

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра внутренних болезней №1

Рецензия доцента, КМН кафедры внутренних болезней №1 Верещагиной Татьяны Дмитриевны на реферат ординатора первого года обучения по специальности «Терапия» Животовой Марии Анатольевны по теме «Хроническая обструктивная болезнь легких: принципы диагностики и лечения»

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.

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. 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.

Целью данного реферата является рассмотрение врачом-ординатором данных о причинах развития, патогенеза, диагностики и терапии данного заболевания. Реферат соответствует всем требованиям, тема полностью раскрыта, информация актуальна.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения по специальности Терапия:

Оценочные критерии	+/-
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	—
3. Соответствие текста реферата	+

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра внутренних болезней № 1

Реферат

**«Хроническая обструктивная болезнь легких: принципы диагностики и
лечения»**

Выполнила врач-ординатор терапевт 1 года

Животова М. А.

Проверила КМН, доцент Верещагина Т. Д.

Красноярск 2020 год

Содержание:

1. Актуальность проблемы.
2. Этиология и патогенез.
3. Диагностика
4. Результаты исследований..
5. Заключение.
6. Выводы.
7. Практические рекомендации.
8. Используемая литература.

Актуальность проблемы:

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 картину и прогноз.

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.

Этиология и патогенез

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. 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% . 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.

Эндогенные факторы риска включают генетические, эпигенетические и другие характеристики пациента, такие как бронхиальная гиперреактивность и астма в анамнезе, 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. 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.

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

Патогенез

1) 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 панаинарной эмфиземой. Т.е. согласно сделанным наблюдениям, сужение просвета и уменьшение числа терминальных бронхиол предшествует развитию эмфизематозной деструкции альвеол при обоих типах эмфиземы.

Окислительный 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 «протеаз-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.

2) Ограничение воздушного потока и легочная гиперинфляция

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.

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

3) 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 лавный 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.

4) 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).

5) 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..

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 .

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 . 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.

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 (≥ 2);
- фенотипа ХОБЛ (если это возможно);
- осложнений (дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и др.);
- сопутствующих заболеваний.

Диагностика

1) Жалобы и анамнез

Основные симптомы ХОБЛ – это одышка при физической нагрузке, снижение переносимости физических нагрузок и хронический кашель. Важная часть анамнеза – наличие и частота обострений. Лучшие прогностические факторы частых обострений (2 и более в год) – это предшествующие обострения и тяжесть ХОБЛ. 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.

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 ($ОФВ_1$) 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.

Инструментальная 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.

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

ОФВ₁ 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 ОФВ₁ не должна превышать 100 мл. Если воспроизводимые результаты не получены после 3 попыток, выполнение дыхательных маневров необходимо продолжить до 8 попыток. Большее количество дыхательных маневров может привести к утомлению пациента и, в редких случаях, к снижению ОФВ₁ 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 (обструкции). Обструктивный тип вентиляционных нарушений характеризуется снижением соотношения показателей ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,7. 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 β₂-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 β₂-агониста.

Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) по ОФВ₁ составляет не менее 12%, и при этом абсолютный прирост составляет 200 мл и более.

Формула для расчета КБД:

КБД =	ОФВ ₁ после (мл) - ОФВ ₁ исх (мл)	× 100%
	ОФВ ₁ исх (мл)	

Абсолютный прирост (мл) = $ОФВ_1 \text{ после(мл)} - ОФВ_1 \text{ исх(мл)}$,

где $ОФВ_1 \text{ исх}$ - значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора, $ОФВ_1 \text{ после}$ - 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.

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. Больше 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 мониторингирования 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.

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 ($СаО_2$) должны быть проведены тесты с физической нагрузкой, например, тест с 6-минутной ходьбой (или, в отдельных случаях спироэргометрия). Если по данным пульсоксиметрии в покое $СаО_2$ составляет $\leq 92\%$, то следует провести анализ газов артериальной крови. При эритроцитозе также должна быть заподозрена гипоксемия.

Измерение концентрации α 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.

Обострение 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. 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.

Классификация тяжести обострения ХОБЛ

Тяжесть	Уровень оказания медицинской помощи
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.

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.

Признаки, позволяющие дифференцировать ХОБЛ от других хронических легочных заболеваний

Заболевания	Основные дифференциальные признаки
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

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.

Консервативное лечение

Фармакологические методы лечения включают бронходилататоры, комбинации ИГКС и длительно действующих бронходилататоров (ДДБД), 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, начало обсуждения и понимание предварительных распоряжений и вопросов, связанных с терминальными событиями и улучшения реакции пациентов на обострения. 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.

Отказ от курения

Отказ от курения является самым эффективным вмешательством, оказывающим большое влияние на прогрессирование ХОБЛ. 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%. 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%. 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.

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. Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции, что существенно снижает заболеваемость пневмококковой пневмонией у этих пациентов.

Лекарственная терапия

Принципы фармакотерапии стабильной ХОБЛ

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, 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 ОФВ₁) или уменьшает летальность, хотя опубликованы предварительные данные, указывающие на такие эффекты.

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ

Фармакологический класс	Препараты
Короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА)	Сальбутамол Фенотерол
Длительно действующие β_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 фуруат 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	Теofilлин

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 ОФВ₁. Кроме того, эти препараты, как правило, улучшают опорожнение легких и уменьшают гиперинфляцию легких в покое и при физической нагрузке, причем данные эффекты невозможно прогнозировать, исходя из способности препарата увеличивать ОФВ₁. 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. Нежелательные эффекты обычно являются дозозависимыми. Повышение дозы КДБА и КДАХ, особенно при назначении через небулайзер, может дополнительно облегчать одышку во время обострения ХОБЛ.

Наиболее часто при ХОБЛ используются два фармакологических класса: β_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, 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.

β_2 -агонисты

Основным благоприятным эффектом β_2 -агонистов является снижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, приводящее к уменьшению обструкции. Продолжительность такого эффекта после назначения коротко действующих β_2 -агонистов (КДБА) обычно составляет от 3 до 6 ч. КДБА, используемые по потребности или регулярно, уменьшают симптомы ХОБЛ и улучшают легочную функцию. Эффект длительно действующих β_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 ОФВ₁ и одышку индакатерол, олодатерол и вилантерол, по крайней мере, не уступают формотеролу или салметеролу и тиотропию. По влиянию на риск среднетяжелых/тяжелых обострений ДДБА индакатерол и салметерол уступают тиотропию. В целом, β_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. Предположительно, активация β -адренорецепторов сердца под действием β_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, сердечнососудистой или общей летальности при применении β_2 -агонистов.

В то же время, по данным исследования «случай-контроль», 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.

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

Ингаляционные антихолинэргики, 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. Высказано подозрение о том, что КДАХ вызывают НЯ со стороны сердца. Применительно к ДДАХ аналогичные достоверные сообщения о повышении частоты НЯ со стороны сердца отсутствуют. 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.

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 ОФВ₁ в большей степени, чем любой из компонентов. КДБА или ДДБА можно назначать в комбинации с ДДАХ, если монотерапия ДДАХ не обеспечивает достаточного облегчения симптомов. 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 ОФВ₁, одышку и качество жизни, а также не уступали им по безопасности. При сравнении с монотерапией тиотропием комбинации ДДАХ/ДДБА показали лучшее действие на легочную функцию, в том числе и легочную гиперинфляцию, качество жизни и одышку.

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 ОФВ₁ 25–60% от должного и отсутствием высокой эозинофилии крови. При этом комбинации ДДАХ/ДДБА пока не продемонстрировали преимуществ перед монотерапией тиотропием по влиянию на риск тяжелых обострений ХОБЛ.

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. Длительное (>6 месяцев) лечение ИГКС и комбинациями ИГКС/ДДБА уменьшает частоту

обострений ХОБЛ и улучшает качество жизни. Терапия ИГКС и комбинациями ИГКС/ДДБА не влияет на скорость снижения ОФВ₁ и на летальность при ХОБЛ. В целом, лечение ИГКС не приносит пользы пациентам с сохранной функцией легких и отсутствием повторных обострений в анамнезе. Ответ пациентов с ХОБЛ на лечение ИГКС невозможно прогнозировать на основании ответа на лечение пероральными ГКС, результатов бронходилатационного теста или бронхиальной гиперреактивности.

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. Риск пневмонии у больных ХОБЛ повышается при применении не только флутиказона пропионата, но и других ИГКС. Начало лечения ИГКС у пациентов с респираторной патологией сопровождалось повышенным риском развития сахарного диабета.

Основной ожидаемый эффект от назначения ИГКС больным ХОБЛ – снижение риска обострений. В этом отношении ИГКС/ДДБА не превосходят монотерапию ДДАХ (тиотропием), 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. 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. 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 ДДБА 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. 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 ОФВ₁ < 50% от должного, с бронхитическим фенотипом и с частыми обострениями, несмотря на применение бронхолитиков длительного действия. При этом влияние рофлумиласта на качество жизни и симптомы выражено слабо. Рофлумиласт не является бронходилататором, хотя во время длительного лечения у пациентов, получающих салметерол или тиотропий, рофлумиласт дополнительно увеличивает ОФВ₁ на 50–80 мл. Рофлумиласт может приводить к развитию нежелательных эффектов, типичными среди которых являются желудочно-кишечные нарушения и головная боль, а также снижение массы тела.

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. Однако этот факт не препятствует назначению при обострениях курса пероральных ГКС. Хотя высокая доза пероральных ГКС (равная ≥ 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. Следует избегать длительного лечения пероральными ГКС пациентов с ХОБЛ, поскольку такое лечение может ухудшить отдаленный исход у пациента. 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.

Теofilлин

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. 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. Возможно, теофиллин улучшает функцию дыхательной мускулатуры. Влияние теофиллина на легочную функцию и симптомы при ХОБЛ менее выражено, чем у ДДБА формотерола и салметерола.

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. 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, ажитация) и нарушения ритма сердца. 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. Широкое использование макролидов ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами (снижение слуха, кардиотоксичность).

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. Нет сомнений в том, что муколитики уменьшают риск обострений ХОБЛ, но они не улучшают легочную функцию и не вызывают

значимых побочных эффектов.

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. У пациентов с тяжелой ХОБЛ при использовании ДПИ инспираторный поток не всегда оказывается достаточным. 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 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). 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 ($mMRC \geq 2$ или $CAT \geq 10$) требует назначения комбинации ДДАХ/ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ. 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. 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. 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. 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.

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 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, фенотипспецифическая 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. 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 ($\text{ОФВ}_1 > 50\%$ от должного) ИГКС могут быть безопасно отменены при условии назначения бронхолитиков длительного действия. У пациентов с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ 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.

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. 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. Следует подчеркнуть, что наличие клинических признаков легочного сердца предполагает более раннее назначение ДКТ.

Показания к длительной кислородотерапии

Показания	PaO_2 (мм рт.ст.)	SaO_2 (%)	Особые условия
Абсолютные	≤ 55	≤ 88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55-59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия ($\text{Ht} > 55\%$)
Нет показаний (за исключением особых условий)	≥ 60	≥ 90	Десатурация при нагрузке Десатурация во время сна Болезнь легких с тяжелым диспное, 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, 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 $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. и $\text{SaO}_2 > 90\%$. 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. Максимальные перерывы между сеансами О₂-терапии не должны превышать 2-х часов подряд.

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 CO_2 (ресеттинг), приводя к более высокому уровню 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 PaO_2 и снижение PaCO_2 , улучшение функции дыхательных мышц, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение качества сна, уменьшение легочной гиперинфляции.

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.

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.;
 - PaCO_2 50-54 мм рт.ст. и эпизоды ночных десатураций ($\text{SaO}_2 < 88\%$ в течение более 5 мин во время О₂-терапии 2 л/мин);
 - 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. 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.

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)

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 в медицинских организациях	Кратность посещения в год	Перечень проводимых исследований в медицинских организациях
ХОБЛ без осложнений основного заболевания и дыхательной недостаточности	J44.0 J44.1	Профилактика обострений заболевания	2 раза	•Физикальное обследование. •Анализ крови. •Анализ крови на сахар •Флюорография или рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях – 1 раз в год •Спирография •Пульсоксиметрия •Электрокардиография (по

				показаниям)
--	--	--	--	-------------

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 межмуниципальных центрах					
ХОБЛ тяжелое течение с осложнениями основного заболевания и дыхательной недостаточностью	J44.8 J44.9	Профилактика обострений заболевания	2-4 раза	•Физикальное обследование. •Анализ крови •Анализ крови на сахар •Флюорография или рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях – 1 раз в год •Спирография - Пульсоксиметрия • - Электрокардиография (по показаниям)	

Список литературы:

Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких (2016 г.)