

**Турсунбаев А.К**

**ХРОНИЧЕСКАЯ  
ОБСТРУКТИВНАЯ  
БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ**



616.24(075)  
Т-88

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ, НАУКИ И  
ИННОВАЦИЙ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**Турсунбаев А.К**

# **ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ**

**Учебное пособие**

**Ташкент  
"МЕТОДИСТ НАШРИҲОТИ"  
2023**

**Toshkent pediatriya tibbiyot  
institutu  
Axborot resurs markazi  
№ 328342**

УДК: 616  
КБК: 52.5  
Т 87

**Турсунбаев А.К.**

**Хроническая обструктивная болезнь легких: Учебное пособие /-  
Ташкент: "Methodist nashriyoti", 2023, 116 стр.**

*В данном учебном пособии представлены сведения об эпидемиологии, этиологии хронической обструктивной болезни легких, классификации, методах диагностики, дифференциальной диагностике заболевания, наиболее частой сопутствующей патологии, представлены актуальные данные о целях и принципах лечения и реабилитации больных ХОБЛ. Разделы пособия имеют единую структуру и представлены в формат «вопрос-ответ». Список литературы содержит ссылки на современные клинические рекомендации и научные источники.*

*Пособие предназначено для студентов, осваивающих образовательную программу специальности «Лечебное дело и Педиатрическое дело».*

**Рецензенты:**

**Абдуллаев А.Х.**

– доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник, ГУ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации.

**Атаходжаева Г.А**

– доктор медицинских наук, доцент кафедры Внутренние болезни, нефрологии и гемодиализа, Ташкентского Педиатрического медицинского института

**Согласно приказу ученого совета Ташкентского педиатрического медицинского института № 175 от 01 мая 2023 года. Регистрационный номер 175-108**

**ISBN 978-9943-311-53-4**

© Турсунбаев А.К. 2023.  
© "METHODIST NASHRIYOTI", 2023.

## СОДЕРЖАНИЕ

I. Определение ХОБЛ. Актуальность проблемы ХОБЛ.....	5
II. Факторы риска развития и прогрессирования ХОБЛ.....	7
III. Диагностика ХОБЛ.....	10
IV. Лечение ХОБЛ.....	36
V. Легочная реабилитация.....	77
VI. Диспансерное наблюдение больных ХОБЛ.....	84
VII. Дифференциальная диагностика ХОБЛ.....	86
VIII. Синдром перекреста ХОБЛ и бронхиальной астмы.....	88
IX. Сопутствующая патология при ХОБЛ.....	91
X. Фонды оценочных средств.....	99
XI. Литература.....	108

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**БА** – бронхиальная астма

**ДДАХ** - антихолинэргические препараты длительного действия

**ДДБА** – бета-агонисты длительного действия

**ДДВЛ** – длительная домашняя вентиляция легких ДКТ – длительная кислородотерапи

**ИГКС** – ингаляционные глюкокортикостероиды **КДБА** – бета-агонисты короткого действия

**КДАХ** – антихолинэргические препараты короткого действия

**ОДН** – острая дыхательная недостаточность

**ХДН** – хроническая дыхательная недостаточность **ХОБЛ** - хроническая обструктивная болезнь легких

**ACOS** – синдром перекреста бронхиальной астмы-ХОБЛ **ERS** – Европейское респираторное общество

**ISAM** – международное сообщество респираторной медицины

## **I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ**

**Какое определение хронической обструктивной болезни легких дает «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики(GOLD)»?**

Согласно определению GOLD 2021 «Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание, которое поддается профилактике и лечению, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, которое связано с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемые воздействием повреждающих частиц или газов».

### **Почему актуальна проблема ХОБЛ?**

На сегодняшний день в мире насчитывается приблизительно 600 млн. больных ХОБЛ. ХОБЛ является четвертой причиной смертности в мире. По прогнозам ВОЗ к 2030 году она займет 3-е место в структуре смертности среди всех заболеваний после сердечно-сосудистой патологии и цереброваскулярных болезней и роль данной патологии будет возрастать в связи с продолжающимся воздействием факторов риска и старением населения планеты.

В России ХОБЛ занимает первое место (55%) в структуре болезней органов дыхания и ее распространенность неуклонно растет. По официальным данным Министерства здравоохранения РФ в 2017 г. в стране было зарегистрировано 2,5 млн. больных ХОБЛ, но согласно оценке экспертов, реальное количество может быть в несколько раз большим и достигать 16 млн. человек. ХОБЛ и ее осложнения являются одной из причин инвалидизации населения, а также ассоциированы с высокими сердечно-сосудистым рисками, что обуславливает ее медико-социальную значимость.

Часто ХОБЛ протекает без выраженной симптоматики, что приводит к несвоевременному обращению пациентов и диагностике заболевания уже на поздних стадиях, несмотря

на то, что современная фармакотерапия позволяет предупредить прогрессирование ХОБЛ, развитие осложнений и обострений заболевания, улучшить качество жизни и прогноз. Анализ реальной клинической практики в России свидетельствует о недостаточной осведомленности врачей о проблеме ХОБЛ и приверженности врачей в своих назначениях принятым стандартам ведения пациентов с ХОБЛ.

## II. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХОБЛ

### Каковы факторы риска развития и прогрессирования ХОБЛ?

Хроническая обструктивная болезнь легких является результатом сложного взаимодействия эндогенных (генетических, эпигенетических) и экзогенных факторов риска. Этим объясняется тот факт, что из двух людей с одинаковыми клиническими факторами риска, только у одного разовьется ХОБЛ. Так, например, у злостных курильщиков ХОБЛ развивается менее чем в 50% случаев.

К факторам, влияющим на развитие и прогрессирование ХОБЛ, согласно GOLD 2020, относят курение, воздействие повреждающих частиц и профессиональные вредности, возраст, пол, особенности развития легких, социально-экономический статус, гиперреактивность дыхательных путей и бронхиальную астму, хронический бронхит, инфекции, наследственность.

### Какова роль каждого из них?

**Курение.** Многочисленные эпидемиологические исследования указывают на то, что курение табака является, в подавляющем большинстве случаев, наиболее важным фактором риска развития ХОБЛ. Курение сигар, трубки, кальяна, марихуаны тоже связано с повышенным риском развития ХОБЛ. Кроме того, пассивное курение также может вносить вклад в развитие респираторных симптомов и ХОБЛ.

**Воздействие повреждающих частиц и профессиональные вредности.** Наличие в окружающей среде и, прежде всего, в закрытых помещениях, в том числе и на рабочем месте, взвесей твердых частиц, пыли, паров, органических соединений является фактором риска развития ХОБЛ. Так, например, показано, у медицинских сестер повышенный риск развития ХОБЛ связан с воздействием химических дезинфицирующих средств на рабочем месте (например, глутарового альдегида, отбеливателя, перекиси

водорода, спирта и соединений четвертичного аммония). В целом, по сведениям Американского торакального общества, профессиональные вредности являются причиной ХОБЛ в 10-20% случаев. Сжигание древесины, навоза, соломы, угля для отопления помещений или приготовления пищи также является важным фактором развития ХОБЛ.

*Возраст.* Возраст часто относят к факторам риска развития ХОБЛ. Однако до конца не ясно, связано ли это с нормальным процессом старения или является следствием накопления воздействия неблагоприятных факторов за жизнь.

*Пол.* Ранее считалось, что ХОБЛ болеют преимущественно мужчины, что объяснялось высокой распространенностью среди мужчин табакокурения. Однако за последние годы количество курящих женщин существенно возросло и на настоящий момент заболеваемость и смертность среди женщин и мужчин достигли примерно одинаковых уровней. При этом по данным некоторых исследований, женщины более восприимчивы к развитию ХОБЛ и эмфиземы легких, чем мужчины. Таким образом, роль пола в развитии ХОБЛ на сегодняшний день продолжает изучаться.

*Рост и развитие легких.* Любое нарушение роста и развития легких во внутриутробном периоде и детстве, а также воздействие в эти периоды вредных веществ (пассивное курение, курение во время беременности и т.п.) считаются потенциальными факторами риска ХОБЛ.

*Социально-экономический статус.* Низкий социоэкономический статус ассоциирован с повышенным риском развития ХОБЛ, однако чем конкретно объясняется данная связь (загрязнение воздуха, скученность людей, плохое питание или инфекции) на настоящий момент непонятно.

*Гиперреактивность дыхательных путей и бронхиальная астма.* Гиперреактивность дыхательных путей в ответ на воздействие аллергенов и ирритантов является фактором развития ХОБЛ. Также к факторам риска ХОБЛ относится персистирующая астма легкой и средней степени тяжести.

**Хронический бронхит.** Наличие хронического бронхита, в том числе и бронхита курильщика, ассоциировано с риском развития ХОБЛ, а также количеством и степенью тяжести ее обострений.

**Инфекции.** Тяжелая респираторная инфекция в детстве может быть связана со снижением функции легких и увеличением респираторные симптомы в зрелом возрасте. Имеются доказательства того, что пациенты с ВИЧ имеют повышенный риск развития ХОБЛ по сравнению с ВИЧ-отрицательными лицами; туберкулез также был определен как фактор риска развития ХОБЛ.

**Наследственность.** В 1% случаев ХОБЛ связана с наследственным дефицитом альфа-1-антитрипсина. Однако существуют и другие генетические факторы риска развития ХОБЛ. В настоящее время выявлен полиморфизм генов, связанных с дисфункцией антиоксидантных ферментов, дисрегуляцией металлопротеиназ и аномалиями, вызывающих продукцию избытка эластазы в легких. Все выше приведенные нарушения показали связь с повышенным риском развития ХОБЛ.

### III. ДИАГНОСТИКА ХОБЛ

#### **Каковы симптомы ХОБЛ?**

*Хроническая прогрессирующая одышка* – самый распространенный симптом ХОБЛ. Часто пациенты с ХОБЛ описывают одышку, как ощущение увеличивающихся усилий для дыхания, тяжести, нехватки воздуха, удушья. Одышка персистирующая, обычно усиливается при физической нагрузке и прогрессирует со временем.

*Кашель.* Хронический кашель часто является первым симптомом ХОБЛ, и, нередко, пациенты связывают его с курением и/или воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды. Вначале кашель может иметь непостоянный характер, но впоследствии становится ежедневным продуктивным или непродуктивным.

*Продукция мокроты.* Обычно у пациентов с ХОБЛ мокрота слизистая, объем не превышает 60 мл, однако при обострении объем мокроты может увеличиваться, а характер меняться на гнойный.

*Хрипы и стеснение в груди.* У пациентов с ХОБЛ могут периодически возникать слышимые хрипы и чувство стеснения в груди. Хрипы могут возникать на уровне гортани и не сопровождаться аускультативными феноменами, а могут выслушиваться фонендоскопом на вдохе или выдохе, если связаны с бронхообструкцией. Стеснение в груди, как правило, возникает после физической нагрузки и, предположительно, связано с изометрическим сокращением межреберных мышц. Отсутствие или наличие данных симптомов не подтверждает и не исключает ХОБЛ.

Пациенты с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ имеют *признаки системных проявлений* заболевания: правожелудочковую сердечную недостаточность, остеопороз, анорексию, потерю массы тела, анемию, усталость, депрессию или тревожность и пр.

#### **Перечислите критерии диагноза ХОБЛ.**

ХОБЛ должна быть заподозрена у пациентов с одышкой, хроническим кашлем с мокротой или без и наличием

факторов риска в анамнезе. Отношение  $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$  по данным постбронходилатационного теста подтверждает диагноз у пациентов с выше перечисленными жалобами.

### Как классифицируют ХОБЛ?

ХОБЛ классифицируют по результатам спиметрических тестов, а также существует классификация на основе интегральной оценки больного ХОБЛ.

### Какова спирометрическая классификация ХОБЛ?

Спирометрическая классификация ХОБЛ основана на данных постбронходилатационного значения  $ОФВ1$  и включает 4 стадии (Таб.1).

Таблица 1. Спирометрическая (функциональная) классификация ХОБЛ.

Стадии ХОБЛ	Степень тяжести	$ОФВ1/ФЖЕЛ$	$ОФВ1$ % от должного
I	Легкая	$<0,7$ (70%)	$ОФВ1 > 80\%$
II	Среднетяжелая	$<0,7$ (70%)	$50\% < ОФВ1 < 80\%$
III	Тяжелая	$<0,7$ (70%)	$30\% < ОФВ1 < 50\%$
IV	Крайне тяжелая	$<0,7$ (70%)	$ОФВ1 < 30\%$ или $< 50\%$ в сочетании с ХДН

### Как еще классифицируют ХОБЛ?

Современная классификация ХОБЛ основана на интегральной оценке степени обструкции дыхательных путей по данным спирометрии (Рис. 1),

количестве обострений ХОБЛ за год, степени выраженности одышки (шкала mMRC) и оценке влияния ХОБЛ на самочувствие и повседневную деятельность (опросник CAT).

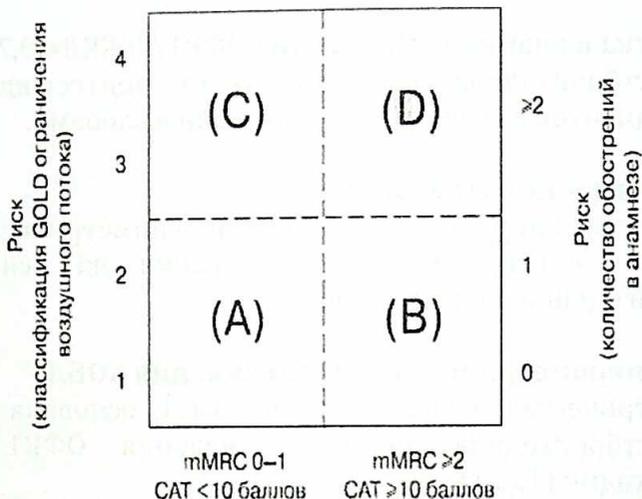


Рисунок 1. Интегральная оценка ХОБЛ.

### Что такое шкала mMRC и опросник CAT?

Шкала mMRC позволяет оценить выраженность одышки у больных ХОБЛ, опросник CAT позволяет оценить влияние заболевания на качество жизни больного. Оба этих опросника предназначены для интегральной оценки состояния пациента. Шкалы приведены ниже (таб. 2, 3)

Таблица 2.

### Модифицированная шкала одышки (Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale)

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка только при очень интенсивной нагрузке
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе, небольшом подъеме
2	Средняя	Одышка заставляет идти медленнее, чем люди того же возраста
3	Тяжелая	Одышка заставляет останавливаться при ходьбе примерно через каждые 100 метров
4	Очень тяжелая	Одышка не позволяет выйти за пределы дома или появляется при переодевании

Таблица 3.

## Опросник выраженности симптомов ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)).

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

### Какие данные физикального исследования позволяют заподозрить у больного ХОБЛ?

На ранних стадиях заболевания данные объективного осмотра могут быть в норме. Однако иногда можно выявить хрипы при форсированном выдохе. При увеличении степени обструкции дыхательных путей количество пропедевтических признаков увеличивается.

При развитии эмфиземы можно наблюдать увеличение передне-заднего размера грудной клетки (бочкообразная

грудная клетка), ослабление голосового дрожания, коробочный перкуторный звук, опущение нижних границ легких, уменьшение подвижности нижнего края легких, увеличение высоты стояния верхушек легких и расширение полей Кренига, ослабленное везикулярное дыхание. При бронхитическом варианте, наоборот, будет наблюдаться жесткое дыхание, хрипы, преимущественно на выдохе.

Пациенты с терминальными стадиями ХОБЛ могут принимать вынужденную позу для облегчения одышки – наклон вперед с опорой на вытянутые руки. При дыхании можно заметить участие вспомогательных мышц. Типичен выдох через «сжатые в трубочку» губы. Также могут наблюдаться втяжение нижних межреберных промежутков во время вдоха, цианоз, астериксис из-за тяжелой гиперкапнии и увеличенная болезненная печень из-за правожелудочковой недостаточности. Вздутие шейных вен также может наблюдаться из-за повышенного внутригрудного давления и вследствие развития легочного сердца, особенно во время выдоха. Признаком легочной гипертензии может стать акцент второго тона над проекцией легочного ствола (второе межреберье слева от грудины).

Кроме этого у больных с сопутствующей патологией (ХСН, АГ, ИБС и т.д.) дополнительно будут отмечаться признаки поражения других органов и систем.

**Что такое «индекс курильщика» и его роль в диагностике ХОБЛ?**

Индекс курильщика рассчитывается по формуле:

$ИК = \frac{\text{количество стажа курения} \times \text{количество сигарет в день}}{20}$ ,

и отражает экспозицию такого фактора риска ХОБЛ как курение.

При значении ИК более 10 пачка-лет, говорят о курении, как достоверном факторе риска развития ХОБЛ, при значении ИК более 25 пачка-лет пациента относят к «злостным курильщикам».

**Что входит в план обследования больного с подозрением на ХОБЛ?**

Лабораторно-инструментальное исследование пациентов с ХОБЛ согласно клиническим рекомендациям Российского респираторного общества и Стандарта медицинской помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи) включает в себя:

- Клинический анализ крови
- Микроскопию мазков мокроты
- Бактериологическое исследование мокроты (по показаниям)
- Исследование газов артериальной крови (по показаниям)
- Определение уровня альфа-1-антитрипсина в крови (по показаниям)
- Спирометрию
- Тест с бронхолитиком
- Бодиплетизмографию (по показаниям)
- Исследование диффузионной способности легких (по показаниям)
- Пульсоксиметрию
- Тест с 6-ти минутной ходьбой
- Рентгенографию органов грудной клетки
- Компьютерную томографию (по показаниям)
- Полисомнографию (по показаниям)
- Электрокардиографию
- Бронхоскопию (по показаниям)

### **Роль каждого из приведенных исследований?**

*Клинический анализ крови* – вне обострения могут наблюдаться эритроцитоз и повышение уровня гемоглобина, гематокрита, как следствие никотинизма и гипоксии, анемия хронического заболевания (при отсутствии другой патологии). При инфекционном обострении ХОБЛ наблюдается лейкоцитоз (с палочкоядерным сдвигом при бактериальной инфекции) и ускорением СОЭ.

*Микроскопия мазков мокроты* позволяет исключить туберкулез и атипичные клетки. Вне обострения имеется в

небольшом количестве светло-серого цвета, без значительного количества лейкоцитов. При обострении количество мокроты увеличивается, приобретает зеленый или желтый цвет, резко увеличивается количество нейтрофильных лейкоцитов.

*Бактериологическое исследование мокроты* позволяет определить возбудителя и его чувствительность к антибактериальной терапии. Проводится при неэффективности эмпирической антибактериальной терапии.

*Исследование газов крови* проводится, как правило, в стационарных условиях при признаках дыхательной недостаточности. На амбулаторном этапе проводится *пульсоксиметрия* для оценки наличия и степени ДН.

*Определение уровня альфа-1-антитрипсина в крови* рекомендовано лицам с ХОБЛ, возникшей в возрасте до 45 лет, с семейным анамнезом ХОБЛ или дефицитом альфа-1-антитрипсина, с эмфиземой нижних долей легких.

*Спирометрия и тест с бронхолитиком* показаны всем больным для установки диагноза ХОБЛ и дифференциальной диагностики.

*Бодиплетизмография.* Для исключения смешанных обструктивно-рестриктивных нарушений у пациентов со снижением ФЖЕЛ рекомендуется определять ОЕЛ методом бодиплетизмографии.

*Исследование диффузионной способности легких.* Для оценки выраженности эмфиземы рекомендуется исследовать ОЕЛ и диффузионную способность легких.

*Тест с 6-ти минутной ходьбой* позволяет оценить эффективность терапии и легочной реабилитации, выявить «скрытую» ДН.

*Рентгенография органов грудной клетки* позволяет исключить другие патологические процессы в легких (туберкулез легких, рак).

Рентгенологические изменения грудной клетки при ХОБЛ включают в себя уплощение диафрагмы в боковой проекции, увеличение объема ретростернального воздушного

пространства, обеднение сосудистого рисунка, повышенную воздушность легочных полей.

*КТ высокого разрешения* может помочь в дифференциальной диагностике или определить показания к хирургическому лечению эмфиземы.

*Полисомнография* по показаниям проводится для исключения синдрома обструктивного апноэ сна.

*Электрокардиография* позволяет выявить кардиологическую патологию, как причину одышки. При хроническом легочном сердце можно выявить признаки гипертрофии правых отделов сердца (р-pulmonale, отклонение электрической оси сердца вправо и пр.), нарушения сердечного ритма.

*Бронхоскопию* проводят для оценки состояния слизистой бронхов и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких.

### **Что такое спирометрия?**

*Спирометрия* - неинвазивный метод измерения воздушных потоков и объемов как функции времени с использованием форсированных маневров. Наиболее частым показанием к проведению спирометрического исследования является диагностика обструкции дыхательных путей.

### **Перечислите показания к спирометрии.**

Показания к проведению спирометрии:

- установление причины респираторных жалоб больного, клинических симптомов либо отклонений в лабораторных показателях;

- оценка влияния болезни на легочную функцию;
- скрининг популяций людей с высоким риском

легочных заболеваний;

- предоперационная оценка риска;

- оценка прогноза заболевания;

- оценка эффективности терапевтического

вмешательства;

- мониторинг прогрессирования заболевания;



- наблюдение за пациентами для выявления обострений заболевания и выздоровления;
- наблюдение за лицами, подвергающимися воздействию неблагоприятных факторов;
- мониторинг побочных эффектов лекарств с известной способностью вызывать повреждения легких;
- обследование пациентов перед началом реабилитационной программы.

### **Имеются ли противопоказания к спирометрии?**

К относительным противопоказаниям к проведению спирометрии относят *сердечно-сосудистые заболевания*:

- острый инфаркт миокарда в течение последней недели;
- выраженная артериальная гипертензия или гипотензия;
- выраженная предсердная / желудочковая аритмия;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- неконтролируемая легочная гипертензия;
- острая правожелудочковая недостаточность;
- клинически нестабильные формы легочной тромбоэмболии;
- наличие в анамнезе синкопальных состояний, внезапно возникающих судорожных приступов, связанных с кашлем или форсированным дыханием, повышением внутричерепного / внутриглазного давления:
- аневризма сосудов головного мозга;
- операция на головном мозге в течение предшествующих 4 недель;
- недавнее сотрясение мозга с сохраняющимися симптомами;
- офтальмологическая операция в течение последней 1 недели.

*Заболевания с увеличением давления в пазухах и среднем ухе*: хирургические операции или инфекционное заболевание пазухи или среднего уха в течение

последней 1 недели.

*С повышением внутригрудного и внутрибрюшного давления:*

- наличие пневмоторакса; торакальная или абдоминальная хирургическая операция течения предшествующих 4 недель;
- осложненная беременность или беременность на поздних сроках.

*Противопоказания связанные с контролем инфекционных заболеваний:*

- активные или подозреваемые трансмиссивные респираторные или системные инфекции, включая туберкулез;
- состояния с высоким риском инфекционного заражения, такие как кровохарканье, значительные выделения или поражения полости рта или ротовое кровотечение.

Данные состояния являются относительными противопоказаниями, поскольку требуемое усилие для выполнения маневра форсированного выдоха, могут ухудшать самочувствие больного. Выполнение спирометрии должно быть прекращено, если пациент испытывает боль во время дыхательных маневров.

Относительные противопоказания не исключают проведение спирометрии, но их следует учитывать при назначении обследования. Решение о проведении спирометрии определяется врачом на основании оценки рисков и пользы данных, полученных при спирометрии, для конкретного пациента. Потенциальные противопоказания должны быть отражены в направлении на спирометрию. Пациентам с потенциальными противопоказаниями не рекомендуется проводить спирометрию в условиях первичного медико-санитарного звена, их следует направлять в лаборатории, специализированные на функциональном обследовании легких, где операторы более опытные и доступна неотложная помощь в случае необходимости.

## Перечислите этапы спирометрии.

Спирометрическое исследование выполняется в два этапа: при спокойном дыхании (спокойная спирометрия) и с максимальными усилиями

на вдохе и выдохе (форсированная спирометрия).

При спокойном дыхании регистрируется жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и составляющие ее объемы и емкости: дыхательный объем (ДО) – объем вдоха или выдоха при обычном спокойном дыхании; резервный объем вдоха (Ровд) – максимальный объем воздуха, который человек может еще вдохнуть после спокойного вдоха; резервный объем выдоха (Ровыд) – максимальный объем воздуха, который человек может еще выдохнуть после спокойного выдоха. ЖЕЛ равна сумме этих 3 объемов ( $ЖЕЛ = Ровыд + ДО + Ровд$ ) (рис. 2).

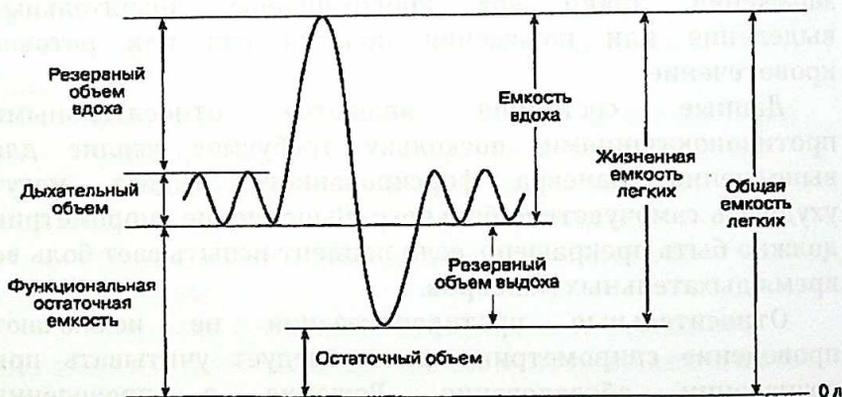


Рис 2. Дыхательные объемы легких.

При проведении форсированной спирометрии строятся графики зависимости поток-объем (рис. 3). Представление результатов спирометрии в виде петли поток-объем является наиболее простым для интерпретации и наиболее информативным.

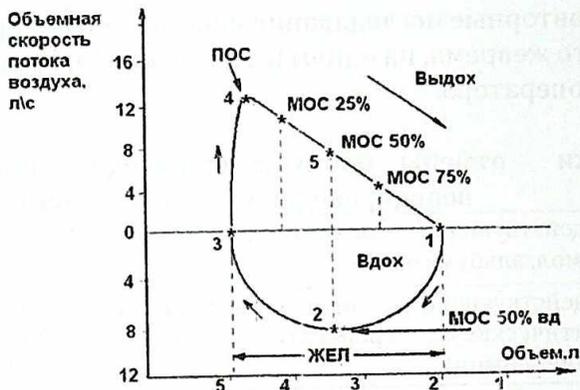


Рис.3. График поток-объем.

### Каковы условия проведения исследования функции внешнего дыхания?

Необходимыми условиями при исследовании внешнего дыхания являются:

- Отмена бронхолитиков короткого действия за 6-8 часов, длительного действия – за 12 часов, пролонгированных теофиллинов - за 24 часа – возможно по усмотрению клинициста при решении вопроса об эффективности терапии (Таб. 4).
- Допустим легкий прием пищи за 1-1,5 часа до исследования.
- Отказ от курения не менее чем за 2 часа до исследования, алкоголя – за 4 часа.
- Показан предварительный отдых в течение 20 мин до исследования.
- Одежда должна быть свободной.
- Исключение значительной физической нагрузки за 30 минут до исследования
- Если планируется проведение бронхоскопии, то исследование проводится до бронхоскопии или через 7 дней и более после.
- Перед исследованием должен быть проведен подробный инструктаж.

- Повторные исследования рекомендовано проводить в одно и то же время, на одном и том же приборе, с участием одного оператора.

Таблица 4.

Сроки отмены бронхорасширяющих препаратов перед проведением спирометрии

Короткодействующие B2-агонисты (англ. SABA: сальбутамол, альбутерола)	4-6 ч.
Короткодействующие антихолинергические (м-холинолитические) препараты (англ. SAMA: ипратропиябромид)	12 ч.
Длительнодействующие B2-агонисты (англ. LABA: сальбутерол, формотерол)	24 ч.
B2-агонисты ультра-длительного действия (Анн. Ultra-LABA: индакатерол, олодатерол, вилантерол)	36 ч.
Длительнодействующие антихолинергические (м-холинолитические) препараты (англ. LAMA: тиротропин бромид, аклидиния бромид, умеклидиния бромид, гликопиррония бромид)	36-48 ч.

### Каковы критерии качественно проведенной спирометрии?

Выдох должен быть резким с самого начала (объем обратной экстраполяции кривой объем-время, определяющий момент начала выдоха, должен быть менее 5% ФЖЕЛ или 100 мл (берется наибольший из этих показателей)- Достигнут один из трех критериев окончания форсированного выдоха:

- Экспираторное плато (поток воздуха  $\leq 0,025$  л за последнюю секунду форсированного выдоха);
- Время форсированного выдоха  $\geq 15$  сек;
- Различие между наибольшими значениями ФЖЕЛ  $\leq 0,150$  л.

1. Выдох должен проводиться с максимальным усилием от начала и до самого его конца.

2. Выдох не должен прерываться кашлем или смыканием голосовых связок в первую секунду форсированного выдоха.

3. Необходимо получить воспроизводимые маневры:

разница между ФЖЕЛ или ОФВ1 в 2 лучших маневрах (воспроизводимость) не должна превышать 150 мл (если разница между выполненными технически приемлемыми маневрами соответствует этим критериям, рекомендуется провести дополнительные маневры, однако, нежелательно выполнять за одно исследование более 8 маневров, иногда между маневрами пациенту следует дать отдохнуть в течение нескольких минут).

### **Перечислите основные параметры спирографии и их аббревиатуру.**

Основные параметры спирографии и их аббревиатура представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Основные параметры спирографии, их аббревиатура и определение

Параметры	Английская аббревиатура	Определение
ЖЕЛ	VC	Жизненная ёмкость легких
ФЖЕЛ	FVC	Форсированная жизненная ёмкость легких
ОФВ1	FEV1	Объём форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОФВ1/ЖЕЛ	FEV1/VC	Отношение ОФВ1 к ЖЕЛ
ОФВ1/ФЖЕЛ	FEV1/FVC	Отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ
СОС25-75	FEF25- 75MMEF	Средняя объёмная скорость в средней части форсированного экспираторного манёвра между 25% и 75% ФЖЕЛ
ПОС	PEF	Пиковая объёмная скорость выдоха
Время выдоха	FET	Время форсированного выдоха
Объём обратной экстраполяции	BEV	Объём обратной экстраполяции

### **Как интерпретировать результаты спирометрического исследования?**

Для интерпретации параметров спирометрии используют их должные значения, с которыми сравнивают полученные результаты. Должная величина – это теоретически наиболее

вероятная величина показателя, предсказанная по установленной у здоровых лиц зависимости между данным показателем и возрастом, полом и ростом.

Существует множество систем должных величин, рассчитанных для разных возрастных групп, в разных популяционных выборках. В протоколе спирометрического исследования необходимо указывать, какая система должных величин была использована для интерпретации показателей.

Интерпретация результатов спирометрии строится на анализе основных спирометрических параметров: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1/ЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ. ОФВ1

- наиболее воспроизводимый и часто используемый в клинической практике показатель спирометрии. По данным популяционных исследований ОФВ1 представляет собой достаточно постоянную долю ФЖЕЛ, независимо от размера легких.

**На основании каких показателей устанавливается наличие обструктивных нарушений, характерных для ХОБЛ?**

О наличии нарушений легочной вентиляции по обструктивному типу свидетельствует снижение отношения ОФВ1/ЖЕЛ или ОФВ1/ФЖЕЛ ниже нижней границы нормы. Для ХОБЛ это фиксированное значение - менее 70%.

**Как оценивать степень тяжести вентиляционных нарушений?**

Тяжесть вентиляционных нарушений оценивают по ОФВ1. Следует подчеркнуть, что спирометрическая классификация тяжести вентиляционных нарушений не совпадает с классификациями тяжести отдельных нозологий (ХОБЛ, БА), поэтому при получении заключения необходимо прежде всего ориентироваться на спирометрическую классификацию конкретного заболевания и уметь оценивать показатели (в частности, ОФВ1) самостоятельно, вне зависимости от заключения врача-функционалиста (Таб.6).

Таблица 6.

## Степень тяжести снижения ОФВ1

Степень тяжести	ОФВ1, % долж.
Легкая	>70
Умеренная	60-69
Средне тяжелая (значительная)	50-59
Тяжелая (резкая)	35-49
Крайне тяжелая (крайне резкая)	<35

**Опишите этапы выполнения спирометрии.**

Тест проводится в положении сидя при вертикальном положении грудной клетки. На нос надевается зажим. После подробного инструктажа пациент выполняет дыхательные маневры.

**Какие действия необходимо предпринять перед началом исследования оператору?**

Перед началом исследования рекомендуется:

- 1) проверить калибровку спирометра;
- 2) задать пациенту вопросы о недавнем курении перед исследованием, имеющихся заболеваниях, использовании лекарственных препаратов, которые могут повлиять на результаты;

- 3) измерить рост и вес пациента;
- 4) внести данные о пациенте в спирометр;
- 5) правильно усадить пациента перед спирометром: пациент должен сидеть с прямой спиной и слегка приподнятой головой. Спирометрию рекомендуется выполнять в положении пациента сидя в кресле с подлокотниками, но без колесиков. Если особые обстоятельства требуют проведения исследования в положении пациента стоя или каком-либо другом, это должно отражаться в протоколе исследования.

- 6) объяснить и показать пациенту, как правильно

выполнить дыхательный маневр;

7) при наличии у пациента съемных зубных протезов не рекомендуется снимать их перед исследованием, чтобы не нарушать геометрию ротовой полости. Однако иногда плохо установленные протезы не позволяют пациенту герметично обхватывать загубник и становятся причиной утечки воздуха; в этой ситуации рекомендуется повторить дыхательный маневр после снятия протезов.

### Как выполняется дыхательный маневр?

Маневр ФЖЕЛ включает 4 последовательных этапа (рис.

4):

- 1) спокойное дыхание;
- 2) быстрый полный вдох с паузой  $\leq 2$  с на уровне общей емкости легких (ОЕЛ);
- 3) полный выдох с максимальным усилием до достижения плато на кривой объем-время длительностью не менее 1 сек. или времени форсированного выдоха 15 с, сохраняя вертикальное положение после форсированного выдоха (пациент не должен нагибаться к коленям);
- 4) полный вдох с максимальным усилием.

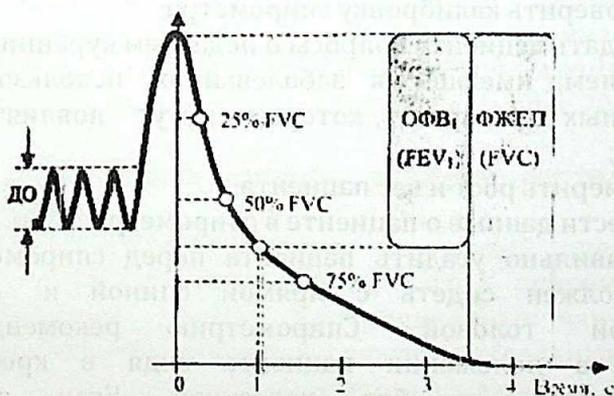


Рис. 4. Дыхательный маневр.

Маневр повторяется минимум 3 раза до достижения приемлемых результатов, обычно не более 8 для взрослых.

Тест завершают, если достигнуты критерии воспроизводимости объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и ФЖЕЛ: разница между двумя самыми большими значениями этих параметров должна быть у взрослых  $\leq 150$  мл.

### **Какие показатели регистрирует спирометрия?**

С помощью маневра форсированного выдоха измеряют ФЖЕЛ и показатели объемной скорости воздушного потока (ОФВ 1, отношение ОФВ 1 /ФЖЕЛ, максимальную усредненную объемная скорость - СОС 25- 75, максимальные объемные скорости на уровнях 25, 50 и 75% ФЖЕЛ, ПОСвд).

*Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)* ФЖЕЛ – максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимально глубокого вдоха. ФЖЕЛ снижается при многих видах патологии, а повышается только в одном случае – при акромегалии. При этом заболевании все остальные легочные параметры остаются нормальными.

#### **Причины снижения ФЖЕЛ:**

1. Патология легочной ткани (резекция легких, ателектаз); состояния, при которых уменьшается растяжимость легочной ткани (фиброз, застойная сердечная недостаточность). При обструктивных легочных заболеваниях ФЖЕЛ также снижается за счет замедления опорожнения легких.
2. Патология плевры и плевральных полостей (утолщение плевры, плевральный выпот, опухоли плевры с распространением на легочную ткань).
3. Уменьшение размеров грудной клетки. Легкие не могут расправляться и спадаться в полной мере, если движения грудной стенки (в том числе брюшного компонента) ограничены.
4. Нарушение нормальной работы дыхательных мышц, в первую очередь диафрагмы, межреберных мышц и мышц брюшной стенки, которые обеспечивают расправление и опустошение легких.

Таким образом, нетрудно установить причину снижения ФЖЕЛ в каждом конкретном случае. Следует помнить, что ФЖЕЛ - это максимальная форсированная экспираторная жизненная емкость легких, у больных с обструктивными заболеваниями легких ФЖЕЛ может быть существенно меньше, чем ЖЕЛ, измеренная при спокойном дыхании.

#### *Объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ 1)*

Из всех показателей наиболее важным является максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть за первую секунду маневра ФЖЕЛ – ОФВ 1. Он относительно независим от усилия, приложенного во время маневра выдоха, и отражает свойства легких и дыхательных путей. ОФВ 1 – наиболее воспроизводимый, часто используемый и самый информативный показатель спирометрии. При снижении скорости воздушного потока, например, при эмфиземе, ХОБЛ, бронхиальной астме, муковисцидозе, ОФВ 1 снижается соответственно тяжести обструкции. ФЖЕЛ при этом также уменьшается, но, как правило, в меньшей степени.

При рестриктивных нарушениях (ограничении расправления легких), например при легочном фиброзе, ОФВ 1 также снижается.

#### *Соотношение ОФВ1 /ФЖЕЛ*

Важным спирометрическим показателем является отношение ОФВ 1 /ФЖЕЛ, которое обычно выражается в процентах и является модификацией индекса Тиффно (ОФВ 1 /ЖЕЛ вд, где ЖЕЛ вд – максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть после полного спокойного выдоха). Объем воздуха, выдыхаемый за первую секунду, представляет собой достаточно постоянную долю ФЖЕЛ независимо от размера легких. У

здорового человека это соотношение составляет 75–85%, но с возрастом

скорость выдоха снижается в большей степени, чем объем легких, и отношение несколько уменьшается. У детей, наоборот, скорости воздушных потоков высокие, поэтому

соотношение ОФВ 1 /ФЖЕЛ у них, как правило, выше - около 90%. При обструктивных нарушениях отношение ОФВ 1 /ФЖЕЛ снижается, поскольку ОФВ 1 снижается соответственно тяжести обструкции. ФЖЕЛ при этом также уменьшается, но, как правило, в меньшей степени. При легочной рестрикции без обструктивных изменений ОФВ 1 и ФЖЕЛ снижаются пропорционально, следовательно, их соотношение будет в пределах нормальных величин или даже немного выше. Таким образом, при необходимости дифференцировать обструктивные и рестриктивные нарушения оценивают соотношение ОФВ 1 /ФЖЕЛ.

*Другие показатели максимального экспираторного потока*

СОС 25-75 - средняя объемная скорость в средней части форсированного экспираторного маневра между 25% и 75% ФЖЕЛ. Этот показатель можно измерить непосредственно по спирограмме либо рассчитать по кривой поток-объем. Некоторые исследователи считают, что СОС 25-75 более чувствителен, чем ОФВ 1, при диагностике

ранних стадий бронхиальной обструкции, однако он имеет более широкий диапазон нормальных значений.

Максимальные объемные скорости экспираторного потока (МОС 25, МОС 50 и МОС 75) на разных уровнях ФЖЕЛ (25%, 50% и 75%, соответственно) не обладают высокой воспроизводимостью, подвержены инструментальной ошибке и зависят от приложенного экспираторного усилия, поэтому не играют существенной роли при определении типа и тяжести нарушений легочной вентиляции.

Пиковая объемная скорость выдоха (ПОС выд), которая также называется максимальной экспираторной скоростью - показатель, который измеряется в течение короткого отрезка времени сразу после

начала выдоха и выражается либо в л/мин, либо в л/сек. ПОС выд в большей степени, чем другие показатели, зависит от усилия пациента: для получения воспроизводимых данных пациент должен в начале выдоха приложить максимум усилия.

Существуют недорогие портативные приборы (пикфлоуметры) для измерения ПОС выд в домашних условиях и самоконтроля пациентами своего состояния, что получило широкое распространение у больных с бронхиальной астмой.

Все эти показатели, как и ОФВ<sub>1</sub>, могут снижаться и у больных с рестриктивными нарушениями.

#### Максимальные инспираторные потоки

Современные спирометры измеряют не только экспираторные, но и инспираторные потоки, в первую очередь, максимальный инспираторный поток (или пиковая объемная скорость вдоха - ПОС вд). При этом испытуемый выполняет маневр ФЖЕЛ и затем делает максимально быстрый и полный вдох, который отражается спирометром в виде инспираторной кривой. Сочетание кривых вдоха и выдоха дает полную петлю поток-объем.

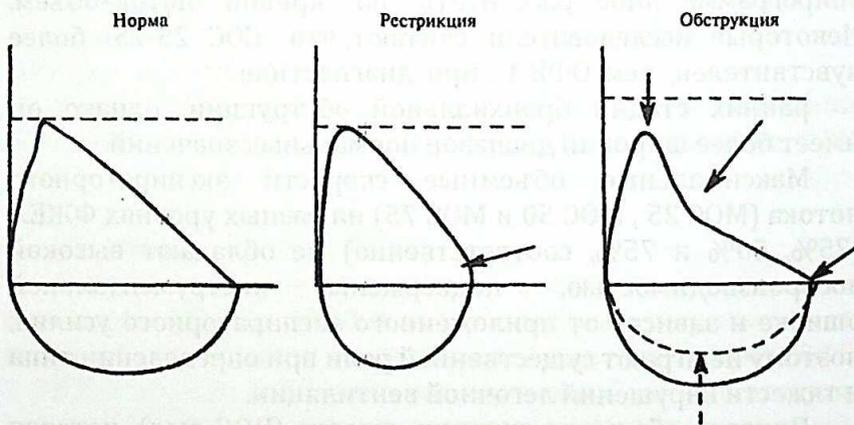


Рис. 5. Виды спирометрической кривой.

При повышенном сопротивлении дыхательных путей снижаются как экспираторные, так и инспираторные максимальные потоки. Однако в отличие от выдоха, при котором максимальные потоки ограничены, не существует механизмов, ограничивающих максимальные инспираторные потоки. Поэтому ПОС вд в большой степени зависит от

приложенного усилия, а ее измерение не получило широкого распространения, за исключением выявления патологии верхних дыхательных путей.

### **Перечислите основные показания к бронхолитическим тестам.**

- Определение обратимости бронхообструктивных нарушений
- Диагностика изменений реактивности дыхательных путей
- Определение эффективности бронхолитической терапии

### **Как проводится бронходилатационный тест (БДТ)?**

Бронходилатационный тест проводится с КДБА (сальбутамолом) в разовой дозе 400 мкг через ДАИ со спейсером. Повторное спирометрическое исследование следует проводить через 15–30 мин после ингаляции β<sub>2</sub>-агониста.

### **Как интерпретировать БДТ?**

Рекомендуется считать бронходилатационный тест положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) по ОФВ<sub>1</sub> составляет не менее 12%, а абсолютный прирост - 200 мл и более. Формула для расчета КБД:

$$\text{КБД} = (\text{ОФВ}_1 \text{ после (мл)} - \text{ОФВ}_1 \text{ исх (мл)}) / \text{ОФВ}_1 \text{ исх (мл)} \times 100\%$$
  
Абсолютный прирост (мл) = ОФВ<sub>1</sub> после (мл) - ОФВ<sub>1</sub> исх (мл), где ОФВ<sub>1</sub> исх - значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора, ОФВ<sub>1</sub> после - значение показателя после ингаляции бронходилататора.

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

### **Какова клиническая значимость теста 6-ти минутной ходьбы при ХОБЛ?**

Тест 6-минутной ходьбы (6-МТ) надежно позволяет интегрально оценить функциональное состояние легких больного ХОБЛ, а также отражает эффективность терапии ХОБЛ, легочной реабилитации.

### **В чем заключается тест 6-ти минутной ходьбы?**

Пациенту предлагается ходить по коридору в своем собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние за 6 минут. Перед началом и в конце теста оценивается выраженность одышки по шкале Борга, ЧСС и сатурация крови с помощью пульсоксиметра. Пациент должен прекратить ходьбу при возникновении тяжелой одышки, боли в грудной клетке, головокружении, боли в ногах, снижении сатурации менее 80%. Основным результатом исследования является расстояние в метрах, пройденное пациентом за 6 мин.

### **Как интерпретировать тест 6-ти минутной ходьбы?**

У здоровых людей тест 6-минутной ходьбы составляет 400-700 м, в зависимости от пола, возраста, роста.

Должные показатели вычисляются по формулам одной из них является формула Enright et al., 1998:

*Мужчины:*

$$6MT = 7,57 \times \text{рост} - 5,0 \times \text{возраст} - 1,76 \times \text{масса} - 309;$$

Нижняя граница должной нормы - 153 м.

*Женщины:*

$$6MT = 2,11 \times \text{рост} - 2,29 \times \text{масса} - 5,78 \times \text{возраст} + 667;$$

Нижняя граница нормы 139 м.

Минимальная клинически значимая разница при динамической оценке для взрослых больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями составляет около 30 м (25-33 м) вне зависимости от исходных характеристик больного или конкретного заболевания.

## **Как формулируется диагноз ХОБЛ?**

Согласно рекомендациям Российского респираторного общества диагноз ХОБЛ формулируется следующим образом:

Хроническая обструктивная болезнь легких легкой/средней/тяжелой/крайне тяжелой степени, выраженные/невыраженные клинические симптомы ( $mMRC=...$ ;  $SAT=...$ ), редкие (0-1 в год)/частые (2 и более) обострения, бронхитический/эмфизематозный/смешанный фенотип (при возможности определить!), обострение (легкой/средней/тяжелой степени)/ремиссия. Дыхательная недостаточность 0/I/II/III степени. Перечислить другие осложнения (если есть). Сопутствующая патология.

## **Дайте определение дыхательной недостаточности.**

Дыхательная недостаточность (ДН) — это клинический синдром, который характеризуется неспособностью дыхательной системы

поддержать адекватное парциальное давление кислорода и/или углекислого газа в артериальной крови. ДН определяется при снижении парциального давления кислорода в артериальной крови ( $paO_2$ ) ниже 75 мм рт.ст. на фоне нормокапнии или при росте парциального давления углекислого газа ( $paCO_2$ ) выше 45 мм рт.ст.

## **Как диагностируют ДН?**

Для скрининга ДН и длительного мониторинга используют пульсоксиметрию и анализ газов капиллярной крови. Однако «золотым стандартом» диагностики ДН является проведение анализа газов артериальной крови, так как артериальная кровь наиболее объективно отражает функцию газообмена легких.

## **Как классифицируют ДН?**

Выделяют острую (ОДН) и хроническую (ХДН) дыхательную недостаточность, а также острую ДН на фоне хронической. ОДН характеризуется быстрым развитием (нескольких минут, часов или дней), хроническая ДН

развивается в течение недель, месяцев или лет. При обострении хронической ДН говорят об острой ДН на фоне хронической. Достоверно отличить ОДН от хронической ДН позволяет анализ газового состава крови. Также ДН классифицируют по степени тяжести исходя из сатурации или парциального давления кислорода.

### **Как по анализу газового состава крови различить ОДН от ХДН?**

Хроническая ДН будет характеризоваться нормальным уровнем рН (7,35–7,45) и изменением уровня буферных оснований (компенсация ацидоза или алкалоза), а ОДН – изменением уровня рН в сторону ацидоза или алкалоза в зависимости от патогенеза ДН (без изменения буферных оснований, которые не успевают «отреагировать» при ОДН). У больных с острой ДН на фоне хронической наблюдается изменение не только уровня буферных оснований, но и рН. Данная классификация ДН имеет смысл в связи с различными показаниями к респираторной поддержке в острой и хронической ситуации.

### **Что такое сатурация кислорода крови?**

Это процент гемоглобина, который связан с кислородом, по отношению к общему количеству гемоглобина в артериальной крови.

### **Какие степени тяжести ДН выделяют?**

По уровню сатурации крови или парциального давления кислорода выделяют 3 степени тяжести ДН. Однако правильно применять данную классификацию в отношении хронической ДН, поскольку при ОДН степень гипоксемии не играет прогностического значения в отношении ухудшения или стабилизации больного (таб. 7).

Таблица 7.

## Классификация дыхательной недостаточности

Степень дыхательной недостаточности	PaO <sub>2</sub> , мм. рт. ст.	SaO <sub>2</sub> , %
Норма	>80	>95
1	60-79	90-94
2	40-59	75-89
3	<40	<75

## IV. ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ

### Цели терапии ХОБЛ?

Цели лечения ХОБЛ следующие:

1. Устранение симптомов и улучшение качества жизни;
2. Уменьшение будущих рисков, т.е. профилактика обострений;
3. Замедление прогрессирования заболевания;
4. Снижение летальности.

### Перечислите немедикаментозные методы терапии ХОБЛ.

К немедикаментозным методам лечения ХОБЛ относят: отказ от курения, обучение пациентов техники ингаляций и основам самоконтроля, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, побуждение к физической активности, оценка необходимости длительной кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких.

### Какие фармакологические группы препаратов применяют для лечения стабильной ХОБЛ?

1. Коротко действующие  $\beta_2$ -агонисты (Сальбутамол, Фенотерол);
2. Длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (Формотерол, Салметерол, Индакатерол, Олодатерол, Вилантерол);
3. Коротко действующие антихолинергические препараты (Ипратропиябромид);
4. Длительно действующие антихолинергические препараты (Аclidиниябромид, Тиотропия бромид, Умеклидиния бромид, Гликопиррония бромид);
5. Ингаляционные глюкокортикостероиды (по показаниям)
6. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (Рофлумиласт)
7. Метилксантины (Теофиллин).
8. Муколитики

### Опишите механизм действия основных групп бронхолитиков.

**$\beta_2$  – агонисты.**  $\beta_2$ -рецепторы в высокой концентрации

(30–40 тыс. на 1 клетку) расположены на поверхности гладкомышечных клеток бронхиального дерева, в гладкой мускулатуре сосудов, эпителии бронхов и в бронхиальных железах. При воздействии  $\beta_2$ -агониста на  $\beta_2$ -рецепторы происходит G-протеинзависимая активизация аденилатциклазы и повышение концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что ведет к релаксации мышечной клетки. В то же время опосредованное ингибирование фосфатидилинозитольного гидролиза ведет к снижению внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$ - и активации  $K^+$ -каналов. Гиперполяризация миоцитов вследствие открытия  $K^+$ -каналов способствует дальнейшему расслаблению бронхиальных мышц. Кроме этого, за счет повышения уровня цАМФ отмечаются стимуляция цилиарной функции эпителия и улучшение мукоцилиарного клиренса.

**М-холинолитики.** Одним из механизмов бронхоконстрикции при ХОБЛ является воздействие ацетилхолина на мускариновые (М-) рецепторы. М-рецепторы находятся преимущественно на эффекторных клетках, которые иннервируются от постганглионарных парасимпатических нервов. Известно по крайней мере пять субтипов мускариновых рецепторов, три из которых (М1-, М2- и М3-) экспрессированы в легких человека. М1-рецепторы находятся в перибронхиальных ганглиях, их стимуляция облегчает передачу сигнала от пресинаптических к постсинаптическим волокнам. М2-рецепторы локализованы на постганглионарных нервных волокнах, помимо этого, они обнаружены в сердце, где участвуют в регуляции сердечного ритма, атриовентрикулярной проводимости и сокращений сердечной мышцы. М3-рецепторы представлены на клетках-эффекторах (гладкая мускулатура, секреторные клетки). Активация М1- и М3-рецепторов стимулирует секрецию трахеобронхиальных желез и провоцирует бронхоспазм, тогда как активация М2-рецепторов ингибирует высвобождение ацетилхолина и предотвращает бронхоконстрикцию. Селективные АХЭ препараты блокируют М1- и М3-рецепторы, не затрагивая М2.

Дайте характеристику отдельным препаратам из группы бронхолитиков.

**Ипратропия Бромид** (Атровент, Ипратропиум-натив; Беродуал, Ипратерол- натив, Фенипра – в комбинации с фенотеролом; форма выпуска – ДАИ, раствор для ингаляций). Ипратропия бромид является конкурентным антагонистом ацетилхолина, который блокирует М-холинорецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева, что предотвращает рефлекторную бронхоконстрикцию, уменьшает секрецию бронхиальных желез. Ипратропия бромид расширяет преимущественно крупные и средние бронхи, снижает секрецию бронхиальной слизи. Препарат не вызывает тахифилаксии, что позволяет широко его использовать, однако он не обладает противовоспалительным эффектом и не улучшает прогноз при ХОБЛ. Используется для лечения обострений ХОБЛ.

Нежелательные явления: сухость во рту, головная боль, тошнота, повышение вязкости мокроты. Редко - тахикардия, сердцебиение, парез аккомодации, ослабление моторики ЖКТ, запоры, задержка мочи, кашель, парадоксальный бронхоспазм. При попадании в глаза - мидриаз, парез аккомодации, повышение внутриглазного давления (у пациентов с закрытоугольной глаукомой), боль в глазу. Аллергические реакции - кожная сыпь (включая крапивницу и мультиформную эритему), отек языка, губ и лица, ларингоспазм и др. проявления анафилаксии.

**Тиотропия бромид** (Спирива, Респипум, Тиотропиум-натив; Спиолто – в комбинации с олодатеролом; форма выпуска – ДПИ, Респимат). Наиболее

широко применяющийся М-холинолитик длительного действия. К достоинствам тиотропия бромида относятся его селективность по отношению к М1- и М3-рецепторам и длительное действие. Бронходилатирующий эффект зависит от дозы тиотропия бромида. Значительная продолжительность действия связана, вероятно, с очень медленной диссоциацией тиотропия бромида от М3-рецепторов по сравнению с ипратропия бромидом. При

ингаляционном способе введения тиотропия бромид, как N-четвертичное антихолинергическое средство, оказывает местный избирательный эффект, при этом в терапевтических дозах не вызывает системные M-холиноблокирующие нежелательные реакции. Диссоциация тиотропия бромида от M2-рецепторов происходит быстрее, чем от M3-рецепторов. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с ХОБЛ. Бронходилатация после ингаляции тиотропия бромида является следствием местного, а не системного эффекта. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 часов, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Прирост функциональных легочных показателей у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропия бромидом во всех исследованиях превышал таковой у пациентов, получавших препараты сравнения (ипратропий, салметерол и др.), и данное улучшение поддерживалось на протяжении всего периода исследования без развития тахифилаксии. Тиотропия бромид оказался первым препаратом, положительное влияние которого на легочную гиперинфляцию было подтверждено в рандомизированных контролируемых исследованиях. Положительная динамика легочных функциональных параметров на фоне терапии тиотропия бромидом сопровождалась улучшением клинической картины, переносимости физических нагрузок, качества жизни больных, снижением кратности приема короткодействующих бронходилататоров. У больных, принимавших тиотропия бромид, было меньше обострений ХОБЛ, значительно увеличивалось время до первого обострения, снижалось число госпитализаций. В глобальном четырехлетнем исследовании UPLIFT впервые были получены доказательства уменьшения летальности больных ХОБЛ на фоне длительного приема тиотропия бромида – было достигнуто достоверное снижение относительного риска смерти на 13%. Длительная терапия тиотропием не только не

повышала риск летальности от сердечно-сосудистых событий, но даже снижала его. Кроме того, как показали результаты исследования, у больных со 2-й стадией ХОБЛ, у «наивных» больных (ранее не принимавших никакой терапии) и у больных моложе 50 лет прием тиотропия бромида уменьшает скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), то есть замедляет прогрессирование ХОБЛ. Прием тиотропия бромида позволил достоверно снизить число эпизодов дыхательной недостаточности.

Применяется при лечении стабильной ХОБЛ.

Нежелательные явления тиотропия бромида: со стороны пищеварительной системы: небольшая сухость во рту, часто исчезающая при продолжении лечения (<10%); кандидоз полости рта (<1%); запор, гастроэзофагеальный рефлюкс (<1%); в единичных случаях - кишечная непроходимость (включая паралитический илеус), дисфагия. Со стороны дыхательной системы: дисфония, бронхоспазм, кашель и местное раздражение глотки (<1%); носовое кровотечение (<1%). Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, сердцебиение (<1%); в единичных случаях - суправентрикулярная тахикардия, мерцательная аритмия. Со стороны ЦНС: головокружение (<1%). Со стороны мочевыделительной системы: затрудненное мочеиспускание и задержка мочеиспускания у мужчин с предрасполагающими факторами, инфекции мочевого тракта (<1%). Аллергические реакции: сыпь, крапивница, зуд, реакции повышенной чувствительности, включая реакции немедленного типа (<1%); в единичных случаях - ангионевротический отек. Прочие: в единичных случаях - нечеткость зрения, повышение внутриглазного давления (<1%); глаукома.

Большинство приведенных выше побочных реакций могут быть связаны с антихолинэргическим действием тиотропия бромида.

Режим дозирования – препарат назначается в дозе 18 мкг в форме ДПИ 1 раз в сутки, 2,5 мкг/5мкг - в форме Респимат.

**Аклидиния бромид** (Бретарис Джелуэйр; Дуаклир

Дженуэйр – в комбинации с формотеролом; форма выпуска - ДПИ). Аклидиния бромид является конкурентным селективным антагонистом мускариновых рецепторов с более длительным временем связывания с М3-рецепторами, чем с М2-рецепторами. Исследования клинической эффективности показали, что аклидиния бромид обеспечивает клинически значимое улучшение функции легких (ОФВ1 увеличивается в течение 30 мин после применения первой дозы, максимальная бронходилатация достигается в течение 1–3 ч после применения дозы). Аклидиния бромид быстро разрушается в плазме, поэтому количество системных антихолинергических побочных действий является низким. Аклидиния бромид обеспечивает клинически значимое улучшение в отношении одышки, также улучшал дневную симптоматику ХОБЛ (одышка, кашель и образование мокроты), ночные и ранние утренние клинические симптомы. В ходе 3-недельного рандомизированного перекрестного клинического исследования с контролем плацебо на фоне применения аклидиния бромида отмечалось статистически значимое увеличение продолжительности выполнения упражнений по сравнению с плацебо. При применении аклидиния бромида отмечалось статистически значимое снижение чрезмерного перерастяжения легких в покое, а также наблюдалось улучшение минимальной емкости вдоха и уменьшение одышки при выполнении упражнений (шкала Борга).

Применяется при лечении стабильной ХОБЛ. Наиболее часто встречающимися побочными действиями при применении аклидиния бромида являются головная боль (6,6%) и назофарингит (5,5%).

1 ингаляция препарата содержит 322 мкг аклидиния бромида (Бретарис) или 340 мкг (Дуаклир). Применяется 2 раза в сутки.

**Умеклидиния бромид** (Инкруз Эллипта; Аноро Эллипта – в комбинации с вилантеролом; форма выпуска - ДПИ). Длительнодействующий М- холинолитик, преимущественно воздействующий на М3-рецепторы в

течение 24 часов. По эффективности (прирост ОФВ1, уменьшение частоты обострений и использования препаратов первой помощи) сходен с тиотропия бромидом. Применяется при лечении стабильной ХОБЛ.

Побочные эффекты: часто - инфекции мочевыводящих путей, синусит, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, тахикардия, кашель; нечасто — фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, запор, сухость во рту, сыпь.

1 ингаляция содержит 55 мкг умеклидиния бромида. Применяется 1 раз в сутки.

**Гликопиррония бромид** (Сибри Бризхалер, Ультибро Бризхалер - в комбинации с индакатеролом; форма выпуска - ДПИ).

Бронходилатационный эффект реализуется за счет блокирования М1- и М3- рецепторов. Гликопирроний обладает высокой селективностью, т. е. гораздо более активно связывается с М3-, чем с М2-рецепторами, поэтому значительно меньше влияет на сердечно-сосудистую систему. Другой особенностью гликопиррония, в отличие от тиотропия, является быстрое начало действия. При ингаляционном пути введения около половины (52%) ингаляционной дозы гликопиррония депонируется в легких, 4-7% проглатывается и абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Депонированная в легких доля препарата сохраняется там более 3 суток, медленно абсорбируясь в системный кровоток (период полувыведения  $T_{1/2}$  составляет 80 ч, или около 3,5 суток). Именно это свойство гликопиррония обеспечивает стабильный пролонгированный бронходилатационный эффект, наблюдаемый при ингаляции 1 раз в сутки. В то же время препарат быстро выводится из системного кровотока (клиренс 44,9 л/ч). Это обуславливает хороший профиль безопасности гликопиррония при ежедневном долговременном применении. При ингаляциях гликопиррония 1 раз в сутки в дозе 50 мкг либо 2 раза в сутки в дозе 25 мкг распределение препарата в легких и системном

кровотоке одинаковое, т. е. обе дозы имеют сходный фармакокинетический профиль. Бронходилатационный эффект при однократном или двукратном режиме ингаляций в течение суток тоже практически одинаковый. В связи с этим компания-производитель рекомендует однократное использование препарата в течение суток, поскольку такой режим удобнее для пациента.

Гликопирроний выпускается в капсулах для ингаляций с дозой 50 мкг, при этом в дыхательные пути доставляется 44 мкг препарата (доставленная доза). Препарат назначается 1 раз в день, обычно утром, что обеспечивает выраженный бронходилатационный эффект, который начинается практически сразу после ингаляции и сохраняется в течение всего дня.

1 ингаляция содержит 50 мкг гликопиррония бромидом. Применяется 1 раз в сутки утром. Применяется в лечении стабильной ХОБЛ. В целом препарат хорошо переносился пациентами ХОБЛ. Среди побочных эффектов гликопиррония преобладают симптомы, специфичные для всего класса антихолинергических препаратов: сухость во рту, желудочно-кишечные нарушения и задержка мочи.

**Сальбутамол** (Вентолин, Сальбутамол-ТЕВА, Саламол Эко Легкое Дыхание; Комбивент – в комбинации с ипратропия бромидом; форма выпуска – дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), в т.ч. активируемый вдохом, спейсер, капсулы для небулайзера). Высокоселективный  $\beta_2$ -агонист. Сальбутамол обладает значительной гидрофильностью, что является причиной короткой продолжительности его действия и быстрого наступления эффекта. При ингаляции 10–20% достигает мелких бронхов и постепенно всасывается, часть дозы после проглатывания абсорбируется из

ЖКТ. Подвергается биотрансформации в печени. Период полувыведения — 3,8 ч. Выводится независимо от способа введения с мочой и желчью, преимущественно в неизменном виде (90%) или в форме глюкуронида.

Максимальная быстрота действия (снятие бронхоспазма)

достигается при ингаляционном пути введения. Бронходилатация наступает уже на 4–5-й минуте, возрастает к 20-й минуте и достигает максимума через 40–60 мин; продолжительность эффекта составляет 4–5 ч. Наиболее выраженный результат получают после ингаляции 2 доз, дальнейшее повышение дозы не приводит к росту бронхиальной проходимости, но увеличивает вероятность развития побочных явлений (тремор, головная боль, головокружение). Положительно влияет на мукоцилиарный клиренс (при хроническом бронхите увеличивает его на 36%), стимулирует секрецию слизи, активизирует функции мерцательного эпителия.

**Побочные действия:** Со стороны нервной системы и органов чувств: тремор, беспокойство, напряженность, повышенная возбудимость, головокружение, головная боль, нарушение сна, кратковременные судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз): сердцебиение, тахикардия (при беременности — у матери и плода), аритмия, расширение периферических сосудов, снижение ДАД или повышение САД, ишемия миокарда, сердечная недостаточность.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, сухость или раздражение в полости рта или глотке, потеря аппетита.

**Прочие:** бронхоспазм (парадоксальный или вызванный гиперчувствительностью к сальбутамолу), фарингит, затрудненное мочеиспускание, потливость, увеличение содержания в крови глюкозы, свободных жирных кислот, гипокалиемия (дозозависимая), аллергические реакции в виде эритемы, отека лица, затрудненного дыхания, развитие физической и психической лекарственной зависимости.

При одновременном применении с теофиллином, ГКС, не калийсберегающих диуретиков повышается риск токсических эффектов, особенно гипокалиемии. При наличии у пациента ССЗ, требующих назначения  $\beta$ -блокаторов, возможно совместное применение с селективными  $\beta$ 1-блокаторами (небиволол, метопролол) без выраженного риска ухудшения течения ХОБЛ.

Для лечения пациентов с ХОБЛ может быть использован для купирования симптомов, возникающих на фоне применения бронхолитика длительного действия. Стандартная доза в 1 ингаляции ДАИ – 100 мкг. Для купирования приступа используют 1-2 ингаляции. Не рекомендуется использовать более 4х раз в сутки. При использовании небулайзера начальная доза 2,5 мг, может быть увеличена до 5 мг. Кратность использования до 4-х раз в сутки.

**Фенотерол** (Беротек, Фенотерол; Беродуал, Ипратерол-Натив, Фенипра – в комбинации с ипратропия бромидом; форма выпуска – ДАИ, раствор для ингаляций). Высокоселективный М2-агонист. По фармакодинамическим свойствам и побочным эффектам сходен с сальбутамолом. М-адренергическое влияние препарата на сердечную деятельность, такое как увеличение частоты и силы сердечных сокращений, обусловлено сосудистым действием фенотерола, стимуляцией М2-адренорецепторов сердца, а при использовании доз, превышающих терапевтические, стимуляцией М1-адренорецепторов. Как и при использовании других М-адренергических препаратов отмечается удлинение интервала QT при использовании высоких доз. В зависимости от метода ингаляции и используемой ингаляционной системы около 10-30% активного вещества достигает нижних дыхательных путей, а остальная часть депонируется в верхних дыхательных путях и проглатывается. В результате некоторое количество ингалируемого фенотерола попадает в желудочно-кишечный тракт. Всасывание носит двухфазный характер – 30% фенотерола быстро всасывается с периодом полувыведения 11 мин, 70% всасывается медленно с периодом полувыведения 120 мин. Не существует корреляции между концентрациями фенотерола в плазме крови, достигаемыми после ингаляции, и фармакодинамической кривой «время-эффект». Длительный бронхорасширяющий эффект препарата после ингаляции, сравнимый с соответствующим эффектом, достигаемым после внутривенного введения, не

поддерживается высокими концентрациями активного вещества в системном кровотоке. После введения внутрь всасывается около 60% фенотерола. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови – 2 ч. Применяется при лечении обострений. Стандартная доза в ДАИ – 100 мкг. Для купирования приступа используют 1-2 ингаляции. Для ингаляций через небулайзер при легком или умеренном приступе бронхоспазма используют 1-2 мл (0,5 мг в 1 мл), максимальная разовая доза может достигать 4 мл (80 капель), максимальная суточная доза — 8 мл (160 капель). При необходимости повторного применения для каждого введения используют 1–2 мл (20–40 капель) до 4 раз в сутки.

**Формотерол** (Форадил, Оксис Турбухалер, Формотерол-натив, Формотерол Изихейлер; Дуаклир Джелуэйр – в комбинации с аклидиния бромидом; формы выпуска – дозированный порошковый ингалятор, ДПИ). Среди 2-агонистов длительного действия в виде монотерапии и комбинаций применяется наиболее широко.

По показателю гидрофильность/липофильность формотерол занимает промежуточное положение между салбутамолом и салметеролом и обладает длительным эффектом (как салметерол), время начала которого является столь же быстрым, как у салбутамола. Формотерол отличается быстрым началом действия (3–5 мин), что расширяет возможности его применения в клинической практике с точки зрения использования в качестве как базисного лечения ХОБЛ, так и терапии по требованию. Такие свойства формотерола обусловлены тем, что он является полным агонистом  $\beta_2$  – адренорецепторов с высоким аффинитетом, что обеспечивает большую эффективность препарата. В клинических испытаниях с многократным приемом формотерола fumarата в дозе 12 мкг пациентами с ХОБЛ была отмечена выраженная бронходилатация (увеличение ОФВ1 на 15% и более) спустя 5 мин после ингаляции первоначальной дозы, продолжающаяся в течение 12 ч. Клинически значимое расширение бронхов без системных эффектов было значительно большим при

применении формотерола, чем сальбутамола, но в то же время более интенсивно по сравнению с сальметеролом формотерол снижает уровень ионов калия в сыворотке крови. Тем не менее безопасность длительного применения формотерола при более больших дозах, чем рекомендовано производителем, не оценивалась. Поэтому крайне важно проинструктировать пациента, что формотерол следует использовать только один раз в 12 часов.

Побочные эффекты формотерола фумарата схожи с побочным действием других селективных M<sub>2</sub> адrenomиметиков и включают стенокардию, артериальную гипо- или гипертензию, тахикардию, аритмию, нервозность, головную боль, тремор, сухость во рту, сердцебиение, головокружение, судороги, тошноту, утомляемость, слабость, гипокалиемию, гипергликемию, метаболический ацидоз и бессонницу. Препарат базисной терапии ХОБЛ. Стандартное содержимое 1 капсулы для ДПИ - 12 мкг. В качестве поддерживающей терапии назначается 1-2 ингаляции (капсулы) 2 раза в сутки.

**Салметерол** (Серевент, Сальметер; форма выпуска - ДАИ). Высоколипофильное соединение для которого характерны медленное развитие эффекта и значительная продолжительность действия (до 12 часов). Селективный β<sub>2</sub>-агонист с более низким, чем у формотерола, сродством к данным рецепторам. Начало действия препарата (увеличение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) >15%) отмечается через 10-20 мин после ингаляции. Полный терапевтический эффект наступает после введения первых нескольких доз препарата. Салметерол также увеличивает частоту движения ресничек мерцательного эпителия, улучшает мукоцилиарный клиренс, уменьшает повреждение эпителия дыхательного тракта, вызванное *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*, а также обладает антинейтрофильной активностью и способностью уменьшать отек слизистой за счет снижения выхода белка через сосудистую стенку. Препарат базисной терапии ХОБЛ.

Стандартная доза препарата в ДАИ - 25 мкг.

Рекомендуемая доза — 2 ингаляции (2×25 мкг) 2 раза в сутки. Максимальная доза — 4 ингаляции (4×25 мкг) 2 раза в сутки.

**Индакатерол** (Онбрез Бризхалер; форма выпуска - ДПИ) Новый представитель класса  $\beta_2$ -агонистов с быстрым и ультрадлительным (24 часа) действием. Продолжительность действия и время наступления эффекта определяются способностью лекарственного препарата проникать через плазмолемму, что зависит от степени его гидрофильности и липофильности. Индакатерол является полным  $\beta_2$ -агонистом и имеет высокое сродство к  $\beta_2$ -рецепторам, что в свою очередь обуславливает выраженное бронхорасширяющее и бронхопротективное действие. У пациентов, получавших индакатерол в течение 1 года, не отмечалось развития тахифилаксии к бронходилатирующему действию препарата. При применении индакатерола не было выявлено зависимости бронходилатирующего действия от времени ингаляции препарата в течение суток (утром или вечером).

Индакатерол обеспечивает стойкое значимое улучшение функции легких (статистически значимое повышение ОФВ<sub>1</sub> и емкости вдоха) на протяжении 24 часов. Препарат снижает динамическую и статическую гиперинфляцию у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. При применении препарата отмечается повышение ОФВ<sub>1</sub>, уменьшение одышки, улучшение переносимости физических нагрузок. Также наблюдается достоверное снижение риска обострений ХОБЛ (увеличение времени до следующего обострения), уменьшение потребности в ингаляционных агонистах  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия и улучшение качества жизни пациентов. Препарат характеризуется быстрым началом действия (в течение 5 минут после ингаляции), сопоставимым с эффектом сальбутамола, короткодействующего агониста  $\beta_2$ -адренорецепторов. Максимальное действие индакатерола отмечается через 2—4 часа после ингаляции. Быстрота наступления эффекта влияет на приверженность пациентов к терапии, т. к. пациент отмечает улучшение дыхания сразу после проведенной ингаляции препарата. При этом выраженный

бронходилатирующий эффект сохраняется на протяжении суток, что обеспечивает контроль симптомов с момента ингаляции и в течение всего дня — так называемое фармакологическое стентирование.

Очень важно помнить, что при приеме индакатерола не следует использовать другие препараты из группы ДДБА (формотерол, салметерол), а также комбинированные препараты ДДБА+ИГКС (будесонид/формотерол, салметерол/флутиказон, беклометазон/формотерол), т. к. есть высокий риск развития нежелательных явлений, связанных с избыточной и длительной стимуляцией  $\beta$ 2-рецепторов. При этом возможно применение короткодействующих  $\beta$ 2-агонистов по потребности.

Среди побочных эффектов, связанных с приемом препарата, зарегистрировано, что в среднем у 17—20% пациентов возникал спорадический кашель, который начинался в течение 15 секунд после ингаляции и продолжался не более 5 секунд. Этот кашель обычно хорошо переносился пациентами и не приводил к прекращению лечения. Данных о том, что постингаляционный кашель связан с бронхоспазмом, осложнениями, увеличением тяжести заболевания или снижением эффективности лечения, нет. Применяется в терапии стабильной ХОБЛ.

1 капсула для ДПИ содержит 150 или 300 мкг. Стандартная терапия включает себя 1-2 ингаляции (150 или 300 мкг) 1 раз в сутки утром.

**Олодатерол** (Стриверди Респимат, Инфортиспир Респимат, Спиолто

Респимат – в комбинации с тиотропия бромидом; форма выпуска – респимат, аэрозольный ингалятор).

Представитель класса  $\beta$ 2-агонистов ультрадлительного действия, обладает высокой специфичностью и *in vitro* вызывает сильный, практически полный ответ  $\beta$ 2-рецепторов. Олодатерол обладает умеренной липофильностью. Олодатерол применяется 1 раз в сутки утром в дозе 10 мкг (2 ингаляции по 5 мкг из ингалятора респимат). Применяется в терапии стабильной ХОБЛ.

**Вилантерол** (Аноро Эллипта – в комбинации с умеклидиния бромидом; форма выпуска - ДПИ).  $\beta_2$ -агонист ультрадлительного действия. Его селективность к  $\beta_2$ -рецепторам выше, чем у формотерола и салметерола. Абсолютная биодоступность ингаляционного вилантерола в среднем составляла 27% с учетом весьма незначительного всасывания вещества вполости рта. При приеме вилантерола в дозах 12,5, 25 и 50 мкг 1 раз в день был отмечен бронходилатирующий эффект в течение 24 ч и более. В исследованиях были зафиксированы минимальные показатели системных адренергических эффектов (тремор – до 2%, частота развития тахикардии также не превышала 2%). Побочные эффекты в отношении артериального давления, изменений электрокардиограммы, уровней глюкозы и калия крови не отмечались.

Зарегистрирован только в комбинации с умеклидиния бромидом. 1 доза включает 22 мкг вилантерола и 55 либо 113 мкг умеклидиния. Применяется 1 ингаляция 1 раз в сутки утром в качестве базисной терапии ХОБЛ.

### **Какие фиксированные комбинации бронхолитиков зарегистрированы в РФ?**

Перечень представлен в таблице 8.

Таблица 8.

Фиксированные комбинации бронхолитиков зарегистрированные в РФ

ДДАХП	ДДБА	Торговое название	Дозы и кратность применения в сутки
Олодатерол	Тиотропий	Спиолто	5 мкг/5 мкг 1 раз
Индакатерол	Гликопирроний	Ульгибро	110 мкг/ 50 мкг 1 раз
Вилантерол	Умеклидиний	Аноро	62,5 мкг/ 25 мкг 1 раз
Формотерол	Аклидиний	Дуаклир	400 мкг/ 12 мкг 2 раза

ДДАХП-длительно действующие антихолинергические препараты, ДДБА-длительно действующие бета2-агонисты.

### **В каких случаях пациентам с ХОБЛ показано назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)?**

ИГКС не являются основными препаратами в лечении стабильной ХОБЛ. Согласно рекомендация Российского

респираторного общества ИГКС назначают:

- в дополнение к проводимой терапии ДДБД у больных ХОБЛ с БА ванамнезе и с эозинофилией крови (содержание эозинофилов в крови вне обострения более 300 клеток в 1 мкл)

- Пациентам с ХОБЛ и частыми обострениями (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) также рекомендуется назначение ИГКС в дополнение к ДДБД

- Пациентам с ХОБЛ с высоким риском обострений и без эозинофилии крови с одинаковой степенью доказательности рекомендуется назначать ДДАХ или ИГКС/ДДБА

### Какие ИГКС могут использоваться у больных ХОБЛ?

Для лечения ХОБЛ зарегистрированы следующие препараты (Таб. 9):

- Беклометазон
- Будесонид
- Мометазон
- Флутиказон
- Флутиказона фураат
- Циклесонид

Таблица 9.

### ИГКС, зарегистрированные в РФ для лечения ХОБЛ

МНН	Торговое название в РФ	Дозы, мкг	Кратность приема
Беклометазон	Беклометазон	50,100,250	2-4 инг./сут
	Эко	50, 100, 250	2-4 инг./сут
	Беклазон	50, 100, 250	2-4
	Беклофорте	250	До 8 (тяж.сл.)
Будесонид	Будесонид	100, 200, 400	2-4
	Пульмикорт	(макс.сут.доза 1600)	До 2
	Буденит Стери-Неб	250, 500 250, 500	2
Циклесонид	Альвеско	40, 80, 160	1-4
Флутиказон	Фликсотид	50, 125, 250	1-2
Мометазон	Асманекс Твистхейлер	200	2-4

## Какие комбинированные препараты ИГКС и бронходилататоров зарегистрированы в РФ?

Таблица 10.

### Комбинированные препараты ИГКС и бронходилататоров зарегистрированные в РФ

МНН	Торговое название в РФ	Дозы	Кратность приема
Флутиказона пропионат + Салметерол	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Серетид,</li> <li>• Серетид Мультидиск,</li> <li>• Салтиказон-натив,</li> <li>• Тевакомб,</li> <li>• Сальмекорт</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 мкг+25 мкг/доза</li> <li>• 125 мкг+25 мкг/доза</li> <li>• 250 мкг+25 мкг/доза</li> </ul>	По 2 ингаляции 2 раза в сутки
Будесонид + Формотерол	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симбикорт Турбухалер</li> <li>• Формисонид-натив</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 мкг + 4,5мкг/доза</li> <li>• 160 мкг + 4,5мкг/доза</li> <li>• 320 мкг + 9мкг/доза</li> </ul>	2 ингаляции/сут (1ингаляция утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером)
Беклометазона дипропионат + Формотерол	Фостер	100 мкг + 6мкг/доза	По 1-2 ингаляции 2 раза в сутки..
Флутиказона фураат + Вилантерол	Релвар Эллипта	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 92 мкг + 22мкг/доза</li> <li>• 184 мкг + 22мкг/доза</li> </ul>	1 ингаляция 1 раз в сутки в одно и то же время, утром или вечером. Не показан для лечения пациентов с ХОБЛ

### Какие побочные эффекты характерны для ИГКС?

Нежелательные эффекты ИГКС включают кандидоз полости рта, осиплость голоса. Имеются доказательства повышенного риска пневмонии, остеопороза и переломов, повышенного риска развития сахарного диабета.

### Роль метилксантинов в терапии ХОБЛ?

Лечение метилксантинами, в связи с узким индексом терапевтического действия и потенциальной токсичностью,

следует проводить под контролем концентраций препаратов в крови, что значительно увеличивает его стоимость. Терапевтический эффект обычно наблюдается в дозах, близких к токсичным. Наиболее серьезными среди токсических эффектов являются предсердные и желудочковые аритмии, в т.ч. с летальными исходами, и большие эпилептические припадки, которые развиваются и при отсутствии эпилептического анамнеза. Более распространенные и менее опасные нежелательные эффекты метилксантинов включают головную боль, бессонницу, тошноту и изжогу. Они могут проявляться при терапевтических концентрациях препарата в крови.

Наиболее широко используемый в клинической практике метилксантин теofilлин метаболизируется ферментной системой цитохрома P450, поэтому может вступать в клинически значимые лекарственные взаимодействия. Относительно точного механизма действия теofilлина сохраняются разногласия, но этот препарат обладает и бронходилатационной, и противовоспалительной активностью. Теofilлин значимо улучшает легочную функцию при ХОБЛ и, возможно, улучшает функцию дыхательной мускулатуры, но при этом повышает риск нежелательных явлений. Клиренс препарата уменьшается с возрастом. Продолжительность действия метилксантинов, включая лекарственные формы с медленным высвобождением действующего вещества, у больных ХОБЛ точно не определена. Теofilлин рекомендуется для лечения ХОБЛ в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяжелыми симптомами.

### **Роль ингибиторов форфодиэстеразы-4?**

Группа представлена препаратом Рофлумиласт. Механизм действия препарата заключается в ингибировании фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4), основного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) - метаболизирующего фермента, содержащегося в клетках, участвующих в воспалительных процессах и являющегося важным в патогенезе ХОБЛ.

Рофлумиласт рекомендуется назначать пациентам с ХОБЛ с ОФВ<sub>1</sub> < 50% от должного, с хроническим бронхитом и частыми обострениями, несмотря на применение ДДБД для уменьшения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений. Не рекомендуется назначать для уменьшения симптомов ХОБЛ. Влияние рофлумиласта на качество жизни и симптомы выражено слабо. Препарат вызывает значимые нежелательные эффекты, типичными среди которых являются желудочно-кишечные нарушения и головная боль, а также снижение массы тела.

### **Роль муколитиков в терапии ХОБЛ?**

Муколитики в целом играют небольшую роль в терапии ХОБЛ. Они могут использоваться по индивидуальным показаниям у отдельных больных с трудноотделяемой вязкой мокротой в течение непродолжительного времени, в первую очередь в периоды обострений как дополнение к стандартной терапии. Назначение N-ацетилцистеина и карбоцистеина рекомендуется больным ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно, если не проводится терапия ИГКС. N-ацетилцистеин и карбоцистеин способны проявлять антиоксидантные свойства и могут уменьшать число обострений, но они не улучшают легочную функцию и качество жизни у больных ХОБЛ.

### **Когда пациентам с ХОБЛ показано хирургическое лечение и что оно из себя представляет?**

Хирургическое лечение ХОБЛ подразумевает операцию по уменьшению объема легких путем удаления части легкого для уменьшения гиперинфляции и достижения более эффективной насосной работы дыхательных мышц.

Возможно использование малоинвазивных методов – окклюзия сегментарных бронхов с помощью клапанов, специального клея. Такого рода операции показаны пациентам с ХОБЛ с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки.

В некоторых случаях возможна трансплантация легких,

которая может улучшить качество жизни и функциональные показатели. Рассматривается возможность трансплантации при индекс BODE  $\geq 7$  баллов (BODE – B – bodymassindex (индекс массы тела), O – obstruction (обструкция) D – dyspnea (одышка), E – exercisetolerance (толерантность к физической нагрузке)), ОФВ<sub>1</sub>  $< 15\%$  от должных,  $\geq 3$  обострений в предшествующий год, 1 обострение с развитием острой гиперкапнической дыхательной недостаточности (ОДН), при среднетяжелой-тяжелой легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии  $\geq 35$  мм рт.ст.).

### **Что такое 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.

Что служит причинами обострений ХОБЛ?

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются ОРВИ, бактериальные инфекции, воздействие поллютантов.

### **Перечислите признаки обострения ХОБЛ?**

К основным признакам обострения ХОБЛ относят?

- появление или усиление одышки;
- увеличение объема мокроты;
- усиление гнойности мокроты

### **Как классифицируют обострения?**

Выделяют *три типа* обострений, в зависимости от симптоматики (классификация впервые предложена N.R.Anthonisen et al., 1987):

При наличии всех трех выше приведенных признаков (усиление одышки, увеличение объема мокроты, появление гнойной мокроты) диагностируется обострение I типа, каких-либо двух признаков — II типа, если имеется только один — III типа.

*По степени тяжести выделяют следующие обострения:*

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 глюкокортикостероидов), которое требует консультации больного врачом.

**Тяжелая:** пациент/врач отмечают явное и/или быстрое ухудшение состояния больного, требуется госпитализация больного

### **Показания к госпитализации при обострении ХОБЛ?**

Пациентам с обострением ХОБЛ госпитализация в стационар рекомендуется при наличии следующих показаний: значительное увеличение интенсивности и/или появление новых клинических симптомов (одышка в покое, нестабильная гемодинамика, ухудшение психического состояния, цианоз, периферические отеки, признаки утомления дыхательных мышц), падение  $SpO_2 < 90\%$  (или на 4% и более от исходной) невозможность купировать обострение с помощью первоначальной терапии.

### **Как лечатся обострения ХОБЛ?**

Всем пациентам с обострением ХОБЛ рекомендуется назначение ингаляционных бронходилататоров - КДБА (сальбутамол, фенотерол) или КДАХ (ипратропия бромид).

Всем пациентам с обострением ХОБЛ, потребовавшим госпитализации в стационар, рекомендуется назначение системных или ингаляционных ГКС (Обычно рекомендуется курс терапии пероральным преднизолоном в дозе 30-40 мг/сут в течение 5-7 дней. Более безопасной альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ являются ингаляционные формы ГКС, назначаемые через небулайзер.

Назначение антибактериальной терапии рекомендуется пациентам с обострением ХОБЛ при наличии усиления одышки, увеличения объема и степени гнойности мокроты или при наличии двух из трех перечисленных признаков. Антибактериальная терапия также рекомендуется пациентам

с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких.

### **Какие антибактериальные препараты показаны пациентам сХОБЛ и при каких условиях?**

Наличие всех трех или 2-х из трех перечисленных признаков обострения является показанием к назначению антибактериальной терапии. Однако отсутствие гнойной мокроты является надежным фактором небактериальной причины обострения, вследствие чего применение антибиотиков нецелесообразно. Помимо вышеуказанных признаков обострения ХОБЛ, рекомендуется использовать биомаркеры, такие как С-реактивный белок. При повышении уровня С-реактивного белка  $\geq 10$  мг/л также рекомендуется назначать антибиотики.

В настоящее время предлагается следующий подход к ведению пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ:

- При *легких и среднетяжелых обострениях ХОБЛ без факторов риска* (возраст  $\geq 65$  лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ( $\geq 2$  в год)) рекомендуется назначение современных макролидов (азитромицин, кларитромицин) и цефалоспоринов III поколения.

- В качестве антибактериальных препаратов 1-й линии для пациентов с *тяжелыми обострениями ХОБЛ и с факторами риска* рекомендуются либо амоксициллин/клавуланат, либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин).

- При *высоком риске инфекции Pseudomonasaeruginosa* рекомендуются ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью. Продолжительность терапии обычно составляет от 3-х до 5 дней для амбулаторных пациентов и от 5 до 7 дней для большинства госпитализированных пациентов.

**Назовите предикторы инфекции P.aeruginosa у больных ХОБЛ.**

Предикторы инфекции *P.aeruginosa*:

- Частые курсы антибиотиков (>4 за год);
- ОФВ1 < 30%;
- Выделение *P.aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P.aeruginosa*;
- Частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели);
- Бронхоэктазы.

### **О чем должен быть осведомлен врач, назначающий терапию ХОБЛ?**

Согласно рекомендациям ERS/ISAM врач, назначающий лечение, обязан:

1. Знать типы устройств, которые доступны для доставки конкретных препаратов и классов препаратов.
2. Оценить преимущества и недостатки каждого устройства.
3. Выбрать устройства, которые пациент будет эффективно использовать.
4. Выбрать устройства, одобренные законодательными органами.
5. Научить пациентов правильному маневру вдоха, соответствующему назначенному устройству.
6. Регулярно проверять технику ингаляций, применяемую пациентом.
7. Во время каждого визита опрашивать пациента о соблюдении режима назначенной терапии.
8. Не переводить больного на другое устройство без согласования с пациентом и без последовательного обучения технике использования нового устройства доставки.

### **Какие устройства доставки лекарственных препаратов используют при ХОБЛ?**

В настоящее время существует 5 видов ингаляционных устройств:

1. Дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) (применяются самостоятельно, со спейсерами, с

аэрокамерами, оснащенными клапаном).

2. Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом (ДАИ-АВ) (-Легкое Дыхание||, Аутохалер).

3. Порошковые ингаляторы (ПИ) (капсульные, резервуарные, блистерные).

4. -Мягкие|| аэрозоли (soft-mist) (Респимат).

5. Небулайзеры (струйные, ультразвуковые, электронно-сетчатые).

**Каковы принципы работы каждого из них?**

В дозированных аэрозольных ингаляторах под давлением содержится микронизированный препарат в виде суспензии и пропеллент (газ, который создает давление в балончике). Кроме того, для смазывания клапана и сохранения лекарственного вещества, в виде суспензии в состав ДАИ также входит сурфактант.

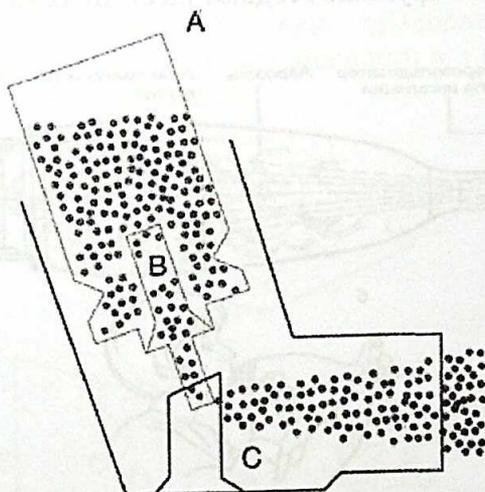


Рис. 6. Генерация аэрозоля с помощью ДАИ: А - канистра, В - клапан, С - мундштук

**Техника ингаляции:** Перед ингаляцией ДАИ встряхнуть (поскольку лекарственный препарат в резервуаре ингалятора

находится в виде суспензии, то необходимо равномерно распределять его перед ингаляцией), сделать медленный вдох из баллона (инспираторный поток около 30 л/мин) с последующей задержкой дыхания до 10 сек. Вдох должен быть скоординирован с высвобождением препарата из баллона (нажатием на баллончик).

**ДАИ со спейсерами.** Спейсер представляет собой объемную камеру, которая соединяет дозированный ингалятор и дыхательные пути больного. Спейсеры позволяют решать проблему координации вдоха пациента и высвобождения лекарственного препарата, а также уменьшить орофарингеальную депозицию препарата и связанные с ней местные побочные эффекты. Выполняя роль аэрозольного резервуара, спейсеры замедляют скорость струи аэрозоля и увеличивают время и дистанцию пути аэрозоля от ДАИ до рта пациента, в результате чего в дыхательные пути больного проникают частицы малого размера, а более крупные оседают на стенках камеры.



Рис. 7. Устройство спейсера (а) и техника его применения (б).

*Техника ингаляции аэрозоля через спейсер:* глубокий медленный вдох (инспираторный поток около 30 л/мин) или два спокойных глубоких вдоха после высвобождения одной

дозы в камеру небулайзера. Достоинством спейсера является возможность отсрочки выполнения ингаляции после высвобождения препарата до нескольких секунд без снижения клинического эффекта аэрозольной терапии. Однако очень длительная пауза (более 5–10 секунд) снижает количество респираторных частиц, поэтому следует стремиться к максимально быстрому выполнению вдоха после активации ингалятора, особенно при использовании спейсеров малого объема. Необходимо также помнить: ингаляция аэрозоля из спейсера должна производиться после каждого высвобождения препарата в камеру спейсера (одна доза – один вдох).

**ДАИ, активируемые вдохом.** Были созданы для преодоления проблемы координации вдоха и активации ингалятора. Главное отличие от ДАИ - пружинный механизм, который взводится либо открытием колпачка (рис. 8), либо поднятием специального рычажка. В ответ на вдох (средний инспираторный поток 20 и 30 л/мин) в течение 0,2 с происходит высвобождение дозы препарата. Легочная депозиция препаратов достигает значений в 2 раза больших по сравнению с обычными ДАИ.

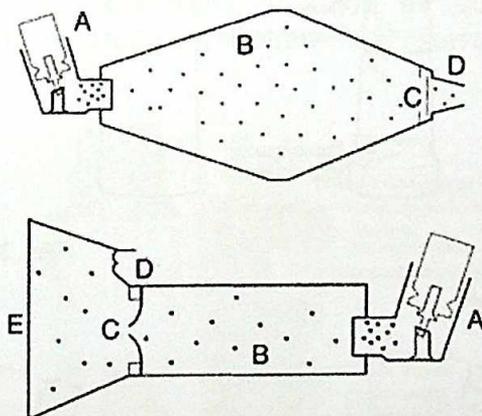


Рис. 8. Устройство ДАИ «Легкое Дыхание»: А - клапан, В - пружина, С - диафрагма, D - пусковое устройство, Е - держатель баллончика

## Порошковые ингаляторы

В ПИ лекарственное вещество находится в сухом виде (порошок) и при помощи энергии вдоха пациента доставляется в дыхательные пути. Лекарственное вещество в ПИ содержится в виде крупных частиц в чистом виде, либо в соединении с носителем (лактозой, бензоатом натрия). Во время вдоха больного в ингаляторе создаются турбулентные потоки и часть лекарственного вещества, проходя через устройство, «разбивается» до частиц респираторных размеров. Эти частицы сухого вещества более стабильны, нежели частицы ДАИ, так как транспортируются в легкие со скоростью потока воздуха, а не со скоростью струи пропеллента, не меняют своего размера и формы после высвобождения из устройства, а потому обеспечивают большую депозицию препарата в легких – до 40%. Частицы, которые не подверглись микронизации, в т.ч. и с носителем, оседают в ротоглотке, причем для ПИ орофарингеальная депозиция по-прежнему остается довольно значимой проблемой (50–80%).



Рис. 2

Рис. 1

Рис. 3

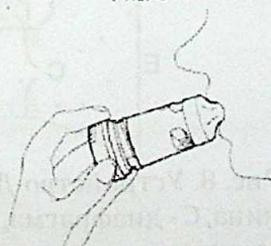
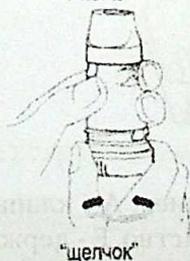


Рис. 9. Использование ПИ.

*Техника ингаляции ПИ:* Вдох с усилием. Если больной использует капсульное устройство, следует проверить остаток порошка в капсуле и при необходимости сделать дополнительный вдох. Задержать дыхание после ингаляции. Схематично порядок использования ПИ представлен на рисунке 9.

### **«Мягкие» аэрозоли (soft-mist)**

Являются представителем нового класса ингаляционных систем – жидкостных дозированных ингаляторов. Устройство имеет съемные картриджи, поворот корпуса взводит пружину. При активации ингалятора раствор проходит через сопло с двумя сходящимися каналами. На выходе из них образуются две жидкостных струи, их столкновение друг с другом формирует медленно движущееся «облако» аэрозоля (10 м/с). Устройство имеет компактный дизайн и снабжено цифровым счетчиком доз.

Легочная депозиция аэрозоля при использовании достигает 45%, аорофарингеальная депозиция колеблется от 26 до 54%. В России распимат используется для ингаляций тиотропия бромида. *Техника ингаляции:* Выполнить обычный вдох, больной не должен пытаться выполнить ингаляцию с усилием. Задержать дыхание после ингаляции (рис.10).

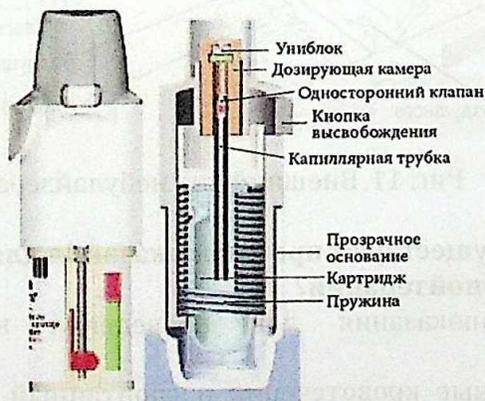


Рис. 10. Устройство «мягкого аэрозоля».

## **Небулайзеры**

Небулайзеры – это устройства преобразования жидких форм лекарственных препаратов в мелкодисперсный аэрозоль (рис.11).

В настоящее время в зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, различают три основных типа небулайзеров:

- 1) компрессорные (струйные) – использующие струю газа (воздух или кислород);
- 2) ультразвуковые – использующие энергию колебаний пьезокристалла;
- 3) мембранные (mesh) – использующие вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция.

При ХОБЛ небулайзерная терапия показана для лечения обострения.

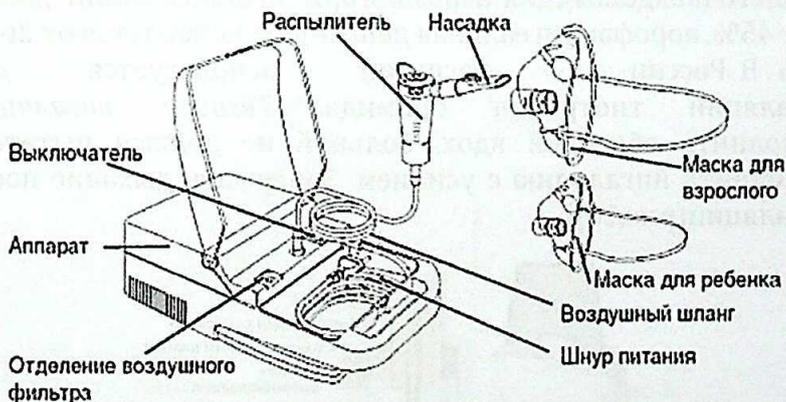


Рис. 11. Внешний вид небулайзера.

### **Какие существуют противопоказания для проведения небулайзерной терапии?**

Противопоказания для проведения небулайзерной терапии:

1. Легочные кровотечения и спонтанный пневмоторакс на фоне буллезной эмфиземы легких.

2. Аритмия и сердечная недостаточность.

3. Индивидуальная непереносимость ингаляционной формы медикаментов.

### В чем заключаются преимущества и недостатки различных устройств доставки?

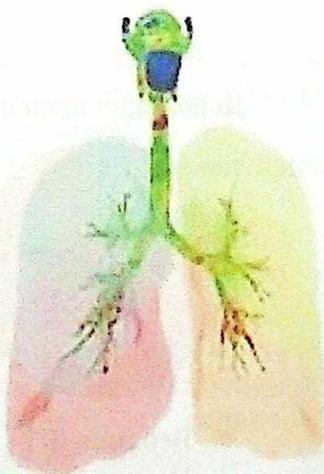
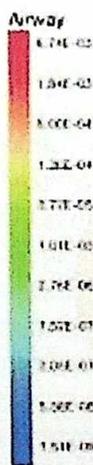
Преимущества и недостатки различных устройств доставки представлены в таблице 11.

Таблица 11. Преимущества и недостатки устройств доставки лекарственных средств при ХОБЛ

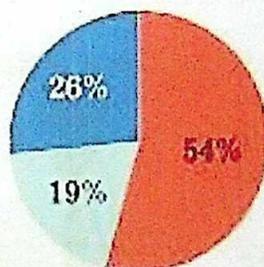
Какова депозиция лекарственного вещества при разных способах доставки в дыхательные пути?

Информация об уровнях депорзиции представлена на рис. 12.  
ДАИ

(а)



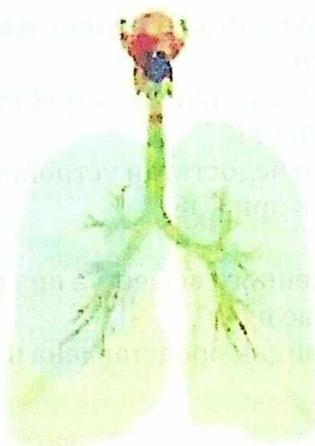
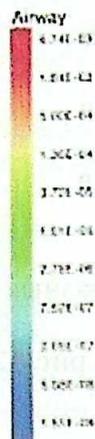
Депозиция препарата



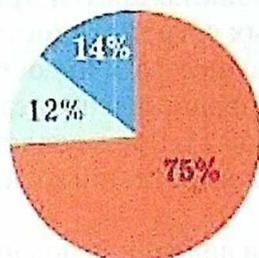
- Верхние ДП
- Центральные ДП
- Периферические ДП

ПИ

(б)



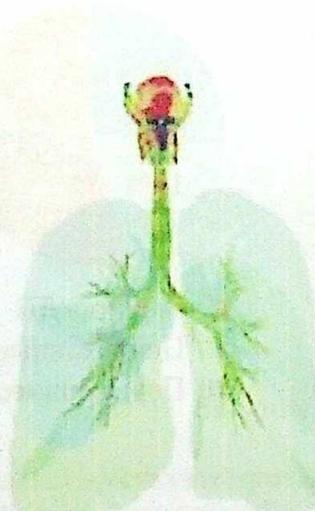
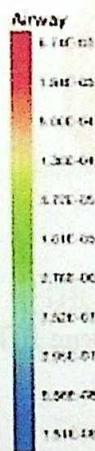
Депозиция препарата



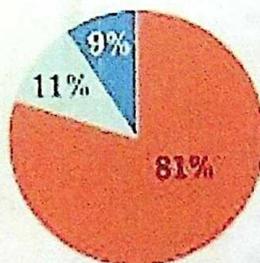
- Верхние ДП
- Центральные ДП
- Периферические ДП

ПИ

(в)



Депозиция препарата



- Верхние ДП
- Центральные ДП
- Периферические ДП

(г)

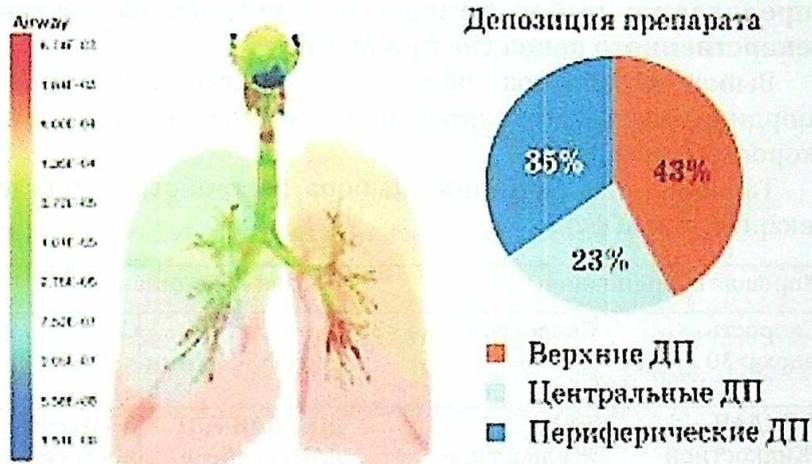


Рис.12. Депозиция лекарственного вещества в зависимости от способа доставки.

### Как выбрать средство доставки?

Во всех клинических ситуациях выбор ингаляционного устройства зависит:

- от способности пациента правильно использовать ингалятор;
- предпочтений пациента;
- наличия необходимого ЛСв виде конкретных ингаляционных устройств;
- объемной скорости вдоха (скорость воздушного потока, которую демонстрирует больной на вдохе, в л/мин);
- внутреннего сопротивления (респираторного сопротивления) устройства – скорость воздушного потока, необходимая для проведения ингалятора в действие или оптимальной ингаляции;
- возможности врача обучить больного правильному применению ингалятора и мониторировать приобретенные навыки впоследствии;
- стоимости терапии и возможности ее компенсации

страховыми компаниями.

**Какими физиологическими параметрами определяется выбор конкретного устройства доставки лекарственного вещества при ХОБЛ?**

Выбор ингалятора зависит от способности пациента координировать вдох с активацией ингалятора и объемной скорости вдоха (таб. 12).

Таблица 12. Принцип выбора устройства доставки лекарств при ХОБЛ

Хорошая координация		Плохая координация	
Скорость вдоха >30 л/мин	Скорость вдоха <30 л/мин	Скорость вдоха >30 л/мин	Скорость вдоха <30 л/мин
ДПИДАИ Жидкостной ингалятор ДАИ-АВ Небулайзер	ДАМ Жидкостной ингалятор Небулайзер	ДПИ ДАИ-АВ ДАИ+спейсер Жидкостной ингалятор Небулайзер	ДАМ+спейсер Жидкостной ингалятор Небулайзер

**Что такое длительная кислородотерапия и ее роль в терапии больных ХОБЛ?**

Длительная кислородотерапия (ДКТ) – это ингаляция воздуха, обогащенного кислородом, в состоянии покоя и при физической нагрузке в течение 15-24 ч в сутки.

**Назовите показания к ДКТ.**

Сведения представлены в таблице 13.

Таблица 13.

Показания к кислородотерапии при ХОБЛ

Показания	PaO <sub>2</sub> (мм.рт.ст.)	SaO <sub>2</sub> (%)	Особые условия
Абсолютные	<55	<88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55-59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия (Ht > 55%)

Нет показаний (за исключением особых условий)	>60	>90	Десатурация при нагрузке Десатурация во время сна Болезнь лёгких с тяжелым диспноэ, уменьшающимся на фоне O <sub>2</sub>
---	-----	-----	--

ДКТ показана больным с хронической дыхательной недостаточностью, так как позволяет снизить смертность, посредством влияния на негативные эффекты гипоксемии – предотвращение прогрессирования легочной гипертензии, уменьшение одышки и увеличение толерантности к физ. нагрузке, снижение уровня гематокрита, улучшение функции и метаболизма дыхательных мышц, улучшение психологического состояния больного, снижение числа госпитализаций, риска сердечных аритмий во сне.

### **При каких особых условиях может быть рекомендована ДКТ?**

Показания к ДКТ должны быть уточнены у больных со следующими признаками:

- Все больные с ОФВ1 < 30% должных
- Больные с цианозом
- Больные с полицитемией
- Больные с периферическими отеками
- Больные с повышенным давлением в яремных венах
- Больные с SpO<sub>2</sub> < 92% (при дыхании воздухом).

### **Каковы противопоказания к ДКТ?**

ДКТ не показана больным:

- Продолжающим курить;
- Не получающим адекватную медикаментозную терапию, направленную на контроль ХОБЛ (бронходилататоры, ингаляционные кортикостероиды и т.д.);
- Не достаточно мотивированным больным для данного вида терапии.

### **При каких условиях определяются показания к ДКТ?**

Параметры газообмена, на которых основываются

показания к ДКТ, должны оцениваться только во время стабильного состояния больных, т.е. через 3-4 недели после обострения ХДН, так как именно такое время требуется для восстановления газообмена и кислородного транспорта после периода ОДН.

### **Какие параметры газообмена свидетельствуют об адекватности ДКТ?**

Назначение ДКТ должно основываться на показателях газового состава артериальной крови, данных пульсоксиметрии в данном случае не достаточно, так как, при наличии повышенных уровней карбоксигемоглобина и метгемоглобина, значения насыщения крови кислородом будут завышены. Кроме того, ошибка метода пульсоксиметрии (аккуратность  $\pm 2-3\%$ ) в области значений, соответствующих  $PaO_2$  около 60 мм рт.ст., может сделать данный метод неадекватным для выявления гипоксемии. Задачей кислородотерапии является коррекция гипоксемии и достижение значений  $PaO_2 > 60$  мм рт.ст. и  $SaO_2 > 90\%$ . Считается оптимальным поддержание  $PaO_2$  в пределах 60-65 мм рт.ст. Благодаря сигмовидной форме кривой диссоциации оксигемоглобина, повышение  $PaO_2$  более 60 мм рт.ст. приводит лишь к незначительному увеличению  $SaO_2$

и содержанию  $O_2$  артериальной крови ( $CaO_2$ ), однако может приводить к ретенции углекислоты.

### **Каковы побочные эффекты кислородотерапии?**

Как и всякое лекарство, кислород требует четкого соблюдения правильного дозирования, т.к. использование кислорода может приводить к развитию побочных эффектов: нарушение мукоцилиарного клиренса, снижение сердечного выброса, системная вазоконстрикция, снижение минутной вентиляции, задержка углекислоты и даже фиброза легких. Известны также случаи возгораний и взрывов во время проведения ДКТ, главной причиной которых явилось курение во время терапии кислородом. Поэтому при использовании кислорода запрещается курение больных и

членов их семей в помещении, кроме того цилиндры и резервуары с кислородом не должны находиться рядом с источниками огня и тепла.

### Перечислите режимы назначения ДКТ?

Большинству больных ХОБЛ рекомендуется проведение ДКТ не менее

15 часов сутки с максимальными перерывами между сеансами, не превышающими 2-х часов подряд, с потоком кислорода 1-2 л/мин. У наиболее тяжелых больных поток может быть увеличен и до 4-5 л/мин. (см. алгоритм на рис. 13)

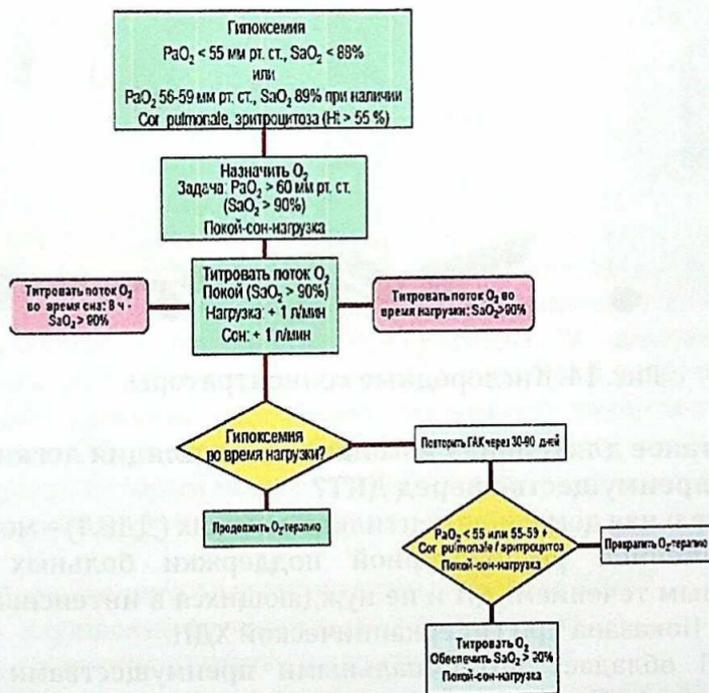


Рис.13. Алгоритм длительной кислородотерапии.

### Каково техническое оснащение для ДКТ?

Для проведения ДКТ в домашних условиях сегодня в основном используют концентраторы кислорода.

Концентраторы кислорода используют принцип разделения воздуха на кислород и азот при прохождении воздуха через «молекулярное сито» цеолитовый или алюмосиликатовый фильтры. Азот абсорбируется на фильтре и на выходе из аппарата создается концентрация кислорода выше 95% при потоке 1 л/мин и до 90% при потоке 5 л/мин. Аппарат работает от электросети, прост в эксплуатации и требует минимального технического ухода (рис.14). Приборы относительно громоздки, однако трубки длиной 10-15 м позволяют пациенту свободно передвигаться по квартире.



Рис. 14. Кислородные концентраторы.

### **Что такое длительная домашняя вентиляция легких и в чем ее преимущество перед ДКТ?**

Длительная домашняя вентиляция легких (ДДВЛ) – метод долговременной респираторной поддержки больных со стабильным течением ХДН и не нуждающихся в интенсивной терапии. Показана при гиперкапнической ХДН.

ДДВЛ обладает потенциальными преимуществами по сравнению с ДКТ у больных с терминальными стадиями ХДН:

- Осуществление контроля  $P_{aCO_2}$ , что в свою очередь, может привести к улучшению
- выживаемости больных ХДН;
- Улучшению качества сна;
- Снижению нагрузки на дыхательную мускулатуру.

Использование ДДВЛ у больных ХДН сопровождается рядом положительных патофизиологических эффектов, основными из которых являются улучшение показателей газообмена – повышение  $PaO_2$  и снижение  $PaCO_2$ .

Гиперкапния (т.е. повышение  $PaCO_2$  более 45 мм рт.ст.) является маркером снижения вентиляционного резерва при терминальных стадиях легочных заболеваний и также является отрицательным прогностическим фактором для больных с хронической дыхательной недостаточностью. Так, например, по данным одного из исследований, летальность больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), получавших длительную терапию кислородом (ДКТ), составила 51% у больных с гиперкапнией и 20% – у пациентов без гиперкапнии.

У ряда больных ХДН, особенно, при рестириктивных формах ХДН, кислородотерапия может приводить к нарастанию гиперкапнии, особенно во время сна. 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 ХДН, таким образом, развивается «порочный цикл», разорвать который может только проведение респираторной поддержки (вентиляции легких).

### **Перечислите благоприятные эффекты ДДВЛ.**

- Улучшение функции дыхательных мышц
- Снижение нагрузки на аппарат дыхания
- Восстановление чувствительности хеморецепции

дыхательного центра

- Улучшение качества сна.

### **Назовите показания к ДДВЛ.**

ДДВЛ рекомендуется больным ХОБЛ, отвечающим следующим критериям:

- Наличие симптомов ХДН: слабость, одышка, утренние головные боли;

- Наличие одного из следующих показателей:  $PaCO_2 > 55$  мм рт.ст.,

$PaCO_2$  50-54 мм рт.ст. и эпизоды ночных десатураций ( $SaO_2 < 88\%$  в течение более 5 мин во время кислородотерапии 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  $SaO_2 > 90\%$ ).

### **Назовите противопоказания к ДДВЛ у больных ХОБЛ.**

- Тяжелые расстройства глотания и неспособность контролировать кашель (для масочной вентиляции);

- Плохая мотивация и неадекватный комплаенс больных;

- Ажитация;

- Тяжелые когнитивные расстройства;

- Потребность в постоянной (около 24 ч/сутки)

респираторной поддержке;

- Недостаточность финансовых или страховых ресурсов;

- Отсутствие поддержки больного медицинскими учреждениями.

**Каким должно быть техническое обеспечение длительной домашней вентиляции легких?**

В домашних условиях используются преимущественно

портативные респираторы. Общими чертами портативных респираторов является их малый размер, низкая стоимость, простота настройки, возможность эффективно компенсировать даже высокую утечку, однако, данные аппараты, как правило, не обладают теми возможностями мониторинга и тревог, что есть у «реанимационных» респираторов. Большинство портативных респираторов используют одиночный контур (инспираторный), эвакуация выдыхаемого дыхательного объема осуществляется через клапан выдоха или специальные отверстия в маске или контуре.

В домашних условиях, как и в условиях интенсивной терапии, используются режимы регулируемые по объему и регулируемые по давлению. Режимы, контролируемые по давлению, в т.ч. поддержка давлением (pressuresupport), позволяют лучше компенсировать «утечку» дыхательного объема, а режимы, контролируемые по объему обеспечивают стабильную величину дыхательного объема и минутной вентиляции, несмотря на изменения импеданса бронхолегочной системы. Также важным преимуществом режима поддержки давлением является хорошая синхронизация дыхания пациента с работой респиратора, что обеспечивает дополнительный дыхательный комфорт.

Превалирующими режимами во всех странах мира для ДДВЛ в настоящее время являются режимы, регулируемые по давлению: режим поддержки давлением и вспомогательно-контролируемый режим. Повышение фракции кислорода во вдыхаемом воздухе ( $FiO_2$ ) осуществляется путем увеличения подаваемого потока кислорода в контур респиратора, для чего у подавляющего большинства больных ХОБЛ необходимо в дополнение к респираторам использование концентраторов кислорода.

Взаимосвязь респиратор-пациент осуществляется при помощи трахеостом, носовых и лицевых масок. Носовые маски в домашних условиях используются чаще. Они менее обременительны, чем лицевые, реже вызывают клаустрофобию, позволяют прием пищи, разговор и

экспекторацию мокроты без снятия интерфейса. Кроме того, носовые маски имеют меньшее мертвое пространство (около 100 мл) по сравнению с лицевыми масками, и, следовательно, требуется меньшее инспираторное давление или меньший дыхательный объем для обеспечения альвеолярной вентиляции. У ряда пациентов большой проблемой является развитие утечки через рот, особенно во время сна (неспособность закрывать рот, отсутствие зубов), что может быть причиной неэффективности респираторной поддержки. В таких ситуациях предпочтительнее использовать лицевые маски.

## **V. ЛЕГОЧНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ**

### **Что такое легочная реабилитация пациентов с ХОБЛ?**

В рекомендациях Американского торакального общества/Европейского респираторного общества 2005 г. дано следующее определение:

«Легочная реабилитация - основанное на доказательствах мультидисциплинарное и всеобщее лечебное мероприятие для больных хроническими респираторными заболеваниями и сниженной повседневной активностью».

Ранее в РФ под реабилитацией понималось только санаторно-курортное лечение, что неверно, поскольку важное значение при ХОБЛ, как и при сердечно-сосудистой патологии, принадлежит амбулаторно-поликлиническому этапу.

Легочная реабилитация выступает составной частью клинического ведения всех больных с хроническими респираторными заболеваниями с целью коррекции их функциональных и/или психологических нарушений.

Лечение и реабилитация тесно связаны между собой и взаимно дополняют друг друга. Реабилитация чаще всего проводится при клинической стабильности больного, нежели чем в период обострения. Однако назначение легочной реабилитации во время или сразу после обострения имеет рациональную основу и достаточно эффективно.

### **Какова роль легочной реабилитации?**

Мероприятия, проводимые в рамках легочной реабилитации, направлены на достижение следующих целей:

1. Уменьшение влияния симптомов на повседневную активность пациентов.
2. Увеличение физической активности.
3. Обеспечение самостоятельности пациента вне стен лечебного учреждения.
4. Увеличение участия в повседневной жизни.
5. Улучшение ассоциированного со здоровьем качества жизни.

6. Изменение поведения пациента с целью ориентирования его на поддержание здоровья.

### **Что представляет из себя легочная реабилитация?**

Компоненты программ легочной реабилитации значительно варьируют, однако полноценная программа лёгочной реабилитации включает:

- оценку состояния пациента
- физические тренировки,
- обучение больного
- нутритивную реабилитацию
- психологическую поддержку.

### **Для чего в программу легочной реабилитации при ХОБЛ включены физические тренировки?**

Физические тренировки способны повысить переносимость физических нагрузок и являются основным компонентом легочной реабилитации. Программы физических тренировок направлены на повышение ограниченной физической толерантности у конкретного пациента, причиной которой могут быть нарушения вентиляции и газообмена, дисфункция скелетных или дыхательных мышц. Физические тренировки также побуждают пациентов к активному образу жизни, улучшают эмоциональный фон и состояние сердечно-сосудистой системы, уменьшают симптомы заболевания. Улучшение функции скелетных мышц в результате тренировок повышает переносимость физической нагрузки даже, несмотря на отсутствие изменений со стороны легочной функции.

Кроме того, возрастающая окислительная емкость скелетных мышц приводит к снижению альвеолярной вентиляции при той же мощности работы. Это может уменьшить динамическую гиперинфляцию и, следовательно, одышку при физической нагрузке.

### **Какие упражнения входят в программу физических тренировок при ХОБЛ?**

В программу физических тренировок обычно входят комплексы упражнений, направленных на:

- Тренировку дыхательных мышц (например, создание сопротивления на выдохе при дыхании через неплотно сомкнутые губы во время физической нагрузки и диафрагмальное дыхание, использование дыхательных тренажеров)

- Тренировку силы мышц верхнего грудного пояса (например, упражнения с гантелями)

- Тренировку силы и выносливости мышц нижних конечностей (например, ходьба по ровной поверхности, упражнения на тредмиле, упражнения с мячом)

Для эффективности физической реабилитации все занятия должны проводиться в аэробном режиме, что позволяет избежать утомления дыхательной и скелетной мускулатуры.

Длительность одной физической тренировки, в зависимости от состояния больного, варьирует от 10 до 45 минут, кратность занятий – от 1 до

5 раз в неделю, и интенсивность – от 50% пикового потребления  $O_2$  ( $VO_{2max}$ ) до максимально переносимых нагрузок. Интенсивность нагрузок задается с учетом субъективных ощущений больного.

### **Какова роль психологической поддержки больного?**

Пациентам с ХОБЛ свойственны появления тревожности, депрессии и других психических нарушений. Психологическая и социальная поддержка в рамках легочной реабилитации важна для обеспечения адаптации мышления и поведения больного, отношения к собственному заболеванию. Создание системы адекватной психологической поддержки является важным компонентом легочной реабилитации. Больные с хроническими респираторными заболеваниями получают положительный результат от психологической консультации по беспокоящим их вопросам. Лечение депрессии значительно улучшает качество жизни таких больных. При этом, если умеренно выраженные тревожность или депрессия могут

быть разрешены в рамках программ легочной реабилитации, то больные со значительными психологическими нарушениями должны быть направлены к соответствующему специалисту до начала реабилитации.

**Что входит в понятие «коррекция питательного статуса»?**

Снижение питательного статуса является частым спутником больных ХОБЛ. Снижение массы тела встречается у 10-15% больных с легкими среднетяжёлыми стадиями ХОБЛ и у 50% больных – с тяжёлыми. Основной причиной является снижение мышечной массы. Менее выражено снижение жировой массы тела.

Задачей реабилитационной программы является выявление и коррекция причин нарушения питательного статуса больных ХОБЛ. При ХОБЛ выявлена взаимосвязь между снижением веса тела и повышением летальности вне зависимости от степени обструкции дыхательных путей. У больных с ХОБЛ, имеющих дефицит веса, качество жизни снижено в гораздо большей степени, чем у больных ХОБЛ с нормальным весом.

Потеря веса у больных ХОБЛ может быть вызвана увеличением энергетических затрат и повышением активности метаболизма или

уменьшением объема потребляемой пищи. Так или иначе, потеря мышечной

массы является следствием дисбаланса между синтезом и расщеплением белков. Снижение общего энергетического баланса и метаболизма белков может возникать одновременно, но также может появляться независимо друг от друга из-за нарушений регуляции метаболизма. Повышенный метаболизм может быть также следствием системного воспаления при ХОБЛ.

У больных ХОБЛ с низким весом, и не только у них, часто встречается атрофия мышц, связанная с ХОБЛ, поэтому простой скрининг как минимум должен быть компонентом стандартной лёгочной реабилитации. Для этого используют

индекс массы тела (ИМТ). ИМТ < 21 кг/м<sup>2</sup> расценивается как недостаток веса. Потеря веса > 10% в течение последних 6 месяцев или

> 5% в течение месяца также является неблагоприятным фактором прогноза заболевания. Однако прогностически более неблагоприятным является уменьшение нежировой (преимущественно мышечной) массы – менее 16 кг/м<sup>2</sup> у мужчин и менее 15 кг/м<sup>2</sup> у женщин, которое может наблюдаться при нормальной и даже избыточной массе тела. Сегодня все чаще в этой связи вместо понятия «кахексия» употребляют термин «саркопения». И именно потерю мышечной массы, а не снижение общей массы тела, некоторые авторы считают показанием к активной коррекции нарушений телосложения. Уменьшение массы нежировой ткани при ХОБЛ также приводит к снижению силы дыхательных мышц.

Потерю массы нежировой ткани при хронических обструктивных заболеваниях лёгких можно установить, измеряя толщину кожной складки, используя биоимпедансный анализ или применяя двух-энергетическую рентгеновскую абсорбциометрию.

Коррекция нутритивного статуса должна быть направлена на поддержание мышечной силы с помощью достаточного содержания белка и витаминов в пищевом рационе. Коррекция питания первоначально должна заключаться в коррекции рациона пациента и назначении добавок, богатых энергетическими субстратами.

Однако, в большинстве повседневных ситуаций пищевые добавки в качестве монотерапии не дают значительного увеличения веса тела. Причиной этого может быть несколько факторов, в том числе уменьшение спонтанного потребления пищи, несоответствие питательных добавок суточному калоражу пищи и физической активности пациента, наличие системного воспаления.

Наиболее рациональный режим питания – частый прием небольших порций пищи, так как при ограниченном вентиляционном резерве привычный объем пищи может

приводить к заметному усилению диспноэ вследствие смещения диафрагмы. Оптимальным способом коррекции дефицита питания является сочетание дополнительного питания с физическими тренировками, обладающими неспецифическим анаболическим эффектом.

### **Что включает в себя обучение больных ХОБЛ?**

Обучение является неотъемлемой частью ведения больных хроническими заболеваниями. Структура обучающих программ для больных ХОБЛ должна отличаться от таковой при бронхиальной астме. Пациенту необходимо предоставлять минимально необходимую информацию с ясными и недвусмысленными инструкциями по поведению в той или иной ситуации. Занятия должны сопровождаться предоставлением печатной информации, написанной кратко и доступно. При проведении занятий необходимо учитывать пожилой возраст большинства пациентов, поэтому продолжительность занятий не должна превышать 40 мин. При невозможности организации индивидуального обучения численность группы слушателей не должна превышать 4–5 человек. Всего рекомендуется все сведения излагать в течение 4 занятий. Так как госпитализация больных ХОБЛ по поводу обострения – показатель неблагоприятного течения заболевания, особо важной является организация обучающих занятий в стационаре для госпитализированных больных.

В обучающей программе должны быть отражены следующие положения:

- 1) что такое легкие и бронхи и как они работают;
- 2) что происходит при ХОБЛ;
- 3) отказ от курения;
- 4) как лечат ХОБЛ;
- 5) техника ингаляций, небулайзер;
- 6) основные принципы физических тренировок;
- 7) оптимизация повседневной активности;
- 8) питание;
- 9) психосоциальные проблемы;

10) проблемы, связанные с окончанием жизненного пути.

### **Как оценивается эффективность легочной реабилитации?**

Оценка эффективности реабилитационной программы, осуществляется по нескольким параметрам: выраженность одышки, толерантность к физической нагрузке и общий статус здоровья. Оценка одышки проводится по двум категориям: выраженность одышки в процессе физических тренировок и уровень одышки в повседневной жизни (оценивается путем анкетирования). Выраженность одышки в ходе физических тренировок обычно оценивается с использованием шкалы Борга (Borgscale) или визуально аналоговой шкалы одышки. Путем анкетирования оценивается выраженность одышки при выполнении повседневной работы и степень одышки, ограничивающей ежедневную активность. Толерантность к физической нагрузке может быть оценена в лаборатории с использованием тредмила или велоэргометра по стандартному протоколу. Однако более общими показателями переносимости физических нагрузок являются тест с 6-минутной ходьбой и шаттл-тест (shuttlewalktest). Наиболее часто используется тест с 6-минутной ходьбой, он удобен в применении и хорошо коррелирует с функциональным статусом пациента.

Статус здоровья оценивается с использованием специальных респираторных вопросников, например ChronicRespiratoryDiseaseQuestionnaire (CRQ) или St. George'sRespiratoryQuestionnaire (SGRQ). Некоторые реабилитационные программы могут оцениваться с использованием общего вопросника Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF36) – краткий вопросник оценки статуса здоровья, что является дополнением информации, полученной с помощью специфических вопросников.

## VI. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХОБЛ

### Как проводится диспансерное наблюдение пациентов с ХОБЛ?

Порядок диспансерного наблюдения пациентов с ХОБЛ определяется степенью тяжести ХОБЛ и наличием хронической дыхательной недостаточности.

*Хроническая обструктивная болезнь легких с бронхиальной обструкцией 1-2 степени тяжести:* терапевт 1 раз в 6 месяцев, пульмонолог 1 раз в 6 месяцев, отоларинголог, стоматолог, психотерапевт, фтизиатр (по показаниям), антропометрия, крупнокадровая флюорография, ЭКГ, клинический анализ крови, общий анализ мокроты с исследованием на микобактерии туберкулеза, посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам, спирометрия с исследованием обратимости бронхиальной обструкции, пульсоксиметрия, тест с 6-минутной ходьбой, исследование CO<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе, исследование NO в выдыхаемом воздухе.

*Хроническая обструктивная болезнь легких с бронхиальной обструкцией 3-4 степени тяжести:* терапевт 1 раз в 3 месяца, пульмонолог 1 раз в 6 месяцев, отоларинголог, стоматолог, психотерапевт, фтизиатр (по показаниям), антропометрия, клинический анализ крови, общий анализ мокроты с исследованием на микобактерии туберкулеза, бактериологическое исследование мокроты, крупнокадровая флюорография, компьютерная томография по показаниям, ЭКГ, спирометрия с исследованием обратимости бронхиальной обструкции, пульсоксиметрия, тест с 6-минутной ходьбой, исследование окиси углерода в выдыхаемом воздухе.

*ХОБЛ с хронической дыхательной недостаточностью 1-2 степени:* терапевт 1 раз в 6 месяцев, пульмонолог 1 раз в 6 месяцев, отоларинголог, стоматолог, торакальный хирург (по показаниям), антропометрия, клинический анализ крови, спирометрия с исследованием обратимости бронхиальной обструкции, компьютерная томография, общий анализ

мокроты, биохимическое исследование крови (общий белок и фракции, глюкоза крови, креатинин, печеночные пробы, содержание калия, кальция, натрия, холестерина, МНО, протромбиновый индекс), исследование вентиляционной функции лёгких, тест с 6-минутной ходьбой, ЭКГ, пульсоксиметрия.

<p>Характеристика заболевания (наименование, код по МКБ-10)</p> <p>Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)</p> <p>Код по МКБ-10: J42</p> <p>Синдром гиперинфляции лёгких</p> <p>Синдром дыхательной недостаточности</p> <p>Синдром легочной гипертензии</p> <p>Синдром легочного сердца</p> <p>Синдром легочной эмболии</p> <p>Синдром легочной гипертензии</p> <p>Синдром легочного сердца</p> <p>Синдром легочной эмболии</p>	<p>Синдром гиперинфляции лёгких</p> <p>Синдром дыхательной недостаточности</p> <p>Синдром легочной гипертензии</p> <p>Синдром легочного сердца</p> <p>Синдром легочной эмболии</p>
<p>Характеристика заболевания (наименование, код по МКБ-10)</p> <p>Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)</p> <p>Код по МКБ-10: J42</p> <p>Синдром гиперинфляции лёгких</p> <p>Синдром дыхательной недостаточности</p> <p>Синдром легочной гипертензии</p> <p>Синдром легочного сердца</p> <p>Синдром легочной эмболии</p> <p>Синдром легочной гипертензии</p> <p>Синдром легочного сердца</p> <p>Синдром легочной эмболии</p>	<p>Синдром гиперинфляции лёгких</p> <p>Синдром дыхательной недостаточности</p> <p>Синдром легочной гипертензии</p> <p>Синдром легочного сердца</p> <p>Синдром легочной эмболии</p>
<p>Характеристика заболевания (наименование, код по МКБ-10)</p> <p>Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)</p> <p>Код по МКБ-10: J42</p> <p>Синдром гиперинфляции лёгких</p> <p>Синдром дыхательной недостаточности</p> <p>Синдром легочной гипертензии</p> <p>Синдром легочного сердца</p> <p>Синдром легочной эмболии</p> <p>Синдром легочной гипертензии</p> <p>Синдром легочного сердца</p> <p>Синдром легочной эмболии</p>	<p>Синдром гиперинфляции лёгких</p> <p>Синдром дыхательной недостаточности</p> <p>Синдром легочной гипертензии</p> <p>Синдром легочного сердца</p> <p>Синдром легочной эмболии</p>

## VII. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХОБЛ

### С какими патологиями следует дифференцировать ХОБЛ?

Прежде всего необходимо ХОБЛ дифференцировать с бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью, туберкулезом, облитерирующим бронхитом, застойной сердечной недостаточностью (Таб. 14).

Таблица 14. Признаки, позволяющие дифференцировать ХОБЛ от других заболеваний

Заболевание	Основные дифференциальные признаки
Бронхиальная астма	Факторы риска: бытовая аллергия, фатальна растений, некоторые производственные факторы Отягченная наследственность Начало в молодом возрасте (часто) Волнообразному и яркость клинических проявлений, их обратимость (либо спонтанно, либо под влиянием терапии)
Бронхотетания	Большое количество гнойной мокроты Частые рецидивы бактериальной респираторной инфекции Грубые сухие разного тембра и разнокалиберным влажные хрипы при аускультации КТВР: расширение бронхов и уплотнение их стенок
Туберкулёз	Начало в любом возрасте Характерны рентгенологические признаки Микробиологическое подтверждение Эпидемиологические признаки (высокая распространенность туберкулеза в регионе)

Облитерирующий бронхолит	Начало в молодом возрасте у некурящих Указание на ревматоидный полиартрит или острое
	воздействие вредных газов КТВР: обнаруживает Зары пониженной плотности на выдохе
Застойная сердечная недостаточность	Соответствующий кардиологический анамнез Характерные хрипы при аускультации в базальных отделах Рентгенография-расширение тени сердца и признаки отёка легочной ткани Спирометрическая-преобладание рестрикции

## **VIII. СИНДРОМ ПЕРЕКРЕСТА ХОБЛ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

**Что такое синдром перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ (overlap-синдром, ACOS)?**

**Синдром перекреста БА-ХОБЛ (ACOS)** – синдром, который характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и рядом симптомов, которые обычно связаны с БА, а также рядом симптомов, которые обычно характерны для ХОБЛ. По предварительным данным различных источников распространенность синдрома находится в диапазоне от 12 до 55% и варьирует в зависимости от пола и возраста больных. В настоящее время считается, что ACOS возникает вследствие сочетания нескольких факторов риска БА и ХОБЛ.

До сих пор остается неясным вопрос: синдром перекреста возникает при присоединении к ХОБЛ астмы или к астме ХОБЛ. Вероятно, возможен и тот, и другой вариант развития событий, при этом высказано мнение, что чаще имеет место вариант присоединения ХОБЛ к БА. При этом снижается чувствительность к ингаляционным глюкокортикостероидам, прогрессирует персистирующая бронхообструкция и, как следствие, дыхательная недостаточность. Гораздо реже происходит присоединение БА к ХОБЛ, при этом возникают волнообразные симптомы, связанные с бронхообструкцией, появляются ночные симптомы, повышается потребность в бронходилататорах.

**Как диагностируется синдром перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ?**

Несмотря на отсутствие общепринятого определения, Глобальная инициатива по астме (GINA) определяет ряд диагностических признаков СПБАХ:

- Возраст  $\geq 40$  лет
- Респираторные симптомы (например, одышка при физической нагрузке) стойкие, но вариабельность симптомов

может быть заметной.

- Ограничение воздушного потока не полностью обратимо, но с исторической вариабельностью: объем форсированного выдоха после бронходилататора за одну секунду / форсированная жизненная емкость легких (ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ) < 0,7 или нижний предел нормы и увеличение бронходилататора ОФВ<sub>1</sub> > 12 процентов и 400 мл

- История астмы, диагностированной врачом в какой-то момент

- Атопия или аллергия в анамнезе

- Воздействие фактора риска (например, курение табака ≥ 10 пачек лет или эквивалентное загрязнение воздуха внутри / снаружи помещений)

### **Какова терапия синдром перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ?**

Подобно другим хроническим обструктивным заболеваниям легких, терапевтический подход к пациентам с АСОС всегда начинается с максимально возможного исключения факторов риска, среди которых особо важными являются курение, воздействие различных аллергенов, профилактику инфекций, в т.ч. при помощи вакцинации, лечение коморбидных состояний и многие другие.

С точки зрения медикаментозного лечения проблема пациентов с АСОС состоит в том, что большинство из них исключают систематически из огромного количества клинических фармакологических испытаний. Гетерогенность АСОС, связанная с его патофизиологией, подразумевает, что один терапевтический подход нельзя применять ко всем больным СПБАХ. Однако, без какого-либо решения пациентов оставить не получится, поэтому GINA и GOLD выдвинули следующие базисные принципы, на которые

нужно основываться при подходе к лечению overlap-синдрома БА-ХОБЛ:

1. Если синдромальная диагностика позволяет заподозрить БА или СПБАХ или имеют место значительные сомнения в диагнозе ХОБЛ, то разумным является начать

лечение как при БА до того момента, когда будут проведены дальнейшие исследования, которые смогут подтвердить или опровергнуть исходное предположение.

Лечение должно включать ИГКС (в низкой или средней дозе в зависимости от выраженности симптомов), длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА). Монотерапия ДДБА недопустима, т.к. приведет к прогрессированию воспаления, ремоделированию бронхов и, как следствие, к тяжелой необратимой бронхообструкции!

2. Если синдромальная диагностика позволяет заподозрить ХОБЛ, то необходимо назначить соответствующее симптоматическое лечение бронходилататорами или комбинированную терапию, но не следует назначать монотерапию ИГКС.

При назначении бронхолитиков есть вариант совместного назначения ДДБА и длительно действующего холиноблокатора (ДДХБ). Такая комбинация имеет преимущества с точки зрения фармакодинамики и фармакокинетики.  $\beta_2$ -агонисты усиливают миорелаксацию, вызванную М-холиноблокаторами. Последние, в свою очередь, уменьшают бронхоконстрикторное действие ацетилхолина, усиливая эффект  $\beta_2$ -агонистов.

Также выдвинуты следующие принципы лекарственной терапии: чем больше признаков БА – тем больше ИГКС, чем больше признаков ХОБЛ – тем меньше ИГКС.

## IX. СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ХОБЛ

**Какие сопутствующие заболевания наиболее часто встречаются при ХОБЛ?**

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ является сердечно-сосудистая патология, метаболические нарушения, остеопороз, дисфункция скелетных мышц, тревога/депрессия, когнитивные нарушения, желудочно-кишечные заболевания.

Современное понимание патофизиологии ХОБЛ объясняет наличие высокой частоты сопутствующей патологии системным воспалением, как одним из основных звеньев патогенеза данных состояний, а также наличием общих факторов риска (пол, возраст, курение и пр.) при ХОБЛ и сопутствующей патологии.

### *Сердечно-сосудистые заболевания и ХОБЛ*

Сердечно-сосудистые заболевания встречаются при ХОБЛ чаще всего. Они являются причиной до 48% госпитализаций и 25% смертей при ХОБЛ. В эпидемиологических исследованиях было показано, что снижение ОФВ1 является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний: уменьшение ОФВ1 на 10% от нормы приводит к увеличению риска коронарных заболеваний на 28%. Пациенты с ХОБЛ в первый год умирают от инфаркта миокарда в 3 раза чаще, чем пациенты без ХОБЛ. Основные патогенетические компоненты развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ:

1. Неспецифическое системное воспаление
2. Артериальная гипоксемия и гиперкапния
3. Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатoadренальной системы (САС)
4. Колебания внутригрудного давления вследствие бронхиальной обструкции
5. Нарушение гемодинамики в малом круге, микроциркуляторные и гемореологические нарушения

### *Артериальная гипертензия и ХОБЛ*

Частота АГ при ХОБЛ по данным разных авторов может достигать 85%. Полагают, что большой вклад в возникновение и/или прогрессирование АГ при ХОБЛ вносит гипоксемия, в ответ на которую происходит рефлекторное повышение активности симпатической нервной системы, а в дальнейшем — повышение активности ренин-ангиотензин-альдостеронов системы (РААС).

Наличие у пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ значительно увеличивает общий сердечно-сосудистый риск, поэтому больные с данной сочетанной патологией должны быть отнесены к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Течение АГ у пациентов с ХОБЛ имеет некоторые особенности:

- нарушение суточного профиля АД с недостаточным снижением и повышением в ночные часы;
- более значительное повышение диастолического АД ночью и повышение нагрузки давлением ночью;
- основные изменения в течении АГ относятся преимущественно к ночному периоду: нарушение суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы, более значительное повышение диастолического АД и увеличение индекса времени подъема АД в ночное время суток;
- повышение вариабельности АД

Наличие АГ приводит к более раннему развитию изменений правого и левого желудочков, утяжеляя течение и прогноз, приводя со временем к развитию сердечной недостаточности и ее более тяжелому течению.

### *Ишемическая болезнь сердца и ХОБЛ*

По результатам многоцентровых исследований, частота ИБС у пациентов с ХОБЛ составляет 7-13%, что не намного превышает популяционную, а у лиц с ИБС ХОБЛ встречается в 26-35% случаев. Распространенность ИБС возрастает с увеличением тяжести ХОБЛ, достигая 60% у пациентов,

страдающих выраженной ХОБЛ, и значительно увеличивается с возрастом. Большую роль в патогенезе ИБС у больных ХОБЛ играет повышенный уровень СРБ, синтез которого индуцируется ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6. СРБ играет роль в образовании атеросклеротической бляшки, оседая на стенках артерий связываясь с рецепторами моноцитов и макрофагов, а в присутствии липопротеинов низкой плотности СРБ способствует образованию «пенистых» клеток. Важной особенностью ИБС при ХОБЛ является повышение порога болевой чувствительности вследствие гипоксии и формирование безболевой ишемии миокарда.

#### *Тромботические осложнения*

Гиперкоагуляция у больных ХОБЛ требует особого внимания клиницистов, поскольку именно у этих больных имеется сочетание причин тромбоза: это повышение гематокрита, снижение физической активности, циркуляция медиаторов воспаления в крови, вызывающая эндотелиальную дисфункцию, повышение концентрации фибриногена, особенно в период обострения ХОБЛ, прием ГКС, курение, аритмии.

#### *Хроническая сердечная недостаточность*

Пациенты с ХОБЛ имеют высокий риск развития ХСН, ХОБЛ увеличивает смертность у пациентов с ХСН, более значительно в группе СН с сохраненной ФВ в сравнении с СН со сниженной ФВ. Распространенность ХСН среди пациентов ХОБЛ составляет в среднем 10-20%, хотя некоторые исследования показывают более высокий процент – 50%. В качестве предикторов развития ХСН у больных ХОБЛ выступают не только изменения морфо-функциональных характеристики правых камер сердца по мере прогрессирования поражения которых в результате межжелудочковых взаимодействий происходит ремоделирование левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ), но и прямые механизмы влияния ХОБЛ на миокард в том числе ЛЖ при отсутствии сопутствующих

сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, АГ, сахарного диабета и других факторов).

Ассоциация между ХОБЛ и ХСН является более комплексной с вовлечением множества факторов: механических и функциональных (снижение ОФВ<sub>1</sub>, эмфизема, гиперинфляция), биологических (гипоксемия, воспаление, окислительный стресс, сосудистая жесткость, атерогенез), нейрогуморальных (активация САС и (полиморфизм металлопротеиназ, укорочение теломер).

### *Аритмии*

Патогенез развития аритмий у больных ХОБЛ носит мультифакториальный характер. Среди факторов, провоцирующих развитие аритмии, выделяют лекарственные средства, которые назначаются таким пациентам, дисфункцию автономной проводниковой системы сердца, ИБС, артериальную гипертензию, дисфункцию левого и правого желудочка, повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии. Среди прочих аритмогенных факторов также указываются гипокалиемия, гипомагниемия, респираторный ацидоз.

### *Дефицит массы тела при ХОБЛ*

В зависимости от тяжести ХОБЛ у 20-60% пациентов отмечается пониженное питание. Потеря массы тела чаще встречается у пациентов с эмфиземой легких. В некоторых исследованиях было показано наличие связи между индексом массы тела (ИМТ) и функцией легких, а также между ИМТ и смертностью. Причины потери веса при ХОБЛ многообразны, часто у одного пациента сочетается несколько таких причин. Пациент может отказываться от приема пищи, если это усугубляет его одышку. Депрессия, развивающаяся у пациента с ХОБЛ, также может вызвать ухудшение аппетита. Наконец, у больных ХОБЛ из-за усиления деятельности дыхательной мускулатуры в покое расходуется больше энергии. Вероятно, усиление метаболизма вызывается и системным воспалением: у пациентов с недостаточным весом

обнаруживаются высокие уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , в то время как концентрации тестостерона и инсулиноподобного фактора роста, обладающих анаболическим эффектом, понижены. У больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами послефизических нагрузок концентрация почти всех аминокислот в мышцах понижается, а в плазме повышается, что также указывает на усиление процессов катаболизма у больных ХОБЛ.

### ***Мышечная дисфункция при ХОБЛ***

У больных ХОБЛ наблюдается снижение выносливости и повышенная утомляемость, что связано со структурными изменениями в скелетных мышцах: у пациентов с ХОБЛ преобладают мышечные волокна II типа, анаэробные, медленно сокращающиеся и быстро утомляющиеся. При этом размеры мышц уменьшаются. Определенную роль играют такие факторы, как старение, недостаточное питание, лечение системными ГКС, которые могут ускорить атрофию мышечных волокон I типа (аэробные, быстросокращающиеся, медленноутомляющиеся). Интересно, что структурные изменения в диафрагме, напротив, адаптируют ее к усиленным нагрузкам: длина саркомера уменьшается, размеры медленносокращающихся волокон увеличиваются, содержание миоглобина возрастает, количество контактов капиллярами в волокне увеличивается. Похожие изменения происходят с наружными межреберными мышцами. Тем не менее у пациентов с тяжелой ХОБЛ отмечаются нарушения структуры саркомера, в том числе изменения структуры титина, ухудшающие функцию диафрагмы.

Мышечная атрофия имеет значение и для прогноза ХОБЛ: было показано, что слабость и атрофия четырехглавой мышцы бедра коррелирует с увеличением смертности при ХОБЛ. Для выявления снижения мышечной массы целесообразно использовать ИМТ, предпочтительно применять компьютерную томограмму мышц бедра и биоимпедансный анализ.

### ***Остеопороз и ХОБЛ***

Распространенность остеопороза была продемонстрирована в NHANESIII, когортном исследовании США, в котором остеопороз обнаружился у 33% женщин и 11% мужчин с тяжелой ХОБЛ, что больше, чем среди здоровых лиц.

Развитие остеопороза при ХОБЛ связано со множеством факторов: продолжающееся курение, потеря мышечной массы, сниженная физическая активность, прием ГКС. В патогенезе остеопороза при ХОБЛ, очевидно, большую роль играют клетки и медиаторы воспаления. Мезенхимальные клетки костного мозга выделяют цитокин RANKL, являющийся членом суперсемейства ФНО- $\alpha$ , и макрофаги дифференцируются в остеокласты. Причем сам ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 могут стимулировать остеокластогенез и индуцировать экспрессию RANKL в клетках костного мозга. Большую роль играет ИЛ-6, вызывающий остеокластогенез. Снижение уровня лептина и повышение адипонектина при ХОБЛ также способствует остеокластогенезу.

### ***Метаболический синдром и сахарный диабет при ХОБЛ***

По результатам исследований пациенты с ХОБЛ имеют риск развития сахарного диабета в два раза выше, чем их здоровые сверстники, а развивающаяся при сахарном диабете микроангиопатия в легких может усугубить течение ХОБЛ.

Исследователи полагают, что развитие резистентности к инсулину тесно связано с процессами системного воспаления, уровнем маркеров воспаления.

### ***Нарушение сна при ХОБЛ***

Снижение дыхательной функции, особенно в фазу быстрого сна, приводит к длительной гипоксии, из-за чего давление в легочных сосудах повышается. Усиление работы правого желудочка и гипоксия приводит к появлению сердечных аритмий во время сна. Тяжелая ХОБЛ приводит к уменьшению продолжительности сна и к частой смене фаз сна. При дневной сонливости пациентам с ХОБЛ следует проводить скрининговую полисомнографию и ночную

пульсоксиметрию для исключения синдрома обструктивного апноэ сна.

### ***Депрессия и тревога***

В различных исследованиях было показано, что депрессия у больных ХОБЛ наблюдается в 7-80%. Встречаемость тревожных расстройств у больных ХОБЛ варьирует в диапазоне 6-74%. Оба расстройства чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Развитие аффективных расстройств связывают с ограничением физической нагрузки, социальной изоляцией пациента и снижением качества жизни, тревога часто связана с недостатком информации о своем заболевании и прогнозе. Развитие депрессии и тревоги при ХОБЛ объясняется изменениями церебрального кровотока, нейрогуморального фона (повышение активности симпатической системы на фоне гипоксии), выработки нейротрансмиттеров, непосредственно гипоксией. Никотиновая зависимость также может провоцировать развитие депрессии еще до развития ХОБЛ.

### ***Когнитивные нарушения***

Наличие когнитивных нарушений при ХОБЛ описано большинством авторов. По некоторым данным, частота УН при ХОБЛ составляет 36% у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. При снижении сатурации менее 86% риск УКН возрастает в 4,5 раза. Наличие когнитивных нарушений может быть независимым фактором риска смерти.

### ***Пептические язвы при ХОБЛ***

У пациентов с ХОБЛ чаще встречаются пептические язвы желудка, а у пациентов с язвами желудка наблюдается снижение ОФВ1 и жизненной емкости легких, как у курильщиков, так и у некурящих.

Rusus и соавторы показали, что у пациентов с ХОБЛ чаще встречаются штаммы *Helicobacter pylori*, экспрессирующие СаGA. Они полагают, что индуцированный этими штаммами синтез провоспалительных медиаторов,

таких как ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , усиливает развитие ХОБЛ. Однако прямых доказательств этой теории пока нет.

### ***Рак легких***

Несколько эпидемиологических исследований продемонстрировали связь между ХОБЛ и раком легких. Распространенность ХОБЛ среди больных раком легкого колеблется от 40% до 70% в зависимости от исследования. Механизмы, предрасполагающие пациентов с ХОБЛ к раку легких, еще полностью не выяснены, однако существует две основные гипотезы, объясняющие связь рака легких и ХОБЛ наличием хронического воспаления и общих генетических связей, предрасполагающих к обоим заболеваниям.

### ***Анемия***

Анемия недавно была признана сопутствующей патологией ХОБЛ. У курильщиков с гипоксемией на самом деле ожидается полицитемия, но исследования, в которых сообщаются гематологические показатели, показывают, что анемия встречается чаще, чем полицитемия, с распространенностью от 12,3% до 23% для анемии и 6% для полицитемии.

Важную роль в генезе анемии играет хроническое системное воспаление. Однако не исключаются и такие факторы, как пожилой возраст, недоедание, сердечно-сосудистая патология (предполагается, что активация РААС, приводит к гемодилузии).

## Х. ФОНДА ОЦЕНОЧНЫХ СТРЕДСТВ.

1. ОСНОВНЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ ХОБЛ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ: А. Загрязнение атмосферного воздуха

Б. Сигаретный дым

**В. Частые ангины**

Г. Профессиональные вредности Д. Промышленная пыль

2. ДЛЯ ХОБЛ НЕ ХАРАКТЕРНО:

А. Перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком

**Б. Инспираторная одышка**

В. Удлиненный выдох

Г. Сухие свистящие хрипы Д. Продуктивный кашель

3. К ТРИАДЕ СИМПТОМОВ, НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНЫХ ДЛЯ ХОБЛ, ОТНОСИТСЯ:

**А. Выделение мокроты, кашель, одышка**

Б. Кашель, боли в грудной клетке, одышка

В. Выделение мокроты, боли в грудной клетке, одышка Г.

Легочная гипертензия, кашель, выделение мокроты Д.

Кашель, дистанционные хрипы, одышка

4. КАКИЕ СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ ХОБЛ:

А. Потеря веса, кахексия

Б. Дисфункция скелетных мышц В. Остеопороз

Г. Депрессия

**Д. все перечисленное**

5. НАЗНАЧЕНИЕ ШКАЛЫ MRC:

**А. Позволяет оценить только нарушение физической активности, связанное с одышкой**

Б. Позволяет оценить качество жизни пациентов с ХОБЛ

В. Устанавливает степень тяжести ХОБЛ

Г. Определяет риск развития осложнений Д. Все перечисленное

6. ОПРЕДЕЛИТЕ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ХОБЛ ПРИ ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7, 30% <ОФВ1 < 50%:

- А. Легкая Б.Средняя **В.Тяжелая** Г.Крайне тяжелая  
Д. Данных за обструктивные нарушения нет

7. ОПРЕДЕЛИТЕ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ХОБЛ ПРИ ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7, ОФВ1≥80%:

- А.Легкая** Б.Средняя В.Тяжелая Г.Крайне тяжелая  
Д. Данных за обструктивные нарушения нет

8. ОПРЕДЕЛИТЕ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ХОБЛ ПРИ ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7, 50%≤ОФВ1 ≤80%:

- А.Легкая  
**Б.Средняя**  
В.Тяжелая  
Г.Крайне тяжелая  
Д. Данных за обструктивные нарушения нет

9. В ПРОГРАММУ ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ХОБЛ ВАМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ НЕ ВХОДИТ:

- А. Исследование ФВДБ. Цитология мокроты  
**В.Бронхоскопия** Г.ЭКГ  
Д.Клинический анализ крови

10. ЦЕЛИ ТЕРАПИИ ХОБЛ НЕ ВКЛЮЧАЮТ:

- А.Контроль симптомов;  
Б.Уменьшение частоты и тяжести обострений;  
В.Улучшение переносимости физической нагрузки;  
**Г.Нормализация функции легких.**  
Д. Стабилизация ОФВ<sub>1</sub>

11. УКАЖИТЕ, К КАКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ГРУППЕ ОТНОСИТСЯСАЛЬБУТАМОЛ:

- А. Неселективный агонист β -адренорецепторов короткого действия  
**Б. Селективный агонист β2-адренорецепторов короткого действия**

В. Ингаляционный кортикостероид Г. М-холинолитик  
Д. Селективный агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов  
длительного действия

12. УКАЖИТЕ, К КАКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ  
ГРУППЕ ОТНОСИТСЯ СЕРЕВЕНТ (САЛЬМЕТЕРОЛ):

- А. Неселективный агонист  $\beta$ -адренорецепторов короткого действия
- Б. Селективный агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия
- В. Ингаляционный кортикостероид
- Г. М-холинолитик
- Д. Селективный агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия

13. УКАЖИТЕ, К КАКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ  
ГРУППЕ ОТНОСИТСЯ АТРОВЕНТ (ИПРАТРОПИУМ):

- А. Неселективный агонист  $\beta$ -адренорецепторов короткого действия
- Б. Селективный агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия
- В. Ингаляционный кортикостероид
- Г. М-холинолитик
- Д. Стабилизатор мембран тучных клеток

14. УКАЖИТЕ АЭРОЗОЛЬ, СОДЕРЖАЩИЙ М-  
ХОЛИНОЛИТИК:

- А. Атровент
- Б. Бекотид
- В. Оксис
- Г. Дитек
- Д. Форадил-комби

15. УКАЖИТЕ АЭРОЗОЛЬ, СОДЕРЖАЩИЙ М-  
ХОЛИНОЛИТИК:

- А. Форадил
- Б. Бекотид
- В. Беродуал

- Г. Дитек
- Д. Саламол

16. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ МУКОЛИТИКОМ:

- 17. А. Ацетилцистеин
- Б. Бромгексин
- В. Натрия бромид**
- Г. Амброксол
- Д. Мукалтин

18. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ ВКЛЮЧАЕТ:

- А. Отказ от курения
- Б. Физическая активность
- В. Реабилитация
- Г. Вакцинация
- Д. Все перечисленное**

19. ПОКАЗАНИЕМ К ПОСТОЯННОЙ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ ЯВЛЯЕТСЯ:

- А.  $PaO_2 < 55$  мм рт ст. и/или  $SaO_2 < 88\%$  в покое;**
- Б.  $PaO_2 < 55$  мм рт ст. и/или  $SaO_2 < 88\%$  при физической нагрузке;
- В.  $PaO_2 < 55$  мм рт ст. и/или  $SaO_2 < 88\%$  во время сна.
- Г.  $PaO_2 < 55$  мм рт ст. и/или  $SaO_2 < 95\%$  в покое;
- Д.  $PaO_2 < 55$  мм рт ст. и/или  $SaO_2 < 95\%$  при физической нагрузке.

20. В ДИСПАНСЕРНЫЙ ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ НЕВХОДИТ:

- А. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки
- Б. Электрокардиография
- В. Консультация кардиолога**
- Г. Определение ФВД
- Д. Общий анализ крови

21. ПОКАЗНИЕ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИХОБЛ:

**А.Усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление “гнояности”**

**мокроты;**

**Б.Наличие более 4 обострений в течение последнего года и/или наличие**

**В.Сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний;**

**Г.Острая дыхательная недостаточность;**

**Д. Все перечисленное**

22. ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРИРОДЕ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ЯВЛЯЕТСЯ:

**А. Преднизолон**

**Б. Эреспал**

**В. Амоксилав**

**Г. Ципрофлоксацин**

**Д. Доксциклин**

23. ПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХОБЛ НЕЯВЛЯЕТСЯ:

**А.Внезапное развитие одышки в покое**

**Б.Тяжелые сопутствующие заболевания**

**В.Постоянное применение системных стероидных препаратов**

**Г. $SpO_2=75\%$  в покое**

**Д.Диагностические сложности**

24. Третьей степень по MRC соответствует:

**А. Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки**

**Б. Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение**

**В. Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при**

ходьбе в своем темпе по ровной поверхности  
**Г. Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности**

Д. Одышка не позволяет выходить из дома или появляется при одевании и раздевании

25. Индекс курильщика

А. ИК= Количество сигарет в день / 20

Б. ИК= Количество сигарет в день / 30 x количество лет курения.

В. ИК= Количество пачек сигарет в день / 30 x количество лет курения.

**Г. ИК= Количество сигарет в день / 20 x количество лет курения.**

Д. ИК= Количество пачек сигарет в день / 20 x количество лет курения.

26. Побочный эффект  $\beta$ 2-агонистов:

**А. Синусовая тахикардия в покое, тремор**

Б. Сухость во рту, металлический привкус

В. Осиплость голоса, синяки на коже

Г. Тошнота, снижение аппетита, боль в животе.

Д.. Синдром холестаза

### **Ситуационная задача.**

Пациент П., 64 лет, пенсионер, ранее работал водителем, предъявляет жалобы на одышку при подъеме на один лестничный пролет, интенсивный кашель со скудной прозрачной мокротой.

Больным себя считает в течение пятнадцати лет, когда впервые стал отмечать появление одышки. Постепенно снижалась толерантность к физической нагрузке, увеличивалась потребность в лекарственной терапии. В течение последнего года одышка возникает при обычных физических нагрузках, пациент постоянно использует Беродуал до трех-четырёх ингаляций в день. В последнее

время обострения возникают ежегодно и сопровождаются усилением одышки, появлением интенсивного кашля. Настоящее ухудшение около недели после перенесенной ОРВИ. Индекс курильщика 50 пачка/лет.

Состояние удовлетворительное. Рост = 174 см, вес = 88 кг, ИМТ=29,04 кг/м<sup>2</sup>. Лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Грудная клетка бочкообразной формы. Дыхание жесткое, сухие хрипы при форсированном выдохе, ЧДД=22-24 в мин. SpO<sub>2</sub>=92%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС = 74 в 1 мин. АД = 135/80 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 2 см из-под реберной дуги, селезенка не увеличена. Дизурий нет. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Стул оформлен, регулярный, обычного цвета.

Представлены результаты ФВД, выполненной три месяца назад: ФЖЕЛ=68% от должного, ОФВ<sub>1</sub>=72% от должного, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ=66%.

### **Вопросы:**

1. Предположите и обоснуйте наиболее вероятный диагноз, укажите степень тяжести заболевания.
2. Составьте и обоснуйте план дополнительного обследования
3. Предложите оптимальное лечение пациента в период вне обострения, приведите примеры лекарственных средств.
4. Укажите принципы рационального лечения описанного выше обострения заболевания.
5. Укажите порядок диспансерного наблюдения для данного пациента.

### **Ответы:**

1. ХОБЛ, эмфизематозный вариант, средней степени тяжести, с выраженными симптомами (mMRC = 4, САТ - требует уточнения, обострение - 1 в год) (риск В), обострение. Дыхательная недостаточность I степени.

Индекс курильщика более 10 пачка/лет является значимым фактором риска никотинзависимых заболеваний. Дебют заболевания в возрасте после 40 лет, наличие

персистирующей одышки, кашля с мокротой, бронхообструкции являются типичными клиническими проявлениями ХОБЛ.

Степень тяжести ХОБЛ определяется снижением ОФВ<sub>1</sub>. Показатель в пределах 50-80% от должного соответствует средней степени тяжести заболевания. Наличие одышки при обычных нагрузках и частота обострений 0-1 раз в год соответствуют риску В по GOLD.

2. План обследования должен включать в себя:

- Клинический анализ крови
- Микроскопию мазков мокроты
- Исследование газов артериальной крови
- Спирометрию и тест с бронхолитиком
- Пульсоксиметрию
- Тест с 6-ти минутной ходьбой
- Рентгенографию органов грудной клетки
- Электрокардиографию

3. Отказ от курения. Обучение. Вакцинация от гриппа и пневмококка. Легочная реабилитация. Лекарственная терапия стабильной ХОБЛ с выраженными симптомами предполагает назначение комбинации из двух бронходилататоров длительного действия. Например, фткстрованная комбинация Олодатерол + Тиотропий 5/5 мкг 1 раз в день.

4. Для купирования обострения в амбулаторных условиях в качестве первой линии препаратов используется комбинация короткодействующего антихолинэргического препарата и короткодействующего  $\beta_2$ -агониста. Для ингаляций рекомендовано использовать спейсеры или компрессионные небулайзеры. Короткий курс системных глюкокортикоидов ускоряет время наступления ремиссии, начальная доза преднизолона составляет 40 мг в сут в течение 5 дней. Альтернативой пероральному приему преднизолона может быть небулайзерная терапия будесонидом. Антибактериальная терапия в данном случае не показана, поскольку нет критериев инфекционного (бактериального)

обострения: нет гнойности мокроты и нет увеличения количества мокроты. Следует тщательно мониторировать состояние пациента.

5. При ХОБЛ с хронической дыхательной недостаточностью 1-2 степени диспансерное наблюдение включает в себя: консультации терапевта 1 раз в 6 месяцев, пульмонолога 1 раз в 6 месяцев, отоларинголога, стоматолога, торакального хирурга (по показаниям), антропометрию, клинический анализ крови, спирометрию с исследованием обратимости бронхиальной обструкции,

компьютерную томографию (по показаниям), общий анализ мокроты, биохимическое исследование крови (общий белок и фракции, глюкоза крови, креатинин, печеночные пробы, содержание калия, кальция, натрия, холестерина, МНО, протромбиновый индекс), исследование вентиляционной функции лёгких, тест с 6-минутной ходьбой, ЭКГ, пульсоксиметрию.

## ЛИТЕРАТУРА

### Основная

1. Клинические рекомендации - «Хроническая обструктивная болезнь легких». Российское респираторное общество (утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации) - Москва, 2021. - 94 с.

URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/603\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/603_2)

2. Овчаренко, С. И., Хроническая обструктивная болезнь легких :

руководство для практикующих врачей / С.И. Овчаренко, И.В. Лещенко / под ред. А. Г. Чучалина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 192 с.

3. Чучалин, А. Г. Респираторная медицина : в 3 томах. Т. 1, 2 / А. Г. Чучалина - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 640 с.

### Дополнительная

1. Абросимов, В. Н. Реабилитация больных ХОБЛ / В. Н. Абросимов. - Москва:ГЭОТАРМедиа, 2016. - 112 с.

2. Авдеев С.Н. Эффективность и безопасность Спиривы Респимат при ХОБЛ и бронхиальной астме/ С.Н. Авдеев // Эффективная фармакология. Пульмонология и оториноларингология. - 2014. - № 1. - С. 16-26.

3. Анализ газов артериальной крови понятным языком / А.М. Айан, Хеннеси, Алан Дж. Джап; пер. с англ. под ред. В.Л. Кассиля. - 2 изд. - Москва:Практическая медицина, 2018. - 168 с.: ил.

4. Анемии при хронической обструктивной болезни легких./А.В. Будневский, И.Э. Есауленко, Е.С. Овсянников, Ю.Г. Жусина, // Терапевтический архив - 2016 г.- 88(3) – с. 96-99

5. Архипов В.В. Принципы адекватного выполнения ингаляций / В.В. Архипов, Н.Б. Лазарева. //Практическая пульмонология.-2018.-№3 – с. 66-74

6. Балунув П.А. Фармакоэкономические аспекты применения бронхолитиков в терапии ХОБЛ: реальная клиническая практика /П.А. Балунув, А.Н. Хитров. // Медицинский совет. - №21 – 2018. - С. 96-104.

7. Белевский А.С. Реабилитация больных хронической обструктивной болезнью

легких: оптимизация подходов к улучшению физической активности и методов тренировки/ А.С. Белевский, З.Р. Айсанов, Н.Н. Мещерякова. // Практическая пульмонология. - 2018. - №1. - С.18-25

8. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких/ А.С. Белевский // Атмосфера. Практическая пульмонология. - 2014. - С. 12-19.

9. Бродская О.Н. Одышка при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: механизмы и возможности коррекции. Роль бронхолитиков короткого действия в условиях смены парадигмы /О.Н. Бродская // Астма и аллергия. - №2. - 2019. - С. 20-24.

10. Будневский А.В. Анемия хронических заболеваний как проявление хронической обструктивной болезни легких /А.В. Будневский, Е.В. Воронина, Е.С. Овсянников [и др.]// Клиническая медицина. - 2017. - №3 - С. 201-206.

11. Визель А.А. Длительно действующие  $\beta_2$ -адреномиметики — клинические особенности и профиль безопасности /А.А. Визель, И.Ю. Визель, Р.И. Шаймуратов // Вестник современной клинической медицины. - 2011. - №4. - С. 39-43.

12. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. - Москва: Российское респираторное общество, 2014. - 92 с., ил.

13. Диагностическая эффективность цифровой рентгенографии при хронической обструктивной болезни легких./ А.П. Дергилев, Н.А. Горбунов, В.И. Кочура [и др.]//Journal of Siberian Medical Sciences. - 2018. - с. 32-37

14. Жусина Ю.Г. О взаимосвязи хронической обструктивной болезни лёгких и анемии /Ю.Г. Жусина, А.В. Будневский, А.А. Феськова, Е.С. Овсянников.- Пульмонология.- 2018.-28(6) - с.730-735

15. Зайцев А.А. Обострение хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, основы диагностики,

режимы антибактериальной терапии/ А.А.Зайцев, Е.В.Крюков//Практическая пульмонология.-2017.-№4–с.58-62.

16. Игнатова Г.Л. Современные способы ингаляционной доставки лекарств при лечении бронхообструктивных заболеваний./Г.Л. Игнатова, А.С. Белевский//. Астма и аллергия. -2018.- №2.

17. Клинико-функциональные особенности синдрома сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. / С.В. Фалетрова, Л.В. Коршунова, Э.С. Бельских, Ю.Б. Уряшева // Земский врач. - 2017. – С. 6-11.

18. Княжеская Н.П. Место новых пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов в лечении хронической обструктивной болезни легких /Н.П. Княжеская // Медицинский совет. – 2012. -№11.- С. 16-20.

19. Козявина Н.В. Комплексная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких/ Н.В. Козявина// Научно-методический электронный журнал «Концепт». - 2013 г. - Т.4. - N34. - С. 1-6.

20. Куценко М.А. В2-Агонисты ультрадлительного действия и их роль в терапии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы /М.А. Куценко// Consilium medicum. – 2016. -№3 – С. 47-53.

21. Лещенко И.В. Фиксированные комбинации длительно действующих бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких: безопасность, эффективность и сердечно-сосудистая система /И.В. Лещенко// Медицинский совет. – 2018.-№15. – С. 18-26.

22. Механизмы системных проявлений хронической обструктивной болезни лёгких./Н.Г. Шамсутдинова, Г.И. Нуруллина, Н.А.Большаков. [и др.] //Пульмонология. - 2018 г. - №7(2) – с. 102-108

23. Молостова Т.Н.  $\beta$ -адреноблокаторы у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой /Т.Н. Молостова. // Практическая пульмонология. -2018. -№1.- С. 91-97.

24. Никитин А.В. Прогностическое значение показателей

плотности костной ткани у больных хронической обструктивной болезнью лёгких./ А.В. Никитин, Л.В. Васильева, Е.Ф. Евстратова, А.В. Никитин.- 2017.-№12 - с. 1094-1097.

25. Прозорова В.К. Средства доставки препаратов в пульмонологии./В.К. Прозорова, А.Г. Абросимов, В.В. Архипов.// Практическая пульмонология.- 2015.-№4

26. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: механизмы развития, проблемы диагностики и перспективы таргетной терапии. / А.Ю. Акпарова, М.Т. Абишев, Л.Б. Елубаева, Р.И. Берсимбай. // Вестник КазНМУ. – 2018.- №3 – С. 122-127.

27. Синопальников А.И. Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких/ А.И.Синопальников, А.А.Зайцев//Медицинский совет.-2017.-№18.

28. Сулейманова А.К. Исследование скелетной мускулатуры у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: обзор литературы./ А.К. Сулейманова, И.А. Баранова// Практическая пульмонология.-2018.- №4. – с.20-28.

29. Терехова Е.П. Ингаляционные устройства, применяемые в терапии бронхиальной астмы./ Е.П. Терехова. //Практическая пульмонология.-2015.- №4. – с.45-52

30. Урясьев О.М. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких: особенности этиологии, патогенеза, диагностики, фармакотерапии. / О.М. Урясьев, С.В. Фалетрова, Л.В. Коршунова. // Казанский медицинский журнал. – Т. 97. – 2016. - №3 – С. 394-400.

31. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и анемия: клинические проявления и тактика лечения./ А.В. Будневский, В.М. Провоторов, М.И. Ульянова.// Пульмонология. - 2016. - №9. – с. 667-683

32. Чаулин А.М. Коморбидность хронической обструктивной болезни лёгких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение./А.М. Чаулин, Ю.В.

- Григорьева, Д.В. Дуплякова.- 2020.- №1. – с. 112-121
33. Чикина С.Ю. Гликопиррония бромид: клиническая эффективность и безопасность при ХОБЛ /С.Ю. Чикина, С.Н. Авдеев // Медицинский совет. – 2015. -№16– С. 18-25.
34. Щегорцов Ю.Ю. Состояние костной ткани и факторы риска остеопороза у мужчин, больных хронической обструктивной болезнью лёгких./Ю.Ю. Щегорцова, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина С.В - 2019. - №74.- с. 45-52
35. Alshabanat A. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. / A. Alshabanat, Z. Zafari, O. Albanyan, [et al.]// Plos one. – 2015. – С. 1-15.
36. Araújo D. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlapsyndrome - Literature review and contributionstowards a Portuguese consensus. / D. Araújo, E. Padrão, M. Morais-Almeida, [et al.]// Rev Port Pneumol. – 2016. – С. 1-10.
37. Claudio Sorino. Asthma-COPD overlap syndrome: recent advances in diagnostic criteria and prognostic significance. / Claudio Sorino, Nicola Scichilone, Maria D'amato, [et al.]// Minerva Medica. – 2017. – С. 1-5.
38. Dirkje S. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. / S. Dirkje Postma, Klaus F.Rabe. // The new england journal of medicine. – 2015. – С. 1241-1249
39. Don D. Asthma-COPD Overlap Syndrome: What We Know and What We Don't. / Don D. Sin, M.D. // Tuberculosis and Respiratory Diseases. – 2017. – С. 11-20.
40. Janice M Leung. Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. / Janice M Leung, Don D Sin. // The BMJ. – 2017. – С. 1- 14.
41. Mari Hikichi. Asthma and COPD overlap pathophysiology of ACO. / Mari Hikichi, Shu Hashimoto, Yasuhiro Gon. // Allergology International. – 2018. – С. 1-8.
42. Rodrigue C. Characterization of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: a qualitative analysis. / C. Rodrigue, M.-F. Beauchesne, V.Mallette, [et al.]. // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2017. – С. 1-9.

43. Sanjay Sethi, Management of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease/ Sanjay Sethi, Timothy F Murphy // MD.-2020.

**Турсунбаев А.К**

# **ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ**

**Учебное пособие**

**Ташкент- "METHODIST NASHRIYOTI"-2023**

**Редактор: Бакиров Н.**

*Подписано в печать 06.06.2023. Формат 60x84.*

*Печать офсетная. Бумага офсетная.*

*Гарнитура "Cambria".*

*Условно-печатные л. 8. Учетно-издательские л. 7.12.*

*Тираж 50 экз.*

*Отпечатано в типографии ООО "METHODIST NASHRIYOTI".*

*Адрес: г. Ташкент, ул. Яккасарайская 5.*

# O'QUV ADABIYOTINING NASHR RUXSATNOMASI

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash  
vazirligi Toshkent pediatriya tibbiyot institutining  
2023 yil "01" maydagi "175" -sonli buyrug'iga asosan

Tursunbayev A.K.

(muallifning familiyasi, ism-sharifi)

Tibbiyot oliygohlari talabalari uchun

(ta'lim yo'nalishi (mutaxassisligi))

ning

talabalari (o'quvchilari) uchun tavsiya etilgan

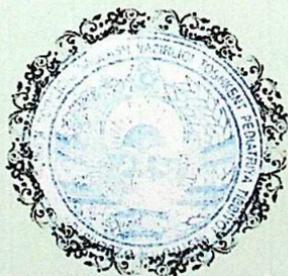
Хроническая обструктивная болезнь легких

nomli o'quv qo'llanma

ga

(o'quv adabiyotining nomi va turi: darslik, o'quv qo'llanma)

O'zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasi  
tomonidan litsenziya berilgan nashriyotlarda nashr  
etishga ruxsat berildi.



Rektor

B.T.Daminov

Ro'yxatga olish raqami

175-108



Турсунбаев А.К

**ХРОНИЧЕСКАЯ  
ОБСТРУКТИВНАЯ  
БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ**

ISBN 978-9943-311-53-4



9 789943 311534