

**ГОУ ВПО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого
Минздравсоцразвития РФ»
Кафедра Внутренних болезней № 2 с курсом ПО.**

Зав. кафедрой: проф., д.м.н. Демко И.В.

Проверил: доц. Мамаева М.Г.

**РЕФЕРАТ на тему:
«Современные подходы к лечению Хронической
обструктивной болезни легких»**

Выполнил: врач-ординатор Веселов А.Е.

Красноярск, 2018 г.

Содержание:

- Определение ХОБЛ
- Эпидемиология
- Патогенез
- Клиническая картина
- Диагностика
- Лечение ХОБЛ
- Список литературы.

Определение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся нарушением вентиляционной функции по обструктивному типу, частично обратимому, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ. Традиционно, ХОБЛ объединяет хронический бронхит и эмфизему легких. 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, не связанное с фиброзом. У больных ХОБЛ чаще всего присутствуют оба состояния и достаточно сложно клинически разграничить их. В понятие ХОБЛ не включают бронхиальную астму и другие заболевания, ассоциированные с плохо обратимой бронхиальной обструкцией (муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, облитерирующий бронхиолит).

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 вариативности служат различия в образе жизни людей, их поведении и контакте с разнообразными повреждающими агентами. Одно из Глобальных исследований (проект GOLD) обеспечило уникальную возможность оценить распространенность ХОБЛ с помощью стандартизованных вопросников и легочных функциональных тестов в популяциях взрослых людей старше 40 лет, как в развитых так и в развивающихся странах.

Патогенез

В патогенезе ХОБЛ наибольшую роль играют следующие процессы: . воспалительный процесс, . дисбаланс протеиназ и антипротеиназ в легких, . окислительный стресс. Хроническое воспаление затрагивает все отделы дыхательных путей, паренхиму и сосуды легких. Со временем воспалительный процесс разрушает лёгкие и ведет к необратимым патологическим изменениям. Дисбаланс ферментов и окислительный стресс могут быть следствием воспаления, действия окружающей среды или генетических факторов. В патогенезе ХОБЛ важное значение имеет нарушение функционирования местной защитной системы легких. Выделяют несколько звеньев местной защитной системы легких: мукоцилиарный аппарат - реснитчатые клетки и реологические свойства слизи; гуморальное звено - иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, антипротеазы, комплемент, интерферон; клеточное звено - альвеолярные макрофаги (АМ), нейтрофилы и лимфоциты, а также бронхоассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ). Ведущим звеном в развитии заболевания является нарушение эскалаторной функции мукоцилиарного аппарата, представляющего собой основной защитный механизм респираторного тракта. Известно, что эффективность очищения бронхов зависит от реологических свойств бронхиального секрета, координированной работы реснитчатого аппарата, сокращения гладкой мускулатуры стенок бронхов. Длительное курение нарушает эскалаторную функцию мукоцилиарного аппарата. Гиперсекреция слизи (один из наиболее ранних признаков ХОБЛ) возникает под действием табачного дыма и разного рода поллютантов. При этом гиперсекреция

сочетается с изменением реологических свойств бронхиального секрета, становящегося более вязким и плотным вследствие увеличения сиало-, сульфо- и фукомуцинов. Вязкая мокрота, табачный дым, поллютанты, вирусные и бактериальные токсины подавляют функцию ресничек и одновременно с этим приводят к нарушению функции реснитчатых клеток за счет реабсорбции избытка муцинов из просвета бронхов. Изменение вязкоэластических свойств бронхиального секрета сопровождается и существенными качественными изменениями состава последнего: снижается содержание в секрете неспецифических компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью - интерферона, лактоферрина и лизоцима. Наряду с этим уменьшается содержание секреторного IgA. Все это ведет к нарушению мукоцилиарного транспорта, развитию мукоцилиарной недостаточности, скоплению в просвете бронхов слизи и последующему ее инфицированию микробной флорой. Нарушения мукоцилиарного клиренса и наличие местного иммунодефицита создают оптимальные условия для колонизации микроорганизмов. Густая и вязкая бронхиальная слизь со сниженным бактерицидным потенциалом - хорошая питательная среда для различных микроорганизмов (вирусы, бактерии, грибы). При определенных условиях у этих больных происходит активация респираторной инфекции. Это может быть следствием реактивации аутофлоры или результатом суперинфекции пневмотропными микроорганизмами, к которым больные ХОБЛ высокочувствительны. Параллельно с нарушением мукоцилиарного транспорта в бронхах, формируется так называемый «оксидативный стресс» (комбинация увеличенной активности оксидантов и уменьшенной активности антиоксидантов), который способствует активации нейтрофилов при воспалении. Активированные нейтрофилы являются главным источником свободных радикалов кислорода (супероксид, перекись водорода, гипохлорная кислота) в дыхательных путях; кроме того, они обладают повышенной активностью миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы циркулирующей крови, в большом количестве концентрирующиеся в легких под влиянием пусковых факторов (табачный дым вызывает миграцию нейтрофилов в терминальный отдел дыхательных путей). При ХОБЛ происходит увеличение количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов, преимущественно CD8+. Нейтрофилы. В мокроте, бронхоальвеолярном лаваже обнаруживается повышенное количество активированных нейтрофилов. Их роль при ХОБЛ ещё не ясна. У курильщиков без ХОБЛ также обнаруживается нейтрофилия мокроты. При исследовании индуцированной мокроты определяется повышенная концентрация миелопероксидазы и человеческого нейтрофильного липокаина, что свидетельствует об активации нейтрофилов. При обострении также растет число нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже. Нейтрофилы секретируют протеиназы: нейтрофильную эластазу, нейтрофильный катепсин G и нейтрофильную протеиназу-3. Макрофаги обнаруживаются в крупных и мелких бронхах, паренхиме легких, а также в местах деструкции альвеолярной стенки при развитии эмфиземы, что выявляется при гистологическом исследовании мокроты и лаважа, биопсии бронха и исследовании индуцированной мокроты. Макрофаги выделяют фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин 8 (ИЛ-8), лейкотриен-B4 (ЛТВ4), что способствует хемотаксису нейтрофилов. лимфоциты. Клетки CD8+, обнаруживаемые при биопсии бронхов, выделяют перфорин, гранзим-B и ФНО- α , эти агенты вызывают цитолиз и апоптоз альвеолярных эпителиоцитов. Эозинофилы. Уровни эозинофильного катионного пептида и эозинофильной пероксидазы у больных ХОБЛ в индуцированной мокроте повышены. Это указывает на возможность их присутствия. Это может быть не связано с эозинофилией - увеличение активности нейтрофильной эластазы, может обуславливать дегрануляцию эозинофилов при их нормальном количестве. Эпителиальные клетки. Воздействие воздушных поллютантов, таких как диоксид азота (NO₂), озон (O₃), дизельные выхлопные газы на назальные и бронхиальные

эпителиоциты, приводит к синтезу и высвобождению воспалительных медиаторов (эйкозаноиды, цитокины, [молекулы адгезии] и др). Происходит нарушение регуляции эпителиоцитами функционирования молекул адгезии Е-селектина, отвечающие за вовлечение в процесс нейтрофилов. При этом секреция культурой клеток бронхиального эпителия, полученная от больных ХОБЛ в эксперименте, вырабатывает более низкие количества воспалительных медиаторов, (ФНО- α или ИЛ-8), чем аналогичные культуры от некурящих или курящих, но без ХОБЛ.

Клиническая картина

Первыми признаками, с которыми пациенты обращаются к врачу, служит кашель, часто с выделением мокроты и/или одышка. Эти симптомы бывают наиболее выражены по утрам. В холодные сезоны возникают «частые простуды». Такова клиническая картина дебюта заболевания. Хронический кашель – обычно первый симптом ХОБЛ – часто недооценивается пациентами и врачами, так как считается ожидаемым следствием курения и/или воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Обычно у больных выделяется небольшое количество вязкой мокроты. Нарастание кашля и продукции мокроты происходит чаще всего в зимние месяцы, во время инфекционных обострений. Одышка – наиболее важный симптом ХОБЛ. Нередко служит причиной обращения за медицинской помощью и основной причиной, ограничивающей трудовую деятельность больного. Оценка влияния одышки на состояние здоровья осуществляется с использованием вопросника Британского медицинского совета (MRC). В начале одышка отмечается при относительно высоком уровне физической нагрузки, например, беге по ровной местности или ходьбе по ступенькам. По мере прогрессирования заболевания одышка усиливается и может ограничивать даже ежедневную активность, а в дальнейшем возникает и в покое, заставляя больного оставаться дома. Кроме этого оценка одышки по шкале MRC является чувствительным инструментом прогноза выживаемости больных ХОБЛ.

Шкала MRC

Опросник Медицинского Научного Общества по оценке одышки (mMRC)

Баллы	Характеристика одышки
0	Меня не беспокоит одышка, за исключением ситуаций интенсивной физической нагрузки
1	У меня появляется одышка при быстрой ходьбе или при подъеме в горку
2	Из-за одышки я хожу медленнее по ровной поверхности, чем мои сверстники, или при ходьбе в своем темпе я вынужден останавливаться, чтобы отдышаться
3	Останавливаюсь, чтобы отдышаться, примерно через каждые 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Слишком задыхаюсь, чтобы выйти из дома или задыхаюсь, когда одеваюсь и раздеваюсь

При описании клиники ХОБЛ необходимо учитывать черты, характерные именно для этой болезни: субклиническое её начало, отсутствие специфических симптомов, неуклонное прогрессирование заболевания. Выраженность симптомов варьирует в зависимости от фазы течения заболевания (стабильное течение или обострение). Стабильным следует считать то состояние, при котором выраженность симптомов существенно не меняется в течение недель или даже месяцев, и в этом случае прогрессирование заболевания можно обнаружить лишь при длительном (6-12 месяцев) динамическом наблюдении за больным. Особое влияние на клиническую картину оказывают обострения заболевания – периодически возникающие ухудшения состояния (длительностью не менее 2-3 дней), сопровождающиеся нарастанием интенсивности симптоматики и функциональными расстройствами. Во время обострения отмечается усиление выраженности гиперинфляции и т.н. воздушных ловушек в сочетании со сниженным экспираторным потоком, что приводит к усилению одышки, которая обычно сопровождается появлением или усилением дистанционных хрипов, чувством сдавления в груди, снижением толерантности к физической нагрузке. Помимо этого, происходит нарастание интенсивности кашля, изменяется (увеличивается или резко уменьшается) количество мокроты, характер её отделения, цвет и вязкость. Одновременно ухудшаются показатели функции внешнего дыхания и газов крови: снижаются скоростные показатели (ОФВ1 и др.), может возникнуть гипоксемия и даже гиперкапния. Обострения могут начинаться постепенно, исподволь, а могут характеризоваться и стремительным ухудшением состояния больного с развитием острой дыхательной, реже - правожелудочковой недостаточности. Выделяют два типа обострения: I тип обострения характеризуется нарастанием проявлений воспалительного синдрома и сопровождается повышением температуры тела, увеличением количества, вязкости и «гнойности» мокроты, ростом острофазовых показателей крови (лейкоцитоз, повышение СОЭ,

α_2 – глобулинов, С-реактивного протеина); II тип обострения проявляется нарастанием одышки, усилением внелёгочных проявлений ХОБЛ (слабость, усталость, головная боль, плохой сон, депрессия), может появиться удушье. Течение ХОБЛ представляет собой чередование стабильной фазы и обострения заболевания, но у разных людей оно протекает неодинаково. Однако общим является прогрессирование ХОБЛ, особенно если продолжается воздействие на пациента ингалируемых патогенных частиц или газов. Клиническая картина заболевания также серьезно зависит от фенотипа болезни и наоборот, фенотип определяет особенности клинических проявлений ХОБЛ. В течение многих лет существует разделение больных на эмфизематозный и бронхитический фенотипы. Бронхитический тип характеризуется преобладанием признаков бронхита (кашель, выделение мокроты). Эмфизема в этом случае менее выражена. При эмфизематозном типе наоборот, эмфизема является ведущим патологическим проявлением, одышка преобладает над кашлем. Однако, в клинической практике очень редко можно выделить эмфизематозный или бронхитический фенотип ХОБЛ в т.н. «чистом» виде (правильнее было бы говорить о преимущественно бронхитическом или преимущественно эмфизематозном фенотипе заболевания).

При невозможности выделения преобладания того или иного фенотипа следует говорить о смешанном фенотипе. В клинических условиях чаще встречаются больные со смешанным типом заболевания. Кроме вышеперечисленных, в настоящее время выделяют и иные фенотипы заболевания. В первую очередь это относится к, так называемому, overlap-фенотипу (сочетание ХОБЛ и БА). Несмотря на то, что необходимо тщательно дифференцировать больных ХОБЛ и бронхиальной астмой и значительным различием хронического воспаления при этих заболеваниях, у некоторых пациентов ХОБЛ и астма могут присутствовать одновременно. Этот фенотип может развиваться у курящих больных, страдающих бронхиальной астмой. Еще один фенотип, о котором говорят в последнее время, это пациенты с частыми обострениями (2 или более обострения в год, или 1 и более обострений, приведших к госпитализации). Важность этого фенотипа определяется тем, что из обострения пациент выходит с уменьшенными функциональными показателями легких, а частота обострений напрямую влияет на продолжительность жизни больных и требует индивидуального подхода к лечению. Хорошо известно, что больные ХОБЛ имеют многочисленные внелёгочные проявления заболевания, обусловленные системным эффектом хронического воспаления, свойственного ХОБЛ. В первую очередь, это касается дисфункции периферических скелетных мышц, что вносит существенный вклад в снижение переносимости физических нагрузок. Хроническое персистирующее воспаление играет важную роль в поражении эндотелия сосудов и развитии атеросклероза у больных ХОБЛ, что в свою очередь – способствует росту сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС, ОИМ, СН) у пациентов ХОБЛ и увеличивает риск летальности. Отчетливо проявляется изменения питательного статуса. В свою очередь сниженный питательный статус может служить независимым фактором риска летального исхода больных. Системное воспаление вносит свой вклад и в развитие остеопороза. Существенное влияние на клиническую картину заболевания оказывают нервно-психические нарушения, проявляющиеся снижением памяти, депрессией, появлением «страхов» и нарушением сна. Для пациентов ХОБЛ характерно частое развитие сопутствующих заболеваний, которые возникают у пожилых больных независимо от ХОБЛ, но при наличии ХОБЛ с большей вероятностью (ИБС, АГ, атеросклероз сосудов нижних конечностей и др.). В процессе естественного развития ХОБЛ клиническая картина может меняться с учетом возникающих осложнений заболевания: пневмонии, пневмоторакса, острой дыхательной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии, бронхоэктазов, легочных

кровотечений, развития легочного сердца и его декомпенсации с выраженной недостаточностью кровообращения. Подводя итог описанию клинической картины, следует подчеркнуть, что выраженность клинических проявлений заболевания зависит от множества вышеперечисленных факторов. Все это, наряду с интенсивностью воздействия факторов риска, скоростью прогрессирования болезни, и создает облик больного в разные периоды его жизни.

Диагностика

Диагностика ХОБЛ основана на анамнестических данных, клинических проявлениях и результатах исследования вентиляционной функции легких. Заболевание обычно развивается в среднем возрасте и медленно прогрессирует. Факторами риска являются привычка к курению, профессиональные вредности, атмосферные загрязнения, дым от домашних отопительных приборов, кухонный чад, химические раздражающие вещества. Основными клиническими проявлениями являются кашель с мокротой и одышка. Кашель и отделение скудной мокроты могут отмечаться только в утренние часы. Обычно кашель отмечается на протяжении всего дня, реже только в ночное время. Количество мокроты обычно небольшое, вне обострений она слизистая, нередко отделение мокроты происходит после продолжительного кашля. Одышка обычно со временем прогрессирует. Она усиливается при физической нагрузке, во влажную погоду, при обострениях. При осмотре пациента выслушиваются рассеянные сухие хрипы различного тембра. Иногда аускультативные феномены в легких не определяются и для их выявления необходимо предложить пациенту сделать форсированный выдох. В поздних стадиях ХОБЛ наличествуют клинические признаки эмфиземы легких (увеличенный переднезадний размер грудной клетки, расширенные межреберные промежутки, коробочный звук при перкуссии). При развитии хронической дыхательной недостаточности и легочной гипертензии отмечаются "теплый" акроцианоз, набухшие шейные вены. Золотым диагностическим стандартом является выявление частично необратимой бронхиальной обструкции при исследовании вентиляционной функции легких. Объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1) снижен и уменьшается по мере прогрессирования заболевания. Для оценки обратимости обструктивных нарушений вентиляции проводят фармакологическую пробу. Исходное значение ОФВ1 сравнивается с тем же параметром через 30-45 мин после ингаляции симпатомиметика (400 мкг) или холинолитика (80 мкг), или комбинации бронхолитиков разного механизма действия. Прирост ОФВ более чем на 15-12% или на 200 мл и более свидетельствует об обратимости бронхиальной обструкции. При бронхиальной астме обычны высокие приросты воздушных объемов, а при ХОБЛ они минимальные. Эта проба входит в критерии дифференциальной диагностики ХОБЛ.

Цитологическое исследование. Определение атипичных клеток усиливает онкологическую настороженность и требует проведения дополнительных методов обследования.

Рентгенография органов грудной клетки должна быть проведена всем больным с предполагаемым диагнозом ХОБЛ. Этот метод позволяет исключить другие заболевания, сопровождающиеся аналогичными с ХОБЛ клиническими симптомами (опухоль, туберкулез, застойная сердечная недостаточность и т.п.), а в период обострения – выявить пневмонию, плевральный выпот, спонтанный пневмоторакс и т.д.

Бронхоскопическое исследование служит дополнительным методом при диагностике ХОБЛ для исключения других заболеваний и состояний, протекающих с аналогичными симптомами.

Электрокардиография и эхокардиография выполняется с целью исключения кардиального генеза респираторной симптоматики и выявления признаков гипертрофии правых отделов сердца. Всем пациентам, у которых заподозрена ХОБЛ, следует проводить спирометрию.

Функциональные тесты диагностики и мониторингирования течения ХОБЛ

- Спирометрия является основным методом диагностики легочной функции при ХОБЛ. На показателях спирометрии построена классификация ХОБЛ по степени выраженности обструктивных нарушений вентиляции. Она позволяет исключить другие заболевания со сходными симптомами. Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) достигает или превышает 12%, а абсолютный прирост составляет 200 мл и более: $\text{КБД} = \frac{\text{ОФВ1 после (мл)} - \text{ОФВ1 исх (мл)}}{\text{ОФВ1 исх (мл)}} \times 100\%$ Абсолютный прирост (мл) = ОФВ1 после(мл) - ОФВ1 исх(мл), где ОФВ1 исх - значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора, ОФВ1 после - значение показателя после ингаляции бронходилататора,. Величина прироста ОФВ1 $\geq 12\%$ от должного и ≥ 200 мл признана в качестве маркера положительного бронходилатационного ответа; при получении такого прироста бронхиальная обструкция считается обратимой.

Классификация

Стратификация тяжести (стадия) GOLD: Стадия I. Лёгкая ОФВ1/ФЖЕЛ менее 70 % от должного ÷ ОФВ1 более 80 % от должного Наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота) ОФВ1 остаётся в пределах среднестатистической нормы, а отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ становится ниже 70 % от должной величины. Стадия II. Средняя ОФВ1/ФЖЕЛ менее 70 % от должного ÷ ОФВ1 менее 80 % от должного Наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка) Эта стадия, при которой пациенты обращаются за медицинской помощью в связи с одышкой или обострением заболевания, характеризуется увеличением обструктивных нарушений (ОФВ1 составляет 50-80% от должных величин). Отмечается усиление симптомов заболевания и одышки, появляющейся при физической нагрузке. Стадия III. Тяжёлая ОФВ1/ФЖЕЛ менее 70 % от должного ОФВ1 менее 50 % от должного Наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка) Характеризуется дальнейшим увеличением ограничения воздушного потока (ОФВ1 составляет 30-50% от должных величин), нарастанием одышки, частыми обострениями. Стадия IV. Крайне-тяжёлая ОФВ1/ФЖЕЛ менее 70 % от должного ОФВ1 менее 30 % от должного или менее 50 % в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью На этой стадии качество жизни заметно ухудшается, а обострения могут быть угрожающими для жизни. Болезнь приобретает инвалидизирующее течение. Характеризуется крайне тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ1 < 30% от должных величин или < 50% при наличии дыхательной недостаточности).

Лечение ХОБЛ

Программы лечения ХОБЛ определяются стадией заболевания, тяжестью симптомов, выраженностью бронхиальной обструкции, частотой и тяжестью обострений, наличием дыхательной недостаточности и других осложнений, сопутствующими заболеваниями. Во всех

стадиях ХОБЛ особое внимание уделяется исключению факторов риска, обучению больных, профилактическим и реабилитационным мероприятиям. Основные принципы ведения больных при стабильном течении ХОБЛ следующие: Объем лечения увеличивается по мере нарастания тяжести болезни. Его уменьшение при ХОБЛ, в отличие от бронхиальной астмы, как правило, невозможно. Медикаментозная терапия используется для предупреждения осложнений и уменьшения выраженности симптомов, частоты и тяжести обострений, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни больных. Следует иметь в виду, что ни одно из имеющихся лекарственных средств не влияет на темпы снижения бронхиальной проходимости, которое является отличительной чертой ХОБЛ. Бронхолитики занимают центральное место в лечении ХОБЛ. Они уменьшают выраженность обратимого компонента обструкции бронхов. Эти средства используются в режиме «по требованию» или регулярно.

Ингаляционные глюкокортикоиды показаны при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ (при объеме форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) менее 50% от должного и частыми обострениями, как правило, более трех за последние три года или один-два за один год, для лечения которых используются пероральные стероиды и антибиотики).

Комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикоидами и β_2 -адреномиметиками длительного действия оказывает существенный дополнительный эффект на функцию легких и клинические симптомы ХОБЛ по сравнению с монотерапией каждым из препаратов. Наибольшее влияние на частоту обострений и качество жизни наблюдается у больных ХОБЛ с ОФВ1 < 50% от должного. Эти препараты предпочтительно назначать в ингаляционной форме, содержащей их фиксированные комбинации (салметерол/флутиказон пропионат, формотерол/будесонид).

Длительное использование таблетированных глюкокортикоидов не рекомендуется в связи с риском развития системных побочных эффектов.

На всех стадиях ХОБЛ высокой эффективностью обладают физические тренирующие программы, повышающие толерантность к физической нагрузке и уменьшающие выраженность одышки и утомления.

Длительное назначение кислорода (более 15 ч в сутки) больным с дыхательной недостаточностью повышает их выживаемость.

Бронхолитики. К их числу относятся β_2 -адреномиметики, холинолитики, а также теофиллин. Принципы бронхолитической терапии ХОБЛ следующие.

Предпочтительным путем введения бронхолитиков является ингаляционный.

Изменение легочной функции после кратковременного назначения бронхорасширяющих препаратов не является показателем их длительной эффективности. Относительно небольшой прирост ОФВ1 может сочетаться со значительными изменениями легочных объемов, в том числе с уменьшением остаточного объема легких, что способствует уменьшению выраженности у больных одышки.

Выбор между β_2 -адреномиметиками, холинолитиками, теофиллином зависит от их доступности, индивидуальной чувствительности больных к их действию и отсутствия побочных эффектов.

У пожилых пациентов, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия и др.), в качестве препаратов первого ряда предпочтительны холинолитики.

Ксантины эффективны при ХОБЛ, но в связи с возможностью развития побочных эффектов они относятся к препаратам «второго ряда». При их назначении рекомендуется измерять концентрацию теофиллина в крови. Следует подчеркнуть, что положительным влиянием на течение ХОБЛ обладают только теофиллины длительного действия (но не эуфиллин и теофедрин!).

Ингаляционные бронхолитики длительного действия более удобны, но и стоят дороже, чем короткодействующие средства.

Регулярное лечение бронхорасширяющими средствами длительного действия (тиотропия бромидом, сальметеролом и формотеролом) показано при ХОБЛ средней тяжести, тяжелого и крайне тяжелого течения.

Комбинация нескольких бронхорасширяющих средств (например, холинолитиков и β_2 -

адреномиметиков, холинолитиков и теофиллинов, β_2 -адреномиметиков и теофиллинов) может повысить эффективность и снизить вероятность развития побочных эффектов по сравнению с монотерапией одним препаратом. Ингаляционная терапия ХОБЛ (D.Tashkin, CHEST, 2004)

Стадия ХОБЛ

Ингаляционная терапия

1Бронходилататоры короткого действия по потребности (ипратропий, фенотерол, сальбутамол и/или их комбинации)

2Тиотропий + фенотерол или сальбутамол по потребности

Сальметерол или формотерол + ипратропий, фенотерол или их комбинация

3Тиотропий + сальметерол или формотерол + малые дозы метилксантинов (при недостаточном эффекте)

Сальметерол или формотерол (если эффект недостаточен + тиотропий и/или сальбутамол или фенотерол, и/или малые дозы метилксантинов)

4Тиотропий + сальметерол или формотерол + ингаляционные стероиды (по потребности сальбутамол или фенотерол)

Традиционно базовыми бронходилататорами для лечения ХОБЛ считаются холинолитики. М-холинолитики блокируют мускариновые рецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева и подавляют рефлекторную бронхоконстрикцию, а также предотвращают опосредованную ацетилхолином стимуляцию чувствительных волокон блуждающего нерва при воздействии различных факторов, тем самым оказывая бронходилатирующий и профилактический эффекты. Из данной группы широкое применение получили ипратропия бромид и тиотропия бромид (пролонгированный препарат). Ипратропия бромид является четвертичным изопропиловым дериватом атропина. После однократного применения 40 мкг (2 ингаляции) ипратропия бромида действие начинается через 20-40 минут, достигает максимума через 60 минут и продолжается в течение 5-6 часов. Препарат в дозах, оказывающих бронхорасширяющее действие, не проникает в ЦНС, в меньшей степени тормозит секрецию слюнных желез, не оказывает влияния на двигательную активность мерцательного эпителия трахеи и не изменяет АД и ЧСС. Тиотропия бромид связывается с M1-, M3- и в меньшей степени с M2-подвидами холинорецепторов: период полувыведения связи с M1- и M3-рецепторами у тиотропия бромида составляет 14,6 и 34,7 ч соответственно, для M2-рецепторов - только 3,6 ч. Соответственно продолжительность связи тиотропия бромида с холинорецепторами позволяет применять его 1 раз в сутки. Имея низкую системную абсорбцию из дыхательных путей (период полувыведения не превышает 1 ч) практически не вызывает атропиноподобных побочных эффектов. β_2 -агонисты быстро воздействуют на бронхиальную обструкцию, улучшая самочувствие больных в короткие сроки. При длительном применении β_2 -агонистов к ним развивается резистентность, после перерыва в приеме препаратов их бронхорасширяющее действие восстанавливается. Снижение эффективности β_2 -адреностимуляторов и, как следствие, ухудшение бронхиальной проходимости связаны с десенситизацией β_2 -адренорецепторов и уменьшением их плотности вследствие длительного воздействия агонистов, а также с развитием «синдрома рикошета», характеризующегося резким бронхоспазмом. «Синдром рикошета» вызван блокадой β_2 -адренорецепторов бронхов продуктами метаболизма и нарушением дренажной функции бронхиального дерева из-за развития синдрома «замыкания легких». Противопоказаниями к применению β_2 -агонистов при ХОБЛ являются повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, тахикардия, пороки сердца, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия, декомпенсированный сахарный диабет, тиреотоксикоз, глаукома, угрожающий аборт. Особенно осторожно необходимо применять эту группу препаратов у пожилых пациентов с сопутствующей патологией сердца. Особенности β_2 -агонистов короткого (сальбутамол, фенотерол) и длительного (формотерол, сальметерол) действия.

β_2 -Агонист

Дозировка

Фармакодинамика

Побочные эффекты

Сальбутамол

Дозированный ингалятор 100 мкг/ингаляционная доза 100-200 мкг/6-8 ч (максимум 800-1200 мкг в сутки)

Дискхалер 200-400 мкг/блистер 200-400 мкг/6-8 ч (максимум

1600 мкг/сут Небулайзер 2,5-5,0 мг каждые 6 ч Начало действия: 5-10 мин Максимальное действие: 30-90 мин Длительность эффекта: 3-6 ч Наиболее частые побочные эффекты: Тремор Головная боль Возбуждение Гипотония Приливы Гипокалиемия Тахикардия Головокружение Фенотерол Дозированный ингалятор 100 мкг/ингаляционная доза 100-200 мкг/6-8 ч (максимум 800-1200 мкг в сутки) Небулайзер 0,5-1,25 мг каждые 6 ч Начало действия: 5-10 мин Максимальное действие: 30-90 мин Длительность эффекта: 3-6 ч Мониторинг побочных эффектов Анализ симптоматики Контроль АД Контроль ЧСС Контроль электролитов Формотерол 12 мкг/капсула 12 мкг/12 ч (максимум 48 мкг/сут) Начало действия: 10-20 мин Длительность эффекта: 12 ч Сальметерол Дозированный ингалятор 25 мкг/ингаляционная доза 25-50 мкг/12 час (максимум 100 мкг/24 ч) Дискхалер 50 мкг/блистер 50 мкг/12 ч Дискус 50 мкг/ингаляционная доза 50 мкг/12 час Начало действия: 10-2 мин Длительность эффекта: 12 ч Метилксантины присоединяют к терапии при недостаточной эффективности первых двух групп препаратов, они уменьшают системную легочную гипертензию и усиливают работу дыхательных мышц. Глюкокортикоиды. Данные лекарственные средства обладают выраженной противовоспалительной активностью, хотя у больных ХОБЛ она выражена существенно меньше, чем у пациентов с астмой. Короткие (10-14 дней) курсы системных стероидов используются для лечения обострений ХОБЛ. Длительное применение этих препаратов не рекомендуется из-за опасности развития побочных эффектов (миопатия, остеопороз и др.). Показано, что они не оказывают влияния на прогрессирующее снижение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ. Их высокие дозы (например, флутиказона пропионат 1000 мкг/сут) могут повышать качество жизни пациентов и снижать частоту обострений ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения. Причины относительной стероидной резистентности воспаления дыхательных путей при ХОБЛ являются предметом интенсивных исследований. Возможно, она обусловлена тем, что кортикостероиды увеличивают продолжительность жизни нейтрофилов за счет торможения их апоптоза. Молекулярные механизмы, лежащие в основе устойчивости к действию глюкокортикоидов, изучены недостаточно. Появились сообщения о снижении под влиянием курения и свободных радикалов активности деацетилазы гистонов, являющейся мишенью для действия стероидов, что может уменьшать тормозящее влияние глюкокортикоидов на транскрипцию «воспалительных» генов и ослаблять их противовоспалительное действие. В последнее время получены новые данные об эффективности комбинированных препаратов (флутиказона пропионат/сальметерол 500/50 мкг, 1 ингаляция 2 раза в день и будесонид/формотерол 160/4,5 мкг, 2 ингаляции 2 раза в день, будесонид/сальбутамол 100/200 мкг 2 ингаляции 2 раза в день) у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения. Показано, что их длительное (12 мес) назначение улучшает бронхиальную проходимость, снижает выраженность симптомов, потребность в бронхолитиках, частоту средней тяжести и тяжелых обострений, а также улучшает качество жизни пациентов по сравнению с монотерапией ингаляционными глюкокортикоидами, β_2 -адреномиметиками длительного действия и плацебо. Муколитики (мукорегуляторы, мукокинетики) показаны очень ограниченному контингенту больных со стабильной ХОБЛ и применяются при наличии вязкой мокроты; они существенно не влияют на течение заболевания. Для профилактики обострения ХОБЛ перспективно длительное применение муколитиков (N-ацетилцистеина, амброксола). Вакцины. Вакцинация против гриппа снижает тяжесть обострений и смертность больных ХОБЛ примерно на 50%. Вакцины, содержащие убитые или инактивированные живые вирусы гриппа, обычно назначаются однократно в октябре - первой половине ноября. Данных об эффективности пневмококковой вакцины, содержащей 23 вирулентных серотипа этого микроорганизма, у больных ХОБЛ недостаточно. Вместе с тем некоторые эксперты рекомендуют ее применение при этом

заболевании для профилактики пневмонии. При усилении одышки, увеличении количества мокроты и ее гнойном характере назначают антибактериальную терапию. Основными этиологически значимыми микроорганизмами инфекционных обострений ХОБЛ являются *Streptococcus (Str.) pneumoniae*, *Haemophilus (H.) influenzae*, *Moraxella (M.) catarrhalis*. На основании клинической ситуации при обострениях ХОБЛ возможно ориентировочное определение микробного спектра. При легком обострении наиболее распространенными клинически значимыми микроорганизмами являются *H. influenzae* (нетипируемые и некапсулированные формы), *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. При более тяжелых обострениях и наличии неблагоприятных прогностических факторов (выраженная бронхиальная обструкция, дыхательная недостаточность, декомпенсация сопутствующей патологии и др.), требующих нередко госпитализации в отделения интенсивной терапии, удельный вес вышеуказанных микроорганизмов снижается, при этом увеличивается доля *H. influenzae*, продуцирующих - лактамы; грамотрицательных бактерий, в частности различных представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Антибактериальные средства, используемые для лечения обострений ХОБЛ.

Антибактериальное средство	Спектр действия	Преимущества	Недостатки
Бета-лактамы:			
Ампициллин	Амоксициллин	Ко-амоксиклав	Грамположительная и грамотрицательная флора
Препараты общеизвестны, токсические эффекты редки, пероральные формы доступны по цене	Не подавляют микоплазму и хламидии	Возможны резистентные штаммы	Частая сенсibilизация к бета-лактамам
Макролиды:			
Азитромицин	Кларитромицин	Мидекамицин	Рокситромицин
Спирамицин	Эритромицин	Грамположительная флора, микоплазма, хламидия	Препараты общеизвестны, токсические и аллергические реакции редки, создаются высокие тканевые концентрации в легких, длительный постантибиотический эффект
Малоактивны в отношении гемофильных палочек и моракселлы (более активны азитромицин и кларитромицин)	Возможны резистентные штаммы	Фторхинолоны:	
Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Фторхинолоны	3-4 генераций:
Левифлоксацин	Моксифлоксацин	Грамположительная и грамотрицательная флора, микоплазма, хламидия	Оптимальный спектр действия, высокие тканевые концентрации в легких, аллергические реакции редки, применяются 1 раз в сутки
Токсические реакции редки, стоимость выше, чем у фторхинолонов-генериков предыдущих рядов	Тетрациклины:		
Доксициклин	Клин	Грамположительная и грамотрицательная флора, микоплазма, хламидия	Оптимальный спектр действия. Препарат общеизвестен
Токсические и аллергические реакции редки. Коррекция гипоксемии с помощью подачи кислорода является патогенетически обоснованным методом лечения. Целью оксигенотерапии является увеличение парциального напряжения кислорода (PaO ₂) в артериальной крови не ниже 60 мм рт. ст. или сатурации (SaO ₂) не менее чем до 90% в покое, при физической нагрузке и во время сна. Показания для длительной оксигенотерапии у больных ХОБЛ крайне тяжелого течения (при ОФВ ₁ < 30% от должного или менее 1,5 SaO ₂ ниже 88% при наличии или отсутствии гиперкапнии. Оксигенотерапия никогда не должна назначаться больным, которые продолжают курить или страдают алкоголизмом. В качестве источников кислорода используются баллоны со сжатым газом, концентраторы кислорода и цилиндры с жидким кислородом. Наиболее экономичны и удобны для домашнего использования концентраторы кислорода. Доставка кислорода больному осуществляется с помощью масок, назальных канюль, транстрахеальных катетеров. Внедрение ее в повседневную клиническую практику представляет собой одну из самых актуальных медико-социальных задач в России.			

Список литературы:

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа/ Под ред. акад. РАМН, профессора А. Г. Чучалина. - 2-е изд., перераб. и доп. - М., 2014. .Медицинский научно-практический журнал «Лечащий Врач» 2015 №4 - Современная терапия ХОБЛ. А.В.Емельянов. .Медицинский научно-практический журнал «Consilium medicum» 2009 №6 - Диагностика и лечение ХОБЛ. С.Н.Авдеев, НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва. .Чучалин А. Г., Сахарова Г. М., Новиков Ю. К. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. - М., 2014. - 14 с.
2. Перцева, Е.Ю. Гашинова. Реабилитация больных ХОБЛ: время действовать. Медицинская газета “Здоровая Украина”, №9/1, 2017 г.
3. Н.Г.Бердникова, Д.В. Цыганко, Е.В. Сафонова, Г.В. Демидова, Р.И. Елагин, Ю.А. Антоновский. Место левофлоксацина (Лефокцин®) при обострении ХОБЛ в амбулаторной и госпитальной практике. Русский медицинский журнал, том 19, № 8, 2014 г.
4. С.Н.Авдеев. Базисный препарат для терапии хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum, том 13 / №3 2016 г.
5. А.В.Струтынский, Р.Г.Бакаев, А.И.Сивцева, М.А.Воронина, Б.М.Кочетков. Эффективность длительной терапии фенспиридом (Эреспалом®) в сочетании с бронхолитиками у больных хронической обструктивной болезнью легких и легочным сердцем. Consilium Medicum, Пульмонология №1/ 2014 г.
6. Е.Ю. Пронина. Журнал Вестник современной клинической медицины Выпуск№ 3 / том 4 / 2014
7. Лекция «Фармакотерапия ХОБЛ» , д.м.н., проф. С.И. Овчаренко, кафедра факультетской терапии №1, ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова/ 2017