



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

## Хроническая обструктивная болезнь легких

МКБ 10: **J44**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016** (пересмотр каждые 3 года)

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Российское респираторное общество**

**Утверждены**  
Российским респираторным обществом

**Согласованы**  
Научным советом Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации  
— \_\_\_\_\_ 201\_ г.

## Оглавление

Оглавление.....	1
Ключевые слова .....	4
Список сокращений .....	5
Термины и определения .....	7
1. Краткая информация.....	8
1.1 Определение .....	8
1.2 Эпидемиология.....	8
1.3 Этиология и патогенез.....	8
Факторы риска.....	9
Патогенез .....	9
1.4 Кодирование по МКБ 10 .....	12
1.5 Классификация.....	12
2. Диагностика.....	14
2.1 Жалобы и анамнез.....	14
2.2 Физикальное обследование.....	14
2.4 Инструментальная диагностика .....	15
Функциональная диагностика .....	15
Рентгенологические методы .....	18
2.5 Иная диагностика.....	18
2.5 Обострения ХОБЛ.....	18
2.6 Дифференциальная диагностика .....	20
3. Лечение .....	21
3.1 Консервативное лечение .....	21
Обучение пациентов .....	22
Отказ от курения .....	22
Вакцинация.....	22
Лекарственная терапия.....	23
Выбор ингалятора .....	30
Тактика фармакотерапии стабильной ХОБЛ .....	31
3.2 Хирургическое лечение .....	34
3.3 Другие методы терапии.....	34
Длительная кислородотерапия .....	35
Длительная домашняя вентиляция легких .....	37
3.3 Лечение обострений ХОБЛ.....	38
Ингаляционные бронходилататоры .....	38
Глюкокортикостероиды .....	39
Антибактериальная терапия.....	39
Кислородотерапия.....	40
Неинвазивная вентиляция легких.....	41
Инвазивная респираторная поддержка .....	42
Методы мобилизации и удаления бронхиального секрета .....	42
4. Реабилитация.....	43
5. Профилактика и диспансерное наблюдение .....	44
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	46
Список литературы .....	47
Приложение А1. Состав Рабочей группы.....	58
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	59
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	63
Приложение В. Информация для пациента.....	64

Приложения Г1-Г3. Шкалы оценки и опросники, приведённые в тексте клинических рекомендаций .....	66
---	----

## **Ключевые слова**

- хроническая обструктивная болезнь легких
- обструктивный бронхит
- эмфизема легких
- лечение
- дыхательная недостаточность
- пульмонология

## **Список сокращений**

CAT – COPD Assessment Test

FiO<sub>2</sub> – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

mMRC – шкала Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

PaO<sub>2</sub> – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

PaCO<sub>2</sub> – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови

SGRQ – вопросник госпиталя Святого Георгия (St. Georges Respiratory questionnaire)

SaO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом

SaO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом, %

БА – бронхиальная астма

ГКС – глюкокортикостероиды

ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

ДДАХ – длительнодействующие антихолинергики

ДДБА – длительнодействующие β<sub>2</sub>-агонисты

ДДБД – длительно действующие бронходилататоры

ДДВЛ – длительная домашняя вентиляция легких

ДКТ – длительная кислородотерапия

ДПИ – дозированный порошковый ингалятор

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

КДАХ – короткодействующие антихолинергики

КДБА – короткодействующие β<sub>2</sub>-агонисты

КТ – компьютерная томография

ЛГИ – легочная гиперинфляция

НВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НЯ – нежелательные явления

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОЕЛ – общая емкость легких

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПСВ – пиковая скорость выдоха

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХДН – хроническая дыхательная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

## Термины и определения

**Хронический бронхит** обычно определяется клинически как наличие кашля с продукцией мокроты на протяжении, по крайней мере, 3-х месяцев в течение последующих 2-х лет.

**Эмфизема** определяется морфологически как наличие постоянного расширения дыхательных путей дистальнее терминальных бронхиол, ассоциированное с деструкцией стенок альвеол, несвязанное с фиброзом.

**Хроническая обструктивная болезнь легких** – заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани в ответ на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов.

## **1. Краткая информация**

### **1.1 Определение**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани в ответ на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картины и прогноз [1].

### **1.2 Эпидемиология**

В настоящее время ХОБЛ является глобальной проблемой. В некоторых странах мира распространенность ХОБЛ очень высока (свыше 20% в Чили), в других – меньше (около 6% в Мексике). Причинами такой вариабельности служат различия в образе жизни людей, их поведении и контакте с разнообразными повреждающими агентами. Распространенность ХОБЛ II стадии и выше, по данным глобального исследования BOLD, среди лиц старше 40 лет составила  $10,1 \pm 4,8\%$ ; в том числе для мужчин –  $11,8 \pm 7,9\%$  и для женщин –  $8,5 \pm 5,8\%$ . В недавно опубликованном поперечном, популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD), и включавшем 7164 человека (средний возраст 43.4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21.8%, а среди лиц общей популяции – 15.3%.

По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2.8 млн человек, что составляет 4.8% всех причин смерти. В Европе летальность от ХОБЛ значительно варьирует: от 0.20 на 100.000 населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии, до 80 на 100.000 в Румынии. Согласно недавно опубликованным данным, глобальная летальность от ХОБЛ за период от 1990 г до 2010 г практически не изменилась: среднее число пациентов, ежегодно умирающих от ХОБЛ, колеблется между 3 млн и 2.8 млн человек.

Основной причиной смерти пациентов ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания; около 50-80% больных ХОБЛ умирают от респираторных причин, либо во время обострений ХОБЛ, либо от опухолей легких (от 8.5 до 27%), либо от других респираторных проблем.

### **1.3 Этиология и патогенез**

## **Факторы риска**

В развитии ХОБЛ играют роль как эндогенные факторы, так и факторы воздействия внешней среды. Курение остается основной причиной ХОБЛ. По некоторым оценкам в индустриальных странах с курение вносит вклад в смертность около 80% мужчин и 60% женщин, в то время как в развивающихся странах – у 45% мужчин и 20% женщин [2, 3]. В развивающихся странах использование сжигание биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений является важным фактором внешней среды. Другие факторы могут включать профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений. В Европе и Северной Америке вклад загрязнения воздуха на рабочем месте в развитие ХОБЛ оценивается как 15-20% [2]. Вероятно, этот вклад 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) было ассоциировано с большей распространенностью ХОБЛ [4].

Эндогенные факторы риска включают генетические, эпигенетические и другие характеристики пациента, такие как бронхиальная гиперреактивность и астма в анамнезе [5], а также – наличие тяжелых респираторных инфекций в детском возрасте. Врожденный дефицит альфа-1-антитрипсина, аутомно-рецессивное моногенное заболевание, предрасполагающее к развитию ХОБЛ, связано с его развитием менее чем в 1% случаев [6, 7]. Другие генетические факторы предрасположенности к ХОБЛ сложны, и вклад их 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 [8].

Другие факторы также могут предрасполагать к развитию ХОБЛ. Бронхиальная гиперреактивность является фактором риска даже в отсутствии диагноза бронхиальной астмы [9, 10], имеются данные о том, что симптомы хронического бронхита могут увеличивать риск развития ХОБЛ [11, 12].

## **Патогенез**

### *Воспаление дыхательных путей*

ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8+) в различных частях дыхательных путей и легких. Повышенное число воспалительных клеток у больных ХОБЛ обнаруживают как в проксимальных, так и в дистальных ДП. При обострении у некоторых больных может наблюдаться также

увеличение числа эозинофилов. Недавно выполненные исследования с использованием технологии микро-компьютерной томографии показали, что число терминальных бронхиол снижено в 10 раз у больных с центриацинарной эмфиземой и в 4 раза – у больных панацинарной эмфиземой. Т.е. согласно сделанным наблюдениям, сужение просвета и уменьшение числа терминальных бронхиол предшествует развитию эмфизематозной деструкции альвеол при обоих типах эмфиземы.

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

Важное место в патогенезе ХОБЛ занимает дисбаланс системы «протез-антипротеаз». Дисбаланс возникает как в результате повышенной продукции или активности протеаз, так и в результате снижения активности или пониженной продукции антипротеиназ. Часто дисбаланс системы «протеазы-антипротеазы» является следствием воспаления, индуцированного ингаляционным воздействием.

#### *Ограничение воздушного потока и легочная гиперинфляция*

Экспираторное ограничение воздушного потока является основным патофизиологическим нарушением у больных 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 экссудата плазмы в бронхах
- Сокращение гладкой мускулатуры бронхов
- Динамическая гиперинфляция (т.е. повышенная воздушность легких) при физической нагрузке

физической нагрузке

У больных ХОБЛ, кроме бронхиальной обструкции, необходимо обращать внимание и на другое важное патофизиологическое нарушение – **легочную гиперинфляцию** (ЛГИ). В основе ЛГИ лежит воздушная ловушка, которая развивается из-за неполного опорожнения 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).

Отражением ЛГИ является повышение легочных объемов (функциональной остаточной емкости, остаточного объема, общей емкости легких) и снижение емкости вдоха. Нарастание динамической ЛГИ происходит во время выполнения больным физической нагрузки, т.к. во время нагрузки происходит учащение частоты дыхания, а значит, и укорачивается время выдоха, и еще большая часть легочного объема задерживается на уровне альвеол.

Неблагоприятными функциональными последствиями 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.

Функциональные параметры, отражающие ЛГИ, в частности, изменение емкости вдоха, обладают очень высокой корреляционной связью с одышкой и толерантностью больных к физическим нагрузкам.

#### *Нарушения газообмена*

ХОБЛ тяжелого течения характеризуется развитием гипоксемии и гиперкапнии. Основным патогенетическим механизмом гипоксемии является нарушение вентиляционно-перфузионного ( $V_A/Q$ ) баланса. Участки легких с низкими  $V_A/Q$  соотношениями вносят главный вклад в развитие гипоксемии. Наличие участков с повышенным отношением  $V_A/Q$  ведет к увеличению физиологического мертвого пространства, и для поддержания нормального уровня  $P_aCO_2$  требуется повышение общей вентиляции легких. Увеличения шунтирования кровотока при ХОБЛ обычно не происходит, за исключением особо тяжелых случаев обострения, требующих проведения респираторной поддержки.

#### *Легочная гипертензия*

Легочная гипертензия может развиваться уже на поздних стадиях ХОБЛ вследствие обусловленного гипоксией спазма мелких артерий легких, который, в конечном счете, приводит к структурным изменениям: гиперплазии интимы и позднее гипертрофии/гиперплазии гладкомышечного слоя. В сосудах отмечается воспалительная реакция, сходная с реакцией в дыхательных путях, и дисфункция эндотелия. Прогрессирующая легочная гипертензия 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, пока изучены недостаточно, среди них важное место занимают: гипоксемия, курение, малоподвижный образ жизни и системное воспаление и др.

### **1.4 Кодирование по МКБ 10**

#### **Хроническая обструктивная болезнь легких (J44):**

J44.0 – Хроническая обструктивная болезнь легких с острой респираторной инфекцией нижних дыхательных путей

J44.1 – Хроническая обструктивная болезнь легких с обострением неуточненная

J44.8 – Другая уточненная хроническая обструктивная болезнь легких

Хронический бронхит: астматический (обструктивный) БДУ, эмфизематозный БДУ, обструктивный БДУ

J44.9 – Хроническая обструктивная болезнь легких неуточненная

Хроническая обструктивная болезнь легких БДУ

### **1.5 Классификация**

Классификация ХОБЛ в последние годы строилась на показателях функционального состояния легких, базирующихся на постбронходилатационных значениях  $ОФВ_1$  и в ней выделялось 4 стадии заболевания (I– IV). Она выглядит следующим образом (табл. 1).

**Таблица 1. Спирометрическая (функциональная) классификация ХОБЛ.**

Стадия ХОБЛ	Степень тяжести	$ОФВ_1/ФЖЕЛ$	$ОФВ_1$ , % от должного
I	Легкая	$< 0,7$ (70 %)	$ОФВ_1 \geq 80\%$
II	Среднетяжелая	$< 0,7$ (70 %)	$50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$
III	Тяжелая	$< 0,7$ (70 %)	$30\% \leq ОФВ_1 < 80\%$
IV	Крайне тяжелая	$< 0,7$ (70 %)	$ОФВ_1 < 30\%$ или $< 50\%$ в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью

В пересмотре документа GOLD в 2011 году была предложена новая классификация, основанная на интегральной оценке тяжести больных ХОБЛ [13]. Она учитывает не только степень тяжести бронхиальной обструкции (степень нарушения бронхиальной

проходимости) по результатам спирометрического исследования, но и клинические данные о пациенте: количество обострений ХОБЛ за год и выраженность клинических симптомов по результатам mMRC и теста САТ. Классификация ХОБЛ с учетом рекомендаций программы GOLD выглядит следующим образом (табл. 2).

**Таблица 2. Классификация ХОБЛ согласно GOLD (2011 г.)**

Группа больных	Характеристика	Спирометрическая классификация	Число обострений за 1 год	Шкала mMRC	САТ-тест
A	Низкий риск обострений Симптомы не выражены	GOLD 1–2	$\leq 1$	0–1	<10
B	Низкий риск обострений Симптомы выражены	GOLD 1–2	$\leq 1$	$\geq 2$	$\geq 10$
C	Высокий риск обострений Симптомы не выражены	GOLD 3–4	$\geq 2$	0–1	<10
D	Высокий риск обострений Симптомы выражены	GOLD 3–4	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 10$

При оценке степени риска рекомендуется выбирать **наивысшую степень** в соответствии с ограничением скорости воздушного потока по классификации GOLD или с частотой обострений в анамнезе. Также добавлено положение о том, что при наличии у пациента в предыдущем году даже одного обострения, приведшего к госпитализации (то есть тяжелого обострения), больного необходимо относить к группе высокого риска.

С учетом выше сказанного диагноз ХОБЛ может выглядеть следующим образом:

«Хроническая обструктивная болезнь лёгких...» и далее следует оценка:

- степени тяжести (I – IV) нарушения бронхиальной проходимости;
- выраженности клинических симптомов: выраженные (САТ $\geq$ 10, mMRC $\geq$ 2), невыраженные (САТ<10, mMRC<2);
- частоты обострений: редкие (0 – 1), частые ( $\geq$ 2);
- фенотипа ХОБЛ (если это возможно);
- осложнений (дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и др.);
- сопутствующих заболеваний.

## **2. Диагностика**

### **2.1 Жалобы и анамнез**

Основные симптомы ХОБЛ – это одышка при физической нагрузке, снижение переносимости физических нагрузок и хронический кашель [14]. Выраженность одышки может быть оценена с помощью модифицированной шкалы mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) (приложение Г1) [15]. Шкала CAT (COPD Assessment Test) [16] более широко оценивает влияние ХОБЛ на повседневную жизнь и самочувствие пациентов и тесно коррелирует с состоянием здоровья, оцененным по вопроснику госпиталя Святого Георгия (St. Georges Respiratory questionnaire – SGRQ). CAT включает 8 вопросов (приложение Г2).

Важная часть анамнеза – наличие и частота обострений. Лучшие прогностические факторы частых обострений (2 и более в год) – это предшествующие обострения и тяжесть ХОБЛ [17]. Поскольку ХОБЛ обычно развивается у людей среднего возраста с длительным стажем курения, то эти пациенты часто имеют различные заболевания, связанные с курением и возрастом. Часто сопутствуют ХОБЛ сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, рак легких и депрессия [18].

В процессе беседы с больным можно использовать вопросник для диагностики ХОБЛ (приложение Г3).

#### **На этапе постановки диагноза:**

- Рекомендуется оценка симптомов ХОБЛ с помощью модифицированной шкалы mMRC и/или шкалы оценки ХОБЛ (CAT) [1].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а).**

### **2.2 Физикальное обследование**

Хотя физикальное обследование является важной частью диагностики в целом, оно обладает низкой чувствительностью и специфичностью в отношении выявления или исключения легкой и среднетяжелой ХОБЛ. Если присутствуют физикальные симптомы бронхиальной обструкции и гиперинфляции легких, то у пациента обычно имеется тяжелая стадия ХОБЛ.

Комплексная оценка пациента с ХОБЛ, включающая оценку симптомов, данных спирометрии и риска обострений, является основой для выбора терапии. Степень

бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub>) служит одним из важных прогностических факторов при ХОБЛ. Кроме этого, с ожидаемой продолжительностью жизни хорошо коррелируют тяжесть одышки, дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой и индекс массы тела [19].

### **2.3 Инструментальная диагностика**

#### **Функциональная диагностика**

Спирометрия является основным методом диагностики и документирования изменений легочной функции при ХОБЛ. На показателях спирометрии построена классификация ХОБЛ по степени выраженности обструктивных нарушений вентиляции.

#### *Методология*

Спирометрическое исследование с выполнением маневра форсированной жизненной емкости легких ФЖЕЛ можно считать завершенным, если пациентом выполнены три технически правильных дыхательных маневра. При этом результаты должны быть воспроизводимыми: максимальные и следующие за ними по величине показатели ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> должны различаться не более чем на 150 мл. В случаях, когда величина ФЖЕЛ не превышает 1000 мл, максимально допустимая разница как по ФЖЕЛ, так и по ОФВ<sub>1</sub> не должна превышать 100 мл.

Если воспроизводимые результаты не получены после 3 попыток, выполнение дыхательных маневров необходимо продолжить до 8 попыток. Большое количество дыхательных маневров может привести к утомлению пациента и, в редких случаях, к снижению ОФВ<sub>1</sub> или ФЖЕЛ.

При падении показателей более чем на 20% от исходной величины в результате выполнения повторных форсированных маневров, дальнейшее тестирование следует прекратить в интересах безопасности пациента, а динамику показателей отразить в отчете. В отчете должны быть представлены графические результаты и цифровые значения как минимум трех лучших попыток

Результаты технически приемлемых, но не удовлетворяющих критерию воспроизводимости попыток могут использоваться при написании заключения с указанием на то, что они не являются воспроизводимыми.

#### *Спирометрические проявления ХОБЛ*

ХОБЛ проявляется признаками экспираторного ограничения воздушного потока (обструкцией). Обструктивный тип вентиляционных нарушений характеризуется снижением соотношения показателей ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,7 (рис. 1).

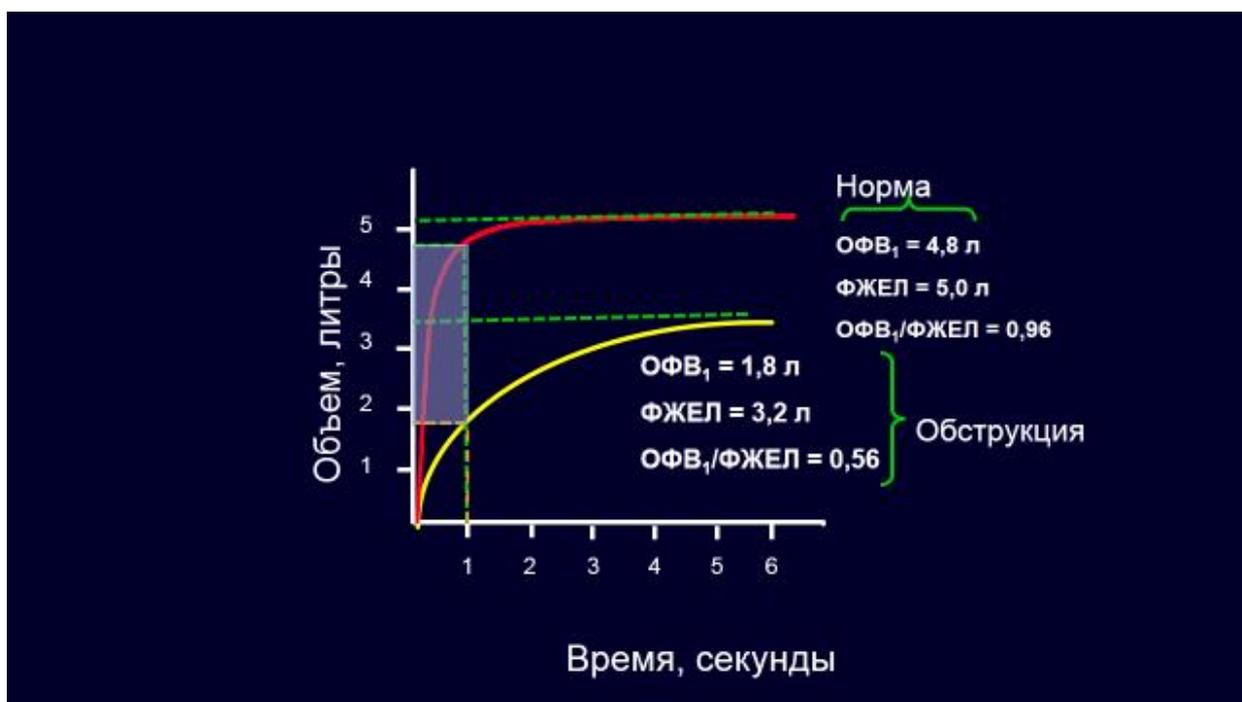


Рис. 1. Изменение параметров спирометрии при обструкции.

При прогрессировании бронхиальной обструкции происходит дальнейшее снижение экспираторного потока, нарастание воздушных ловушек и гиперинфляции легких, что приводит к снижению показателей ФЖЕЛ.

Для исключения смешанных обструктивно-рестриктивных нарушений необходимо измерить общую емкость легких методом бодиплетизмографии (ОЕЛ). Для оценки выраженности эмфиземы следует исследовать ОЕЛ и диффузионную способность легких.

#### *Тест на обратимость (бронходилатационный тест)*

Если при исходном спирометрическом исследовании регистрируются признаки бронхиальной обструкции, то выполняется тест на обратимость (бронходилатационный тест) с целью выявления степени обратимости обструкции под влиянием бронхорасширяющих препаратов.

Для исследования обратимости обструкции проводится проба с короткодействующим  $\beta_2$ -агонистом (сальбутамолом) в разовой дозе 400 мкг. Дозированные аэрозольные ингаляторы должны использоваться со спейсером. Повторное спирометрическое исследование необходимо провести через 15-30 мин после ингаляции  $\beta_2$ -агониста.

Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) по ОФВ<sub>1</sub> составляет не менее 12%, и при этом абсолютный прирост составляет 200 мл и более (сила рекомендаций 2+).

Формула для расчета КБД:

$$\text{БД} = \frac{\text{К} \quad \text{ОФВ}_{1 \text{ после}} (\text{мл}) - \text{ОФВ}_{1 \text{ исх}} (\text{мл})}{\text{ОФВ}_{1 \text{ исх}} (\text{мл})} \times 100\%$$

Абсолютный прирост (мл) =  $\text{ОФВ}_{1 \text{ после}}(\text{мл}) - \text{ОФВ}_{1 \text{ исх}}(\text{мл})$ ,

где  $\text{ОФВ}_{1 \text{ исх}}$  - значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора,  $\text{ОФВ}_{1 \text{ после}}$  - значение показателя после ингаляции бронходилататора.

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

#### **На этапе постановки диагноза:**

- Рекомендуется проведение спирометрии всем пациентам с подозрением на ХОБЛ для оценки наличия и тяжести обструкции дыхательных путей [1].

#### **Сила рекомендаций D, уровень доказательств 3 [D, 3].**

**Комментарии:** *при выявлении признаков бронхиальной обструкции ( $\text{ОФВ}_{1/\text{ФЖЕЛ}} < 0,7$ ) показано проведение бронходилатационного теста.*

#### *Мониторирование пиковой скорости выдоха*

Мониторирование пиковой скорости выдоха (ПСВ) используется для исключения повышенной суточной вариабельности показателей, более характерной для бронхиальной астмы и ответа на медикаментозную терапию.

Регистрируется лучший показатель после 3 попыток выполнения форсированного маневра с паузой, не превышающей 2 сек после вдоха. Маневр выполняется сидя или стоя. Большее количество измерений выполняется в том случае, если разница между двумя максимальными показателями ПСВ превышает 40 л/мин.

ПСВ используется для оценки вариабельности воздушного потока при множественных измерениях, выполняемых в течение по меньшей мере 2 недель. Вариабельность ПСВ лучше всего рассчитывается как разница между максимальным и минимальным показателем в процентах по отношению к среднему или максимальному суточному показателю ПСВ.

Верхняя граница нормальных значений для вариабельности в % от максимального показателя составляет около 20% при использовании 4 и более измерений в течение суток. Однако она может быть ниже при использовании двукратных измерений.

Показатели ПСВ должны интерпретироваться с учетом клинической ситуации. Исследование ПСВ применимо только для мониторинга пациентов с уже установленным диагнозом ХОБЛ.

## **Рентгенологические методы**

Рентгенография органов грудной клетки показана как часть первоначального обследования пациента с ХОБЛ для исключения сопутствующих заболеваний. Однако данный метод недостаточно чувствителен для выявления эмфиземы умеренной и средней степени выраженности.

Компьютерная томография (КТ) высокого разрешения органов грудной клетки является наиболее чувствительным и специфичным методом для выявления, оценки выраженности и морфологической характеристики эмфиземы лёгких. Хотя КТ не рекомендована для рутинного обследования пациентов с ХОБЛ, она может быть использована для исключения альтернативных диагнозов и определения целесообразности проведения хирургической редукции лёгочных объемов.

### **На этапе постановки диагноза:**

- Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки всем пациентам с подозрением на ХОБЛ для исключения сопутствующих заболеваний [1]. [С, 2].

- Рекомендуется проведение КТ легких пациентам с ХОБЛ с выраженной эмфиземой лёгких при определении показаний к хирургической редукции объема легких [1]. [А, ++].

**Комментарии:** *КТ легких может быть проведена также в целях дифференциальной диагностики у пациента с ХОБЛ.*

## **2.5 Другие методы диагностики**

Гипоксемия является важной проблемой для пациентов с ХОБЛ, определяя непереносимость физической нагрузки и внося вклад в неблагоприятный прогноз. Для оценки насыщения гемоглобина кислородом ( $SaO_2$ ) должны быть проведены тесты с физической нагрузкой, например, тест с 6-минутной ходьбой (или, в отдельных случаях спироэргометрия). Если по данным пульсоксиметрии в покое  $SaO_2$  составляет  $\leq 92\%$ , то следует провести анализ газов артериальной крови. При эритроцитозе также должна быть заподозрена гипоксемия.

Измерение концентрации  $\alpha_1$ -антитрипсина показано пациентам с ХОБЛ моложе 45 лет, пациентам с быстрым прогрессированием ХОБЛ или при наличии эмфиземы преимущественно в базальных отделах легких.

При повышенной сонливости в дневное время может быть показана ночная оксиметрия или полисомнография для исключения обструктивного апноэ сна.

## **2.6 Обострения ХОБЛ**

Обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии [1].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, к значимому снижению качества жизни больных и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний. Тяжелые обострения ХОБЛ являются основной причиной смерти больных. В первые 5 дней от начала развития обострений риск развития острого инфаркта миокарда повышается более чем в 2 раза.

Одна из наиболее известных классификаций тяжести обострений ХОБЛ, предложенная Рабочей группой по определению обострений ХОБЛ, представлена в **табл. 3**.

**Таблица 3. Классификация тяжести обострения ХОБЛ**

<b>Тяжесть</b>	<b>Уровень оказания медицинской помощи</b>
Легкая	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии, которое может быть осуществлено собственными силами больного
Средняя	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии (назначение антибиотиков и/или системных ГКС), которое требует консультации больного врачом
Тяжелая	Пациент/ врач отмечают явное и/или быстрое ухудшение состояния больного, требуется госпитализация больного

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные поллютанты, однако причины примерно 20-30% случаев обострений установить не удастся. Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Исследования, включавшие больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ, показали, что у таких больных могут чаще встречаться грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa*. Риновирусы являются одной из наиболее частых причин острых респираторных вирусных инфекций, и могут быть значимой причиной обострений ХОБЛ. Замечено, что обострения ХОБЛ чаще всего развиваются в осенне-зимние месяцы.

К состояниям, которые могут напоминать обострения и/или утяжелять их течение, относятся пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, застойная сердечная недостаточность, аритмии, пневмоторакс, выпот в плевральной полости. Эти состояния следует дифференцировать от обострений и при их наличии проводить соответствующее лечение.

### **2.7 Дифференциальная диагностика**

Наиболее важными диагнозами, которые следует отличать от ХОБЛ, являются бронхиальная астма, хронический (необструктивный) бронхит, инфекции нижних дыхательных путей (включая туберкулез), рак легкого, интерстициальные заболевания легких и сердечные заболевания.

Распространенной диагностической проблемой является разграничение бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ. Хотя для лечения этих заболеваний часто применяются одни и те же лекарственные средства, они различаются по этиологии, патогенезу и прогнозу. ХОБЛ и БА нередко обнаруживают у одного и того же пациента, и у курящих больных БА клеточные компоненты воспаления могут напоминать таковые у пациентов с ХОБЛ [1, 20]. Дифференциальная диагностика БА и ХОБЛ не может основываться только на функциональных легочных пробах, необходим всесторонний подход, включающий оценку анамнеза курения, симптомов, сопутствующих заболеваний и семейного анамнеза [1, 20].

Бронходилатационная проба при проведении спирометрии не позволяет достоверно отличить БА от ХОБЛ [1], поскольку у больных БА не всегда присутствует значимая обратимость обструкции, тогда как приблизительно у 25-50% пациентов с ХОБЛ наблюдается значимая обратимость [21, 22].

Ответ на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) не всегда позволяет различить БА и ХОБЛ [23], поскольку у ряда пациентов с ХОБЛ наблюдаются благоприятные эффекты при назначении ИГКС [24]. С другой стороны, у некоторых больных БА монотерапия ИГКС не вызывает улучшения [25]. Если пациенту явно приносит пользу использование ИГКС (улучшение легочной функции, облегчение симптомов или уменьшение частоты обострений), лечение ИГКС следует продолжать независимо от диагноза. Нормализация легочной функции в результате лечения ИГКС исключает ХОБЛ и убедительно подтверждает диагноз БА. Если лечение ИГКС не привело к значимому изменению легочной функции, более вероятным диагнозом является ХОБЛ, а не БА.

На определённых стадиях развития ХОБЛ, особенно при первой встрече с больным возникает необходимость дифференцировать ХОБЛ от ряда заболеваний со сходной симптоматикой. Их основные отличительные признаки, приведены в **табл. 4**.

**Таблица 4. Признаки, позволяющие дифференцировать ХОБЛ от других хронических легочных заболеваний**

<b>Заболевания</b>	<b>Основные дифференциальные признаки</b>
Бронхиальная астма	Факторы риска: бытовые аллергены, пыльца растений, некоторые производственные факторы Отягощённая наследственность Начало в молодом возрасте (часто) Волнообразность и яркость клинических проявлений, их обратимость (либо спонтанно, либо под влиянием терапии)
Бронхоэктазии	Большое количество гнойной мокроты Частые рецидивы бактериальной респираторной инфекции Грубые сухие разного тембра и разнокалиберные влажные хрипы при аускультации КТ: расширение бронхов и уплотнение их стенок
Туберкулёз	Начало в любом возрасте Характерные рентгенологические признаки Микробиологическое подтверждение Эпидемиологические признаки (высокая распространённость туберкулёза в регионе)
Облитерирующий бронхиолит	Начало в молодом возрасте у некурящих Указание на ревматоидный полиартрит или острое воздействие вредных газов КТ обнаруживает зоны пониженной плотности на выдохе
Застойная сердечная недостаточность	Соответствующий кардиологический анамнез Характерные хрипы при аускультации в базальных отделах Рентгенография - расширение тени сердца и признаки отёка лёгочной ткани Спирометрия – преобладание рестрикции

### **3. Лечение**

Цели лечения ХОБЛ можно разделить на 4 основные группы:

- Устранение симптомов и улучшение качества жизни.
- Уменьшение будущих рисков, т.е. профилактика обострений.
- Замедление прогрессирования заболевания.
- Снижение летальности.

Терапия ХОБЛ включает нефармакологические и фармакологические подходы. К нефармакологическим методам относятся: прекращение курения, легочная реабилитация, кислородотерапия, респираторная поддержка и хирургическое лечение.

Отдельно рассматривается терапия обострений ХОБЛ.

#### **3.1 Консервативное лечение**

Фармакологические методы лечения включают бронходилататоры, комбинации ИГКС и длительно действующих бронходилататоров (ДБД), ингибиторы фосфодиэстеразы-4, теофиллин, а также вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции.

### **Обучение пациентов**

Обучение пациентов является эффективным средством достижения конкретных целей, включая прекращение курения [36] [А, 1++], начало обсуждения и понимание предварительных распоряжений и вопросов, связанных с терминальными событиями [В, 2] [37] и улучшения реакции пациентов на обострения [В, 2] [38]. Кроме того, для пожилых пациентов могут оказаться полезными многопрофильные образовательные программы. Создание индивидуального письменного плана действий, направленных на оказание пациентом самопомощи, приводит к улучшению качества жизни и сокращает время выздоровления после обострений из-за меньшей задержки начала лечения со стороны пациентов. Обучение пациентов наряду с инструкциями по оказанию самопомощи и индивидуальным письменным планом действий могут улучшить исходы обострений [39].

### **Отказ от курения**

Отказ от курения является самым эффективным вмешательством, оказывающим большое влияние на прогрессирование ХОБЛ [А, 1++] [40]. 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 достигается частота отказа от курения около 12%. При больших затратах времени и более сложных вмешательствах, включающих отработку навыков, обучение решению проблем и психосоциальную поддержку, показатель отказа от курения может достичь 20-30% [А, 1++] [41]. После комбинации совета врача, группы поддержки, отработки навыков и никотинзаместительной терапии приводит через 1 год к отказу от курения в 35% случаев, а через 5 лет остаются некурящими 22% [36]. Фармакотерапия эффективно поддерживает усилия по прекращению курения. При отсутствии противопоказаний следует назначать по крайней мере один из препаратов: варениклин, бупропион с пролонгированным высвобождением, никотинзаместительный препарат [А, 1+] [42–47].

### **Вакцинация**

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа. В общей популяции показано, что вакцинация лиц старше 65 лет против гриппа снижает риск пневмонии, госпитализации и смерти на 50–68%. Кроме того, вакцинация против гриппа уменьшает риск обострений ХОБЛ [А, 1++] [48].

Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции, что существенно снижает заболеваемость пневмококковой пневмонией у этих пациентов [В, 2] [49].

## Лекарственная терапия

### *Принципы фармакотерапии стабильной ХОБЛ*

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ, показаны в табл. 5. В настоящее время фармакотерапия ХОБЛ призвана достичь двух основных целей: контроля симптомов и уменьшения будущих рисков (т.е. обострений ХОБЛ и смертности). Фармакотерапию тем или иным препаратом начинают, стремясь достичь обеих целей (табл. 6), при этом решение о продолжении или окончании лечения основывается на снижении будущих рисков (обострений). Это связано с тем, что неизвестно, как коррелирует способность лекарственного препарата улучшать легочную функцию или уменьшать симптомы с его способностью снижать риск обострений ХОБЛ. До настоящего времени отсутствуют убедительные доказательства того, что какая-либо определенная фармакотерапия замедляет прогрессирование заболевания (оцененное по средней скорости снижения минимального ОФВ<sub>1</sub>) или уменьшает летальность, хотя опубликованы предварительные данные, указывающие на такие эффекты [50, 51].

**Таблица 5. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ**

Фармакологический класс	Препараты
Короткодействующие $\beta_2$ -агонисты (КДБА)	Сальбутамол Фенотерол
Длительно действующие $\beta_2$ -агонисты (ДДБА)	Вилантерол Индакатерол Салметерол Олодатерол Формотерол
Короткодействующие антихолинергики (КДАХ)	Ипратропий
Длительно действующие антихолинергики (ДДАХ)	Аклидиний Гликопирроний Тиотропий Умеклидиний
Ингаляционные глюкокортикостероиды	Беклометазона дипропионат Будесонид Мометазон Флутиказона пропионат Флутиказона фуоат Циклесонид
Фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА	Гликопирроний/индакатерол Тиотропий/олодатерол

	Умеклидиний/вилантерол
Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА	Беклометазона дипропионат/формотерол Будесонид/формотерол Флутиказона пропионат/салметерол Флутиказона фуруат/вилантерол
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	Рофлумиласт
Другие	Теофиллин

**Таблица 6. Использование различных фармакологических препаратов для достижения целей терапии ХОБЛ**

Фармакологический класс	Использование для достижения целей терапии ХОБЛ	
	Цель 1: Контроль симптомов – краткосрочное или продолжительное уменьшение симптомов	Цель 2: Уменьшение будущих рисков – снижение риска обострений ХОБЛ
КДБА	+	–
КДАХ	+	–
Теофиллин	+	–
ДДБА	+	+
ДДАХ	+	+
ДДАХ/ДДБА	+	+
ДДБА/ИГКС	+	+
Рофлумиласт	–	+

### *Бронходилататоры*

Бронходилататоры – это лекарственные средства, которые уменьшают бронхиальную обструкцию за счет снижения тонуса гладкой мускулатуры. Обычно назначение бронходилататоров приводит к улучшению спирометрических показателей, отражающих обструкцию, таких как  $ОФВ_1$ . Кроме того, эти препараты, как правило, улучшают опорожнение легких и уменьшают гиперинфляцию легких в покое и при физической нагрузке [52], причем данные эффекты невозможно прогнозировать, исходя из способности препарата увеличивать  $ОФВ_1$  [53]. Для всех имеющихся бронходилататоров в терапевтическом диапазоне доз зависимость доза-эффект является относительно плоской; это означает, что небольшое повышение дозы (например, вдвое) не приведет к существенному усилению бронходилатации [54,55]. Нежелательные эффекты обычно являются дозозависимыми. Повышение дозы КДБА и КДАХ, особенно при назначении через небулайзер, может дополнительно облегчать одышку во время обострения ХОБЛ [56].

Наиболее часто при ХОБЛ используются два фармакологических класса бронходилататоров:  $\beta_2$ -агонисты и антихолинергические препараты. Оба этих фармакологических класса включают коротко действующие (продолжительность эффекта 3-

6 ч) и длительно действующие (продолжительность эффекта 12-24 ч) препараты. Бронходилататоры применяются по потребности (как правило, коротко действующие препараты) или регулярно (обычно длительно действующие препараты) для лечения и профилактики симптомов.

Короткодействующие бронходилататоры для использования по потребности считаются полезными для большинства пациентов, даже тех, кто получает лечение длительно действующими бронходилататорами.

При этом регулярное использование высоких доз короткодействующих бронходилататоров (в т.ч. через небулайзер) у пациентов, получающих ДДБА, не является обоснованным [1], и к нему следует прибегать лишь в самых сложных случаях. В таких ситуациях необходимо всесторонне оценить необходимость использования ДДБА и способность пациента правильно выполнять ингаляции.

### *$\beta_2$ -агонисты*

Основным благоприятным эффектом  $\beta_2$ -агонистов является снижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, приводящее к уменьшению обструкции. Продолжительность такого эффекта после назначения коротко действующих  $\beta_2$ -агонистов (КДБА) обычно составляет от 3 до 6 ч. КДБА, используемые по потребности или регулярно, уменьшают симптомы ХОБЛ и улучшают легочную функцию [57]. Эффект длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) сохраняется в течение 12 ч (формотерол, салметерол) или 24 ч (индакатерол, олодатерол, вилантерол). Бронходилатирующее действие формотерола, индакатерола, олодатерола, вилантерола начинается раньше (в течение 5 мин), чем действие салметерола (в течение 20-30 мин).

По влиянию на ОФВ<sub>1</sub> и одышку индакатерол, олодатерол и вилантерол, по крайней мере, не уступают формотеролу или салметеролу и тиотропию [58–61]. По влиянию на риск среднетяжелых/тяжелых обострений ДДБА индакатерол и салметерол уступают тиотропию [62, 63].

В целом,  $\beta_2$ -агонисты характеризуются хорошей переносимостью. Типичные нежелательные явления (НЯ) включают тремор, тахикардию и ощущение сердцебиения. Возможны головная боль, мышечные спазмы, повышение концентрации глюкозы и снижение концентрации калия в крови, хотя эти НЯ возникали с такой же частотой у пациентов, получавших плацебо [64].

Предположительно, активация  $\beta$ -адренорецепторов сердца под действием  $\beta_2$ -агонистов может вызывать ишемию, сердечную недостаточность, аритмии, а также повышать риск внезапной смерти. Однако в контролируемых клинических исследованиях у больных ХОБЛ

не было получено никаких данных, указывающих на увеличение частоты аритмий, сердечно-сосудистой или общей летальности при применении  $\beta_2$ -агонистов [64, 65]. В то же время, по данным исследования «случай-контроль» [66], возможно повышение риска тяжелых аритмий. Поэтому следует внимательно оценивать пользу использования ДДБА в лечении пациентов с тяжелой сердечной патологией.

При ХОБЛ, в отличие от бронхиальной астмы, ДДБА могут применяться в виде монотерапии (без ИГКС), поскольку они не повышают летальность у больных ХОБЛ [64, 65].

#### *Антихолинергические препараты*

Антихолинергические препараты блокируют мускариновые рецепторы (M1, M2 и M3), тем самым противодействуя вызываемому ацетилхолином сокращению гладкой мускулатуры бронхов. Действие КДАХ – ипратропия – обычно несколько более продолжительное (до 6-8 ч), по сравнению с КДБА (3-6 ч), но развивается медленнее [67]. Эффект ДДАХ продолжается около 12 ч (аклидиний) или 24 ч (гликопирроний, тиотропий, умеклидиний).

Наибольшей доказательной базой среди ДДАХ обладает тиотропий. Тиотропий увеличивает легочную функцию, облегчает симптомы, улучшает качество жизни и снижает риск обострений ХОБЛ [A, 1++] [68].

Аклидиний и гликопирроний улучшают легочную функцию и качество жизни и уменьшают потребность в препаратах для неотложной терапии [69,70]. Бронходилатирующее действие аклидиния и гликопиррония развивается быстрее, чем у тиотропия. В исследованиях продолжительностью до 1 года аклидиний, гликопирроний и умеклидиний уменьшали риск обострений ХОБЛ [71–73], но долгосрочные исследования продолжительностью более 1 года, аналогичные исследованиям тиотропия, до настоящего времени не проводились.

Ингаляционные антихолинергетики, как правило, отличаются хорошей переносимостью, и НЯ при их применении возникают относительно редко. Типичные НЯ (сухость во рту, нечеткость зрения, ринит, запор, тошнота) обусловлены блокадой мускариновых рецепторов. Другие возможные НЯ включают аритмии, задержку мочи/обструкцию мочевых путей, повышение внутриглазного давления и приступ закрытоугольной глаукомы [74].

Высказано подозрение о том, что КДАХ вызывают НЯ со стороны сердца [74]. Применительно к ДДАХ аналогичные достоверные сообщения о повышении частоты НЯ со стороны сердца отсутствуют [74]. В 4-летнем исследовании UPLIFT пациенты, получавшие тиотропий, перенесли достоверно меньше сердечно-сосудистых событий, и общая

летальность среди этих пациентов была меньше, чем в группе плацебо [75]. В исследовании TIOSPIR (средняя продолжительность лечения 2,3 года) тиотропий в жидкостном ингаляторе Респимат доказал высокую безопасность при отсутствии различий с тиотропием в порошковом ингаляторе в отношении летальности, серьезных НЯ со стороны сердца и обострений ХОБЛ [76].

#### *Комбинации бронходилататоров*

Возможно комбинирование бронходилататоров с разными механизмами действия и/или продолжительностью действия, при этом может достигаться лучший бронходилатационный эффект. Например, комбинация КДАХ с КДБА или ДДБА улучшает ОФВ<sub>1</sub> в большей степени, чем любой из компонентов [77,78]. КДБА или ДДБА можно назначать в комбинации с ДДАХ, если монотерапия ДДАХ не обеспечивает достаточного облегчения симптомов [77,78,79].

Для лечения ХОБЛ одобрены фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА с продолжительностью действия 24 ч: гликопирроний/индакатерол, тиотропий/олодатерол, умеклидиний/вилантерол. Эти комбинации показали преимущество перед плацебо и своими монокомпонентами по влиянию на ОФВ<sub>1</sub>, одышку и качество жизни, а также не уступали им по безопасности [80–88]. При сравнении с монотерапией тиотропием комбинации ДДАХ/ДДБА показали лучшее действие на легочную функцию, в том числе и легочную гиперинфляцию, качество жизни и одышку [80–88].

Комбинация ДДАХ/ДДБА индакатерол/гликопирроний в исследовании FLAME уменьшала риск среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ более эффективно, чем комбинация ИГКС/ДДБА (флутиказона пропионат/салметерол) у больных ХОБЛ с ОФВ<sub>1</sub> 25–60% от должного и отсутствием высокой эозинофилии крови [89]. При этом комбинации ДДАХ/ДДБА пока не продемонстрировали преимуществ перед монотерапией тиотропием по влиянию на риск тяжелых обострений ХОБЛ [80,86,90].

#### *ИГКС и комбинации ИГКС/ДДБА*

При бронхиальной астме лечебные и нежелательные эффекты ИГКС зависят от используемой дозы, однако при ХОБЛ подобная дозозависимость отсутствует, а в долгосрочных исследованиях использовались только средние и высокие дозы ИГКС [91]. Длительное (>6 месяцев) лечение ИГКС и комбинациями ИГКС/ДДБА уменьшает частоту обострений ХОБЛ и улучшает качество жизни [91]. Терапия ИГКС и комбинациями ИГКС/ДДБА не влияет на скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> и на летальность при ХОБЛ [91, 92, 93]. В целом, лечение ИГКС не приносит пользы пациентам с сохранной функцией легких и отсутствием повторных обострений в анамнезе [91].

Ответ пациентов с ХОБЛ на лечение ИГКС невозможно прогнозировать на основании ответа на лечение пероральными ГКС, результатов бронходилатационного теста или бронхиальной гиперреактивности [91].

Нежелательные эффекты ИГКС включают кандидоз полости рта и осиплость голоса. Имеются доказательства повышенного риска пневмонии, остеопороза и переломов при использовании ИГКС и комбинаций ИГКС/ДДБА [91, 94–98]. Риск пневмонии у больных ХОБЛ повышается при применении не только флутиказона пропионата, но и других ИГКС [91]. Начало лечения ИГКС у пациентов с респираторной патологией сопровождалось повышенным риском развития сахарного диабета [99].

Основной ожидаемый эффект от назначения ИГКС больным ХОБЛ – снижение риска обострений. В этом отношении ИГКС/ДДБА не превосходят монотерапию ДДАХ (тиотропием) [100], что и отражают современные рекомендации, где больным с высоким риском обострений рекомендуется применять либо длительно действующие бронхолитики (ДДАХ или ДДАХ/ДДБА) или комбинации ИГКС/ДДБА [1]. Недавно выполненные исследования показывают, что у больных с повышенным содержанием эозинофилов крови комбинации ИГКС/ДДБА могут быть более эффективными по влиянию на риск обострений, по сравнению с терапией бронходилататорами [101].

ИГКС при ХОБЛ следует назначать только в дополнение к проводимой терапии длительно действующими бронхолитиками. ИГКС в составе двойной (ДДБА/ИГКС) или тройной (ДДАХ/ДДБА/ИГКС) терапии могут быть назначены в случаях, когда на фоне проводимой терапии ДДБД возникают повторные обострения (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации), особенно, если имеются указания на наличие у пациента бронхиальной астмы, или повышенное содержание эозинофилов в мокроте или в крови (вне обострения). Повышенным считается число эозинофилов в мокроте более 2-3% от общего числа клеток. Следует признать, что на сегодняшний день пока нет консенсуса о пороговом значении повышенной эозинофилии крови при ХОБЛ, в различных исследованиях и рекомендациях приводятся такие значения, как 2%, 3%, 200 клеток/мкл и 300 и более клеток/мкл.

Тройная терапия изучалась в исследованиях, где добавление комбинации ИГКС/ДДБА к лечению тиотропием приводило к улучшению легочной функции, качества жизни и дополнительному уменьшению частоты обострений, особенно тяжелых [102–105]. Тем не менее, тройная терапия требует дополнительного изучения в более длительных исследованиях.

*Рофлумиласт*

Рофлумиласт подавляет связанную с ХОБЛ воспалительную реакцию посредством ингибирования фермента фосфодиэстеразы-4 и повышения внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата.

Рофлумиласт уменьшает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с  $ОФВ_1 < 50\%$  от должного, с бронхитическим фенотипом и с частыми обострениями, несмотря на применение бронхолитиков длительного действия [106, 107]. При этом влияние рофлумиласта на качество жизни и симптомы выражено слабо [106, 107]. Рофлумиласт не является бронходилататором, хотя во время длительного лечения у пациентов, получающих салметерол или тиотропий, рофлумиласт дополнительно увеличивает  $ОФВ_1$  на 50–80 мл [106, 107].

Рофлумиласт может приводить к развитию нежелательных эффектов [А, 1++], типичными среди которых являются желудочно-кишечные нарушения и головная боль, а также снижение массы тела [107].

#### *Пероральные глюкокортикостероиды*

Пациентам с ХОБЛ не рекомендуется проводить пробное лечение таблетированными ГКС, для того чтобы выявить пациентов, восприимчивых к лечению ИГКС. Ответ на лечение пероральными ГКС не позволяет прогнозировать ответ на лечение другими препаратами [23, 24]. Однако этот факт не препятствует назначению при обострениях курса пероральных ГКС. Хотя высокая доза пероральных ГКС (равная  $\geq 30$  мг перорального преднизолона в сутки) улучшает легочную функцию в ближайшей перспективе, данные о пользе длительного применения пероральных ГКС в низкой или средней и высоких дозах отсутствуют и напротив, повышается риск НЯ [108]. Следует избегать длительного лечения пероральными ГКС пациентов с ХОБЛ, поскольку такое лечение может ухудшить отдаленный исход у пациента [109]. Пероральные ГКС вызывают ряд серьезных нежелательных эффектов; одним из самых важных применительно к ХОБЛ является стероидная миопатия, симптомами которой являются мышечная слабость, снижение физической активности и дыхательная недостаточность у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ [110].

#### *Теофиллин*

Точный механизм действия теофиллина, по-прежнему, неизвестен, но этот препарат обладает и бронходилатационной, и противовоспалительной активностью. Фармакокинетика теофиллина характеризуется межиндивидуальными различиями, и имеется тенденция к лекарственным взаимодействиям. Поэтому необходимо контролировать концентрацию теофиллина в крови и корректировать дозу [111]. Продолжительность эффекта теофиллина при ХОБЛ неизвестна, в том числе, при применении современных препаратов с медленным

высвобождением. Теофиллин значительно улучшает легочную функцию при ХОБЛ, но при этом повышает риск нежелательных эффектов [В, 3] [112]. Возможно, теофиллин улучшает функцию дыхательной мускулатуры [111]. Влияние теофиллина на легочную функцию и симптомы при ХОБЛ менее выражено, чем у ДДБА формотерола и салметерола [113]. Низкие дозы теофиллина (100 мг 2 р/сут) статистически значимо уменьшают обострения ХОБЛ, но не улучшают легочную функцию, как можно судить по спирометрическим параметрам после назначения бронходилататора [114].

Теофиллин 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 [111]. По этой причине теофиллин широко не применяется и рекомендован для лечения ХОБЛ только в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяжелыми симптомами.

#### *Антибактериальные препараты*

Недавно проведенный мета-анализ показал, что длительное лечение макролидами (эритромицин, кларитромицин и азитромицин) в 6 исследованиях продолжительностью от 3 до 12 месяцев приводило к уменьшению частоты обострений ХОБЛ на 37% по сравнению с плацебо. Дополнительно на 21% сократились случаи госпитализации [115, 116]. Широкое использование макролидов ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами (снижение слуха, кардиотоксичность) [115].

#### *Мукоактивные препараты*

Эта группа включает несколько препаратов с разными механизмами действия. Регулярное использование муколитиков при ХОБЛ изучали в нескольких исследованиях, в которых были получены противоречивые результаты [117]. Нет сомнений в том, что муколитики уменьшают риск обострений ХОБЛ, но они не улучшают легочную функцию и не вызывают значимых побочных эффектов [В, 2] [117].

### **Выбор ингалятора**

Значительная часть пациентов допускают ошибки при использовании ингаляторов, поэтому в начале лечения следует учить пациентов правильному применению ингалятора и затем контролировать их применение во время контрольных визитов.

При использовании дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) не требуется координация между нажатием на кнопку и вдохом, но для создания достаточного инспираторного потока необходимо достаточное инспираторное усилие.

При использовании дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) не требуется создавать высокий инспираторный поток, но пациент должен уметь координировать активацию ингалятора с началом вдоха. Использование спейсеров частично устраняет проблему координации, кроме того, уменьшается депозиция препарата в верхних дыхательных путях [118].

У пациентов с тяжелой ХОБЛ при использовании ДПИ инспираторный поток не всегда оказывается достаточным [119]. В этих случаях предпочтение отдается ДАИ (в т.ч. со спейсером) или жидкостному ингалятору Респимат, который медленно выделяет водный аэрозоль, благодаря чему у больных не возникает таких проблем с координацией вдоха в процессе ингаляции, как в случае ДАИ.

Основные принципы выбора правильного ингалятора показаны в табл. 7 [120].

**Таблица 7. 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 Респимат ДАИ-АВ Небулайзер	ДАИ Респимат Небулайзер	ДПИ ДАИ-АВ ДАИ + спейсер Респимат Небулайзер	ДАИ + спейсер Респимат Небулайзер

ДАИ-АВ – ДАИ, активируемый вдохом.

### **Тактика фармакотерапии стабильной ХОБЛ**

Всем пациентам показаны немедикаментозные меры и бронхолитик короткого действия для облегчения симптомов (не в качестве базисной терапии). Схема ведения пациента с установленным диагнозом ХОБЛ представлена на рис. 2, алгоритм выбора терапии – в приложении 1.



**Рис. 2. Алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом ХОБЛ.**

Выбор препарата для старта регулярной терапии ХОБЛ производится в зависимости от выраженности симптомов, при этом всем пациентам показаны бронхолитики длительного действия – комбинация ДДАХ/ДДБА или один из этих препаратов в режиме монотерапии.

Большинство больных ХОБЛ обращаются к врачу с выраженными симптомами – одышкой и снижением толерантности физических нагрузок. Наличие выраженных симптомов (mMRC ≥ 2 или CAT ≥ 10) требует назначения комбинации ДДАХ/ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ (п. 1 на рис. 2). Это позволяет благодаря максимальной бронходилатации облегчить одышку, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни пациентов.

Стартовая монотерапия одним бронхолитиком длительного действия (ДДАХ или ДДБА) может назначаться пациентам с невыраженными симптомами (mMRC < 2 или CAT < 10), а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации (п. 2 на рис. 2). Предпочтение отдается ДДАХ в связи с их более выраженным влиянием на риск обострений.

Сохранение симптомов (одышки и сниженной переносимости нагрузок) на фоне монотерапии одним бронхолитиком длительного действия служит показанием для усиления бронхолитической терапии – перевода на комбинацию ДДАХ/ДДБА (п. 1 на рис. 2). Назначения комбинации ДДАХ/ДДБА вместо монотерапии требуют также повторные обострения (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации), особенно, у пациентов ХОБЛ без указаний на

наличие в анамнезе БА или повышенной эозинофилии мокроты или периферической крови (п. 1 на рис. 2).

ИГКС в составе двойной (ДДБА/ИГКС) или тройной (ДДАХ/ДДБА/ИГКС) терапии могут быть назначены в случаях, когда на фоне проводимой терапии бронхолитиками длительного действия возникают повторные обострения (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации), особенно, если имеются указания на наличие у пациента бронхиальной астмы, или повышенное содержание эозинофилов в крови или в мокроте (п. 3 на рис. 2).

К тройной терапии пациент может прийти и при недостаточной эффективности терапии ИГКС/ДДБА, когда к лечению добавляется ДДАХ. Тройная терапия ДДАХ/ДДБА/ИГКС в настоящее время может проводиться двумя способами: 1) с использованием фиксированной комбинации ДДАХ/ДДБА и отдельного ингалятора ИГКС; 2) с использованием фиксированной комбинации ДДБА/ИГКС и отдельного ингалятора ДДАХ. Выбор между этими способами зависит от исходной терапии, комплайенса к различным ингаляторам и доступности препаратов.

Если возникают повторные обострения на терапии комбинацией ДДАХ/ДДБА, или обострения повторяются на тройной терапии (ДДАХ/ДДБА/ИГКС), то необходимо уточнить фенотип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт, N-ацетилцистеин, макролиды и др. – п. 5 на рис. 2). Рофлумиласт применяется при тяжелой бронхиальной обструкции ( $ОФВ_1 < 50\%$  от должного), бронхитическом фенотипе ХОБЛ (персистирующий кашель и продукция мокроты) и частых обострениях. N-ацетилцистеин и карбоцитстеин используются при бронхитическом фенотипе ХОБЛ (персистирующий кашель и продукция мокроты) и частых обострениях (особенно если не проводится терапия ИГКС). Макролиды (азитромицин, кларитромицин) могут быть назначены в режиме длительной терапии пациентам с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями.

Выбор фенотип-специфической терапии не ограничивается вышеперечисленными пунктами, которая может быть дополнена другими методами лечения в зависимости от клинической ситуации и особенностей фенотипа пациента. Кроме того, фенотип-специфическая терапия может также предполагать назначение ИГКС или/или комбинации ИГКС/ДДБА в тех случаях, когда по мнению врача или по анамнестическим и клиническим особенностям пациента такая терапия поможет принести дополнительный успех в лечении больного ХОБЛ.

Кроме наращивания объема терапии, у больных ХОБЛ возможны ситуации, когда требуется отмена ранее назначенных препаратов. Препарат следует отменить, если он вызвал тяжелый нежелательный эффект или нежелательный эффект легкой или средней степени

тяжести, который возникает повторно и негативно влияет на качество жизни пациента (например, повторяющиеся эпизоды кандидоза или диарея).

Поскольку ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, и полная нормализация функциональных показателей легких невозможна, то даже в случае максимального облегчения симптомов объем бронходилатационной терапии не должен уменьшаться (в отсутствие НЯ).

Уменьшение объема терапии при ХОБЛ в ряде случаев целесообразно за счет отмены ИГКС у пациентов, которым они не показаны [121,121]. Если по мнению врача пациент не нуждается в продолжении лечения ИГКС, или возникли нежелательные эффекты от такой терапии, то ИГКС могут быть отменены без увеличения риска обострений. У пациентов без повторных обострений и с сохранной функцией легких ( $ОФВ_1 > 50\%$  от должного) ИГКС могут быть безопасно отменены при условии назначения бронхолитиков длительного действия [122]. У пациентов с  $ОФВ_1 < 50\%$  от должного, без повторных обострений, получающих тройную терапию, ИГКС могут быть отменены постепенно, со ступенчатым уменьшением дозы в течение 3 месяцев, что было показано в исследовании WISDOM [123].

### **3.2 Хирургическое лечение**

Операция уменьшения объёма легких проводится путем удаления части легкого для уменьшения гиперинфляции и достижения более эффективной насосной работы респираторных мышц. Ее применение осуществляется у пациентов с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки. В настоящее время для уменьшения объема легких возможно использование и не менее инвазивных методов – окклюзия сегментарных бронхов с помощью клапанов, специального клея и др.

Трансплантация лёгкого может улучшить качество жизни и функциональные показатели у тщательно отобранных больных с очень тяжёлым течением ХОБЛ. Показаниями к трансплантации легких являются:

- индекс BODE  $\geq 7$  баллов
- $ОФВ_1 < 15\text{-}20\%$  должных
- $\geq 3$  обострений в предшествующий год
- 1 обострение с развитием гиперкапнической ОДН
- среднетяжелая-тяжелая легочная гипертензия ( $СрДЛА \geq 35$  мм рт.ст).

### **3.3 Другие методы терапии**

## Длительная кислородотерапия

Одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ является хроническая дыхательная недостаточность (ХДН). ХДН развивается на поздних (терминальных) стадиях ХОБЛ, и главным признаком ХДН служит развитие гипоксемии, т.е. снижение содержания кислорода в артериальной крови. Коррекция гипоксемии с помощью кислорода – наиболее патофизиологически обоснованный метод терапии ХДН. В отличие от ряда неотложных состояний (пневмония, отек легких, травма), использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях, поэтому такая форма терапии называется длительной кислородотерапией (ДКТ).

Гипоксемия не только сокращает жизнь больных ХОБЛ, но обладает и другими существенными неблагоприятными последствиями: ухудшением качества жизни, развитием полицитемии, повышением риска сердечных аритмий во время сна, развитием и прогрессированием легочной гипертензии. ДКТ позволяет уменьшить или устранить все эти негативные эффекты гипоксемии.

ДКТ на сегодняшний день является одним из немногих методов терапии, способных снизить летальность больных ХОБЛ [А, 1++]. Перед назначением больным ДКТ необходимо также убедиться, что возможности медикаментозной терапии исчерпаны и максимально возможная терапия не приводит к повышению  $PaO_2$  выше пограничных значений.

Показания к ДКТ представлены в **табл. 8**. Следует подчеркнуть, что наличие клинических признаков легочного сердца предполагает более раннее назначение ДКТ.

**Таблица 8. Показания к длительной кислородотерапии**

Показания	$PaO_2$ (мм рт.ст.)	$SaO_2$ (%)	Особые условия
Абсолютные	$\leq 55$	$\leq 88$	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 $O_2$

Параметры газообмена, на которых основываются показания к ДКТ, должны оцениваться только во время стабильного состояния больных, т.е. через 3-4 недели после обострения ХОБЛ [С, 3], так как именно такое время требуется для восстановления

газообмена и кислородного транспорта после периода острой дыхательной недостаточности (ОДН).

Задачей кислородотерапии является коррекция гипоксемии и достижение значений  $PaO_2 > 60$  мм рт. ст. и  $SaO_2 > 90\%$ .

ДКТ не показана больным ХОБЛ:

- продолжающим курить;
- не получающим адекватную медикаментозную терапию, направленную на контроль течения ХОБЛ (бронходилататоры, ИГКС и т.д.);
- недостаточно мотивированным для данного вида терапии.

Большинству больных ХОБЛ рекомендуется поток кислорода 1-2 л/мин, хотя, конечно, у наиболее тяжелых больных поток может быть увеличен и до 4-5 л/мин. На основании данных исследований MRC и NOTT, показано проведение ДКТ не менее 15 часов сутки [А, 1++]. Максимальные перерывы между сеансами  $O_2$ -терапии не должны превышать 2-х часов подряд.

Алгоритм ДКТ у больных ХОБЛ представлен на рисунке 2.

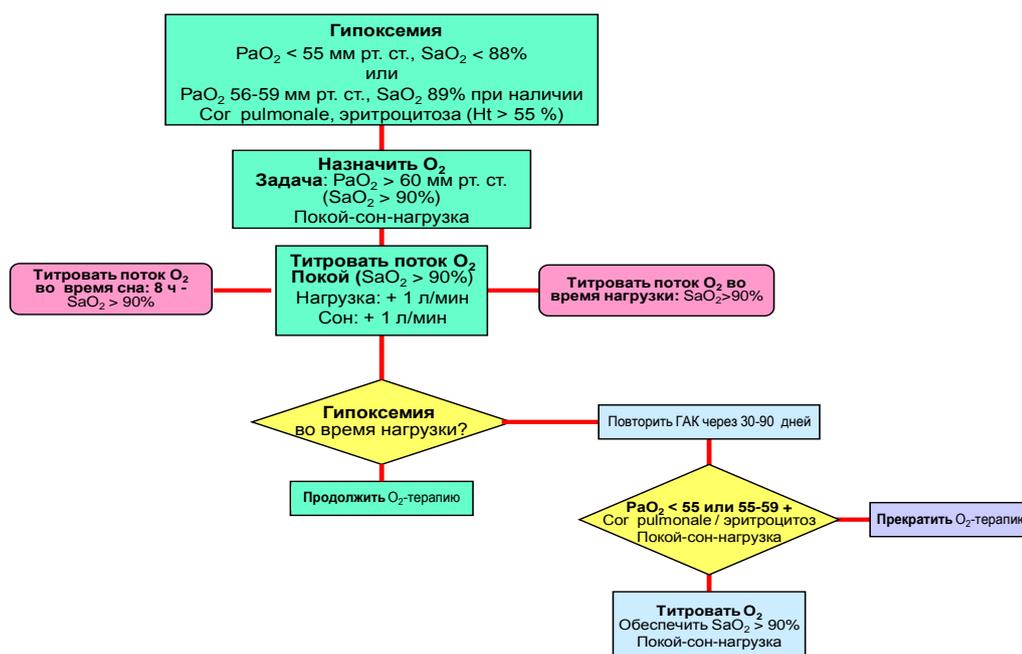


Рисунок 2. Алгоритм длительной кислородотерапии.

Таким образом, ДКТ ( $> 15$  часов в день) увеличивает выживаемость у больных с хронической дыхательной недостаточностью и выраженной гипоксемией в покое [В, 2++]. Для проведения ДКТ в домашних условиях сегодня в основном используют концентраторы кислорода.

### **Длительная домашняя вентиляция легких**

Гиперкапния (т.е. повышение  $\text{PaCO}_2 \geq 45$  мм рт.ст.) является маркером снижения вентиляционного резерва при терминальных стадиях легочных заболеваний и также служит отрицательным прогностическим фактором для больных ХОБЛ. Ночная гиперкапния изменяет чувствительность дыхательного центра к  $\text{CO}_2$  (ресеттинг), приводя к более высокому уровню  $\text{PaCO}_2$  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 больных ХОБЛ, таким образом, развивается «порочный круг», разорвать который может только проведение респираторной поддержки (вентиляции легких).

Учитывая тот факт, что в основе функциональных изменений у больных ХОБЛ лежат необратимые структурные изменения, респираторная поддержка, как и в случае с ДКТ, должна проводиться длительно, на постоянной основе, в домашних условиях. Длительная домашняя вентиляция легких (ДДВЛ) – метод долговременной респираторной поддержки больных со стабильным течением ХДН, не нуждающихся в интенсивной терапии.

Использование ДДВЛ у больных ХОБЛ сопровождается рядом положительных патофизиологических эффектов, основными из которых являются улучшение показателей газообмена – повышение  $\text{PaO}_2$  и снижение  $\text{PaCO}_2$  [А, 1++], улучшение функции дыхательных мышц [В, 2+], повышение переносимости физических нагрузок [А, 1++], улучшение качества сна [В, 2+], уменьшение легочной гиперинфляции [В, 2+].

В недавно проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) было продемонстрировано, что при адекватно подобранных параметрах неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) возможно значительное улучшение выживаемости пациентов ХОБЛ, осложненной гиперкапнической ХДН [124].

#### **Показания к ДДВЛ у больных ХОБЛ:**

- Наличие симптомов ХДН: слабость, одышка, утренние головные боли
- Наличие одного из следующих показателей:
  - $\text{PaCO}_2 > 55$  мм рт.ст.;
  - $\text{PaCO}_2$  50-54 мм рт.ст. и эпизоды ночных десатураций ( $\text{SaO}_2 < 88\%$  в течение более 5 мин во время  $\text{O}_2$ -терапии 2 л/мин);
  - $\text{PaCO}_2$  50-54 мм рт.ст. и частые госпитализации вследствие развития повторных обострений (2 и более госпитализаций за 12 мес).

Как правило, при проведении ДДВЛ пациенты используют респираторы в ночное время и, возможно, несколько часов в дневное время [В, 2+]. Параметры вентиляции обычно подбирают в условиях стационара, а затем проводится регулярное наблюдение за пациентами и обслуживание аппаратуры специалистами на дому. Обычно при проведении ДДВЛ у больных ХОБЛ требуется дополнительная подача кислорода из кислородного концентратора или из резервуаров с жидким кислородом. Критерии дозирования кислорода такие же, как при ДКТ ( $PaO_2 > 60$  мм рт.ст. и  $SpO_2 > 90\%$ ).

Комбинация ДДВЛ с длительной кислородотерапией может быть эффективна у отдельных больных, особенно при наличии явной гиперкапнии в дневное время.

#### **Противопоказания к ДДВЛ у больных ХОБЛ:**

- Тяжелые расстройства глотания и неспособность контролировать откашливание (для масочной вентиляции);
- Плохая мотивация и неадекватный комплаенс больных;
- Тяжелые когнитивные расстройства;
- Потребность в постоянной (около 24 ч/сут) респираторной поддержке;
- Недостаточность финансовых или страховых ресурсов;
- Отсутствие поддержки больного медицинскими учреждениями.

В домашних условиях используются преимущественно портативные респираторы. Общими чертами 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 и тревог, что есть у «реанимационных» респираторов. Большинство портативных респираторов используют одиночный контур (инспираторный), эвакуация выдыхаемого дыхательного объема осуществляется через клапан выдоха или специальные отверстия в маске или контуре.

### **3.3 Лечение обострений ХОБЛ**

#### **Ингаляционные бронходилататоры**

Назначение ингаляционных бронходилататоров является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ [А, 1++]. Традиционно, больным с обострением ХОБЛ назначают либо быстро действующие  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол, фенотерол), либо быстро действующие антихолинэргические препараты (ипратропий). Эффективность  $\beta_2$ -агонистов и ипратропия при обострении ХОБЛ примерно одинакова [В, 2+], преимуществом  $\beta_2$ -агонистов является

более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов – высокая безопасность и хорошая переносимость.

### **Глюкокортикостероиды**

По данным клинических исследований, посвященным обострениям ХОБЛ, потребовавших госпитализации пациентов в стационар, системные ГКС сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких (ОФВ<sub>1</sub>) и уменьшают гипоксемию (РаО<sub>2</sub>), а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения, снизить длительность пребывания в стационаре [**A, 1+**]. Обычно рекомендуется курс терапии пероральным преднизолоном в дозе 30-40 мг/сут в течение 5-7 дней [**B, 2+**]. Согласно недавно полученным данным больные с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови > 2% имеют наилучший ответ на системные ГКС [**C, 3**].

Более безопасной альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ являются ингаляционные, особенно небулизированные ГКС [**B, 2+**].

### **Антибактериальная терапия**

Так как бактерии являются причиной далеко не всех обострений ХОБЛ (~50%), то важно определить показания к назначению антибактериальной терапии при развитии обострений. Современные руководства рекомендуют назначать антибиотики пациентам с наиболее тяжелыми обострениями ХОБЛ, например с I-м типом обострения по классификации Anthonisen (т.е. при наличии усиления одышки, увеличения объема и степени гнойности мокроты) или со II-м типом (наличием двух из трех перечисленных признаков) [**B, 2+**]. У больных с подобными сценариями обострений ХОБЛ антибиотики обладают наибольшей эффективностью, так как причиной таких обострений является бактериальная инфекция. Также антибиотики рекомендовано назначать пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких [**D, 4**]. Использование биомаркеров, таких как С-реактивный белок, помогает улучшить диагностику и подходы к терапии больных с обострением ХОБЛ [**C, 3**]. Повышение уровня С-реактивного белка  $\geq 10$  мг/л при обострении ХОБЛ является чувствительным признаком бактериальной инфекции.

Выбор наиболее подходящих антибиотиков для терапии обострения ХОБЛ зависит от многих факторов, таких как тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии (например, пожилой возраст, низкие значения ОФВ<sub>1</sub>, предшествующие частые обострения и сопутствующие заболевания и предшествующей антибактериальной терапии [**D, 4**].

При легких-среднетяжелых обострениях ХОБЛ, без факторов риска, рекомендовано назначение современных макролидов (азитромицин, кларитромицин), цефалоспоринов (табл. 9). В качестве препаратов 1-й линии для больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ и с факторами риска рекомендованы либо амоксициллин/клавуланат, либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин) [В, 2+]. При высоком риске инфекции *P.aeruginosa* – ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью [В, 2+].

**Таблица 9. Наиболее вероятные возбудители обострений с учетом тяжести течения ХОБЛ**

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ <sub>1</sub>	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ лёгкого и среднетяжёлого течения, 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, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефалоспорины III поколения (цефиксим и др.)
ХОБЛ лёгкого и среднетяжёлого течения, с факторами риска*	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP	Амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
ХОБЛ тяжёлого течения	30–50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP Энтеробактерии, грамотрицательные	
ХОБЛ крайне тяжёлого течения	<30%	<i>Haemophilus influenzae</i> PRSP Энтеробактерии, грамотрицательные <i>P.aeruginosa</i> **	Ципрофлоксацин и др. препараты с антисинегнойной активностью

PRSP - пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*

\*Факторы риска: возраст  $\geq 65$  лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ( $\geq 2$  в год)

\*\*Предикторы инфекции *P.aeruginosa*:

- Частые курсы антибиотиков (>4 за год)
- ОФВ<sub>1</sub> < 30%
- Выделение *P.aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P.aeruginosa*
- Частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели)
- Бронхоэктазы

### Кислородотерапия

Гипоксемия представляет серьезную угрозу для жизни больного, поэтому кислородотерапия является приоритетным направлением терапии острой дыхательной недостаточности (ОДН) на фоне ХОБЛ [В, 2+]. Целью кислородотерапии является достижение PaO<sub>2</sub> в пределах 55-65 мм рт.ст. и SaO<sub>2</sub> 88-92%. При ОДН у больных ХОБЛ для

доставки кислорода чаще всего используются носовые канюли или маска Вентури. При назначении кислорода через канюли большинству больных достаточно потока 1-2 л/мин [D, 4]. Маска Вентури является более предпочтительным способом доставки кислорода, т.к. позволяет обеспечивать довольно точные значения фракции кислорода в вдыхаемой смеси ( $F_iO_2$ ), не зависящие от минутной вентиляции и инспираторного потока больного [C, 3]. После инициации или изменения режима кислородотерапии в течение ближайших 30-60 минут рекомендовано проведение газового анализа артериальной крови для контроля показателей  $P_aCO_2$  и pH [D, 4].

### **Неинвазивная вентиляция легких**

Развитие нового направления респираторной поддержки – НВЛ, т.е. проведение вентиляционного пособия без постановки искусственных дыхательных путей, – позволяет безопасное и эффективное разгрузить дыхательную мускулатуру, восстановить газообмена и уменьшить одышку у больных с ОДН. Во время НВЛ взаимосвязь пациент-респиратор осуществляется при помощи носовых или лицевых масок, больной находится в сознании и, как правило, не требуется применения седативных и миорелаксирующих препаратов. Еще одним важным достоинством НВЛ является возможность её быстрого прекращения, а также немедленного возобновления, если есть необходимость. Показания и противопоказания для проведения НВЛ представлены ниже. Неподходящими кандидатами для данного метода респираторной поддержки считаются больные ОДН, нуждающиеся в проведении экстренной интубации трахеи и инвазивной респираторной поддержки [C, 3]. НВЛ является единственно доказанным методом терапии, способным снизить летальность у больных ХОБЛ с ОДН [A, 1++].

#### **Показания к НВЛ при ОДН на фоне ХОБЛ:**

А. Симптомы и признаки ОДН:

- а. Выраженная одышка в покое,
- б. частота дыхания  $>24$  в 1 мин, участие в дыхании вспомогательной дыхательной

мускулатуры, абдоминальный парадокс

В. Признаки нарушения газообмена:

- а.  $P_aCO_2 > 45$  мм рт.ст., pH  $<7,35$
- б.  $P_aO_2 / F_iO_2 < 200$  мм рт.ст.

#### **Противопоказания к НВЛ при ОДН на фоне ХОБЛ:**

- 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) показана пациентам ХОБЛ с ОДН, у которых медикаментозная или другая консервативная терапия (НВЛ) не приводит к дальнейшему улучшению состояния [В, 2+]. Показания к проведению ИВЛ должны учитывать не только отсутствие эффекта от консервативных методов терапии, степень тяжести функциональных показателей, но и быстроту их развития и потенциальную обратимость процесса, вызвавшего ОДН.

#### **Показания к ИВЛ при ОДН на фоне обострения ХОБЛ:**

Абсолютные показания:

- 1) остановка дыхания
- 2) выраженные нарушения сознания (сопор, кома)
- 3) нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление  $< 70$  мм рт.ст., частота сердечных сокращений  $< 50$ /мин или  $> 160$ /мин)
- 4) утомление дыхательной мускулатуры

Относительные показания:

- 1) частота дыхания  $> 35$ /мин
- 2) pH артериальной крови  $< 7.25$
- 3)  $PaO_2 < 45$  мм рт.ст., несмотря на проведение кислородотерапии.

Как правило, при назначении респираторной поддержки проводится комплексная клиническая и функциональная оценка статуса больного. Отлучение от ИВЛ должно начинаться как можно раньше у больных ХОБЛ [В, 2+], так как каждый дополнительный день инвазивной респираторной поддержки значительно повышает риск развития осложнений ИВЛ, особенно таких, как вентилятор-ассоциированная пневмония [А, 1+].

### **Методы мобилизации и удаления бронхиального секрета**

Гиперпродукция секрета и его плохая эвакуация из дыхательных путей может представлять серьезную проблему для многих пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ. При обострении ХОБЛ существенного улучшения состояния можно достичь, используя специальные методы улучшения дренажа дыхательных путей, например, высокочастотную перкуссионную вентиляцию легких или высокочастотные колебания (осцилляции) грудной стенки.

## 4. Реабилитация

Реабилитация является важной и неотъемлемой частью ведения пациентов с ХОБЛ. Эффекты реабилитации имеют высокий уровень доказательности. Реабилитация способна уменьшать симптомы болезни, улучшать качество жизни и переносимость физической нагрузки, а также эмоциональный статус. Результаты реабилитации и уровень их доказательности приведены в таблице 10.

**Таблица 10. Результаты реабилитационных мероприятий при ХОБЛ**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Улучшение переносимости физической нагрузки [A, 1+]</li><li>- Уменьшение ощущения одышки [A, 1+]</li><li>- Улучшение качества жизни, связанного со здоровьем [A, 1+]</li><li>- Уменьшении количества и длительности госпитализаций [A, 1+]</li><li>- Уменьшение уровня тревоги и депрессии, связанных с ХОБЛ [A, 1+]</li><li>- Физическая тренировка верхней группы мышц улучшает их функцию [B, 2+]</li><li>- При физической тренировке ее эффект имеет продленное действие [B, 2+]</li><li>- Улучшение выживаемости [B, 2+]</li><li>- Тренировка респираторных мышц может давать положительный эффект, особенно в сочетании с общими тренировками [C, 3]</li><li>- Улучшение результатов госпитализации по поводу обострений [A, 1+]</li></ul> |
|--|

Реабилитация является многокомпонентной мерой. Она включает в себя психологическую поддержку и борьбу с депрессией, обучение, нутритивную поддержку и физическую тренировку. Последняя является важнейшим мероприятием в общей программе реабилитации. Обычно физическая тренировка включает занятия на бегущей дорожке или велоэргометре от 10 до 45 минут на одно занятие с интенсивностью от 50% пикового потребления кислорода ( $VO_2$  max) до максимального уровня переносимости. Длительность такой программы не установлена, однако считается, что она может продолжаться от 4 до 10 недель. В ряде программ имеются тренировки верхней группы мышц, что улучшает их функцию и силу. Однако развитие тренировочных программ – вопрос сугубо индивидуальный и зависит от исходного состояния пациента, степени тяжести ХОБЛ и сопутствующих заболеваний, а также мотивации. При необходимости тренировка может сопровождаться различными видами респираторной поддержки. Тренировка дыхательной мускулатуры с помощью различных видов устройств может давать дополнительных эффект.

Обучение, изменение нутритивного статуса и психологическая поддержка, а также борьба с депрессией играют важное значение, однако их роль значительно возрастает при проведении физических тренировок. В общетерапевтической практике при отсутствии ресурсов для полноценной реабилитации полезным является рекомендация ежедневных прогулок (например 30 минут, или 4 км – в зависимости от физического статуса), а также тренировки в амбулаторных условиях с помощью скандинавской ходьбы.

## 5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Важнейшими мероприятиями по профилактике ХОБЛ являются выявление, сокращение и контроль факторов риска, таких как курение, вредные воздействия на рабочем месте, и загрязнение среды в помещении и вне помещения.

### Диспансерное наблюдение больных ХОБЛ.

Диспансерное наблюдение больных ХОБЛ осуществляется врачом-терапевтом в медицинских организациях (1-й уровень) и в медицинских межмуниципальных центрах (2-й уровень)

### Показания для диспансерного наблюдения врачом-терапевтом пациентов ХОБЛ в медицинских организациях (1-й уровень)

Группа заболеваний, нозология	Код заболевания по МКБ-10	Показания для диспансерного наблюдения в медицинских организациях	Кратность посещения в год	Перечень проводимых исследований в медицинских организациях
ХОБЛ без осложнений основного заболевания и дыхательной недостаточности	<b>J44.0</b> <b>J44.1</b>	Профилактика обострений заболевания	2 раза	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Физикальное обследование.</li> <li>•Анализ крови.</li> <li>•Анализ крови на сахар</li> <li>•Флюорография или рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях – 1 раз в год</li> <li>•Спирография</li> <li>•Пульсоксиметрия</li> <li>•Электрокардиография (по показаниям)</li> </ul>

### Показания для диспансерного наблюдения врачом-терапевтом пациентов ХОБЛ в медицинских межмуниципальных центрах (2-й уровень)

Группа заболеваний, нозология	Код заболевания по МКБ-10	Показания для диспансерного наблюдения	Кратность посещения в год	Перечень исследований в медицинских организациях (1 уровень)	Перечень исследований в межмуниципальных центрах (2 уровень)

		В межмуници пальных центрах			
<b>ХОБЛ тяжелое течение с осложнениями основного заболевания и дыхательной недостаточностью</b>	<b>J44.8 J44.9</b>	Профилактика обострений заболевания	2-4 раза	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Физикальное обследование.</li> <li>•Анализ крови</li> <li>•Анализ крови на сахар</li> <li>•Флюорография или рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях – 1 раз в год</li> <li>•Спирография</li> <li>Пульсоксиметрия</li> <li>•Электрокардиография (по показаниям)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки.</li> <li>•Спирография с бронхолитическим тестом</li> <li>•Пульсоксиметрия</li> <li>•Эхокардиография (по показаниям)</li> </ul>

## Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
<b>Этап постановки диагноза</b>			
1	Выполнен общий физикальный осмотр		
2	Выполнена спирометрия с бронходилатационным тестом		
3	Выполнена оценка симптомов по шкале mMRC или САТ		
4	Выполнена рентгенография органов грудной клетки		
5	Выполнен общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы		
6	Выполнена КТ органов грудной клетки при наличии показаний		
7			
8			
9			
10			
<b>Лечение стабильной ХОБЛ</b>			
1	Выполнено назначение комбинации ДДАХ/ДДБА пациенту с выраженными симптомами		
2	Выполнено назначение бронходилататора длительного действия пациенту с легкими симптомами		
3	Проведена оценка симптомов и частоты обострений через ... месяцев		
4	Выполнена спирометрия через 1 месяц		
<b>Лечение обострения ХОБЛ</b>			
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			

## Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2016 // [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
2. 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.
3. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, 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.
4. Mehta AJ, 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 GE, Sherrill DL, Guerra S et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59–65.
6. Stoller JK: Clinical features and natural history of severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1997; 111: 123S–128S.
7. Stoller JK, Aboussouan LS: A review of alpha- 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 246–259.
8. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM: 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.
9. Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, Gerbase MW, Schwartz J, Frey M, Russi EW, Ackermann-Liebrich U, Leuenberger P: Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006; 61: 671–677.
10. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney P, 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.
11. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, Janson C, Sunyer J, Jarvis D, Chinn S, Vermeire P, Svanes C, Ackermann-Liebrich U, Gislason T, Heinrich

- J, Leynaert B, Neukirch F, Schouten JP, Wjst M, Burney P: 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.
12. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T: Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008; 63: 768–774.
  13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2011 // [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
  14. 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.
  15. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA: Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–586.
  16. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N: Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648–654.
  17. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138.
  18. Barnes PJ, Celli BR: Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–1185.
  19. Celli B, Cote C, Marin J, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ: The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012.
  20. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2016 // [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
  21. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008;31:742–50.
  22. Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:701–8.

23. Broekhuizen BD, Sachs AP, Moons KG, Cheragwandi SA, Damste HE, Wignands GJ et al. Diagnostic value of oral prednisolone test for chronic obstructive pulmonary disorders. *Ann Fam Med* 2011;9:104–9.
24. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;114:216–23.
25. Woolcock AJ. Corticosteroid-resistant asthma. Definitions. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:S45–8.
26. 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;140:331–42.
27. 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;173:1390-413.
28. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4S-42S.
29. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Oct 5;(10):CD005305.
30. Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998;113:263S-8S.
31. 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.
32. Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD, Chon KH. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:925-9
33. Puhan MA, Busching G, Schunemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:816-25.
34. O'Brien K, Geddes EL, Reid WD, Brooks D, Crowe J. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:128-41.
35. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:861-4.
36. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P: 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.

37. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C: Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1055–1059.
38. Stewart MA: Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995; 152: 1423–1433.
39. Bischoff EW, Hamd DH, Sedeno M, Benedetti A, Schermer TR, Bernard S, Maltais F, Bourbeau J: Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery. *Thorax* 2011; 66: 26–31.
40. Pelkonen M, Notkola IL, Tukiainen H, Tervahauta M, Toumilehto J, Nissinen A: 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.
41. Chandler MA, Rennard SI: Smoking cessation. *Chest* 2010; 137: 428–435.
42. Henningfield JE: Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995; 333: 1196–1203.
43. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB: A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685–691.
44. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M: Metaanalysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139–142.
45. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, Gonzales D, Dozier G, Patel MK, Jamerson B: Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571–1575.
46. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA: Smoking cessation interventions in COPD: a network metaanalysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009; 34: 634–640.
47. 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.
48. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD002733.

49. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD001390.
50. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. 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;374:1171–8.
51. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
52. Thomas M, Decramer M, O'Donnell DE. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. *Prim Care Respir J* 2013;22:101–11.
53. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832–40.
54. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1188–91.
55. Higgings BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4:415–20.
56. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992;86:317–25.
57. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FSF. Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD001495.
58. Chung VCH, Ma PHX, Hui DSC, Tam WWS, Tang JL. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013;8:e70784.
59. Cope S, Donohue JF, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD – a network meta-analysis. *Respir Res* 2013;14:100.
60. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC 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.

61. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G 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;2:472–86.
62. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations in COPD // *N Engl J Med* 2011;364:1093–103.
63. Decramer ML, Chapman KR, 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): 524-33.
64. Decramer ML, Hanania NA, Lotvall JO, Yawn BP. The safety of long-acting b2-agonists in the treatment of stable chronic obstructive disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:53–64.
65. Kew KM, Mavergames C, Walters JAE. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Art. No.:CD010177.
66. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012;142:305–11.
67. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015; 116 (4): 291-307.
68. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009285.
69. Sims MW, Panettieri RA Jr. Profile of aclidinium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:457–66.
70. Ulrik CS. 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;7:673–8.
71. Jones PW, Rennard SI, Agusti A et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2011;12:55.

72. 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;40:1106–14.
73. Donohue JF, 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, doubleblind, placebo-controlled study. *Respir Res* 2014;15:78.
74. Sharafkhaneh A, Majid H, Gross NJ. Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;5:49–55.
75. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543–54.
76. Wise RA, Anzueto A, Cotton D et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491–501.
77. 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.
78. 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.
79. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008989.
80. 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;2:472–86.
81. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484–94.
82. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538–46.
83. 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;9:215–28.

84. Wedzicha JA, 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;108:1498–507.
85. Ulrik CS. 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;9:331–8.
86. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4) // *Eur Respir J.* 2015; 45: 969–979.
87. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life // *Respir. Med.* 2015; 109 (10): 1312-9.
88. 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: 53-9.
89. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al.; FLAME Investigators.. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD // *N Engl J Med.* 2016; 374 (23): 2222-34.
90. 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 randomized, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199–209.
91. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
92. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD 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): 1817-26.
93. Calverley PMA, Anderson AMA, Ferguson GT et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
94. Loke YK, 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.

95. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD003794.
96. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68: 1029–36.
97. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Stållberg B, Stratelis G, Goike H et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroids and long acting b2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *Br Med J* 2013;346: f3306.
98. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;Art. No.:CD010115.
99. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123:1001–6.
100. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19–26.
101. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF 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): 390-8.
102. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545–55.
103. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741– 50.
104. Cazzola M, Ando F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium to the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:556–61.
105. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD008532.
106. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD002309.

107. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685–94.
108. Walters JAE, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD005374.
109. Schols AMWJ, Wesseling G, Kester ADM et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001;17:337–42.
110. Man WD-C, Kemp P, Moxham J, Polkey MI. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. *Clin Sci (Lond)* 2009;117:251–64.
111. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:901–6.
112. Ram FS, Jones P, Jardim J, Castro AA, Atallah AN, Lacasse Y et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD003902.
113. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:1058–69.
114. Zhou Y, Wang X, Zeng X, Qiu R, Xie J, Liu S et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallelgroup, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006;11:603–10.
115. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, 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;107:1385–92.
116. Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689–98.
117. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001287.
118. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308–31.
119. Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration* 2008;75:18–25.
120. Chapman KR, Voshaar TH, Virchow JC. Inhaler choice in primary practice. *Eur Respir Rev* 2005;14:117–22.
121. White P, Thorntoh H, Pinnock H, Georgopoulou S, Booth HP. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS ONE* 2013;8:e75221.

122. 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.
123. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD // *N Engl J Med* 2014;371:1285–94.
124. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 698–705.

## Приложение А1. Состав Рабочей группы

Чучалин Александр Григорьевич	Директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, Председатель Правления Российского респираторного общества, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава РФ, академик РАН, профессор, д.м.н.
Авдеев Сергей Николаевич	Заместитель директора по научной работе, заведующий клиническим отделом ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
Айсанов Заурбек Рамазанович	Заведующий отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, профессор, д.м.н.
Белевский Андрей Станиславович	Заведующий кафедрой пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Президент Российского респираторного общества, профессор, д.м.н.
Лещенко Игорь Викторович	Профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО УГМУ, главный внештатный специалист-пульмонолог МЗ Свердловской области и Управления здравоохранения г. Екатеринбурга, научный руководитель клиники «Медицинское объединение «Новая больница», профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ
Овчаренко Светлана Ивановна	Профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ
Шмелев Евгений Иванович	Заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза ЦНИИТ ФАНО, профессор, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. ).

**Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.**

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Описание методов, использованных для анализа доказательств:**

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. В рекомендациях был использован вопросник MERGE, разработанный Департаментом здравоохранения Нового Южного Уэльса. Этот вопросник предназначен для детальной оценки и адаптации в соответствии с требованиями Российского респираторного общества (РРО) с целью соблюдения оптимального баланса между методологической строгостью и возможностью практического применения.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:**

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

Консенсус экспертов.

**Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций**

<b>Сила</b>	<b>Описание</b>
<b>А</b>	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов Или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+,

	напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>В</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
<b>С</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
<b>Д</b>	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

### **Индикаторы доброкачественной практики (GoodPracticePoints – GPPs):**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

#### **Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

#### **Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

#### **Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

#### **Консультация и экспертная оценка:**

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РРО для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

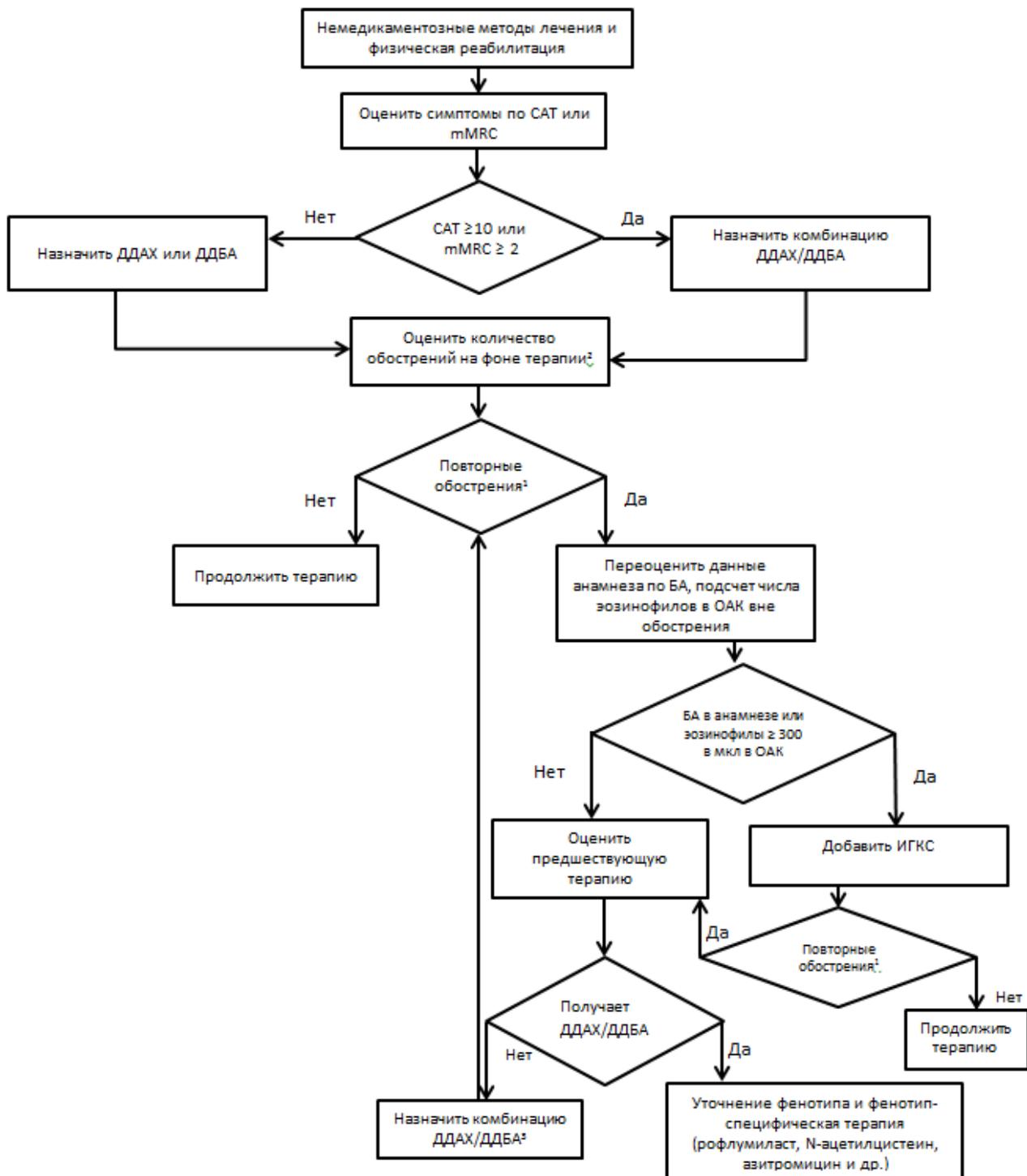
#### **Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

#### **Основные рекомендации:**

Сила рекомендаций (A – D) и уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) приводятся при изложении текста рекомендаций.

## Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом ХОБЛ.



<sup>1</sup> На фоне проводимой терапии  $\geq 2$  обострений в год или 1 обострение, потребовавшее госпитализации

<sup>2</sup> Переоценка количества обострений и выраженности симптомов проводится при каждом обращении пациента к врачу, оценка обострений проводится на фоне назначенной терапии, а не исходно.

<sup>3</sup> Если обострения или выраженные симптомы сохраняются на фоне терапии ДДБА/ИГКС, на данном этапе следует назначить ДДАХ/ДДБА/ИГКС

ОАК – общий анализ крови.

## Приложение В. Информация для пациента

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это заболевание, при котором нарушается прохождение воздуха по бронхам и попадание кислорода и легкого в кровь. Вследствие этого развивается дыхательная недостаточность, которая проявляется одышкой. Разная тяжесть заболевания приводит к различной интенсивности одышки. Как правило, она начинает беспокоить при подъеме по лестнице или при ходьбе в гору, затем проявляется при интенсивной ходьбе по ровной поверхности, потом заставляет ходить медленно и останавливаться. При очень тяжелой форме одышке беспокоит в покое.

Основной причиной развития ХОБЛ является курение. Табачный дым содержит вещества, которые вызывают воспаление, разрушающее ткани легких и бронхов. Реже ХОБЛ вызывают профессиональные вредности или загрязнения атмосферного воздуха или жилых помещений. Болезнь прогрессирует медленно, поэтому одышка – основной симптом болезни – становится заметной, то есть мешающей жить, после 40 лет.

ХОБЛ выявляют на основании симптомов болезни (в первую очередь, одышка, а также кашель и отхождение мокроты), исследования функции легких (спирометрия, которая фиксирует снижение скорости прохождения воздуха по бронхам), а также некоторых других исследований. Например, компьютерная томография легких может выявлять эмфизему легких – одно из проявлений ХОБЛ, а исследование газообмена помогает определить наличие и степень дыхательной недостаточности. Кроме того, исследование сердца может выявить осложнения со стороны этого органа. Данные обследование помогают уточнить диагноз, выявить осложнения и выбрать правильное лечение.

Лечение ХОБЛ начинается с отказа от курения (или прекращения воздействия других веществ, попадающих в легкие). Прекращение курения облегчает симптомы болезни и продлевает жизнь. Если человек не в состоянии бросить курить самостоятельно, то ему, возможно, потребуется лекарственная поддержка, помогающая справиться с никотиновой зависимостью. Основой такой поддержки является никотиназамещающая терапия, когда с помощью пластырей, жевательной резинки или никотинового мундштука никотин вводят в организм, тем самым избавляя пациента от воздействия вредных компонентов табачного дыма. В дальнейшем дозу никотина уменьшают вплоть до отмены. Такое лечение требует медицинской консультации и наблюдения. Существуют другие методы лекарственной поддержки, которые назначает специалист.

Основой лекарственного лечения ХОБЛ являются бронхорасширяющие препараты. Обычно пациенту рекомендуют ингалятор, содержащий препарат, быстро расширяющий бронхи и применяющийся как средство скорой помощи. Основой регулярного лечения

являются бронхорасширяющие препараты длительного (12- или 24-часового действия). Все они используются в виде ингаляторов, порошковых или аэрозольных. Обычно назначают один или два бронхорасширяющих препарата, в зависимости от того, насколько выражены симптомы болезни.

Врач может также назначить ингаляционные гормоны, поскольку при некоторых формах ХОБЛ они дают дополнительный эффект. Некоторые виды ХОБЛ требуют добавления особых препаратов – специальных противовоспалительных средств, воздействующих на мокроту и антиоксидантов, антибиотиков в специальном режиме и т.д.

Некоторые пациенты, испытывающие тяжелую одышку из-за дыхательной недостаточности, могут нуждаться в кислороде или применении специальных портативных машин, помогающих легким дышать. В домашних условиях кислород используют с помощью специальных концентраторов, которые из воздуха выделяют кислород, а специальные машины бывают разных типов, в зависимости от особенностей пациента. Пульмонолог при необходимости даст консультации по применению таких устройств.

При ХОБЛ иногда делают операции, которые способны уменьшить одышку при тяжелой эмфиземе. В некоторых случаях возможна пересадка легких. Отбор для этих операций очень сложный и требует консультаций многих специалистов.

Человек, болеющий ХОБЛ, должен обязательно двигаться и давать себе доступную ему нагрузку. Рекомендуется дважды в неделю тренироваться на бегущей дорожке или велоэргометре, а также упражняться с помощью легких гантелей. Кроме того, следует ежедневно совершать пешие прогулки, стараясь пройти, сколько позволяет одышка и общее состояние, однако в целом рекомендуют проходить около 3–4 километров. Такие занятия повышают физический тонус и снижают степень одышки.

Человек, болеющий ХОБЛ, должен регулярно проходить диспансерный осмотр, так как ХОБЛ нередко сопутствуют и другие заболевания, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы.

Лечебно-профилактические мероприятия при их правильном и регулярном применении уменьшают проявления болезни, снижают риск обострений и осложнений, а также продлевают жизнь.

**Приложения Г1-Г3. Шкалы оценки и опросники, приведённые в  
тексте клинических рекомендаций**

**Приложение Г1. Оценка одышки по шкале mMRC**

<b>Степень</b>	<b>Тяжесть</b>	<b>Описание</b>
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 одеваюсь или раздеваюсь

## Приложение Г2. Оценочный тест по ХОБЛ – CAT (COPD Assessment Test).

Ваше имя и фамилия:

Сегодняшняя дата:



### 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 (хроническая обструктивная болезнь легких) 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 в том, что Вы выбрали только один ответ на каждый вопрос.

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

	БАЛЛЫ
Я никогда не кашляю <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Я постоянно кашляю	<input type="text"/>
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи) <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Мои легкие наполнены мокротой (слизью)	<input type="text"/>
У меня совсем нет ощущения сдавленности в грудной клетке <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 У меня очень сильное ощущение сдавленности в грудной клетке	<input type="text"/>
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка	<input type="text"/>
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	<input type="text"/>
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<input type="text"/>
Я крепко сплю <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо	<input type="text"/>
У меня много энергии <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 У меня совсем нет энергии	<input type="text"/>
<b>ОБЩИЙ БАЛЛ</b>	<input type="text"/>

COPD Assessment Test и логотип CAT являются торговыми марками группы компаний GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Все права защищены.  
FINAL Russian (Ukraine) CAT, updated 27<sup>th</sup> August 2010

0 – 10 баллов – Незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

11 – 20 баллов – Умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

21 – 30 баллов – Сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

31 – 40 баллов – Чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

### Приложение Г3. Вопросник для диагностики ХОБЛ

Вопрос	Варианты ответа	Баллы
1. 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? Пачка-день = кол-во сигарет, выкуриваемых в день / 20 Пачка-лет = пачка-день X стаж курения	0 – 14 пачка-лет	0
	15 – 24 пачка-лет	2
	25 – 49 пачка-лет	3
	50 и более	7
3. Ваш вес в килограммах? Ваш рост в метрах? ИМТ = вес в кг / (рост в м) <sup>2</sup>	ИМТ < 25,4	5
	ИМТ 25,4 – 29,7	1
	ИМТ > 29,7	0
4. Провоцирует ли плохая погода у Вас кашель?	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

*\*Chronic Airways Diseases, A Guide for Primary Care Physicians, 2005*

- **17 и более баллов:** диагноз ХОБЛ вероятен
- **16 или менее баллов:** рассмотрите другие заболевания, включая бронхиальную астму, или направьте к специалисту.