения ХОБЛ

Обострение ХОБЛ – событие, характеризующееся усилением одышки и/или кашлем и мокротой, ухудшающееся в течение  $\leq 14$  дней. Может сопровождаться тахипноэ и/или тахикардией, часто связано с усилением местного и системного воспаления, вызванного инфекцией дыхательных путей, их повреждением или воздействием поллютантов [1].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ и одной из самых частых причин обращения за неотложной медицинской помощью. Частое развитие обострений у пациентов с ХОБЛ приводит к длительному, до нескольких недель, ухудшению показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и газообмена, к более быстрому прогрессированию заболевания и значимому снижению качества жизни, а также сопряжено с существенными

экономическими расходами на лечение. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний. Тяжелые обострения ХОБЛ являются основной причиной смерти пациентов. В первые 5 дней от начала обострения риск развития острого инфаркта миокарда повышается более чем в 2 раза. В GOLD 2023 г. предложено обновление определения и классификации тяжести обострений ХОБЛ (рис. 2), получившее название «Римское предложение объединенной рабочей группы» [22].

Во время обострения отмечается усиление выраженности ЛГИ и «воздушных ловушек» в сочетании со сниженным экспираторным потоком, что приводит к усилению одышки, которая обычно сопровождается появлением или усилением дистанционных хрипов, чувством сдавления в груди, снижением толерантности к физической нагрузке. Помимо этого, происходит нарастание интенсивности кашля, изменяются количество мокроты (как в сторону увеличения, так и уменьшения), характер ее отделения, цвет и вязкость. Одновременно ухудшаются показатели ФВД и газов крови: снижаются



**Рис. 2.** Классификация тяжести обострения ХОБЛ (по Celi V. et al., 2021 [22])

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO<sub>2</sub> – сатурация гемоглобина кислородом; СРБ – С-реактивный белок; P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> и P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> – парциальное давление в артериальной крови кислорода и углекислого газа соответственно; \* – при возможности определения.

скоростные показатели (ОФВ<sub>1</sub> и др.), может возникнуть гипоксемия и даже гиперкапния.

*Неосложненное обострение* ХОБЛ – относительно редкое обострение, которое проявляется с частотой < 2 раз в год, не требует госпитализации, возникает у больных в возрасте до 65 лет с нетяжелым течением (при постбронходилатационном значении ОФВ<sub>1</sub> ≥ 50%<sub>долж.</sub>) без тяжелых сопутствующих заболеваний.

Отличительными чертами *тяжелого обострения* ХОБЛ являются цианоз, тахипноэ, тахикардия, тремор, усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение над- и подключичных промежутков, втяжение межреберных промежутков), сопровождаемые падением парциального напряжения кислорода в артериальной крови (Р<sub>а</sub>О<sub>2</sub>) до 35–60 мм рт. ст., десатурацией (снижение SpO<sub>2</sub> до 75–90%) с признаками декомпенсированного респираторного ацидоза. Тяжелое и, как правило, осложненное обострение ХОБЛ характеризуется частыми обострениями (≥ 2 в течение года и/или 1 госпитализация по поводу обострения в предшествующие 12 мес.), возникающими у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с тяжелым течением заболевания (при постбронходилатационном значении ОФВ<sub>1</sub> < 50%<sub>долж.</sub>) или на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарного диабета (СД), хронических заболеваний печени и почек с функциональными нарушениями, сердечной недостаточностью (СН)).

Обострения могут осложняться острой дыхательной недостаточностью (ОДН), тромбоемболией легочной артерии, пневмотораксом, СН. В течение обострения может развиваться пневмония, происходит декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др. Развившиеся осложнения могут существенно ухудшать течение ХОБЛ и требуют изменения тактики лечения. В процессе обследования больного необходимо уточнить длительность текущего обострения и частоту предшествовавших (в т. ч. потребовавших госпитализации), а также характер лечения в период стабильного течения ХОБЛ. Обострения могут начинаться постепенно, исподволь, а могут характеризоваться и стремительным ухудшением состояния с развитием ОДН и правожелудочковой недостаточности.

Выделяют 2 типа обострений [18]. Обострение 1-го типа характеризуется нарастанием проявлений воспалительного синдрома и сопровождается повышением температуры тела, увеличением количества, вязкости и гнойности мокроты, ростом острофазовых показателей крови (лейкоцитоза, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ), α<sub>2</sub>-глобулинов) – инфекционный фенотип обострения. Обострение 2-го типа проявляется нарастанием одышки, усилением внелегочных проявлений ХОБЛ (слабости, усталости, головная боли, плохого сна, депрессии), может появиться одышка – неинфекционный фенотип обострения.

## Клинические особенности ХОБЛ

### Эмфизематозная и бронхитическая формы

Течение ХОБЛ представляет собой чередование стабильной фазы и обострения, но неодинаково у разных пациентов. Вместе с тем общим является прогрессирование заболевания, особенно если продолжается воздействие на пациента ингалируемых патогенных частиц или газов. Поскольку прогрессирование ХОБЛ, проявляемое неуклонным нарастанием бронхиальной обструкции, служит основополагающей чертой, которая усугубляет ДН, оно в целом определяет тяжесть течения заболевания и его прогноз. В зависимости от индивидуальных особенностей больных давно выделены 2 основные клинические формы заболевания – эмфизематозную и бронхитическую, имеющие четкие разграничительные признаки и определяемые как фенотипы (табл. 3).

**Эмфизематозный фенотип** связывают преимущественно с панацинарной эмфиземой. Таких больных образно называют «розовыми пыхтельщиками» поскольку для преодоления преждевременно наступающего экспираторного коллапса бронхов выдох производится через сложенные в трубочку губы и сопровождается своеобразным звуком. В клинической картине превалирует одышка в покое вследствие уменьшения диффузионной поверхности легких. Такие больные обычно худые, кашель у них чаще сухой или с небольшим количеством густой и вязкой мокроты. Цианоз не выражен, так как достаточная оксигенация крови поддерживается максимально возможным увеличением вентилиции. Предел вентилиции достигается в состоянии покоя, и больные очень плохо переносят физическую нагрузку. ЛГ выражена умеренно, так как редукция артериального русла, вызванная атрофией межальвеолярных перегородок, не достигает значительных величин. Легочное сердце длительное время компенсировано. Таким образом, эмфизематозный тип ХОБЛ характеризуется преимущественным развитием ДН, и такие больные «пыхтят» очень долго и уходят из жизни в пожилом возрасте.

**Бронхитический фенотип** наблюдается, как правило, при центриацинарной эмфиземе и в основе своей имеет картину хронического бронхита. Постоянная гиперсекреция вызывает увеличение сопротивления на вдохе и выдохе, что способствует существенному нарушению вентилиции. В свою очередь, резкое уменьшение вентилиции приводит к значительному уменьшению содержания кислорода в альвеолах, последующему нарушению V<sub>A</sub>/Q и шунтированию крови. Это и обуславливает характерный оттенок диффузного цианоза у больных данной категории, которых называют «синими отечниками». Такие пациенты тучные, в клинической картине преобладает кашель с обильным выделением мокроты. Прогрессирующие фиброзные изменения легочной ткани и облитерация просвета кровеносных сосудов ведут к раз-

Таблица 3. Клинико-лабораторные признаки двух основных фенотипов ХОБЛ

Признаки	Преимущественно эмфизематозный тип	Преимущественно бронхитический тип
Возраст на момент диагностики ХОБЛ, лет	Около 60	Около 50
Особенности внешнего вида	Сниженное питание. Цианоз не выражен. Холодные конечности	Повышенное питание. Диффузный цианоз. Теплые конечности
Преобладающий симптом	Одышка	Кашель
Мокрота	Скудная, чаще слизистая	Обильная, чаще слизисто-гнойная
Бронхиальная инфекция	Нечасто	Часто
Легочное сердце	Редко, лишь в терминальной стадии	Часто
Рентгенография органов грудной клетки	Гиперинфляция, буллезные изменения, «вертикальное» сердце	Усиление легочного рисунка, увеличение размеров сердца
Гематокрит, %	35–45	50–55
$P_{aO_2}$	65–75	45–60
$P_{aCO_2}$	35–40	50–60
Диффузионная способность	Снижена	Норма, небольшое снижение

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;  $P_{aO_2}$  и  $P_{aCO_2}$  – парциальное давление в артериальной крови кислорода и углекислого газа соответственно.

виту легочного сердца и его декомпенсации. Этому способствуют стойкая ЛГ, значительная гипоксемия, эритроцитоз и постоянная интоксикация вследствие выраженного воспалительного процесса в бронхах.

### ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой

Частота сочетания ХОБЛ и БА у 1 пациента составляет 13–22% с нарастанием встречаемости в пожилом возрасте – около 50% в возрасте  $\geq 70$  лет. В первую очередь этот фенотип может развиваться у курящих больных, страдающих БА. В ходе широкомасштабных исследований было показано, что 20–30% пациентов с ХОБЛ могут иметь обратимую бронхиальную обструкцию, а в клеточном составе при воспалении появляются эозинофилы. Часть из этих больных также можно отнести к фенотипу ХОБЛ + БА. Такие пациенты хорошо отвечают на терапию глюкокортикостероидами (ГКС).

Признаками, свидетельствующими о сочетании БА и ХОБЛ, являются:

- возраст  $> 35$  лет с длительным анамнезом одной из болезней;
- более частое присоединение ХОБЛ к БА, чем наоборот;
- длительное воздействие факторов риска ХОБЛ (курение, профессиональные или бытовые вредности);
- прогрессирование ДН, отмечаемое при длительном наблюдении;
- снижение эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС);
- снижается переносимости физической нагрузки.

Ниже приведены диагностические критерии смешанного фенотипа ХОБЛ + БА.

А. Большие критерии.

1. Бронходилатационный ответ ( $ОФВ_1 > 400$  мл и  $> 15\%$ ).

2. Эозинофилия мокроты ( $> 3\%$ , специфичность и чувствительность 82% и 85%).

3. Верифицированный ранее диагноз БА.

Б. Малые критерии.

1. Повышенный уровень общего иммуноглобулина Е.
2. Предсуществующий анамнез атопии.
3. Бронходилатационный ответ ( $ОФВ_1 > 200$  мл и  $> 12\%$ ).

Диагноз сочетания БА и ХОБЛ ставится при наличии 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев. Дополнительные методы обследования, используемые при диагностике данного фенотипа, приведены в табл. 4 [24].

### ХОБЛ с частыми обострениями

К данному фенотипу относят пациенты с  $\geq 2$  обострениями в течение предыдущего года или  $\geq 1$  обострением, приведшим к госпитализации. Значимость этого варианта определяется тем, что после обострения у пациента снижаются функциональные показатели легких, а частота обострений напрямую влияет на продолжительность жизни и требует индивидуального подхода к лечению. Рецидивом считается сохранение или усугубление симптомов ХОБЛ в течение 14 дней после возникновения, несмотря на проводимую терапию, или сохранение признаков обострения на фоне антибактериальной терапии, продолжающейся  $> 7$  дней. Рецидивы обострения ХОБЛ возникают в 21–40% случаев, в связи с чем особенно важна оценка факторов риска, к которым относятся [1]:

- низкие показатели  $ОФВ_1$ ;
- повышение потребности в бронхолитиках и системных ГКС;
- предыдущие обострения ХОБЛ ( $> 3$  в течение последних 2 лет);

Таблица 4. Дополнительные методы обследования (по www.ginasthma.org [24])

Показатель	БА	ХОБЛ
Диффузия газов	Нормальная или незначительно снижена	Часто снижена
Газы артериальной крови	Между обострениями в норме	При тяжелой ХОБЛ между обострениями могут быть нарушены
Тест на гиперреактивность	Не имеет значительной пользы для дифференциальной диагностики. Высокая гиперреактивность характерна больше для БА	
Данные КТВР	Обычно в норме, могут выявляться воздушные ловушки и увеличение толщины стенок дыхательных путей	Воздушные ловушки или эмфизема, могут выявляться увеличение толщины стенок дыхательных путей и признаки легочной гипертензии
IgE и/или кожные пробы	Необязательны для верификации диагноза, положительные результаты более характерны для БА	Соответствуют фоновой распространенности аллергии, не исключают ХОБЛ
NO в выдыхаемом воздухе	Высокий (> 50 ppb) характерен для эозинофильного воспаления	Обычно нормальный, низкий у активных курильщиков
Эозинофилия крови	Встречается при БА	Может возникать во время обострений
Воспалительные элементы в мокроте	Роль в дифференциальной диагностике не установлена в обширной популяции пациентов	

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; IgE – иммуноглобулин E; NO – оксид азота.

- ранее проводимая антибактериальная терапия (преимущественно ампициллином);
- наличие сопутствующих заболеваний (СН, коронарной, почечной и/или печеночной недостаточности).

Выраженность клинических проявлений у больных с ХОБЛ зависит от многочисленных факторов, включающих:

- фазу процесса (стабильное течение или обострение);
- тяжесть течения;
- фенотип болезни (бронхитический, эмфизематозный, смешанный, ХОБЛ + БА и др.);
- выраженность внелегочных проявлений или/и сопутствующих заболеваний;
- наличие осложнений и их характер.

### Диагностика ХОБЛ

Предположить вероятность ХОБЛ следует при наличии кашля, выделении мокроты или одышке и выявлении факторов риска, приводящих к развитию этого заболевания. Особенность клинической картины ХОБЛ состоит в том, что болезнь долгое время протекает без выраженных клинических проявлений и это может затруднять своевременную постановку диагноза. Проблема гиподиагностики связана также с тем, что многие люди, страдающие ХОБЛ, не ощущают себя больными. В реальной жизни на ранних стадиях курильщик не считает себя больным ХОБЛ, так как оценивает кашель как нормальное состояние, если трудовая деятельность не нарушена. Из-за отсутствия одышки на определенном этапе развития заболевания больные не попадают в поле зрения врача. Отсюда следует, что в подавляющем большинстве случаев диагностика осуществляется на инвалидирующих стадиях ХОБЛ. Курильщики не считают

кашель с мокротой признаком заболевания, расценивая его как обычное явление при курении. Даже возникновение одышки при физической нагрузке расценивается ими как особенность пожилого возраста или детренированности.

Будучи уже больным, курильщик на ранних стадиях ХОБЛ и вне обострения обращается к врачам-специалистам по поводу других состояний, также являющихся результатом курения. Так, если у пациента «стынут» или «зябнут» ноги, он приходит на прием к хирургу, а если беспокоит одышка и появляется чувство нехватки воздуха – к кардиологу. Из этого следует сделать вывод, что и специалисты должны знать и помнить о развитии ХОБЛ у курящего и направлять его на исследование ФВД или к пульмонологу.

Диагноз ХОБЛ всегда должен подтверждаться результатами исследования ФВД. Спирометрия требуется всем пациентам, имеющим в анамнезе:

- курение или контакт с поллютантами окружающей среды либо профессиональными вредностями;
- респираторные болезни у родственников;
- наличие длительного кашля, продукции мокроты и/или одышки.

Основные направления диагностики ХОБЛ включают:

- выявление факторов риска (установление ингаляционного воздействия патогенных агентов, в первую очередь табачного дыма);
- беседу с больным (анализ словесного портрета пациента) о характере и продолжительности кашля и одышки;
- оценку выраженности одышки на основании впросника mMRC (табл. 5) [15];
- применение оценочного теста COPD Assessment Test (CAT) для оценки клинической картины (рис. 3) [25];



Таблица 5. Оценка одышки по шкале Modified Medical Research Council (по Bestall J.C. et al., 1999 [15])

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	Легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	Средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	Тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	Очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваю или раздеваю

**Ваши имя и фамилия:** \_\_\_\_\_ **Сегодняшняя дата:** \_\_\_\_\_ **CAT (COPD Assessment Test)**

**Как протекает Ваша хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)?  
Пройдите оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test™ (CAT))**

Данная анкета поможет Вам и медицинскому работнику оценить влияние, которое ХОБЛ оказывает на Ваше самочувствие и повседневную жизнь. Ваши ответы и оценка на основании теста могут быть использованы Вами и медицинским работником для того, чтобы помочь улучшить терапию ХОБЛ и получить наибольшую пользу от лечения.

В каждом пункте, приведенном ниже, поставьте отметку (X) в квадратике, наиболее точно отражающем Ваше самочувствие на данный момент. Убедитесь, что Вы выбрали только один ответ на каждый вопрос.

**Пример:** Я очень счастлив(-а)                                0   1    2   3   4   5                                Мне очень грустно

	0	1	2	3	4	5		БАЛЛЫ
Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю	
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)	
У меня совсем нет ощущения сдавленности в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавленности в грудной клетке	
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка	
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	
Я крепко сплю	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо	
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии	
COPD Assessment Test и логотип CAT являются торговыми марками группы компаний GlaxoSmithKline. ©2009 GlaxoSmithKline. Все права защищены. FINAL Russian (Ukraine) CAT, updated August 27, 2010.								<b>Общий балл</b> <input type="text"/>

Рис. 3. Тест COPD Assessment Test™ (по Jones P.W. et al., 2009 [25])

- объективизацию симптомов обструкции (данные объективного обследования);
- исследование ФВД (диагноз должен быть подтвержден данными спирометрии: постбронхолатационными значениями  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$  на всех стадиях заболевания). Показатель  $ОФВ_1$  отражает степень нарушения бронхиальной проходимости [26].

Для выполнения САТ больному необходимо ответить на 8 вопросов, самостоятельно оценив выраженность некоторых симптомов по шкале от 0 до 5 баллов. Данные тест отражает самочувствие больного и тесно коррелирует с состоянием здоровья. На основании ответов оценивают влияние ХОБЛ на жизнь пациента: 0–9 баллов – незначительное; 10–19 баллов – умеренное; 20–29 баллов – сильное; 30–40 баллов – чрезвычайно сильное.

При сборе анамнеза стоит оценить статус курения и определить индекс курящего человека [1], а также учесть частоту предыдущих обострений ХОБЛ [27]. Лучшие прогностические факторы частых обострений ( $\geq 2$  в год) – это предшествующие подобные эпизоды и тяжесть ХОБЛ. Рекомендуется провести обследование для выявления сопутствующих заболеваний [28]. Поскольку ХОБЛ обычно развивается

у людей среднего возраста с длительным стажем курения, часто обнаруживаются различные патологические состояния, связанные с этими факторами. Нередко ХОБЛ сопутствуют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), дисфункция скелетных мышц, остеопороз, рак легких и депрессия.

Определенную помощь в постановке диагноза может оказать вопросник для диагностики ХОБЛ (табл. 6.).

### Функциональная диагностика

Всем пациентам с подозрением на ХОБЛ рекомендуется проводить исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрию) для выявления и оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей [1].

Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия) является основным методом диагностики и документирования изменений легочной функции при ХОБЛ. На показателях этого исследования построена классификация ХОБЛ по степени выраженности обструктивных нарушений.

Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия) рекомендовано

**Таблица 6.** Вопросник для диагностики ХОБЛ (по Hill K. et al., 2010 [29])

Вопрос	Варианты ответа	Баллы
1. Укажите Ваш возраст	40–49 лет	0
	50–59 лет	4
	60–69 лет	8
	70 лет и старше	10
2. Сколько сигарет Вы обычно выкуриваете ежедневно (если Вы бросили курить, то сколько Вы курили каждый день)? Сколько всего лет Вы курите сигареты? Пачкодень = кол-во сигарет, выкуриваемых в день / 20 Пачколет = пачкодень × стаж курения	0–14 пачколет	0
	15–24 пачколет	2
	25–49 пачколет	3
	50 и более	7
3. Определите Ваш индекс массы тела (ИМТ): ИМТ = вес (кг) : рост (м <sup>2</sup> )	ИМТ < 25,4	5
	ИМТ 25,4–29,7	1
	ИМТ > 29,7	0
4. Провоцирует ли у Вас кашель плохая погода?	Да	3
	Нет	0
	У меня нет кашля	0
5. Беспокоит ли Вас кашель с мокротой вне простудных заболеваний?	Да	3
	Нет	0
6. Беспокоит ли Вас кашель с мокротой по утрам?	Да	0
	Нет	3
7. Как часто у Вас возникает одышка?	Никогда	0
	Иногда или чаще	4
8. У Вас есть или отмечалась раньше аллергия?	Да	0
	Нет	3

Примечание:  $\geq 17$  баллов – диагноз хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) вероятен;  $\leq 16$  баллов – рассмотрите другие заболевания, включая бронхиальную астму, или направьте пациента к специалисту.

для подтверждения диагноза ХОБЛ [1]. Критерием, свидетельствующим об экспираторном ограничении воздушного потока, служит постбронходилатационное отношение  $ОФВ_1$  к форсированной жизненной емкости легких ( $ФЖЕЛ$ )  $< 0,7$  (рис. 4). Использование этого фиксированного физиологического критерия для всех возрастных групп может способствовать более частой постановке диагноза (гипердиагностике) по сравнению с использованием критерия нижней границы нормы у пациентов старческого возраста [30, 31].

При выявлении исходных признаков бронхиальной обструкции ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ ) рекомендуется проведение бронходилатационного теста для определения постбронходилатационного показателя степени обратимости обструкции под влиянием бронхорасширяющих препаратов [32].

Для исключения смешанных обструктивно-рестриктивных нарушений у пациентов со снижением  $ФЖЕЛ$  рекомендуется определять ОЕЛ методом бодиплетизмографии [33, 34]. Рекомендуется использовать ОЕЛ и диффузионную способность легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ) для оценки выраженности эмфиземы [33, 34].

Определение  $DL_{CO}$  является полезным инструментом для оценки способности к газообмену дыхательной системы и дополняет данные спирометрии. У курильщиков без ограничения воздушного потока  $DL_{CO} < 80\%$  указывает на повышенный риск развития ХОБЛ со временем.

У каждого больного ХОБЛ с симптомами (одышка), не соответствующими имеющейся степени ограничения воздушного потока, необходимо проводить обследование для исключения хронической сердечной недостаточности (ХСН). ХОБЛ признается фактором риска развития клинического варианта ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Необходимо провести тщательный анализ кардиального анамнеза, исследовать клинические признаки и симптомы ХСН (застой в малом круге кровообращения, набухание яремных вен, отеки). Также для подтверждения или исключения диагно-

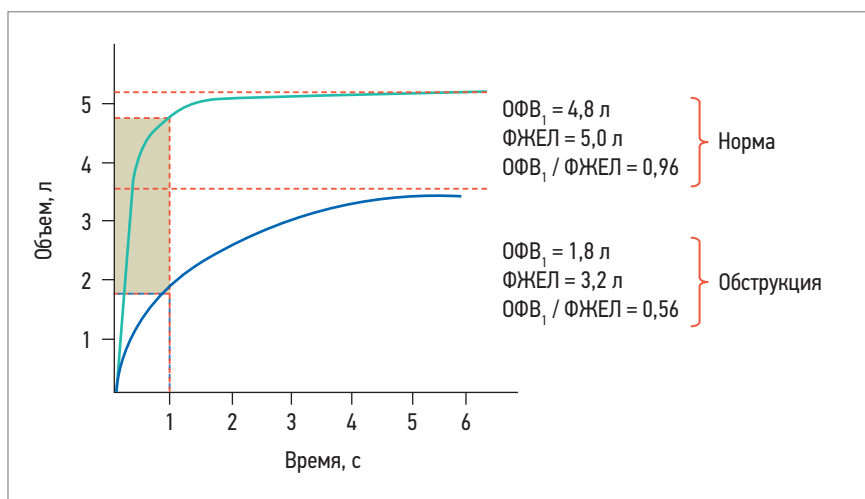
за ХСН требуются лабораторно-инструментальные методы исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография органов грудной клетки, определение натрийуретических пептидов – BNP и NT-proBNP.

### Лучевые методы

Рентгенография органов грудной клетки должна быть проведена всем больным с предполагаемым диагнозом ХОБЛ. Этот метод не является чувствительным инструментом для постановки диагноза, но позволяет исключить другие заболевания, сопровождаемые аналогичными ХОБЛ клиническими симптомами (опухоль, туберкулез, застойная СН и т. п.), а в период обострения – выявить пневмонию, плевральный выпот, спонтанный пневмоторакс и т. д. В типичных случаях обструктивные изменения рентгенографически характеризуются увеличением объема легких за счет гипервоздушности респираторных отделов (на ранних стадиях заболевания эти проявления, как правило, отсутствуют). *И.Е. Тюрин* приводит следующие рентгенологические признаки бронхиальной обструкции:

- уплощение купола диафрагмы;
- ограничение подвижности диафрагмы при дыхательных движениях;
- изменение переднезаднего размера грудной полости;
- расширение ретростерального пространства;
- «саблевидная трахея»;
- вертикальное расположение сердца [35].

Обширные участки легочных полей, лишённые легочного рисунка, обычно в сочетании с оттеснением или обрывом легочных сосудов – так рентгенологически могут выглядеть проявления эмфиземы. Рентгенографически можно выявить тонкостенные воздушные полости – результат развития буллезной эмфиземы. Однако такие ее формы, как внутридольковая, парасептальная и др., могут быть обнаружены с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), которая позволяет не только уточнить природу эмфиземы, но и обнаружить



**Рис. 4.** Изменение параметров неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрии) при обструкции  
Примечание:  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю с;  $ФЖЕЛ$  – форсированная жизненная емкость легких.

бронхоэктазы. Не рекомендуется использовать этот метод для рутинного обследования пациентов с ХОБЛ [1], однако он подходит для дифференциальной диагностики. Проведение КТВР органов грудной клетки рекомендуется больным ХОБЛ с выраженной эмфиземой легких для определения целесообразности проведения хирургической редукции легочных объемов [1]. Также данный метод наиболее чувствителен и специфичен для выявления, оценки выраженности и морфологической характеристики эмфиземы легких. Кроме этого, посредством КТВР легких можно выявить начальные признаки эмфизематозной перестройки легочной ткани [35].

### Электрокардиография

ЭКГ относится к обязательным методам обследования и позволяет обнаружить признаки гипертрофии и/или перегрузки правых отделов сердца у ряда больных. Однако эти признаки могут изменяться при развитии эмфиземы и не соответствовать общепринятым критериям. Данные ЭКГ в большинстве случаев помогают исключить (или уточнить) кардиальный генез респираторной симптоматики.

### Лабораторные методы

Из числа лабораторных методов диагностики к обязательно выполняемым относятся исследования клинического анализа крови и цитологии мокроты. При обострении заболевания наиболее часто встречаются нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и увеличение скорости оседания эритроцитов. Наличие лейкоцитоза служит дополнительным аргументом в пользу инфекционного фактора как причины обострения ХОБЛ. При стабильном течении ХОБЛ уровень лейкоцитов в периферической крови существенно не меняется.

При исследовании клинического анализа крови может быть выявлена как анемия в результате общего воспалительного синдрома, так и полицитемия. Полицитемический синдром (повышение числа эритроцитов, уровня гемоглобина  $> 16$  г/дл у женщин и  $> 18$  г/дл у мужчин, а также уровня гематокрита  $> 47\%$  у женщин и  $> 52\%$  у мужчин) может указывать на существование выраженной и длительной гипоксемии. Как правило, это присуще тяжелому течению ХОБЛ, и постановка диагноза на таком этапе будет крайне поздней.

Цитологическое исследование мокроты дает информацию о характере воспалительного процесса и степени его выраженности. Определение атипичных клеток усиливает онкологическую настороженность и требует проведения дополнительных методов обследования. Культуральное микробиологическое исследование мокроты целесообразно проводить при неконтролируемом прогрессировании инфекционного процесса и использовать для подбора рациональной антибиотикотерапии [36]. С этой же целью выполняется бактериологическое исследова-

ние бронхиального содержимого, полученного при бронхоскопии.

В диагностике ХОБЛ бронхоскопическое исследование является дополнительным. Оно служит для оценки состояния слизистой оболочки бронхов и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями органов дыхания, приводящими к хронической бронхиальной обструкции.

Бронхоскопия может включать:

- осмотр слизистой оболочки бронхов;
- культуральное исследование бронхиального содержимого;
- бронхиальный лаваж с определением клеточного состава;
- биопсию стенки бронхов.

### Определение уровня $\alpha_1$ -антитрипсина

У относительно молодых больных (в возрасте  $< 40$  лет) или у пациентов с явным семейным анамнезом ХОБЛ имеет смысл исследовать уровень  $\alpha_1$ -антитрипсина. Если его сывороточная концентрация составляет  $< 15\text{--}20\%$  нормального уровня, то очень высока вероятность, что у больного гомозиготный тип дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина, который может быть причиной развития ХОБЛ.

### Газовый состав артериальной крови

У больных при диагностике ХОБЛ на поздних стадиях развития заболевания ( $\text{ОФВ}_1 < 50\%_{\text{долж}}$  или наличие признаков тяжелой ДН либо правожелудочковой СН) следует провести анализ газового состава артериальной крови. Наиболее важными показателями являются  $P_a\text{O}_2$ ,  $P_a\text{CO}_2$ , pH и уровень бикарбонатов  $\text{HCO}_3^-$  артериальной крови (рекомендуется их серийное исследование). При отсутствии возможности определить  $P_a\text{O}_2$  ориентировочную информацию о степени гипоксемии позволяет получить исследование  $\text{SpO}_2$  с помощью пульсоксиметра.

### Эхокардиография

Врач может дополнительно направить пациента на ультразвуковое исследование сердца для выявления и оценки дисфункции правых (а при наличии изменений — и левых) отделов сердца, а также для определения ЛГ и степени ее выраженности.

Для объективизации степени ограничения физических возможностей рекомендуется также провести пробу с физической нагрузкой [37]. Предпочтение отдается 6-МШТ, который выполняется по стандартному протоколу. Этот тест используется в тех случаях, когда выраженность одышки не соответствует снижению  $\text{ОФВ}_1$ , а также применяется для отбора больных на реабилитационные программы.

### Вопросы ранней диагностики ХОБЛ

С учетом того, что постановка диагноза ХОБЛ является прерогативой врача первичного звена, для улучшения диагностики терапевту предлагается следующий алгоритм действий:



1. Выявить факторы риска и определить индекс курящего человека.
2. Анкетировать каждого курящего и/или имеющего контакт с пылью по опроснику CAT.
3. Определить наличие и степень выраженности одышки по вопроснику mMRC.
4. Выявить объективные признаки бронхиальной обструкции и/или эмфиземы (необходимо знать, что клинические признаки ограничения воздушного потока обычно не выражены до развития существенного нарушения функции легких и имеют относительно невысокую чувствительность).
5. Провести пикфлоуметрию и тест с бронхолитиками.
6. Поставить вероятный диагноз ХОБЛ и назначить лекарственные препараты для регулярной терапии.
7. Провести лабораторно-инструментальное обследование (согласно принятым стандартам: клинический анализ крови, мокроты, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и ЭКГ).
8. Выполнить спирометрическое исследование.
9. Направить пациента к врачу-пульмонологу.

Таким образом, диагностика ХОБЛ базируется на суммировании следующих данных:

- наличия факторов риска, в т. ч. табакокурения;
- клинических признаков, главными из которых являются кашель и экспираторная одышка, сухие свистящие хрипы;
- по данным ФВД – неуклонно прогрессирующих нарушениях бронхиальной проходимости и наличии частично (слабо) обратимой или необратимой обструкции;
- исключения других заболеваний, которые могут привести к появлению указанных выше симптомов.

Диагностические критерии пре-ХОБЛ и ХОБЛ представлены в табл. 7.

### Классификация ХОБЛ

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), ХОБЛ кодируется как J44. При этом присвоены следующие коды подтипам заболевания:

- J44.0 – ХОБЛ с острой респираторной инфекцией нижних дыхательных путей, в т. ч. пневмонией.
- J44.1 – ХОБЛ с обострением неуточненная (без пневмонии).
- J44.8 – другая уточненная ХОБЛ.
  - Хронический бронхит: астматический (обструктивный) без дополнительных уточнений (БДУ), эмфизематозный БДУ, обструктивный БДУ;
- J44.9 – ХОБЛ неуточненная.
  - Хроническая обструктивная болезнь легких БДУ.

При оценке ХОБЛ необходимо учитывать тяжесть бронхиальной обструкции, т. е. степень нарушения бронхиальной проходимости, определяемую по результатам исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков – спирометрии (табл. 8). Также необходимо получить следующие клинические данные: количество и тяжесть обострений ХОБЛ за год, выраженность клинических симптомов по шкале mMRC и тесту CAT [1].

На рис. 5 представлены критерии диагностики и категории ХОБЛ с учетом последних рекомендаций GOLD 2023 г. В данной редакции группы А и В не изменились. Группы С и D объединены в группу Е: таким образом подчеркнута клиническая значимость обострений и сделан акцент на том, что у пациентов с высоким риском таких эпизодов, выраженность симптомов вне обострения лишена значимости. Авторы GOLD 2023 г. признают, что это предложение должно быть подтверждено клиническими исследованиями.

Оценивая степень риска обострений ХОБЛ, врач должен учитывать анамнестические сведения о ча-

**Таблица 7.** Диагностические критерии пре-ХОБЛ и ХОБЛ (по Downey G.P. et al., 2022 [38])

Критерий	Пре-ХОБЛ	ХОБЛ
Спирометрия (постбронходилатационный показатель)	$ОФВ_1/ФЖЕЛ > 0,7$	$ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$
	и	и
Симптомы	Хронический бронхит (ежедневный кашель с мокротой > 3 мес. в году на протяжении 3 лет)	Хронический бронхит, одышка, утомляемость, коморбидная патология
	и/или	и/или
Функция	$DL_{CO} < 80\%_{\text{долж.}}$ , или снижение $ОФВ_1$ на > 40 мл/год, или $ОФВ_1 < 80\%_{\text{долж.}}$	Низкий уровень $DL_{CO}$ , легочная гипертензия, гиперинфляция, гипоксия, гиперкапния
	и/или	и/или
Структура	Эмфизема (> 5% по данным КТ), ремоделирование сосудистого русла	Эмфизема, утолщение стенки дыхательных путей, ремоделирование сосудистого русла

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких;  $DL_{CO}$  – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КТ – компьютерная томография.

Таблица 8. Спирометрическая классификация бронхиальной обструкции при ХОБЛ (по GOLD, 2023 [1])

Градация по GOLD	Оценка бронхиальной обструкции	Постбронходилатационное значение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$	$ОФВ_1, \% \text{ долк.}$
I	Легкая	$< 0,7$	$\geq 80\%$
II	Среднетяжелая	$< 0,7$	Между $\geq 50$ и $80$
III	Тяжелая	$< 0,7$	Между $\geq 30$ и $50$
IV	Крайне тяжелая	$< 0,7$	$< 30\%$ или $< 50\%$ в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*);  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

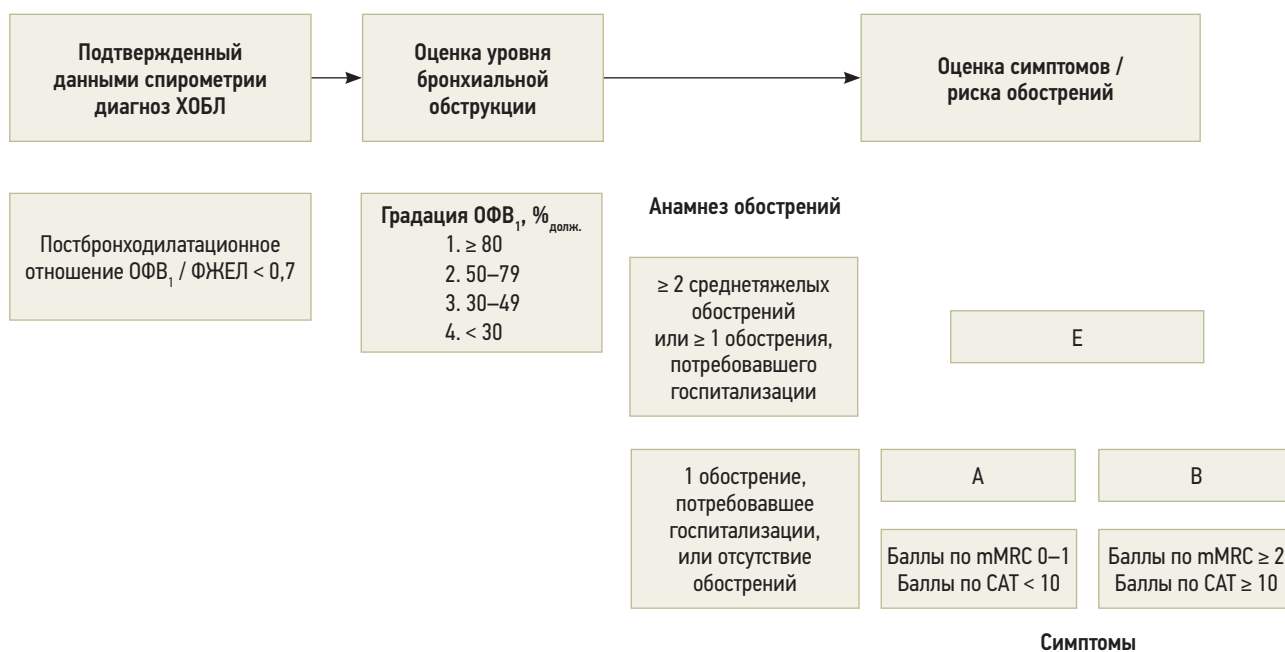


Рис. 5. Критерии диагностики и категории ХОБЛ (по GOLD, 2023 [1])

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*);  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; mMRC – Модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council*); CAT – COPD Assessment Test (тест по оценке степени тяжести ХОБЛ).

стоте обострений, в т. ч. потребовавших госпитализации в течение последних 12 мес. При наличии хотя бы 1 такого эпизода (т. е. тяжелого обострения) пациента следует относить к группе высокого риска.

С учетом вышесказанного диагноз может быть сформулирован как «Хроническая обструктивная болезнь легких» с указанием далее:

- степени тяжести (I–IV) нарушения бронхиальной проходимости;
- выраженности клинических симптомов (выраженные – при  $\geq 10$  баллов по CAT и  $\geq 2$  баллов по mMRC; невыраженные – при  $< 10$  баллов по CAT,  $< 2$  баллов по mMRC);
- частоты обострений (редкие – 1 эпизод за год или полное отсутствие; частые –  $\geq 2$  обострений в год, в т. ч. потребовавших госпитализации);
- фенотипа ХОБЛ (по возможности);
- осложнений (ДН, ЛГ и др.);
- сопутствующих заболеваний.

### Дифференциальная диагностика ХОБЛ

Основная задача дифференциальной диагностики ХОБЛ – исключение заболеваний со сходной симптоматикой. Несмотря на вполне определенные различия между БА и ХОБЛ по механизмам развития, в клинических проявлениях и принципах профилактики и лечения эти два заболевания имеют некоторые общие черты. Дифференциальная диагностика БА и ХОБЛ основана на интеграции основных данных клинической картины, результатов функциональных и лабораторных тестов (табл. 9).

Вместе с тем следует помнить, что ХОБЛ может сочетаться с БА, что подробно изложено выше в соответствующем разделе. Помимо БА, на определенных стадиях развития ХОБЛ (особенно при первой встрече с больным) возникает необходимость дифференциации от ряда других заболеваний со сходной симптоматикой. Их основные отличительные признаки приведены в табл. 10.

**Таблица 9.** Основные критерии дифференциальной диагностики ХОБЛ и бронхиальной астмы

Признаки	ХОБЛ	БА
Возраст начала болезни	Как правило, старше 40 лет	Чаще детский и молодой
Курение в анамнезе	Характерно	Нехарактерно
Факторы риска	Курение (до 90%), продукты сгорания некоторых видов бытового топлива, промышленного загрязнения и некоторые производственные факторы (кремний, кадмий)	Бытовые аллергены, пыльца растений, некоторые производственные факторы
Отягощенная наследственность по БА	Нехарактерна	Характерна
Внелегочные проявления аллергии	Нехарактерны	Характерны
Характер воспаления	Локализуется преимущественно в периферических дыхательных путях, распространяется на интерстициальную ткань и паренхиму легких, приводя к деструкции эластического каркаса стенок альвеол и формированию эмфиземы легких	Локализуется преимущественно в периферических дыхательных путях без распространения на интерстициальную ткань и паренхиму легких
Тип воспаления	Преобладают нейтрофилы	Преобладают эозинофилы
Характер течения заболевания	Позднее появление и медленное неуклонное нарастание респираторных симптомов, поздняя диагностика. Ранняя диагностика (при легком течении) возможна лишь при активном выявлении больных в контингентах риска	Волнообразность и яркость клинических проявлений, их обратимость (либо спонтанно, либо под влиянием терапии), отсутствие прогрессирования при неосложненных формах БА
Симптомы (кашель и одышка)	Постоянны, прогрессируют медленно	Изменчивы, появляются приступообразно, носят сезонный характер
Наличие легочного сердца	Характерно при тяжелом течении	Нехарактерно
Бронхиальная обструкция	Малообратима или необратима	Обратима
Показатели ФВД	Снижение ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 70%. Прирост ОФВ <sub>1</sub> < 12% и < 200 мл в ингаляционной пробе с КДБД	Прирост ОФВ <sub>1</sub> ≥ 12% от исходной величины и ≥ 200 мл в ингаляционной пробе с КДБД
Суточная вариабельность ПСВ	< 10%	> 20%
Эффективность глюкокортикоидной терапии	Низкая	Высокая

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ФВД – функция внешнего дыхания; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; КДБД – короткодействующие бронходилататоры; ПСВ – пиковая скорость выдоха.

**Таблица 10.** Основные дифференциально-диагностические критерии при ХОБЛ

Диагноз	Основные диагностические критерии
Бронхиальная астма	Факторы риска: бытовые аллергены, пыльца растений, некоторые производственные факторы. Отягощенная наследственность. Начало в молодом возрасте (часто). Волнообразность и яркость клинических проявлений, их обратимость (либо спонтанно, либо под влиянием терапии)
Сердечная недостаточность	Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, факторы сердечно-сосудистого риска. Объективные признаки кардиогенного застоя в большом или малом кругах кровообращения, выявленные при помощи диагностических методов визуализации (рентгенография органов грудной клетки, увеличение давления наполнения при ЭхоКГ), повышение уровня натрийуретических пептидов BNP и NT-proBNP. Преобладание рестрикции при спирометрии
Бронхоэктазы	Большие объемы гнойной мокроты. Частая связь с бактериальной инфекцией. Грубые влажные разнокалиберные хрипы при аускультации. Изменение ногтевых фаланг по типу «баранных палочек». На рентгенограмме или КТ – расширение бронхов, утолщение их стенок
Туберкулез	Начало в любом возрасте. Инфильтрат в легких или очаговые поражения при рентгенографии. Микробиологическое подтверждение. Высокая заболеваемость в данном регионе. При подозрении на туберкулез легких – томография и/или КТ легких, исследования мокроты на МБТ, в т. ч. методом флотации, посев мокроты на МБТ, исследования плеврального экссудата, диагностическая бронхоскопия с биопсией при подозрении на туберкулез бронха, реакция Манту

Таблица 10. Окончание

Диагноз	Основные диагностические критерии
Облитерирующий бронхиолит	Развитие в молодом возрасте. Связи с курением не установлено. Ревматоидный артрит. Контакт с парами, дымом. На КТ – очаги пониженной плотности при выдохе
Диффузный панbronхиолит	Большинство пациентов – некурящие мужчины, почти все больны хроническим пансинуситом. На рентгенограмме или КТВР – диффузные малые центрилобулярные узловые затемнения и гиперинфляция

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография; КТ – компьютерная томография (ВР – высокого разрешения); МБТ – микобактерии туберкулеза.

Дифференциальная диагностика на разных стадиях развития ХОБЛ имеет свои особенности. При легком течении главное – выявить отличия от других заболеваний, связанных с факторами экологической агрессии, протекающих субклинически или с малой симптоматикой, в первую очередь – различных вариантов хронического бронхита. Сложность возникает при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ. Это связано не только с состоянием больных и выраженностью необратимых изменений, но и со значительным набором сопутствующих заболеваний (ИБС, гипертоническая болезнь, болезни обмена и т. д.).

### Сопутствующие заболевания

Наиболее частые сопутствующие заболевания при ХОБЛ представлены в табл. 11. Прогноз наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с группой ССЗ. Среди лидирующих, но нераспознанных причин смерти при ХОБЛ – ИБС и СН. По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ повышен в 2–3 раза и составляет приблизительно 50% общего количества смертельных случаев. Причины смерти пациентов с ХОБЛ отражены в табл. 12. Доказано, что ОФВ<sub>1</sub> может быть маркером будущего кардиоваскулярного риска, т. е. прогрессирующее снижение ОФВ<sub>1</sub> опосредует манифестацию внелегочных заболеваний, негативно отражаясь на величине общей и кардиоваскулярной смертности.

Таблица 11. Наиболее частые сопутствующие заболевания при ХОБЛ (по Walsh J.W. et al., 2006 [39])

Нозологическая форма	Частота встречаемости, %
Сердечно-сосудистые заболевания	42,0
Остеопороз	28–34
Депрессия	35–42
Инфекция нижних дыхательных путей	67–72
Синдром апноэ сна	17–26
Катаракта	31–32
ТЭЛА	10–20
Импотенция	37–43

Примечание: ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

Таблица 12. Причины смерти пациентов с ХОБЛ (по Walsh J.W. et al., 2006 [39])

Причина смерти	%
Легочная	35
Сердечно-сосудистая	27
Рак	21
Другая	10
Причина неизвестна	7

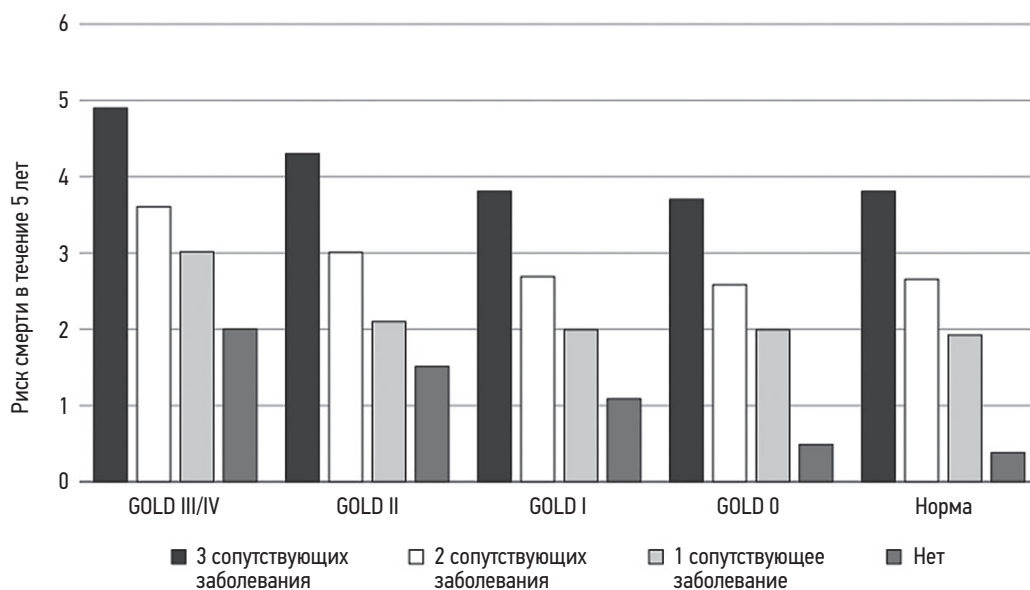
Взаимосвязь сопутствующей патологии при ХОБЛ и риска смерти показана на рис. 6.

### ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания

Пациенты с тяжелыми формами ХОБЛ относятся к группе высокого риска внезапной смерти. Одной из причин, которая может лежать в основе развития внезапной смерти, является нарушение ритма сердечных сокращений. Суправентрикулярные и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных. На рис. 7 показан риск развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ.

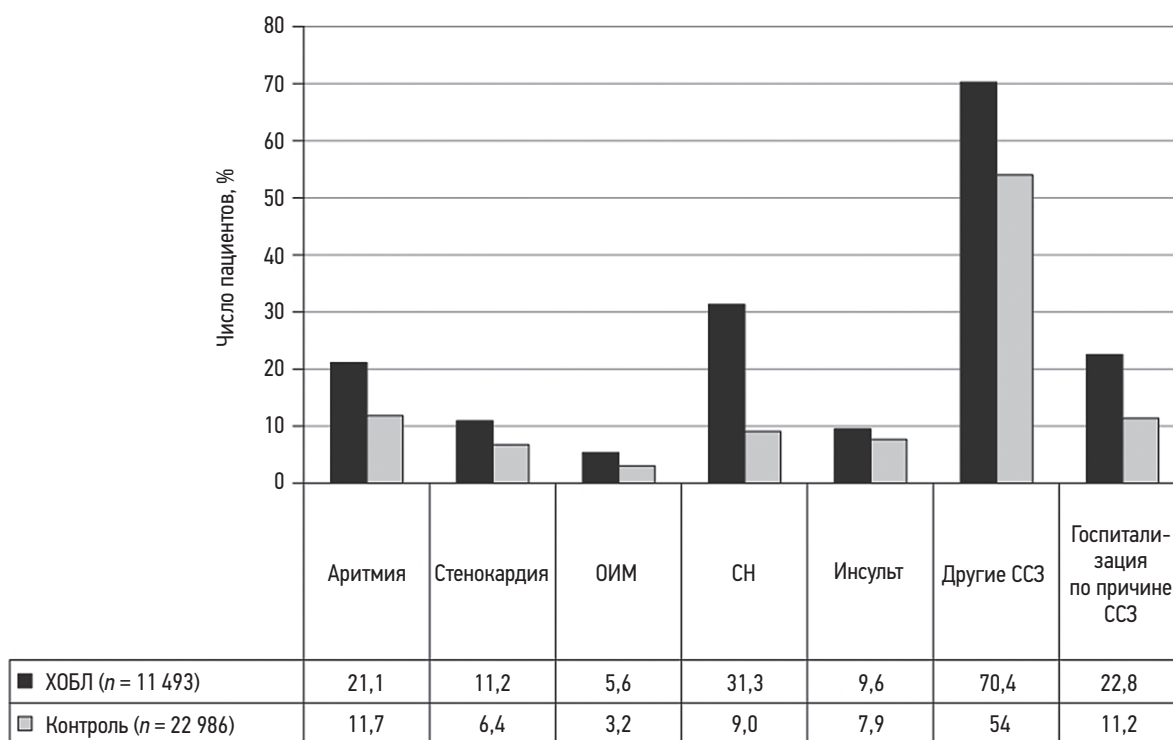
Несомненно, большую роль в прогнозе для жизни пациента с ХОБЛ играет сопутствующая ИБС и СН. В случаях ХОБЛ другую важную причину возникновения эпизодов аритмии связывают с приемом определенных лекарственных средств: теофиллина, дигоксина, агонистов  $\beta_2$ -рецепторов. Весь спектр перечисленных условий возникновения аритмий у больных с ХОБЛ затрудняет получение полной картины данной клинической проблемы. Особое место в изучении аритмий сердца у больных с ХОБЛ занимает мультифокальная предсердная тахикардия. Основными морфологическими признаками этой формы нарушения ритма сердечных сокращений являются вариабельность зубца Р (зубцы Р различаются по форме, полярности, амплитуде, что лучше регистрируется в отведениях I, II, и III), ЧСС  $> 100 \text{ мин}^{-1}$ , разные интервалы Р–Р и Р–R, R–R. Мультифокальная предсердная тахикардия ассоциируется в значительной степени с ДН, причем с ее возникновением связывают функциональные изменения в работе сердечной мышцы. Прогноз течения ХОБЛ при появлении этого типа сердечной аритмии принято считать неблагоприятным.





**Рис. 6.** Сопутствующие заболевания и риск смерти (по Mannino D.M. et al., 2008 [40])

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease).



**Рис. 7.** Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ (по ERS XIX Annual Congress Abstract, 2009 г. [41])

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОИМ – острый инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Сочетание АГ и ХОБЛ достаточно часто встречается в клинической практике. Нередко пациенты с этими формами сочетанных болезней представляют одну и ту же возрастную группу. Трудности в ведении этой категории больных связаны в первую очередь с тем, что некоторые антигипертензивные лекарственные средства могут оказывать эффект бронхоконстрикции, тем самым усугубляя течение БА

и ХОБЛ. Общие рекомендации построены на предельно осторожном назначении  $\beta$ -адреноблокаторов; в меньшей степени эти рекомендации распространяются на группу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Необходимо подчеркнуть патогенетическую роль гипоксемии в развитии АГ.

Достаточно часто бывают сопутствующими ИБС и ХОБЛ. В клинической практике порой бывает

трудно определить, какое из заболеваний у конкретного пациента в данной ситуации является ведущим. Большую роль отводят развитию гипоксемии, которая существенно ухудшает течение ИБС. Особенно пагубно сказываются снижение  $SpO_2$  до 80% и продолжительность гипоксии > 5 мин. Наибольшему риску подвергаются больные, у которых гипоксия сочетается с гиперкапнией. В лечебные программы этой категории пациентов обязательно включается назначение кислорода. Неоднократно было показано, что длительная терапия кислородом (время ингаляции > 15 ч в сутки) значительно повышает выживаемость больных.

### **ХОБЛ и сердечная недостаточность**

Наличие коморбидных состояний типично для ХОБЛ с любой степенью ограничения воздушного потока [42]. Общие факторы риска — курение, возраст > 40 лет, сниженная физическая активность и единые патофизиологические механизмы, такие как системное воспаление, эндотелиальная сосудистая дисфункция и сердечно-сосудистое ремоделирование, составляют основание для формирования концепции кардиопульмонального континуума при ХОБЛ, итогом которого является развитие ХСН [43]. Частота встречаемости ХСН у пациентов ХОБЛ колеблется от 20 до 70% с ежегодной заболеваемостью 3–4% [44, 45]. В свою очередь, вклад ХОБЛ в развитие ХСН неуклонно возрастает у лиц старше 60 лет [46]. Наличие данного сердечно-сосудистого состояния при ХОБЛ относится к независимым предикторам смертности. Роль ХОБЛ в формировании различных фенотипов ХСН неоднозначна. Согласно части исследований, достоверно чаще преобладает ХСН с сохранной фракцией выброса [47, 48], в других источниках указано, что ХОБЛ вносит практически равнозначный вклад в развитие ХСН как с сохранной, так и со сниженной фракцией выброса [49]. Сходство симптомов ХОБЛ и ХСН требует обязательного проведения спирометрии с использованием бронходилатационных тестов в условиях стабильного состояния пациентов. Наличие ХСН у пациентов ХОБЛ приводит к более значительному падению  $ОФВ_1$  во время обострений ХОБЛ, по сравнению с лицами без ХСН, и сохранению сниженных значений этого показателя спустя несколько месяцев относительно исходных данных [49]. Оптимальная терапия ХОБЛ у пациентов с ХСН снижает число сердечно-сосудистых событий и улучшает проявления сердечно-сосудистой дисфункции [50]. Лечение ХСН у больных ХОБЛ отличается хорошей переносимостью [51]. Использование  $\beta$ -блокаторов при необходимости их назначения по поводу ХСН не противопоказано пациентам ХОБЛ и положительно влияет на снижение смертности и частоту обострений ХОБЛ [52, 53].

ХОБЛ является причиной развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) 3-й группы по клинической классификации, т. е. ассоциированной

с заболеваниями легких и/или гипоксией [54]. Для ХОБЛ чаще характерно наличие нетяжелой ЛАГ, возникающей при прогрессировании спирометрических нарушений. Тяжелая ЛАГ при ХОБЛ составляет не более 1–5% случаев (55). Согласно современным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛАГ для установления тяжелой формы рекомендовано направление пациентов в экспертные центры для решения вопроса о проведении катетеризации правых отделов сердца. В отличие от предыдущих рекомендаций [56], определяющим показателем тяжелой ЛАГ, ассоциированной с ХОБЛ, является легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 5 ед. Вуда [57]. Развитие тяжелой ЛАГ при ХОБЛ в большей степени зависит не от показателей спирометрии, а от состояния газового состава крови и падения  $DL_{CO}$  [58, 59]. Присоединение ЛАГ увеличивает частоту появления симптомов, риск обострений и значительно ухудшает выживаемость пациентов с ХОБЛ [60]. Терапевтический подход к ведению больных ХОБЛ с сопутствующей ЛАГ начинается с оптимизации лечения основного заболевания с коррекцией гипоксемии, когда это возможно и включение в программы легочной реабилитации [61]. Существуют отдельные исследования, в которых получены положительные результаты, касающиеся улучшения качества жизни, увеличения дистанции в 6-МШТ, показателей ЛСС при использовании ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафила) у пациентов ХОБЛ и тяжелой ЛАГ [62, 63].

Однако из-за недоступности данных крупных рандомизированных исследований к настоящему времени отсутствуют рекомендации по использованию одобренных препаратов для лечения ЛАГ у пациентов ХОБЛ. При подозрении на тяжелую ЛАГ и/или для ее подтверждения больных ХОБЛ следует направить в экспертные центры для принятия решения о тактике ведения.

### **ХОБЛ, метаболический синдром и сахарный диабет**

К экстрапульмональным эффектам относят и СД, который манифестирует у пациентов старше 40 лет. Среди госпитализированных больных с ХОБЛ у 14% выявлялся сахарный диабет. У пациентов с СД 2-го типа и сопутствующей ХОБЛ наблюдаются повышен уровень СРБ, фибриногена, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  по сравнению с пациентами без обструктивных заболеваний легких, независимо от их пола и возраста.

При СД 2-го типа течение ХОБЛ имеет следующие особенности:

- более выражена ДН;
- частые обострения;
- гиперреактивность бронхов;
- преобладание смешанного фенотипа;
- увеличение частоты развития и более тяжелое течение коронарной болезни сердца, ХСН и АГ (рефрактерность к терапии);

- гипоксемия, нарастание ЛГ и легочного сосудистого сопротивления;
- меньшая выраженность ЛГИ.

### ХОБЛ и остеопороз

Основными причинами и механизмами развития остеопороза при ХОБЛ являются курение, низкая масса тела, дефицит витамина D, гипогонадизм, гипомобильность, терапия ГКС.

Отмечаются следующие клинические проявления остеопороза, сопутствующего ХОБЛ:

- болевой синдром;
- переломы (позвоночник, проксимальная часть бедра);
- снижение мышечной массы тела.

Диагностика остеопороза предполагает двуэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию.

В терапии больных остеопорозом в сочетании с ХОБЛ выделяют следующие направления:

- контроль ХОБЛ в фазе обострений и ремиссий (бронхолитики, муколитики, антибиотики, ГКС, вакцины, реабилитация, кинезотерапия, образовательные программы и др.);
- контроль сопутствующей патологии;
- физическая активность;
- борьба с алиментарной недостаточностью;
- антиостеопоротические препараты. Исследования по применению таких лекарственных средств касаются главным образом больных ХОБЛ, которые получали ГКС, являющиеся доказанным фактором риска остеопороза.

### ХОБЛ и психические расстройства

Депрессия отмечается как наиболее частое эмоциональное расстройство, связанное с ХОБЛ. Такие симптомы, как пессимизм, безнадежность и безысходность, указываются практически всеми исследователями психологических аспектов ХОБЛ.

Причинами депрессии при ХОБЛ являются:

- социальные проблемы, вызванные заболеванием, — потеря интереса к различным видам деятельности;
- снижение возможности выполнять привычную для себя работу;
- адаптационные сложности в коллективе и в семье;
- материальные проблемы, связанные с частой нетрудоспособностью;
- физиологические факторы, в частности хроническая гипоксия мозга.

### Лечение ХОБЛ стабильного течения

Цели терапии ХОБЛ можно разделить на 4 основные группы:

- устранение симптомов и улучшение качества жизни;
- снижение будущих рисков, т. е. профилактика обострений;
- замедление прогрессирования заболевания;
- сокращение летальности.

Терапия ХОБЛ включает фармакологические и нефармакологические подходы.

*Задачи немедикаментозной терапии:*

- снижение влияния факторов риска развития и прогрессирования ХОБЛ (антиникотиновые программы, снижение и предупреждение влияния производственных вредностей, атмосферных и домашних поллютантов);
- распространение среди населения профильных образовательных программ;
- поддержание физической активности больного с ХОБЛ;
- легочная реабилитация.

*Задачи медикаментозной терапии:*

- контроль симптомов заболевания;
- улучшение функции легких;
- сокращение частоты и тяжести обострений;
- улучшение общего состояния и повышение толерантности к физической нагрузке;
- предотвращение смертельного исхода от основного заболевания и сопутствующей патологии.

### Консервативное лечение

#### Отказ от курения

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется отказ от курения [64, 65], который является наиболее эффективным вмешательством, оказывающим значительное влияние на прогрессирование ХОБЛ [64]. Обычный совет врача приводит к отказу от курения у 7,4% пациентов (на 2,5% больше, чем в контроле), а в результате 3–10-минутной консультации этот показатель достигает 12%. При больших затратах времени и более сложных вмешательствах, включающих отработку навыков, обучение решению проблем и психосоциальную поддержку, доля пациентов, отказавшихся от курения, может составить 20–30% [65]. При отсутствии противопоказаний рекомендуется назначать фармакологические средства для лечения табачной зависимости, которая подтвердила свою эффективность в поддержке больного, стремящегося прекратить курение [66–71]. К препаратам первой линии относится варениклин, никотин. Комбинация советов врача, групп поддержки, отработки навыков и никотинзаместительной терапии приводит к отказу от курения в 35% случаев через 1 год, при этом через 5 лет остаются некурящими 22% [72].

#### Принципы фармакотерапии стабильной ХОБЛ

Фармакологические методы лечения включают бронходилататоры (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), комбинации и ГКС и длительно действующих бронходилататоров (ДДБД), ингибиторы фосфодиэстеразы-4, теофиллин, а также вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции.

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ, представлены в табл. 13.

Таблица 13. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ

Фармакологический класс	Препараты
КДБА	Сальбутамол, фенотерол
КДАХ	Ипратропия бромид
Фиксированная комбинация КДБА + КДАХ	Фенотерол + ипратропия бромид
ДДБА	Индакатерол Формотерол
ДДАХ	Аклидиния бромид, гликопиррония бромид, тиотропия бромид
Фиксированные комбинации ДДАХ + ДДБА	Гликопиррония бромид + индакатерол, тиотропия бромид + олодатерол, умеклидиния бромид + вилантерол, аклидиния бромид + формотерол
Фиксированные комбинации иГКС + ДДАХ + ДДБА	Флутиказона фураат + умеклидиния бромид + вилантерол, беклометазон + гликопиррония бромид + формотерол, будесонид + гликопиррония бромид + формотерол
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	Рофлумиласт
Метилксантины	Теofilлин (SR)
Муколитические препараты	Эрдостеин, карбоцистеин*, N-ацетилцистеин*, амброксол

Примечание: КДБА – короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (антихолинергетические селективные  $\beta_2$ -адреномиметики); КДАХ – короткодействующие антихолинергетики; ДДБА – длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; \* – режимы дозирования обсуждаются.

При назначении фармакотерапии рекомендуется ставить целью достижение контроля симптомов и уменьшение будущих рисков, т. е. обострений ХОБЛ и смертности (табл. 14) [1]. Решение о продолжении или окончании лечения рекомендуется принимать, основываясь на снижении будущих рисков (обострений).

В исследованиях показано преимущество ДДАХ в отношении снижения риска обострений по сравнению с плацебо и ДДБА [73–76]. Более обширные данные, доказывающие уменьшение риска обострений ХОБЛ, касаются применения фиксированных комбинаций ДДАХ + ДДБА по сравнению с монотерапией ДДАХ и иГКС + ДДБА [51–55], а также иГКС + ДДАХ + ДДБА по сравнению с иГКС + ДДБА и ДДАХ + ДДБА [56, 57]. Получены досто-

верные сведения о снижении риска смертельных исходов при ХОБЛ в результате лечения иГКС + ДДАХ + ДДБА [84–86].

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей – бронходилататоры

К бронходилататорам относят селективные  $\beta_2$ -адреномиметики и антихолинергические средства, включающие короткодействующие (продолжительность эффекта – 3–6 ч) и длительнодействующие препараты. (продолжительность эффекта – 12–24 ч). Классы лекарственных средств этой группы представлены в табл. 15.

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется назначать короткодействующие бронходилататоры (препараты для лечения обструктивных заболеваний

Таблица 14. Использование различных фармакологических препаратов для достижения целей терапии ХОБЛ

Фармакологический класс	Цели терапии ХОБЛ		
	Контроль симптомов – краткосрочное или продолжительное уменьшение их выраженности	Снижение будущих рисков, в т. ч. обострений	Снижение смертности
КДБА	+	–	–
КДАХ	+	–	–
Теofilлин	+	–	–
ДДБА	+	+	–
ДДАХ	+	+	–
ДДАХ + ДДБА	+	+	–
иГКС + ДДАХ + ДДБА	+	+	+
Рофлумиласт	–	+	–

Примечание: КДБА – короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты; КДАХ – короткодействующие антихолинергетики; ДДБА – длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.



Таблица 15. Фармакокинетические характеристики бронходилататоров

Класс препаратов	Представители класса	Начало действия	Продолжительность действия
КДБА	Сальбутамол, фенотерол	В течение 5 мин	3–6 ч
КДАХ	Ипратропия бромид	В течение 30 мин	4–6 ч
ДДБА	Формотерол	В течение 5 мин	12 ч
	Индакатерол	Через 5 мин	24 ч
ДДАХ	Аклидиния бромид	Через 30 мин	12 ч
	Тиотропия бромид	Через 30 мин	24 ч
	Гликопиррония бромид	Через 5 мин	24 ч

Примечание: КДБА – короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты; КДАХ – короткодействующие антихолинергетики; ДДБА – длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики.

дыхательных путей) для использования по потребности [87].

Использование короткодействующих бронходилататоров (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) по потребности возможно и у пациентов, получающих лечение ДДБА. В то же время регулярное использование высоких доз короткодействующих бронходилататоров (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), в т.ч. через небулайзер, у пациентов, получающих ДДБА, не является обоснованным, и к нему следует прибегать лишь в самых сложных случаях. В таких ситуациях необходимо всесторонне оценить соответствие объема соответствия назначения препаратов для регулярной (базисной) терапии тяжести заболевания и способность пациента правильно выполнять ингаляции.

#### Селективные $\beta_2$ -агонисты

Для лечения ХОБЛ рекомендуется использовать такие ДДБА, как формотерол и индакатерол (табл. 15) [88–91].

По влиянию на ОФВ<sub>1</sub> и одышку индакатерол, по крайней мере, не уступают формотеролу и тиотропия бромиду. По влиянию на риск среднетяжелых/тяжелых обострений индакатерол уступает тиотропия бромиду [92, 93].

При лечении пациентов с ХОБЛ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями перед назначением ДДБА рекомендуется оценивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений [94].

Активация  $\beta$ -адренорецепторов сердца под действием  $\beta_2$ -агонистов (селективных  $\beta_2$ -адреномиметиков) предположительно может вызывать ишемию, СН, аритмии, а также повышать риск внезапной смерти. Однако в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ХОБЛ не получено данных об увеличении частоты аритмий, сердечно-сосудистой или общей летальности при применении  $\beta_2$ -агонистов (селективных  $\beta_2$ -адреномиметиков) [95, 96].

При лечении ХОБЛ, в отличие от БА, ДДБА применяются в виде монотерапии (без ИГКС) [95, 96].

#### Антихолинергические средства

Для лечения ХОБЛ рекомендуется использовать следующие ДДАХ (табл. 15): тиотропия бромид [97–99], аклидиния бромид и гликопиррония бромид [100–103].

Наибольшей доказательной базой среди ДДАХ обладает тиотропия бромид. Тиотропия бромид увеличивает легочную функцию, облегчает симптомы, улучшает качество жизни и снижает риск обострений ХОБЛ [98, 99]. Аклидиния бромид и гликопиррония бромид улучшают легочную функцию, качество жизни и уменьшают потребность в препаратах для неотложной терапии [100–103]. В исследованиях продолжительностью до 1 года аклидиния бромид, гликопиррония бромид уменьшали риск обострений ХОБЛ [100, 102], но долгосрочные исследования продолжительностью более 1 года, аналогичные исследованиям тиотропия бромида, до настоящего времени не проводились. Ингаляционные антихолинергические средства, как правило, отличаются хорошей переносимостью, и нежелательные явления (НЯ) при их применении возникают относительно редко.

У пациентов с ХОБЛ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется использование ДДАХ [98, 99]. Высказано подозрение о том, что короткодействующие антихолинергические средства (КДАХ) вызывают НЯ со стороны сердца, применительно к ДДАХ сообщений о повышении частоты НЯ со стороны сердца не получено [104]. В 4-летнем исследовании UPLIFT у пациентов, получавших тиотропия бромид, было достоверно меньше сердечно-сосудистых событий, и общая летальность среди них была меньше, чем в группе плацебо [98]. В исследовании TIOSPIR (средняя продолжительность лечения 2,3 года) тиотропия бромид в виде жидкостных ингаляций доказал высокую безопасность при отсутствии различий с тиотропия бромидом в порошковом ингаляторе в отношении летальности, серьезных НЯ со стороны сердца и обострений ХОБЛ [99].

#### Комбинации бронходилататоров

Пациентам с ХОБЛ рекомендуется комбинирование бронходилататоров (препараты для лечения

обструктивных заболеваний дыхательных путей) с разными механизмами действия с целью достижения большей бронходилатации и облегчения симптомов [105–107]. Комбинация ДДАХ с ДДБА улучшает ОФВ<sub>1</sub> в большей степени, чем любой из монокомпонентов [105, 106].

Для лечения ХОБЛ рекомендуется использование фиксированных комбинаций ДДАХ + ДДБА: умеклидиния бромид + вилантерол, гликопиррония бромид + индакатерол, тиотропия бромид + олодатерол, аклидиния бромид + формотерол [108–116]. Данные комбинации показали преимущество перед плацебо и своими монокомпонентами по влиянию на минимальный ОФВ<sub>1</sub>, одышку и качество жизни, не уступая им по безопасности [109–116]. При сравнении с тиотропия бромидом, все комбинации ДДАХ + ДДБА показали свое преимущество по действию на легочную функцию и качество жизни. По влиянию на ЛГИ только тиотропия бромид + олодатерол достоверно превосходил монотерапию тиотропия бромидом [116]. При этом комбинации ДДАХ + ДДБА не продемонстрировали преимуществ перед монотерапией тиотропия бромидом по влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [109, 114, 117].

#### Комбинации ингаляционных кортикостероидов и длительнодействующих бронходилататоров

Перед началом терапии иГКС + ДДАХ + ДДБА рекомендуется провести клинический обзор убедиться:

- что оптимизируется немедикаментозное лечение ХОБЛ у больных, включая, если требуется, лечение табачной зависимости пациента;
- острые эпизоды ухудшения симптомов вызваны обострением ХОБЛ, а не другими заболеваниями или состояниями;
- повседневные симптомы, отрицательно влияющие на качество жизни, вызваны ХОБЛ, а не другими заболеваниями или состояниями.

В Российской Федерации зарегистрированы три фиксированные комбинации иГКС + ДДАХ + ДДБА (флутиказона фураат + умеклидиния бромид + вилантерол, будесонид + гликопиррония бромид + формотерол, беклометазон + гликопиррония бромид + формотерол).

Тройная терапия в едином ингаляторе продемонстрировала достоверное преимущество по влиянию на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений, улучшение функциональных показателей и снижение выраженности симптомов в сравнении, как с двухкомпонентной бронходилатацией, так и по сравнению с применением комбинации иГКС + ДДБА [118–120]. Для пациентов с ХОБЛ без признаков БА, которые получают терапию иГКС + ДДБА и имеют хороший контроль симптомов и обострений, может быть предложена терапия иГКС + ДДБА [1].

Согласно международным рекомендациям по лечению ХОБЛ, порогом, определяющим чувствитель-

ность к иГКС, является содержание эозинофилов периферической крови 100 клеток в 1 мкл. При значениях эозинофилии крови в пределах 100–300 клеток в 1 мкл назначение иГКС возможно, а при содержании эозинофилов > 300 клеток в 1 мкл – рекомендовано [1]. Пациенты с инфекционными обострениями и/или при содержании эозинофилов < 100 кл/мкл, возвращаются к терапии ДДАХ + ДДБА, рассматривается вопрос о назначении муколитических препаратов, рофлумиласта, азитромицина. При повторяющихся обострениях и/или содержании эозинофилов ≥ 100 кл/мкл рекомендуется продолжить терапию иГКС + ДДАХ + ДДБА. Пересмотр базисной терапии необходимо проводить не реже одного раза в год, подтверждая ее обоснование.

Даже пороговые уровни эозинофилов < 100 клеток в 1 мкл и ≥ 300 клеток в 1 мкл следует рассматривать нестрого. Использование уровня эозинофилов для прогнозирования последствий иГКС должно сочетаться с риском обострения (с учетом истории обострений). Количество эозинофилов в крови нельзя использовать в качестве самостоятельного биомаркера без учета риска обострения заболевания и риска побочных эффектов иГКС [121].

Ответ пациентов с ХОБЛ на лечение иГКС невозможно прогнозировать на основании ответа на лечение пероральными ГКС [122, 123].

НЯ, связанные с приемом иГКС, включают кандидоз полости рта и осиплость голоса. Имеются доказательства повышенного риска пневмонии, остеопороза и переломов при использовании иГКС и комбинаций иГКС + ДДАХ + ДДБА. Риск пневмонии у пациентов с ХОБЛ – это класс-эффект иГКС, проявляющийся при применении различных препаратов этой группы [124]. Начало лечения иГКС сопровождалось повышенным риском развития сахарного диабета у пациентов с респираторной патологией [125].

При БА лечебные эффекты и НЯ иГКС зависят от используемой дозы, при ХОБЛ существует сходная тенденция [126]. В долгосрочных исследованиях предыдущего десятилетия использовались средние и высокие дозы иГКС [127], однако в исследованиях последних лет для поддерживающей терапии пациентов с ХОБЛ чаще применяются низкие дозы иГКС, что более рационально с точки зрения соотношения эффективности и безопасности [119, 128]. При использовании экстрамелкодисперсных иГКС (ММАД < 2 мкм) риск развития пневмонии по сравнению с ММАД 2–4 мкм достоверно уменьшается на 40% ( $p = 0,011$ ) [129].

В метаанализе с использованием данных 4 рандомизированных клинических исследований с участием 21 809 пациентов с ХОБЛ показано, что флутиказона фураат + умеклидиния бромид + вилантерол имеет лучший профиль эффективности по сравнению с комбинациями будесонида + гликопиррония бромид + формотерола и беклометазона + гликопиррония бромид + формотерола, однако

лучшим комбинированным профилем соотношения эффективности и безопасности характеризовалась комбинация беклометазона + гликопиррониума бромида + формотерола с экстремелкодисперсной формой доставки иГКС [130, 131]. Результаты данного метаанализа не согласовываются с другими 4 сетевыми метаанализами, говорящими о сопоставимой эффективности трехкомпонентной терапии у больных с ХОБЛ по влиянию на частоту обострений [118].

В настоящее время трехкомпонентная терапия фиксированной комбинацией иГКС + ДДАХ + ДДБА является единственной фармакотерапией, показавшей снижение смертности при ХОБЛ в клинических исследованиях [120, 132, 133].

Два больших одногодичных рандомизированных контролируемых исследования (IMPACT и ETHOS) представили достоверные доказательства снижения смертности при ХОБЛ а 28% в результате лечения фиксированными тройными комбинациями флутиказона фуората + умеклидиния бромида + вилантерола и будесонида + гликопиррониума бромида + формотерол, по сравнению с фиксированными двойными комбинациями умеклидиния бромида +

вилантерола, и на 49% – в сравнении с гликопиррониумом бромидом + формотеролом [132, 133]. Результаты совокупного анализа данных исследований TRILOGY, TRINITY и TRIBUTE показали численное (без достижения уровня статистической значимости) снижение общего количества смертельных исходов у больных ХОБЛ в результате одногодичной терапии беклометазоном + гликопиррониумом бромидом + формотеролом от нереспираторных (в основном кардиологических) причин на 35% ( $p = 0,037$ ), по сравнению с монотерапией тиотропиумом бромида и комбинацией гликопиррониума бромида + индакатерола [120].

Доказательства, подтверждающие снижение смертности при проведении фармакотерапии и немедикаментозного лечения у пациентов с ХОБЛ представлены в табл. 16.

Пациентам с невыраженными симптомами ХОБЛ, высоким риском обострений и без эозинофилии крови рекомендуется назначать ДДАХ + ДДБА [1, 134]. Пациентам с ХОБЛ с сохранной функцией легких и отсутствием повторных обострений в анамнезе не рекомендуется использование иГКС [126].

**Таблица 16.** Доказательства, подтверждающие снижение смертности при проведении фармакотерапии и немедикаментозного лечения у пациентов с ХОБЛ (по GOLD, 2023 [1])

Терапия	РКИ	Влияние терапии на смертность	Характеристики пациента с ХОБЛ
<b>Фармакотерапия</b>			
иГКС + ДДАХ + ДДБА	Да	Снижение смертности по сравнению с ДДАХ + ДДБА: ETHOS – снижение риска смертности на 49% в результате лечения в течение 52 нед. (ОР – 0,51; 95%-ный ДИ – 0,33–0,80). IMPACT – снижение риска смертности на 28% в результате лечения в течение 52 нед. (ОР – 0,72; 95%-ный ДИ – 0,53–0,99)	Пациенты с выраженными симптомами, с частыми и/или тяжелыми обострениями в анамнезе
<b>Немедикаментозная терапия</b>			
Отказ от курения	Да	Смертность от всех причин 8,83 на 1 000 пациентолет при отказе от курения по сравнению с 10,38 на 1 000 пациентолет при продолжении курения (ОР – 1,18; 95%-ный ДИ – 1,02–1,37; $p = 0,03$ )	Пациенты с бессимптомным течением или слабо выраженными симптомами
ЛР	Да	Снижение смертности при ранней ЛР (ОР – 0,58; 95%-ный ДИ – 0,35–0,98) и в течение наиболее длительного периода наблюдения (ОР – 0,55; 95%-ный ДИ – 0,12–2,57). Долгосрочные эффекты, оказываемые на уровень смертности, статистически не значимы, но улучшение качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам, по-видимому, сохранялось в течение как минимум 12 мес.	Госпитализация по поводу обострения ХОБЛ или в течение $\leq 4$ нед. после выписки
Длительная оксигенотерапия на дому	Да	Ночная $O_2$ -терапия $\geq 19$ ч непрерывной кислородотерапии по сравнению с $\leq 13$ ч – снижение смертности на 50%. $O_2$ -терапия $\geq 15$ ч по сравнению с отсутствием $O_2$ – снижение балла mMRS на 50%	$55 \leq P_aO_2 < 60$ мм рт. ст. с легочной гипертензией или вторичной полицитемией
НВПД	Да	Летальность 12% при НВПД и 33% – в контрольной группе (ОР – 0,24; 95%-ный ДИ – 0,11–0,49), снижение риска смертельного исхода на 76% ( $p = 0,0004$ )	Стабильная ХОБЛ с выраженной гиперкапнией
Хирургическое уменьшение легочного объема	Да	0,07 смертельных исходов / пациентолет в сравнении с 0,15 смертельных исходов / пациентолет при консервативной терапии (ОР для показателя смертельного исхода – 0,47; $p = 0,005$ )	Эмфизема верхней доли и низкая толерантность к физической нагрузке

Примечание: GOLD – Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*); РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ДДБА – длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды;  $P_aO_2$  – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; mMRC – Модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council*); ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ЛР – легочная реабилитация; НВПД – неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением на вдохе.



Терапия комбинациями иГКС + ДДБА не влияет на скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> и на летальность при ХОБЛ [129, 135, 136].

#### Рофлумиласт

Рофлумиласт подавляет связанную с ХОБЛ воспалительную реакцию посредством ингибирования фермента фосфодиэстеразы-4 и повышения внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата. Этот препарат рекомендован пациентам с ОФВ<sub>1</sub> < 50%<sup>долж.</sup>, хроническим бронхитом и частыми обострениями, несмотря на применение ДДБА для уменьшения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений [137, 138]. Не следует назначать рофлумиласт для уменьшения выраженности симптомов ХОБЛ [127, 128]. Он не является бронходилататором (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), хотя во время длительной терапии у больных, получающих тиотропия бромид, рофлумиласт дополнительно увеличивал ОФВ<sub>1</sub> на 50–80 мл [137, 138].

Влияние рофлумиласта на качество жизни и симптомы выражено слабо. Применение препарата связано со значимыми НЯ, среди которых желудочно-кишечные нарушения, головная боль, а также снижение массы тела [138].

#### Глюкокортикостероиды

Рекомендуется избегать длительного лечения пероральными ГКС пациентов с ХОБЛ, поскольку такая терапия может ухудшить отдаленный прогноз [139–141].

Хотя в высокой дозе ( $\geq 30$  мг преднизолона в сутки) такие препараты улучшают легочную функцию в ближайшей перспективе, данные о пользе их длительного применения в низкой или средней и высокой дозах отсутствуют при достоверном повышении риска НЯ [139]. Однако этот факт не препятствует назначению при обострениях короткого курса лекарственных средств данной группы.

Пероральные ГКС вызывают ряд серьезных НЯ. Один из наиболее важных эффектов применительно к ХОБЛ – стероидная миопатия, симптомами которой являются мышечная слабость, снижение физической активности и ДН у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ [141].

#### Теofilлин

Относительно точного механизма действия теofilлина сохраняются разногласия, но этот препарат обладает и бронходилатационной, и противовоспалительной активностью. Теофилин значительно улучшает легочную функцию при ХОБЛ и, возможно, улучшает функцию дыхательной мускулатуры, но при этом повышает риск НЯ [142]. Есть данные о том, что низкие дозы препарата (100 мг 2 раза в сутки) статистически значимо уменьшают частоту обострений ХОБЛ [143]. Возможно применение в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяже-

лыми симптомами [142–145]. Влияние теofilлина на легочную функцию и симптомы при ХОБЛ менее выражено, чем у такого ДДБА, как формотерол [145]. Точная продолжительность действия теofilлина, в т. ч. современных препаратов с медленным высвобождением, при ХОБЛ неизвестна.

При назначении теofilлина рекомендуется контролировать его концентрацию в крови и корректировать в зависимости от полученных результатов дозу препарата, что не проводится во врачебной практике [142]. Фармакокинетика препарата характеризуется межиндивидуальными различиями и тенденцией к лекарственным взаимодействиям. Теофилин имеет узкий терапевтический диапазон концентраций и способен приводить к явлениям токсичности. Наиболее распространенные НЯ включают раздражение желудка, тошноту, рвоту, диарею, повышенный диурез, признаки стимуляции центральной нервной системы (головная боль, нервозность, тревожность, агитация) и нарушения ритма сердца.

#### Антибактериальные препараты

Назначение макролидов (азитромицина) в режиме длительной терапии по 250 мг в сутки или 500 мг каждые 3 суток/неделю рекомендуется пациентам с ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями [146, 147]. Проведенный метаанализ показал, что длительное лечение макролидами (кларитромицином и азитромицином) в 6 исследованиях продолжительностью от 3 до 12 мес. приводило к уменьшению частоты обострений ХОБЛ на 37% по сравнению с плацебо. Дополнительно на 21% сократились случаи госпитализации [146, 147]. Широкое использование макролидов ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами (снижение слуха, кардиотоксичность) [146].

#### Мукоактивные препараты

Эта группа включает несколько веществ с разными механизмами действия. Регулярное использование муколитиков при ХОБЛ изучали в нескольких исследованиях, в которых были получены противоречивые результаты [148].

Назначение ацетилцистеина 600–1 200 мг в сутки, эрдостеина 900 мг в сутки и карбоцистеина 750 мг 2 раза в сутки рекомендуется пациентам с ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не проводится терапия иГКС [148–150, 234].

Ацетилцистеин, эрдостеин и карбоцистеин способны проявлять антиоксидантные свойства и могут уменьшать число обострений, но они не улучшают легочную функцию и качество жизни у пациентов ХОБЛ.

#### Выбор ингалятора

Рекомендуется обучать пациентов с ХОБЛ правильному использованию ингаляторов в начале ле-



Таблица 17. Основные принципы выбора ингаляционного устройства

Хорошая координация		Плохая координация	
Скорость вдоха > 30 л/мин	Скорость вдоха < 30 л/мин	Скорость вдоха > 30 л/мин	Скорость вдоха < 30 л/мин
ДПИ, ДАИ, ЛП в комплекте с ингалятором, ДАИ-АВ, небулайзер	ДАИ, ЛП в комплекте с ингалятором, небулайзер	ДПИ, ДАИ-АВ, ДАИ + спейсер, ЛП в комплекте с ингалятором, небулайзер	ДАИ + спейсер, ЛП в комплекте с ингалятором, небулайзер

Примечание: ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; АВ – активируемый вдохом; ЛП – лекарственный препарат.

чения и контролировать их применение во время последующих визитов [119]. Значительная часть больных допускают ошибки в эксплуатации подобных средств доставки препарата. Дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) не требует координации между нажатием на кнопку и вдохом, однако для создания достаточного инспираторного потока необходимо достаточное инспираторное усилие. При использовании дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) высокий инспираторный поток не нужен, однако пациент должен уметь координировать активацию ингалятора с началом вдоха (табл. 17).

Рекомендуется использование спейсеров при назначении ДАИ для устранения проблемы координации и уменьшения депозиции препарата в верхних дыхательных путях [151]. При тяжелой ХОБЛ следует отдавать предпочтение ДАИ (в т. ч. со спейсером) или лекарственному препарату, поставляемому в комплекте с ингалятором [152, 153]. Данная рекомендация обусловлена тем, что у пациентов с такой формой заболевания инспираторный поток не всегда оказывается достаточным при использовании ДПИ [152].

### Тактика лечения стабильной ХОБЛ

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется реализация немедикаментозных мер, назначение короткодействующего бронхолитика только для использования по потребности, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, лечение сопутствующих заболеваний [154–156]. К таким мероприятиям относятся отказ от курения, обучение технике ингаляций и основам самоконтроля, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, побуждение к физической активности, оценка необходимости длительной кислородотерапии (ДКТ) и неинвазивной вентиляции легких (НВЛ).

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется назначение ДДБА – комбинации ДДАХ + ДДБА или одного из этих препаратов в режиме монотерапии. При наличии у пациента выраженных симптомов ( $\geq 2$  баллов по mMRC или  $\geq 10$  баллов по САТ) рекомендуется назначение комбинации ДДАХ + ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ [157, 158].

**Стартовая монотерапия** одним бронхолитиком (препаратом для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) длительного действия (ДДАХ или ДДБА) рекомендуется пациентам с невыраженными симптомами (< 2 баллов по mMRC или

< 10 баллов по САТ), при 1 обострении без госпитализации (или его отсутствии) в течение предшествующего года, а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации [1]. Преимущество ДДАХ по сравнению с ДДБА заключается в более выраженном влиянии на риск обострений.

**Стартовая терапия ДДАХ + ДДБА** необходима пациентам с выраженными симптомами ( $\geq 2$  баллов по mMRC или  $\geq 10$  баллов по САТ) независимо от анамнестических сведений об обострениях в течение предшествующего года сразу после установления диагноза ХОБЛ, либо при сохранении симптомов (одышки и снижении переносимости физических нагрузок) на фоне монотерапии одним ДДБД. [157, 158]. Большинство пациентов обращаются к врачу с выраженными симптомами – одышкой и снижением толерантности физических нагрузок. Применение комбинации ДДАХ + ДДБА позволяет облегчить одышку благодаря максимальной бронходилатации, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни.

Показаниями к **тройной терапии** при ХОБЛ являются [1, 159]:

- $\geq 2$  умеренных обострений или  $\geq 1$  тяжелого обострения, потребовавшего госпитализации, если уровень эозинофилов составляет  $\geq 300$  клеток в 1 мкл (в качестве стартовой терапии);
- обострения на фоне монотерапии ДДАХ или ДДБА, если уровень эозинофилов составляет  $\geq 300$  клеток в 1 мкл;
- пациентам с  $\geq 2$  умеренными обострениями или  $\geq 1$  тяжелым обострением на фоне лечения ДДБД, если уровень эозинофилов составляет  $\geq 100$  клеток в 1 мкл;
- при сочетании ХОБЛ и БА.

Наиболее удобным вариантом тройной терапии является применение лекарственного препарата, содержащего все три компонента в одном устройстве доставки. Использование одного ингаляционного устройства способствует повышению приверженности к лечению и уменьшает вероятность критических ошибок в технике ингаляции [160, 161].

Применение фиксированной комбинации флутиказона фуората + умеклидиния бромида + вилантерола, в сравнении с комбинацией ДДАХ + ДДБА (умеклидиния бромид + вилантерол), привело к снижению частоты среднетяжелых и тяжелых обострений в год на 25% [161], а в сравнении с комбинацией иГКС + ДБА (будесонид + форматерол) – на 15%

[162]. Среднегодовая частота обострений ХОБЛ в результате лечения комбинацией будесонида + гликопиррония бромид + формотерола в одном ингаляторе уменьшилась на 52%, в сравнении с применением гликопиррония бромид + формотерола, и на 13% – в сравнении с терапией будесонидом + формотеролом [163]. Данный показатель также снизился при использовании фиксированной комбинации беклометазона + гликопиррония бромид + формотерола на 15%, по сравнению с индакатеролом + гликопиррония бромидом + индакатеролом [164], и на 23% – в сравнении с беклометазоном + формотеролом [165].

При возникновении повторных обострений на терапии комбинацией ДДАХ + ДДБА у пациента без эозинофилии (уровень эозинофилов < 100 клеток на 1 мкл) и/или истории БА либо при рецидиве обострений на тройной терапии (иГКС + ДДАХ + ДДБА), рекомендуется уточнить фенотип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт в дозе 250 или 500 мкг в сутки, ацетилцистеин в дозе 600–1 200 мг в сутки, азитромицин 250 мг 1 раз в сутки ежедневно или 500 мг один раз в 3 суток/неделю и др.) [166–169].

Объем бронходилатационной терапии (ДДАХ + ДДБА) не рекомендуется уменьшать в отсутствие НЯ даже в случае максимального облегчения симптомов [1]. Это связано с тем, что ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, поэтому полная нормализация функциональных показателей легких невозможна.

### Дезэскалационная терапия

Дезэскалационная терапия проводится только у больных ХОБЛ, получающих комбинированную терапию иГКС + ДДАХ + ДДБА [170–173]:

- при уровне эозинофилов < 100 клеток в 1 мкл рекомендуется постепенная отмена иГКС со ступенчатым уменьшением суточной дозы в течение 3 мес. до полной отмены иГКС при условии назначения ДДАХ + ДДБА;
- при возникновении НЯ, связанных с иГКС (инфекционные обострения, повторные пневмонии, микобактериозы др.), рекомендуется снижение суточной дозы или замена молекулы иГКС при уровне эозинофилов  $\geq 100$  кл/мкл, либо отмена иГКС при уровне эозинофилов < 100 клеток в 1 мкл.

Значение  $ОФВ_1 < 50\%$  ранее считалось фактором риска частых обострений ХОБЛ и рассматривалось как показание к назначению комбинации иГКС + ДДБА или иГКС + ДДАХ + ДДБА. В настоящее время такой подход не рекомендуется, поскольку он приводит к НЯ и неоправданным затратам [170].

### Хирургическое лечение

Пациентам с ХОБЛ с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки рекомендуется проведение операции по уменьшению объема легких [175]. Операция уменьшения объема легких проводится путем удаления части легкого для снижения ЛГИ и достижения более эффективной насосной работы респираторных мышц. Для уменьшения объема легких возможно использование и менее инвазивных методов – окклюзия сегментарных бронхов с помощью клапанов, специального клея и др.

Трансплантация легких рекомендуется ряду пациентов с очень тяжелой ХОБЛ при наличии следующих показаний:

- индекс BODE  $\geq 7$  баллов (табл. 18);
- $ОФВ_1 < 15\%$  долж.;
- $\geq 3$  обострений в предшествующий год;
- 1 обострение с развитием ОДН;
- среднетяжелая или тяжелая ЛГ (среднее давление в легочной артерии  $\geq 35$  мм рт. ст.) [177].

У тщательно отобранных больных ХОБЛ трансплантация легких может улучшить качество жизни и функциональные показатели.

### Другие методы лечения

#### Длительная кислородотерапия

Одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ, развивающихся на его поздних (терминальных) стадиях, является хроническая дыхательная недостаточность (ХДН). Главным признаком последней служит развитие гипоксемии, т. е. снижение содержания кислорода в артериальной крови ( $P_aO_2$ ).

На сегодняшний день ДКТ является одним из немногих методов терапии, способных снизить летальность пациентов с ХОБЛ. Гипоксемия не только сокращает жизнь пациентов с ХОБЛ, но обладает и другими существенными неблагоприятными последствиями: ухудшением качества жизни, развитием полицитемии, повышением ри-

Таблица 18. Индекс BODE (по Celli B.R., 2006 [176])

	0	1	2	3
ОФВ <sub>1</sub> , % от прогнозируемого	$\geq 65$	50–64	36–49	$\leq 35$
Пройденное расстояние за 6 мин, м	$\geq 350$	250–349	150–249	$\leq 149$
mMRC, баллы	0–1	2	3	4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$> 21$	$\leq 21$		

Приложение. BODE – индекс масс тела (B – body mass index), обструкция (O – obstruction), одышка (D – dyspnea), толерантность к физической нагрузке (E – exercise tolerance); mMRC – Модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council).

**Таблица 19.** Показания к длительной кислородотерапии (по GOLD, 2023 [1], Stoller J.K. et al., 2010 [178])

Показания	$P_aO_2$ , мм рт. ст.	$SpO_2$ , %	Особые условия
Абсолютные	< 55	< 88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55–59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия ( $Ht > 55\%$ )
Нет показаний (за исключением особых условий)	$\geq 60$	$\geq 90$	Десатурация при нагрузке; десатурация во время сна; болезнь легких с тяжелым диспноэ, уменьшающимся на фоне $O_2$

Примечание: GOLD – Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*);  $P_aO_2$  – парциальное давление кислорода в артериальной крови;  $SpO_2$  – сатурация кислородом гемоглобина капиллярной крови.

ска сердечных аритмий во время сна, развитием и прогрессированием ЛГ. ДКТ позволяет уменьшить или устранить все эти негативные эффекты гипоксемии. Показания к оксигенотерапии при ХОБЛ приведены в табл. 19. Наличие клинических признаков легочного сердца предполагает более раннее назначение ДКТ.

Коррекция гипоксемии с помощью кислорода – наиболее патофизиологически обоснованный метод терапии ХДН. В отличие от ряда неотложных состояний (пневмония, отек легких, травма), использование кислорода у пациентов с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях, поэтому такая форма терапии и называется ДКТ.

Параметры газообмена, на которых основываются показания к ДКТ, рекомендуется оценивать только во время стабильного состояния пациентов, т. е. через 3–4 нед. после обострения ХОБЛ [179–181]. Именно такое время требуется для восстановления газообмена и кислородного транспорта после периода ОДН. Перед назначением ДКТ пациентам с ХОБЛ рекомендуется убедиться, что возможности медикаментозной терапии исчерпаны и максимально возможная терапия не приводит к повышению  $P_aO_2$  выше пограничных значений. При проведении ДКТ следует стремиться к достижению значений  $P_aO_2 > 60$  мм рт. ст. и  $SpO_2 > 90\%$  [182].

ДКТ не рекомендуется пациентам с ХОБЛ, продолжающим курить; не получающим адекватную медикаментозную терапию, направленную на контроль течения ХОБЛ (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, иГКС и т.д.); недостаточно мотивированным для данного вида терапии [181, 183]. Большинству пациентов ХОБЛ рекомендуется проведение ДКТ не менее 15 ч в сутки с максимальными перерывами между сеансами, не превышающими 2 ч подряд, с потоком кислорода 1–2 л/мин [182]. ДКТ > 15 ч в день позволяет увеличить выживаемость у пациентов с ХДН и выраженной гипоксемией в покое. Для ее проведения в домашних условиях в основном используют концентраторы кислорода. У наиболее тяжелых пациентов поток может быть увеличен и до 4–5 л/мин. Алгоритм ДКТ у пациентов с ХОБЛ представлен на рис. 8.

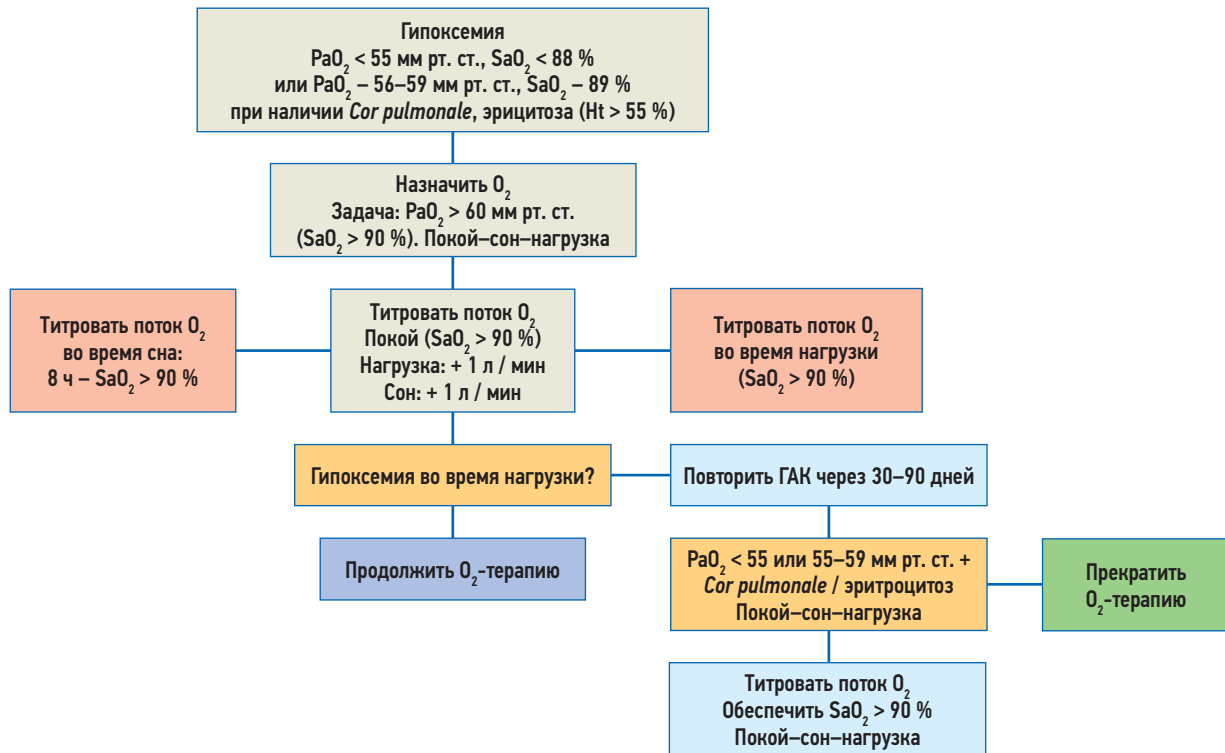
### Длительная домашняя вентиляция легких

Гиперкапния, т. е. повышение  $P_aCO_2 \geq 45$  мм рт. ст., является маркером снижения вентиляционного резерва при терминальных стадиях легочных заболеваний и также служит отрицательным прогностическим фактором для пациентов с ХОБЛ. Ночная гиперкапния изменяет чувствительность дыхательного центра к  $CO_2$ , приводя к более высокому уровню  $P_aCO_2$  и в дневное время, что имеет негативные последствия для функции сердца, головного мозга и дыхательных мышц. Дисфункция дыхательной мускулатуры в сочетании с высокой резистивной, эластичной и пороговой нагрузкой на аппарат дыхания еще более усугубляет гиперкапнию у пациентов с ХОБЛ, таким образом, развивается «порочный круг», разорвать который может только проведение респираторной поддержки (вентиляции легких).

У пациентов с ХОБЛ со стабильным течением ХДН, не нуждающихся в интенсивной терапии, возможно проведение длительной респираторной поддержки на постоянной основе в домашних условиях – т. н. длительной домашней вентиляции легких (ДДВЛ). Ее проведение у больных ХОБЛ сопровождается рядом положительных патофизиологических эффектов, основными из которых являются улучшение показателей газообмена – повышение  $P_aO_2$  и снижение  $P_aCO_2$ , улучшение функции дыхательных мышц, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение качества сна, уменьшение ЛГИ. В недавно проведенных исследованиях продемонстрировано, что при адекватно подобранных параметрах неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) возможно значительное улучшение выживаемости пациентов ХОБЛ, осложненной гиперкапнической ХДН [184, 185]. ДДВЛ рекомендуется пациентам с ХОБЛ, отвечающим следующим критериям [186–188]:

- наличие симптомов ХДН: слабость, одышка, утренние головные боли;
- наличие одного из следующих показателей:  $P_aCO_2 > 55$  мм рт. ст.,  $P_aCO_2$  50–54 мм рт. ст. и эпизоды ночной десатурации ( $SpO_2 < 88\%$  в течение более 5 мин во время  $O_2$ -терапии 2 л/мин),  $P_aCO_2$  50–54 мм рт. ст. и частые госпитализации вследствие развития повторных обострений ( $\geq 2$  госпитализаций за 12 мес.).

В домашних условиях используются преимущественно портативные респираторы. Общими чертами



**Рис. 8.** Алгоритм длительной кислородотерапии

Примечание:  $P_aO_2$  – парциальное давление кислорода в артериальной крови;  $SaO_2$  – сатурация кислородом гемоглобина артериальной крови;  $SpO_2$  – сатурация кислородом гемоглобина капиллярной крови; ГАК – исследование газового состава артериальной крови; *Cor pulmonale* – легочное сердце.

портативных респираторов является их малый размер, низкая стоимость, простота настройки, возможность эффективно компенсировать даже высокую утечку, однако данные аппараты, как правило, не обладают теми возможностями мониторинга, которые есть у «реанимационных» респираторов. В большинстве портативных аппаратов используется одиночный контур (инспираторный), эвакуация выдыхаемого дыхательного объема осуществляется через клапан выдоха или специальные отверстия в маске или контуре.

Параметры вентиляции обычно подбирают в условиях стационара, а затем проводится регулярное наблюдение за пациентами и обслуживание аппаратуры специалистами на дому. При проведении ДДВЛ рекомендуется использовать респираторы в ночное время и, возможно, несколько часов в дневное время [189]. Некоторым пациентам с ХОБЛ, особенно при наличии явной гиперкапнии в дневное время, требуется дополнительная подача кислорода из кислородного концентратора или из блока жидкого портативного кислорода (код 113770). Критерии дозирования такие же, как при ДКТ ( $P_aO_2 > 60$  мм рт. ст. и/или  $SaO_2 > 90\%$ ). ДДВЛ не рекомендуется проводить у пациентов с ХОБЛ с тяжелыми расстройствами глотания и неспособностью контролировать откашливание (для масочной вентиляции), плохой мотивацией и неадекватным комплаенсом, тяжелыми когнитивными расстройствами, потребностью в постоянной (около 24 ч

в сутки) респираторной поддержке, недостаточностью финансовых или страховых ресурсов; отсутствием поддержки пациента медицинскими учреждениями [185, 190]. Алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом ХОБЛ представлен на рис. 9.

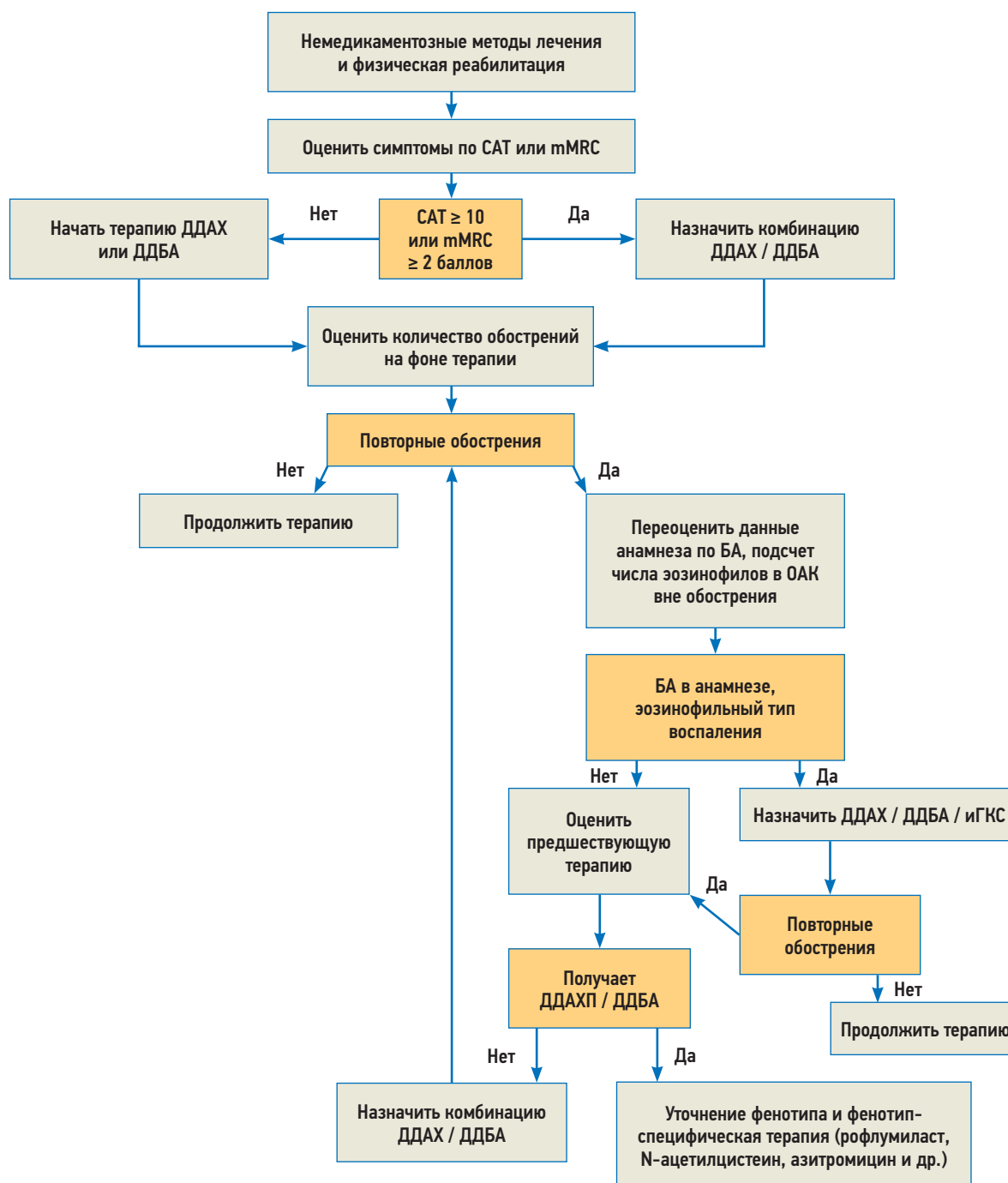
### Терапия обострения хронической обструктивной болезни легких

Терапия обострения ХОБЛ во многом определяется тяжестью обострения. Как правило, тяжесть обострения соответствует выраженности клинических проявлений заболевания. Так, у пациентов с легким или среднетяжелым течением ХОБЛ обострение, как правило, характеризуется усилением одышки, кашля и увеличением объема мокроты, что позволяет вести больных в амбулаторных условиях. Напротив, у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ обострение сопровождается прогрессированием ХДН, вплоть до развития ОДН.

Пациентам с обострением ХОБЛ госпитализация в стационар рекомендуется при наличии следующих показаний:

- значительное увеличение интенсивности и/или появление новых клинических симптомов (одышка по шкале Борга  $\geq 5$  баллов);
- частота дыхания  $\geq 24$  мин<sup>-1</sup>;
- частота сердечных сокращений  $\geq 95$  мин<sup>-1</sup>;
- падение  $SpO_2 < 92\%$  и/или снижение  $SpO_2 > 3\%$  от исходного уровня, если известно;





**Рис. 9.** Алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом ХОБЛ

Примечание: mMRC – *Modified Medical Research Council* (Модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета); CAT – *COPD Assessment Test* (теста по оценке степени тяжести ХОБЛ); БА – бронхиальная астма; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

- $P_aO_2 \leq 60$  мм рт. ст. и/или  $P_aCO_2 > 45$  мм рт. ст. (при возможности определения), невозможность купировать обострение с помощью первоначальной терапии [22].

В качестве обязательного диагностического минимума при поступлении в стационар рекомендуется выполнение развернутого клинического анализа крови, определение С-реактивного белка сыворотки крови, коагулограмма с определением D-димера (по показаниям), пульсоксиметрия, рентгенографии ор-

ганов грудной клетки, а также электрокардиография [1, 191].

### Ингаляционные бронходилататоры

Назначение бронходилататоров является ключевым звеном терапии обострения ХОБЛ. Таким пациентам рекомендуется назначение ингаляционных бронходилататоров – КДБА (сальбутамола) или КДАХ (ипратропия бромид) – либо фиксированной комбинации КДБА + КДАХ [192, 193]. Эффектив-

ность  $\beta_2$ -агонистов и ипратропия бромида при обострении ХОБЛ примерно одинакова. Преимуществом  $\beta_2$ -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических средств — высокая безопасность и хорошая переносимость.

Повышение дозы КДБА и КДАХ, особенно при назначении через небулайзер, может дополнительно облегчать одышку во время обострения ХОБЛ [193]. НЯ обычно носят дозозависимый характер.

### Глюкокортикостероиды

По данным клинических исследований, посвященных обострениям ХОБЛ, потребовавших госпитализации пациентов в стационар, системные ГКС сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких (ОФВ<sub>1</sub>) и уменьшают гипоксемию, а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения, снизить длительность пребывания в стационаре. Пациентам с неинфекционным обострением ХОБЛ, потребовавшим госпитализации, рекомендуется назначение системных или ингаляционных ГКС [194, 195].

Обычно рекомендуется курс терапии пероральным преднизолоном в дозе 30–40 мг в сутки в течение 5–7 дней. Более безопасной альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ являются иГКС, назначаемые через небулайзер. Пациенты с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови > 2% имеют наилучший ответ на системные ГКС [196].

### Антибактериальная терапия

Так как бактерии являются причиной далеко не всех обострений ХОБЛ, то важно определить показания к назначению антибактериальной терапии при развитии обострений. Назначение антибиотиков может быть рекомендовано пациентам с обострением ХОБЛ при усилении одышки, увеличении

объема и гнойности мокроты или при наличии двух из перечисленных 3 признаков [197, 198]. У таких пациентов ХОБЛ антибиотики обладают наибольшей эффективностью, так как причиной таких обострений является бактериальная инфекция.

При выборе антибактериальных препаратов для терапии обострения ХОБЛ рекомендуется учитывать следующие факторы:

- тяжесть бронхиальной обструкции;
- факторы риска неблагоприятного исхода терапии (например, пожилой возраст, низкие значения ОФВ<sub>1</sub>, частые обострения в анамнезе, сопутствующие заболевания);
- предшествующую антибактериальную терапию.

Антибактериальная терапия также рекомендуется пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в ИВЛ или НВЛ [199]. Для улучшения диагностики и подходов к терапии обострений ХОБЛ рекомендуется использование биомаркеров, таких как СРБ [191]. В случае обострением ХОБЛ может быть рассмотрено назначение антибактериальной терапии при повышении уровня СРБ  $\geq 30$  мг/л и соответствующих критериях по *N.R. Anthonisen* [197, 198, 200, 201].

Критериями высокого риска бактериальной инфекции при обострении ХОБЛ является сочетание клинико-лабораторных показателей [202]:

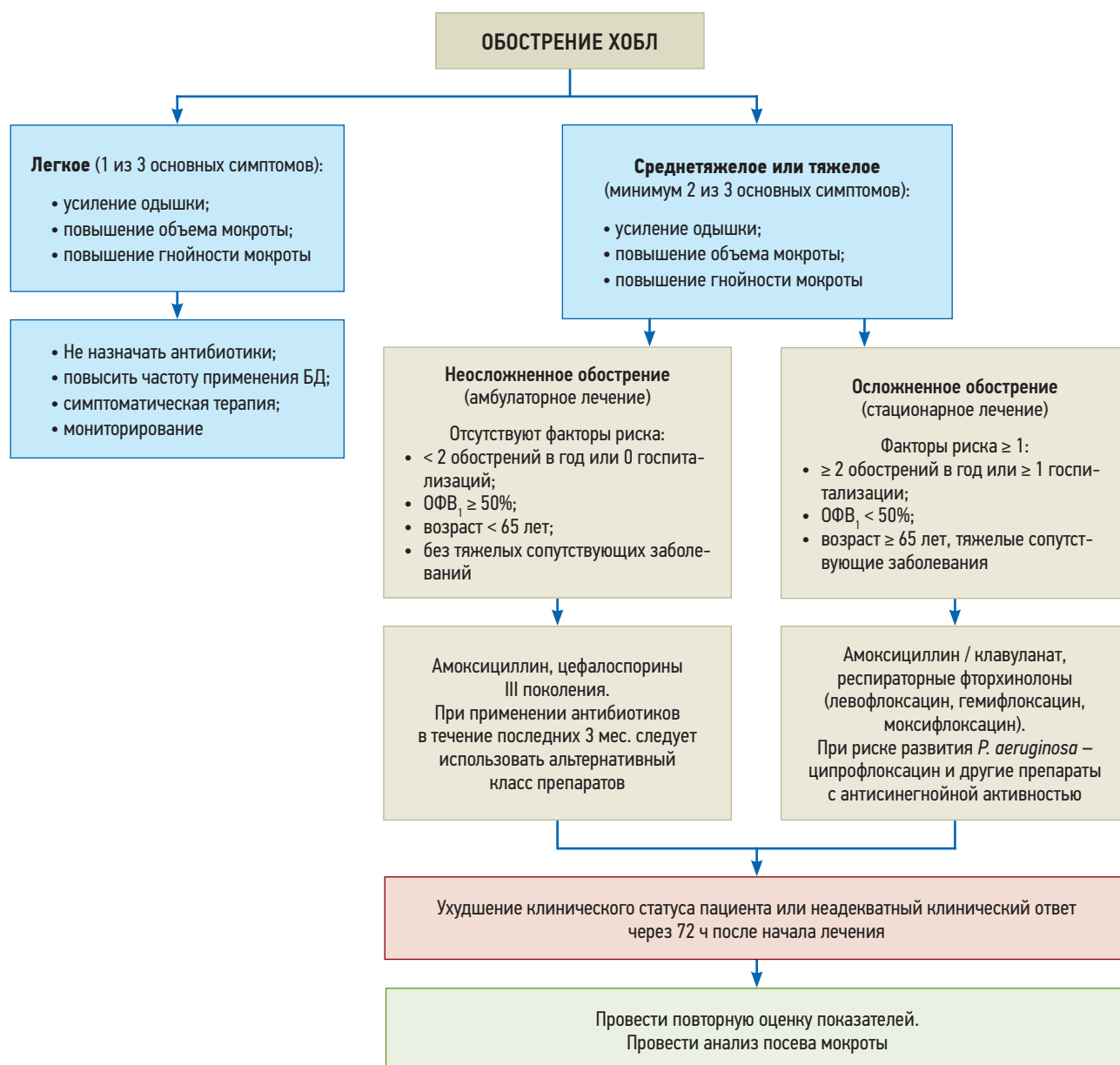
- сывороточного СРБ > 40 мг/л;
- длительности прогрессирования симптомов > 1 дня;
- количества нейтрофилов (нейтрофильный лейкоцитоз) в крови > 9 500 в 1 мкл.

Предполагаемый спектр респираторных патогенов, играющих этиологическую роль в обострении ХОБЛ, и, соответственно, выбор эмпирической антибактериальной терапии зависит от степени тяжести ХОБЛ и наличия факторов риска (табл. 20).

**Таблица 20.** Наиболее вероятные возбудители инфекционных обострений и антибактериальная терапия с учетом тяжести бронхиальной обструкции по GOLD

Градация тяжести ХОБЛ по GOLD	Пост. ОФВ <sub>1</sub> , %	Вероятные возбудители	Антибактериальные препараты
I–II без факторов риска	> 50	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Амоксициллин, «новые» макролиды (кларитромицин, азитромицин), цефалоспорины III поколения
I–II с факторами риска*	> 50	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , PRSP	«Респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), амоксициллин / клавуланат, ампициллин / сульбактам
III	30–50	<i>H. influenzae</i> , <i>M. Catarrhalis</i> , PRSP, грамотрицательные энтеробактерии	«Респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), амоксициллин / клавуланат
IV	< 30	<i>H. influenzae</i> , PRSP, грамотрицательные бактерии, <i>P. aeruginosa</i> **	Фторхинолоны (ципрофлоксацин) / «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин) $\pm$ антисегментные $\beta$ -лактамы

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ); ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю с; PRSP – пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*; \* – факторы риска (возраст  $\geq 65$  лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частота обострений  $\geq 2$  в год); \*\* – предикторы инфекции *Pseudomonas aeruginosa* (частота курсов антибиотиков  $\geq 2$  в год, ОФВ<sub>1</sub> < 30%, выделение *P. aeruginosa* во время предыдущих обострений, колонизация *P. aeruginosa*, частые курсы системных глюкокортикостероидов – > 10 мг преднизолона в последние 2 нед., бронхоэктазы).



**Рис. 10.** Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от тяжести обострения

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БД – бронходилататоры; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

### Кислородотерапия

Гипоксемия представляет серьезную угрозу для жизни пациента, поэтому кислородотерапия является приоритетным направлением терапии ОДН на фоне ХОБЛ. Всем пациентам с обострением ХОБЛ и ОДН рекомендовано проведение кислородотерапии с целью достижения  $P_aO_2$  в пределах 55–65 мм рт. ст. и  $SaO_2$  88–92% [183].

Проведение пульсоксиметрии рекомендовано для оценки необходимости дополнительной кислородотерапии. Кислородотерапия показана пациентам при значении  $SpO_2 \leq 92\%$  [1, 183]. Для доставки кислорода следует использовать носовые канюли или маску Вентури. При назначении кислорода через канюли большинству пациентов достаточно потока 1–2 л/мин. Маска Вентури является более предпочтительным способом доставки кислорода, как как

позволяет обеспечивать довольно точные значения фракции кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ), не зависящие от минутной вентиляции и инспираторного потока пациента.

### Неинвазивная вентиляция легких

НВЛ, т. е. вентиляция без постановки искусственных дыхательных путей, обеспечивает безопасное и эффективное достижение разгрузки дыхательной мускулатуры, восстановление газообмена и уменьшение диспноэ у пациента с ОДН. ИВЛ является единственно доказанным методом терапии, способным снизить летальность у пациентов с ХОБЛ с ОДН [203].

Пациентам с ОДН на фоне ХОБЛ рекомендуется проведение НВЛ при наличии следующих признаков [204]:

- выраженная одышка в покое;
- частота дыхания  $> 24 \text{ мин}^{-1}$ , участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс.

Признаки нарушения газообмена:

- $P_a\text{CO}_2 > 45 \text{ мм рт. ст.}$ ,  $\text{pH} < 7,35$ ;
- $P_a\text{O}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ мм рт. ст.}$

Во время НВЛ взаимосвязь «пациент—респиратор» осуществляется при помощи носовых или лицевых масок. Пациент находится в сознании, при этом, как правило, не требуется применения седативных и миорелаксирующих препаратов. Еще одним важным достоинством НВЛ является возможность ее быстрого прекращения, а также немедленного возобновления при необходимости. После инициации или изменения режима кислородотерапии в течение ближайших 30–60 мин рекомендуется проведение газового анализа артериальной крови для контроля показателей  $P_a\text{CO}_2$  и  $\text{pH}$  [205].

НВЛ не рекомендуется проводить пациентам с ОДН, нуждающимся в экстренной интубации трахеи и инвазивной респираторной поддержке [206, 207]. Противопоказаниями к НВЛ при ОДН на фоне ХОБЛ являются:

- остановка дыхания;
- нестабильная гемодинамика (гипотония, неконтролируемые аритмии или ишемия миокарда);
- невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушения кашля и глотания);
- избыточная бронхиальная секреция;
- признаки нарушения сознания (ажитация или угнетение), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом.

### Инвазивная респираторная поддержка

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) рекомендуется пациентам с ХОБЛ с ОДН, у которых медикаментозная терапия и НВЛ не приводит к улучшению состояния [208].

Показания к проведению ИВЛ должны учитывать не только отсутствие эффекта от консервативных методов терапии, степень тяжести изменений функции дыхания, но и быстроту их развития и потенциальную обратимость процесса, вызвавшего ОДН. Как правило, при назначении респираторной поддержки, проводится комплексная клиническая и функциональная оценка статуса пациента.

Проведение ИВЛ при ОДН на фоне обострения ХОБЛ рекомендуется при наличии приведенных ниже показаний [209, 210]:

Абсолютные показания:

- остановка дыхания;
  - выраженные нарушения сознания (сопор, кома);
  - нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление  $< 70 \text{ мм рт. ст.}$ , частота сердечных сокращений  $< 50 \text{ мин}^{-1}$  или  $> 160 \text{ мин}^{-1}$ );
  - утомление дыхательной мускулатуры.
- Относительные показания:
- частота дыхания  $> 35 \text{ мин}^{-1}$ ;

- $\text{pH}$  артериальной крови  $< 7,25$ ;
- $P_a\text{O}_2 < 45 \text{ мм рт. ст.}$ , несмотря на проведение кислородотерапии.

У пациентов с ХОБЛ отлучение от ИВЛ рекомендуется начинать как можно раньше [211].

Каждый дополнительный день инвазивной респираторной поддержки значительно повышает риск развития осложнений ИВЛ, особенно вентилятор-ассоциированной пневмонии.

### Мукоактивные препараты

Пациентам с обострением ХОБЛ при наличии продуктивного кашля рекомендовано назначение мукоактивных препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты. Мукоактивные препараты применяются при наличии продуктивного кашля — амброксол, N-ацетилцистеин, эрдостеин, карбоцистеин.

### Методы мобилизации и удаления бронхиального секрета

При обострении ХОБЛ рекомендуется использовать специальные методы улучшения дренажа дыхательных путей — высокочастотную перкуссионную вентиляцию легких или высокочастотные колебания (осцилляции) грудной стенки, виброакустическую терапию [212–214]. Гиперпродукция секрета и его плохая эвакуация из дыхательных путей может представлять серьезную проблему для многих пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ, поэтому данные методы могут существенно улучшить их состояние.

### Профилактика и диспансерное наблюдение

В качестве мероприятий по профилактике ХОБЛ рекомендуется выявление, сокращение и контроль факторов риска, таких как курение, вредные воздействия на рабочем месте, и загрязнение среды в помещении [215, 216].

Всем пациентам с ХОБЛ с целью уменьшения риска обострений рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа [217]. В общей популяции показано, что вакцинация лиц старше 65 лет против гриппа снижает риск пневмонии, госпитализации и смерти на 50–68%.

Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции (ПИ) [1, 218], которая может снизить заболеваемость пневмококковой пневмонией у пациентов с ХОБЛ, хотя нет доказательств того, что вакцинация снижает риск подтвержденной пневмококковой пневмонии, которая встречается относительно редко. Эффективность вакцинация против пневмококковой инфекции в отношении влияния на другие исходы (риск обострений, общая смертность) требует дополнительного изучения [219].

Иммунизация против ПИ может проводиться в течение всего года. Если планируется организация программы массовой вакцинации против гриппа, то удобно провести эту вакцинацию одновременно



с иммунизацией против ПИ перед началом сезона острых респираторных заболеваний и гриппа, что соответствует рекомендациям ВОЗ.

Перспективным методом профилактики обострений ХОБЛ является применение бактериальных лизатов системного действия (ОМ-85, PMDL). Клинические исследования бактериальных лизатов (ОМ-85 и PMDL) у пациентов с ХОБЛ демонстрируют снижение количества обострений заболевания, а также потребность в антибактериальной терапии [237–240]. В настоящее время необходимы результаты дальнейших исследований, определяющих роль и место бактериальных лизатов в режимах терапии ХОБЛ.

### **Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение**

У пациентов с ХОБЛ снижается физическая активность, а отсутствие физической активности служит предиктором повышенной летальности [220]. Легочная реабилитация является важной и неотъемлемой частью ведения пациентов с ХОБЛ, имеющей высокий уровень доказательности.

Курсы легочной реабилитации рекомендуются пациентам с ХОБЛ с постоянной одышкой, несмотря на использование бронходилататоров (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), а также физически неактивным пациентам с частыми обострениями или непереносимостью физической нагрузки [221, 222].

Эффекты легочной реабилитации включают [221–223]:

- улучшение переносимости физической нагрузки;
- уменьшение ощущения одышки;
- улучшение качества жизни, связанного со здоровьем;
- уменьшение количества и длительности госпитализаций;
- уменьшение уровня тревоги и депрессии, связанных с ХОБЛ;
- улучшение выживаемости;
- улучшение результатов госпитализации по поводу обострений;
- усиление действия ДДБД.

Реабилитация является многокомпонентной мерой. Рекомендуется включать в программу легочной реабилитации психологическую поддержку и борьбу с депрессией, обучение, нутритивную поддержку и индивидуальные занятия лечебной физкультурой [224]. Длительность такой программы не установлена, однако считается, что она может продолжаться от 4 до 10 нед. [225].

### **Индивидуальные занятия лечебной физкультурой (физические тренировки)**

При проведении легочной реабилитации у пациентов с ХОБЛ рекомендуется включать в программу индивидуальные занятия лечебной физкультурой (физические тренировки) [226]. Разработка тренировочных программ требует индивидуального подхода

и зависит от исходного состояния пациента, степени тяжести ХОБЛ и сопутствующих заболеваний, а также мотивации. При наличии соответствующих показаний во время тренировки следует использовать различные виды респираторной поддержки.

В ходе лечебной физической тренировки можно проводить занятия на беговой дорожке или велоэргометре от 10 до 45 мин с интенсивностью от 50% пикового потребления кислорода до максимального уровня переносимости [227]. В общетерапевтической практике при отсутствии ресурсов для полноценной реабилитации следует рекомендовать ежедневные прогулки (например, 30 мин, 4 км — в зависимости от физического статуса), а также заниматься скандинавской ходьбой. В ряде программ имеются тренировки верхней группы мышц, что улучшает их функцию и силу [228].

Эффект от индивидуальных занятий лечебной физкультурой имеет продленное действие. Рекомендуется включать в программу реабилитации дренирующие дыхательные упражнения с помощью различных видов устройств (дыхательных тренажеров) [229]. Тренировка респираторных мышц может давать положительный эффект, особенно в сочетании с общими тренировками.

В сочетании с легочной реабилитацией для пациентов ХОБЛ эффективной является климатотерапия. Исследования показали, что климатические факторы повышают адаптационные возможности и улучшают показатели психофизиологического статуса, что обуславливает целесообразность их широкого использования в лечении и реабилитации больных ХОБЛ [230].

Легочная реабилитация для пациентов ХОБЛ должна представлять непрерывно-цикловый процесс, направленный на коррекцию биомеханики дыхания, бронхиальной проходимости, профилактику утомления дыхательной мускулатуры, улучшение физической работоспособности, переносимости физических нагрузок под контролем клинического и функционального состояния каждого пациента.

Кроме того, программа легочной реабилитации должна включать психологическую поддержку со стороны медицинских и немедицинских работников, проведение с пациентами работы по изменению отношения к своей болезни, работу с имеющимися факторами риска.

В программе легочной реабилитации рекомендуется проактивное выявление синдрома старческой астении у пациентов пожилого и старческого возраста с ХОБЛ с целью выделения групп пациентов с высоким риском неблагоприятного прогноза жизни и течения заболевания и формирования индивидуального плана ведения. ХОБЛ болезнь легких ассоциирована со значительным повышением риска развития гериатрических синдромов и синдрома старческой астении, что затрудняет адекватное лечение ХОБЛ, ухудшает качество жизни, повышает

риск госпитализаций, утраты автономности и смерти [241–244]. Достижение контроля ХОБЛ имеет важное значение для профилактики и лечения старческой астении. Скрининг синдрома старческой астении у пациентов пожилого и старческого возраста с ХОБЛ и их длительное наблюдение должны осуществляться в соответствии с клиническими рекомендациями «Старческая астения» и другими клиническими рекомендациями по профилю «гериятрия» в зависимости от выявленных гериатрических синдромов.

### Обучение пациентов

В программу легочной реабилитации при ХОБЛ рекомендуется включать обучение пациентов [231].

Обучение пациентов является эффективным средством достижения конкретных целей, включая прекращение курения, понимание ряда вопросов, связанных с терминальными событиями и улучшения исходов обострений. Для пожилых пациентов могут оказаться полезными многопрофильные образовательные программы.

При обучении пациентов с ХОБЛ рекомендуется составлять индивидуальный письменный план действий для оказания самопомощи [232].

Создание индивидуального письменного плана действий, направленного на оказание пациентом самопомощи, приводит к улучшению качества жизни и сокращает время выздоровления при обострении из-за меньшей задержки начала лечения со стороны пациента. Обучение пациентов наряду с инструкциями по оказанию самопомощи и индивидуальным письменным планом действий могут улучшить исходы обострений [233].

### Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2023. <https://goldcopd.org>.
2. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139: 752–763.
3. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D. et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 693–718.
4. Mehta A.J., Miedinger D., Keidel D. et al. The SAPALDIA Team. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1292–1300.
5. Silva G.E., Sherrill D.L., Guerra S. et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59–65.

6. Brutsche M.H., Downs S.H., Schindler C. et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006; 61: 671–677.

7. de Marco R., Accordini S., Marcon A. et al. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS): risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 891–897.

8. de Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 32–39.

9. Bridevaux P.O., Gerbase M.W., Probst-Hensch N.M. et al.: Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008; 63: 768–774.

10. Stoller J.K.: Clinical features and natural history of severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1997; 111: 123S–128S.

11. Stoller J.K., Aboussouan L.S.: A review of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 246–259.

12. Smolonska J., Wijmenga C., Postma D.S., Boezen H.M.: Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 618–631.

13. Safiri S., Carson-Chahhoud K., Maryam Noori M. et al, Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ* 2022; 378: e069679.

14. World Health Organization. Evidence-informed policy-making. 2016. <http://www.who.int/evidence>.

15. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581–586.

16. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982; 14: 377–381.

17. O'Donnell D.E., Reville S.M., Webb K.A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir. Crit Care Med.* 2001; 164(5): 770–777.

18. Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких/ руководство для практикующих врачей / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

19. Enright P.L.; Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1391.

20. William MacNee, MD Diagnosis/Differential Diagnosis/Stating of Severity, lung Function Testing, Radiology in the book Clinical management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Professional, 2005.

21. NICE guideline N12 Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on

management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care developed by the national Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Thorax* 2004; 54(Suppl 1): 1–232.

22. Celi B., Fabbry L, Aaron S. et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(11): 1251–1258.

23. Agustín Ruiz-González, Saez-Huerta E., Martínez-Alonso M. et al. A Simple Scoring System to Differentiate Bacterial from Viral Infections in Acute Exacerbations of COPD Requiring Hospitalization. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2022; 17: 773–779. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S356950>.

24. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) 2014. <http://www.ginasthma.org>.

25. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648–654.

26. Celli B., MacNee W., ATS/ERS Task Force: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946.

27. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al.: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138.

28. Barnes P.J., Celli B.R.: Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–1185.

29. Hill K., Goldstein R.S., Guyatt G.H. et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010; 182(7): 673–678.

30. Güder G, Brenner S, Angermann CE, et al. “GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study”. *Respir Res* 2012; 13(1): 13. doi: 10.1186/1465-9921-13-13.

31. Bhatt S.P., Balte P.P., Schwartz J.E. et al. Discriminative Accuracy of FEV1:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA* 2019; 321(24): 2438–2447. doi: 10.1001/jama.2019.7233.

32. Tashkin D.P., Celli B., Decramer M. et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 742–750.

33. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993, 6(suppl. 16): 5–40.

34. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–522.

35. Тюрин И.Е. Рентгенологическое исследование при обструктивных заболеваниях легких. *Атмосфера* 2008; 4(15): 29–35.

36. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких (карманное руководство для врачей). М.: Атмосфера, 2006.

37. Enright P.L.; Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1387.

38. Downey G.P., Rivera M.P., Schnapp L. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 205, ss3: 275–287.

39. Walsh J.W., Thomashow B.M. COPD and Comorbid conditions in patients with physician diagnosed COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174(8): 867–874.

40. Mannino D.M., Thom D., Swensen A., Holguin E. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32(4): 962–969.

41. ERS XIX Annual Congress. Abstract P 962, Sept. 13, 2009.

42. Agusti A, Calverley PM, Celli B. et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11(1): 122. doi: 10.1186/1465-9921-11-122.

43. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* 2013; 34(36): 2795–2803. doi: 10.1093/eurheartj/ehf192.

44. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2020; 21: 54.

45. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J et al. ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 100–110.

46. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J. et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28(15): 1682–1690. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa147.

47. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D. et al. ECHOS-Lung Function Study Group. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008; 264(4): 361–369. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01975.x.

48. Huang, W.-M., Cheng, H.-M., Yu, W.-C. et al. The ventilatory abnormalities and prognostic values of H2FPEF score in dyspnoeic patients with preserved left ventricle systolic function. *ESC Heart Failure* 2020; 7: 1872–1879. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12754>.

49. Ziaecian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(6): 368–378. doi: 10.1038/nrcardio.2016.25.

50. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised,



- crossover, placebo-controlled, singlecentre trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 368378.
51. Canepa M, Franssen FME, Olschewski H. et al. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 823833.
52. Etminan M., Jafari S., Carleton B. et al. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 48. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-48>.
53. Du Q, Sun Y, Ding N. et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014; 9(11): e113048. doi: 10.1371/journal.pone.0113048.
54. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61(1): 2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022.
55. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(2): 189–194. doi: 10.1164/rccm.200401-006OC.
56. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
57. Zeder K, Avian A, Bachmaier G et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 2021; 58(2): 2100944. doi: 10.1183/13993003.00944-2021.
58. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41(6): 1292–1301. doi: 10.1183/09031936.00079512.
59. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V. et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40(9): 1009–1018. doi: 10.1016/j.healun.2021.04.021.
60. Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM et al. Admission for COPD exacerbation is associated with the clinical diagnosis of pulmonary hypertension: results from a retrospective longitudinal study of a veteran population. *COPD* 2017; 14(5): 484–489. doi: 10.1080/15412555.2017.1336209.
61. Blanco I, Santos S, Gea J et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42(4): 982–992. doi: 10.1183/09031936.00176312.
62. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36(2): 166–174. doi: 10.1016/j.healun.2016.04.010.
63. Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D et al. Pulmonary hypertension in patients with COPD: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Chest* 2021; 160(2): 678–689. doi: 10.1016/j.chest.2021.02.012.
64. Pelkonen M., Notkola I.L., Tukiainen H. et al. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30-year follow-up study among the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Thorax* 2001; 56: 703–707.
65. Chandler M.A., Rennard S.I. Smoking cessation. *Chest* 2010; 137: 428–435.
66. Henningfield J.E. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995; 333: 1196–1203.
67. Jorenby D.E., Leischow S.J., Nides M.A et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685–691.
68. Silagy C., Mant D., Fowler G., Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139–142.
69. Tashkin D., Kanner R., Bailey W. et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571–1575.
70. Strassmann R., Bausch B., Spaar A. et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network metaanalysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009; 34: 634–640.
71. Faessel H., Ravva P., Williams K. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of varenicline in healthy adolescent smokers: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study. *Clin Ther* 2009; 31:177–189.
72. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. 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: 1497–1505.
73. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–1178.
74. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1093–1103.
75. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study *Lancet Respir. Med.* 2013; 1(7): 524–533.
76. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52 weeks: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40(5): 1106–1114.



77. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 199–209.
78. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42(6): 1484–1494.
79. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol–glycopyrronium versus salmeterol–fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374(23): 2222–2234.
80. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(5): 337–344.
81. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 199–209.
82. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383(1): 35–48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046.
83. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671–1680.
84. Martinez F, Rabe K, Ferguson G, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 203(5): 553–564. doi: 10.1164/rccm.202006-2618OC.
85. Lipson DA, Criner G, Criner G. et al. Reduction in the risk of all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol compared to umeclidinium/vilanterol in IMPACT including previously missing or censored vital status data. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: A7344.
86. Vestbo J., Fabbri L., Papi A. et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2018; 52: 1801230. doi: 10.1183/13993003.01230-2018.
87. Sestini P., Renzoni E., Robinson S. et al. Short-acting beta<sub>2</sub>-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD001495.
88. Chung V.C.H., Ma P.H.X., Hui D.S.C. et al. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e70784.
89. Cope S., Donohue J.F., Jansen J.P. et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD – a network meta-analysis. *Respir Res* 2013; 14: 100.
90. Koch A., Pizzichini E., Hamilton A. et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 697–714.
91. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicenter, blinded, randomized controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 472–486.
92. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations in COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093–1103.
93. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al., INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(7): 524–533.
94. Wilchesky M., Ernst P., Brophy J.M. et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; 142: 305–311.
95. Decramer M.L., Hanania N.A., Lotvall J.O. et al. The safety of long-acting b<sub>2</sub>-agonists in the treatment of stable chronic obstructive disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 53–64.
96. Kew K.M., Mavergames C., Walters J.A.E. Long-acting beta<sub>2</sub>-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; art. No CD010177.
97. Karner C., Chong J., Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD009285.
98. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543–1554.
99. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369: 1491–1501.
100. Sims M.W., Panettieri R.A. Jr. Profile of aclidinium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 457–466.
101. Ulrik C.S. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 673–678.
102. Jones P.W., Rennard S.I., Agusti A. et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2011; 12: 55.
103. Kerwin E., Hebert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106–1114.

104. Sharafkhaneh A., Majid H., Gross N.J. Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD. *Drug Healthc Patient Saf* 2013; 5: 49–55.
105. Appleton S., Jones T., Poole P. et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD001387.
106. Appleton S., Jones T., Poole P. et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD006101.
107. Karner C., Cates C.J. Long-acting beta<sub>2</sub>-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta<sub>2</sub>-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD008989.
108. Donohue J.F., Niewoehner D., Brooks J. et al. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res* 2014; 15: 78.
109. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicenter, blinded, randomized controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 472–486.
110. Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S. et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013; 107: 1538–1546.
111. Vincken W., Aumann J., Chen H. et al. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 215–228.
112. Wedzicha J.A., Dahl R., Buhl R. et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med* 2014; 108: 1498–1507.
113. Ulrik C.S. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 331–338.
114. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus monocomponents in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J* 2015; 45: 969–979.
115. Singh D, Jones PW, Bateman ED. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 178.
116. Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015; 32: 53–59.
117. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomized, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199–209.
118. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Resp. Med.* 2018; 6(10): 747–758.
119. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671–1680.
120. Vestbo J., Fabbri L., Papi A. et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2018; 52: 1801230. doi: 10.1183/13993003.01230-2018.
121. Singh D., Agusti A., Martinez F.J. et al. Blood eosinophils and chronic obstructive pulmonary disease: a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206(1): 17–24.
122. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391:1076–1084.
123. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>.
124. Broekhuizen B.D., Sachs A.P., Moons K.G. et al. Wignands G.J. et al. Diagnostic value of oral prednisolone test for chronic obstructive pulmonary disorders. *Ann Fam Med* 2011; 9: 104–109.
125. Callahan C.M., Dittus R.S., Katz B.P. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 216–2397.
126. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H.A., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
127. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123:1001–1006.
128. Izquierdo JL, Cosio B. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *International Journal of COPD* 2018; 13: 3539–3547.
129. Calverley P.M.A., Anderson A.M.A., Ferguson G.T. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–789.

130. Sonnappa S, Martin R, Israel E et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease. A real-life study comparing estra fine and particle inhaled corticosteroids. *PloS One* 2017; 12(6): e0178112.
131. Rogliani P., Ora J., Cavalli F. et al. Comparing the efficacy and safety profile of triple fixed-dose combinations in COPD: a meta-analysis and IBI Score. *J Clin Med* 2022; 11(15): 4491. doi: 10.3390/jcm11154491.
132. Martinez F, Rabe K, Ferguson G et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 203(5): 553–564. doi: 10.1164/rccm.202006-2618OC.
133. Lipson DA, Criner G, Criner G et al. Reduction in the risk of all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol compared to umeclidinium/vilanterol in IMPACT including previously missing or censored vital status data. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: A7344.
134. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(5): 390–398.
135. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. SUMMIT investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1817–1826.
136. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66: 699–708.
137. Chong J., Poole P., Leung B., Black P.N. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5: CD002309.
138. Calverley P.M.A., Rabe K.F., Goehring U-M et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685–694.
139. Walters J.A.E., Walters E.H., Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD005374.
140. Schols A.M.W.J., Wesseling G., Kester A.D.M. et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001; 17: 337–342.
141. Man W.D.-C., Kemp P., Moxham J., Polkey M.I. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117: 251–264.
142. Barnes P.J. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 901–906.
143. Zhou Y., Wang X., Zeng X. et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11: 603–610.
144. Ram F.S., Jones P., Jardim J. et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003902.
145. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. 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: 1058–1069.
146. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., Lit L. A metaanalysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2013; 107: 1385–1392.
147. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698.
148. Poole P., Black P.N., Cates C.J. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD001287.
149. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 451–461.
150. Zeng Z, Yang D, Huang X, Xiao Z. Effect of carbocisteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 2277–2283. doi:10.2147/COPD.S140603.
151. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308–1131.
152. Wieshammer S., Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration* 2008; 75: 18–25.
153. Chapman K.R., Voshaar T.H., Virchow J.C. Inhaler choice in primary practice. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 117–122.
154. Poole P.J., Chacko E., Wood-Baker R.W., Cates C.J. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002733.
155. Sestini P., Renzoni E., Robinson S. et al. Short-acting beta<sub>2</sub>-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev* 2002; 4: CD001495.
156. Schermer T, Smeenk F, van Weel C. Referral and consultation in asthma and COPD: an exploration of pulmonologists' views. *Neth J Med* 2003; 61(3): 71–81. PMID: 12765227.
157. Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Primary Care Respir J* 2012; 21(1): 101–108.
158. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilatation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD: the BLAZE study *Eur Respir J* 2014; 43(6):1599–1609.



159. Calzetta L, Ritondo BL, de Marco P et al. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev Respir Med* 2021; 15(1): 143–152.
160. Cazzola M, Rogliani P, Laitano R et al. Beyond Dual Bronchodilation – Triple Therapy, When and Why. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2022; 17: 165–180.
161. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671–1680.
162. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(4): 438–446.
163. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med*. 2020; 383(1): 35–48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046.
164. Papi A, Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 1076–1084.
165. Singh D, Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963–973.
166. Chong J., Poole P., Leung B., Black P.N. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5: CD002309.
167. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., Lit L. A metaanalysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2013; 107: 1385–1392.
168. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698.
169. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 451–461.
170. White P., Thorntoh H., Pinnock H. et al. Over-treatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One* 2013; 8: e75221.
171. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res* 2014; 15: 77.
172. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371: 1285–1294.
173. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy de-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD patients (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 329–339.
174. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2019; 29(3): 334–345.
175. Naunheim K.S., Wood D.E., Mohsenifar Z. et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 431–443.
176. Celli B.R. Change in the BODE index reflects disease modification in COPD: lessons from lung volume reduction surgery. *Chest* 2006; 129(4): 873–878.
177. Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S. et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745–755.
178. Stoller J.K., Panos R.J., Krachman S. et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138: 179–187.
179. Sculley J.A., Corbridge S.J., Prieto-Centurion et al. Home oxygen therapy for patients with COPD: time for a reboot. *Respiratory Care* 2019; 64(12): 1574–1585.
180. Ergan, B., Nava, S. Long-Term Oxygen Therapy in COPD Patients Who Do Not Meet the Actual Recommendations. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2017; 14(3): 351–366.
181. Jacobs S.S., Krishnan J.A., Lederer D.J. et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2020; 202(10): e121–e141.
182. 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–S120.
183. Авдеев С.Н. Длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности. М.: ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, 2011.
184. Murphy P.B., Rehal S., Arbane G. et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomised clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 2177–2186.
185. Kohnlein T., Windish W., Kohler D. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicenter, randomized controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (9): 698–705.
186. Ergan B., Oczkowski S., Rochweg B. et al. European Respiratory Society guideline on long-term home non-invasive ventilation for management of chronic ob-



- structive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2019; 54(3): 1901003.
187. Duiverman M.L., Vonk J.M., Bladder G. et al. Home initiation of chronic non-invasive ventilation in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax* 2020; 75(3): 244–252.
188. Murphy P.B., Hart N. Home non-invasive ventilation for COPD: how, who and when? *Archivos de Bronconeumología* 2018; 54(3): 149–154.
189. McEvoy R.D., Pierce R.J., Hillman D. et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64: 561–566.
190. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. *Пульмонология* 2017; 27(2): 232–249. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249>.
191. National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK); 2010 Jun. (NICE Clinical Guidelines, No. 101.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65039>.
192. Higgings B.G., Powell R.M., Cooper S., Tattersfield A.E. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4: 415–420.
193. O'Driscoll B.R., Kay E.A., Taylor R.J. et al. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; 86: 317–325.
194. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354(9177): 456–460.
195. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 698–703.
196. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 48–55.
197. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196–204.
198. Miravittles M., Kruesmann F., Haverstock D. et al. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1354–1360.
199. Nouira S., Marghli S., Belghith M. et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9298): 2020–2025.
200. Weis N., Almdal T. C-reactive protein – can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 88–91.
201. Dev D., Sankaran E.W.R., Cunniffe J. et al. Value of C-reactive protein in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 664–667.
202. Agustín Ruiz-González, Saez-Huerta E., Martínez-Alonso M., et al. A Simple Scoring System to Differentiate Bacterial from Viral Infections in Acute Exacerbations of COPD Requiring Hospitalization. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2022; 17 773–779/DOI <https://doi.org/10.2147/COPD.S356950>.
203. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355 (9219): 1931–1935.
204. Mehta S., Hill N.S. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540–577.
205. Antyn A., Guell R., Gymes J. et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest* 2000; 117 (3): 828–833.
206. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Тер. архив* 2000; 3: 59–65.
207. Nava S., Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374: 250–259.
208. Conti G., Antonelli M., Navalesi P. et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomised trial. *Intensive Care Med* 2002; 28(12): 1701–1707.
209. Gladwin M.T., Pierson D.J., Mechanical ventilation of the patient with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*. 1998; 24: 898–910.
210. Esteban A., Frutos F., Tobin M.J. et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 345–350.
211. Soler N., Torres A., Ewig S. 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(5Pt1): 1498–1505.
212. Vargas F, Bui HN, Boyer A, et al: Intrapulmonary percussive ventilation in acute exacerbations of COPD patients with mild respiratory acidosis: A randomized controlled trial. *Crit Care* 2005; 9: R382–R389.
213. Nicolini, A., Grecchi, B., Ferrari-Bravo, M., Barlascini, C. Safety and effectiveness of the high-frequency chest wall oscillation vs intrapulmonary percussive ventilation in patients with severe COPD. *International*

- Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2018; 13: 617–625.
214. Авдеев С.Н., Гусева Н.А., Нуралиева Г.С. Эффективность метода высокочастотных колебаний грудной стенки при обострении хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2016; 26(4): 466–472. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472>.
215. Van Eerd E.A., van der Meer R.M., van Schayk O.C., Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.
216. Romieu I., Riojas-Rodriguez H., Marron-Mares A.T. et al. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 649–656.
217. Poole P.J., Chacko E., Wood-Baker R.W., Cates C.J. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002733.
218. Mathew T., Kaur A., Ross J. et al. For patients with COPD, does pneumococcal vaccination reduce the incidence of pneumococcal pneumonia? *Evidence-Based Practice* 2018; 21(1): E15.
219. Walters J. A. E. et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 1.
220. Waschki B., Kirsten A., Holz O. et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140: 331–342.
221. Nici L., Donner C., Wouters E., et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390–1413.
222. Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W., et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 4S–42S.
223. Puhan M.A., Gimeno-Santos E., Scharplatz M., et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD005305.
224. Celli B.R. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 861–864.
225. Troosters T., Casaburi R., Gosselink R., Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 19–38.
226. Puhan M.A., Busching G., Schunemann H.J. et al. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 816–825.
227. Mahler D.A.. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998; 113: 263S–268S.
228. Belman M.J., Botnick W.C., Nathan S.D., Chon K.H. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 925–929.
229. O'Brien K., Geddes E.L., Reid W.D. et al. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 128–141.
230. Зарипова Т.Н., Сереброва М.А., Решетова Г.Г. Непрерывно-цикловая технология реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких на амбулаторном этапе. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020; 97(2): 12–19. <https://doi.org/10.17116/kurort20209702112>.
231. Heffner J.E., Fahy B., Hilling L., Barbieri C.: Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1055–1059.
232. Zwerink M., Brusse-Keizer M., van der Valk P.D. et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3(3): CD002990.
233. Bischoff E.W., Hamd D.H., Sedeno M. et al. Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery. *Thorax* 2011; 66: 26–31.
234. Dal Negro R, Wedzicha J, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J.* 2017;12; 50(4).
235. Llor C., Moragas A., Miravittles M., Mesquita P., Cordoba G. Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2022; 72: 102111.
236. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М., 2015.
237. Tang H. et al. Efficacy and safety of OM-85 in patients with chronic bronchitis and/or chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2015; 193: 513–519.
238. Braido F, Tarantini F, Ghigliione V, et al. Sublingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multi-centre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation). *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 33: 75–80.
239. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Гайнитдинова В.В. и др. Клиническая эффективность механического бактериального лизата в профилактике инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив* 2020; 92(4): 57–63.
240. Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trends Med* 2006; 6(3): 199–207.
241. Hanlon P, Guo X, McGhee E, Lewsey J, McAllister D, Mair FS. Systematic review and meta-analysis

of prevalence, trajectories, and clinical outcomes for frailty in COPD. NPJ Prim Care Respir Med. 2023 Jan 5;33(1):1. doi: 10.1038/s41533-022-00324-5

242. Hanlon P, Lewsey J, Quint JK, Jani BD, Nicholl BI, McAllister DA, Mair FS. Frailty in COPD: an analysis of prevalence and clinical impact using UK Biobank. BMJ Open Respir Res. 2022; 9(1): e001314.

243. Witt LJ, Beyond the Lung: Geriatric Conditions Afflict Community-Dwelling Older Adults With Self-Reported Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Front Med. 2022; 9: 814606. doi: 10.3389/fmed.2022.814606

244. Roberts MH, Mapel DW, Ganvir N, Dodd MA. Frailty Among Older Individuals with and without COPD: A Cohort Study of Prevalence and Association with Adverse Outcomes. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2022;17: 701–717.

245. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 8–11.

246. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2018; 1 (98): 51–57.

247. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166(3): 333–339. doi: 10.1164/rccm.2110093.

248. Miravittles M., Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188(9): 1052–1057. DOI: 10.1164/rccm.201302-0289PP.

### Информация об авторах

**Лещенко Игорь Викторович** — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (343) 246-44-75;

e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Айсанов Заурбек Рамазанович** — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Овчаренко Светлана Ивановна** — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetftk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-6635>)

**Невзорова Вера Афанасьевна** — д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный внештатный специалист по терапии Дальневосточного федерального округа; тел.: (423) 240-23-63; e-mail: nevzorova@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>)