ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

УДК 616

Ямашкина Анастасия Сергеевна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «национальный исследовательский мордовский государственный университет
Им. Н. П. Огарёва» Медицинский институт Г.Саранск
Anastasia Yamashkina, chevt1995@mail.ru

Аннотация

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из важнейших проблем современного здравоохранения. В настоящее время наблюдается повсеместный рост заболеваемости, инвалидизации и смертности от ХОБЛ.

Согласно прогнозам экспертов, к 2030 г. заболевание займет третье место среди причин смертности в мире. Экономический ущерб от ХОБЛ огромен: только в США затраты, связанные с заболеванием, превышают 50 млрд долл. в год, большинство из которых приходится на лечение обострений [10].

Annotation

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains one of the most important problems of modern health care. Currently, there is a widespread increase in the incidence, disability and mortality from COPD.

According to experts ' forecasts, by 2030, the disease will take the third place among the causes of death in the world. The economic damage caused by COPD is enormous: in the United States alone, the costs associated with the disease exceed $ 50 billion per year, most of which is spent on treating exacerbations [10].

Ключевые слова: Хроническая обструктивная, ХОБЛ, инвалидизация и смертность от ХОБЛ.

Key words: Chronic obstructive, COPD, disability and mortality from COPD.

Введение

Современные подходы к фармакотерапии ХОБЛ предполагают достижение двух основных целей: а) уменьшение влияния болезни на повседневную активность пациента, а именно: достижение симптоматического контроля, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение качества жизни; б) снижение риска развития таких событий, как обострения заболевания, прогрессирующее падение легочной функции и смерть больного [11].

Определение и факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [4].

Факторы риска

В развитии ХОБЛ играют роль как эндогенные факторы, так и воздействие факторов внешней среды. Курение остается основной причиной ХОБЛ. По некоторым оценкам, в индустриальных странах курение вносит вклад в смертность около 80% мужчин и 60% женщин, а в развивающихся странах − 45% мужчин и 20% женщин. В развивающихся странах существенное повреждающее действие на органы дыхания оказывает сжигание биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений [16].

Этиологическую роль также могут играть профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений. В Европе и Северной Америке вклад загрязнения воздуха на рабочем месте в развитие ХОБЛ оценивается как 15-20%. Вероятно, этот вклад существенно больше в странах, где профессиональные вредности контролируются менее тщательно. Загрязнение воздуха на рабочем месте биологической, минеральной пылью, газами и дымом (на основании самостоятельной оценки пациентами) ассоциировалось с большей распространенностью ХОБЛ [21].

Эндогенные факторы риска включают генетические, эпигенетические и другие характеристики пациента, такие как бронхиальная гиперреактивность и бронхиальная астма (БА) в анамнезе, а также перенесенные тяжелые респираторные инфекции в детском возрасте. При этом бронхиальная гиперреактивность является фактором риска развития ХОБЛ даже в отсутствии БА; имеются данные и о том, что симптомы хронического бронхита могут увеличивать риск развития ХОБЛ [4].

Врожденный дефицит альфа 1-антитрипсина - аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, предрасполагающее к развитию ХОБЛ, выявляется менее чем в 1% случаев. Другие генетические факторы предрасположенности к ХОБЛ сложны, и вклад их в развитие заболевания в настоящее время недостаточно ясен. Развитие ХОБЛ ассоциировано с полиморфизмом множества генов, но только немногие из этих ассоциаций были показаны в независимых популяционных выборках [22].

2. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких

В настоящее время ХОБЛ является глобальной проблемой. В некоторых странах мира распространенность ХОБЛ очень высока (свыше 20% в Чили), в других – меньше (около 6% в Мексике). Причинами такой вариабельности служат различия в образе жизни людей и их контакте с разнообразными повреждающими агентами. Распространенность ХОБЛ II стадии и выше , по данным глобального исследования BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease),

среди лиц старше 40 лет составила 10,1%; в том числе для мужчин – 11,8% и для женщин – 8,5% [20].

В недавно опубликованном поперечном, популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD), и включавшем 7164 человека (средний возраст 43.4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21.8%, а в общей популяции − 15.3% [14].

По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2.8 млн человек, что составляет 4.8% всех причин смерти [14]. В Европе летальность от ХОБЛ значительно варьирует: от 0,2 на 100 тыс. населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии, до 80 на 100 тыс. в Румынии. За период от 1990 до 2010 гг глобальная летальность от ХОБЛ практически не изменилась: среднее число пациентов, ежегодно умирающих от ХОБЛ, колеблется между 3 млн и 2,8 млн человек.

Огромный негативный вклад в общую заболеваемость ХОБЛ вносит табакокурение. Около 90% всех пациентов, страдающих ХОБЛ, имеют длительный стаж курения. Распространенность табакокурения в России является одной из самых высоких в мире. Сегодня в нашей стране курят около 60% мужчин и 30% женщин (общее количество около 44 млн человек). Официальные данные показывают уровень в 2,4 зарегистрированных больных ХОБЛ в России [2].

Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. Около 50-80% больных ХОБЛ умирают от респираторных причин: либо во время обострений ХОБЛ, либо от опухолей легких (от 0,5 до 27%), либо от других респираторных проблем [4].

3. Классификация хронической обструктивной болезни легких

В пересмотре документа GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) в 2011 году была предложена новая классификация, основанная на интегральной оценке тяжести больных ХОБЛ. Она учитывает не только

степень тяжести бронхиальной обструкции (степень нарушения бронхиальной проходимости) по результатам спирометрического исследования, но и клинические данные о пациенте: количество обострений ХОБЛ за год и выраженность клинических симптомов по шкале mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и тесту CAT (COPD Assessment Test). Классификация ХОБЛ с учетом рекомендаций программы GOLD выглядит следующим образом (табл. 1) [4].

Таблица 1. Классификация ХОБЛ по GOLD

Группа больных	**Характеристика**	**Спирометрическая классификация**	**Число обострений за 1 год**	**Шкала mMRC**	**CAT-тест**
A	Низкий риск обострений Симптомы не выражены	GOLD 1–2	≤1	0–1	<10
B	Низкий риск обострений Симптомы выражены	GOLD 1–2	≤1	>2	≥10
C	Высокий риск обострений Симптомы не выражены	GOLD 3–4	>2	0–1	<10
D	Высокий риск обострений Симптомы выражены	GOLD 3–4	>2	>2	≥10

4. Клиника хронической обструктивной болезни легких

Как правило, пациенты обращаются за медицинской помощью, когда их симптомы начинают оказывать существенное влияние на их повседневную жизнь прямо или косвенно (когда пациенты вынуждены корректировать свой образ жизни , чтобы избежать этих симптомов). Эти симптомы отражают ежедневную нагрузку, с которыми сталкиваются пациенты с ХОБЛ, и оказывают реальное влияние на их качество жизни. В самом деле, симптомы ХОБЛ более тесно связаны со связанным со здоровьем качеством жизни, чем с обструкцией дыхательных путей, т.к. на качество жизни пациента в большей

мере влияют симптомы ХОБЛ, чем обструкция нижних дыхательных путей [8].

Характерные респираторные симптомы ХОБЛ включают одышку (в покое и при физической нагрузке), хронический кашель, продукцию мокроты, а также другие неспецифические симптомы, в течение суток переменные, такие как хрипы и стеснение в груди [18].

В прошлом ХОБЛ рассматривалась как заболевание, главным образом, характеризуемое одышкой. Простая оценка одышки, например, с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council (mMRC) questionnaire), считалась пригодной для оценки симптомов, поскольку результаты mMRC хорошо соотносятся с другими методами оценки состояния здоровья и позволяют прогнозировать риск смерти (приложение 1). Однако, в настоящее время признано, что ХОБЛ характеризуется множественными симптомами. Пациенты считают одышку самым главным симптомом ХОБЛ, и это является основной причиной для назначения терапии пациентам, нуждающимся в лечении. Одышка начинается постепенно, и пациенты часто ошибочно связывают это со старением или отсутствием физической подготовки. Тем не менее, эпидемиологические исследования указывают на то, что со снижением функции легких, одышка становится более стойким и навязчивым симптомом и является основной причиной беспокойства для пациентов и одной из ведущих причин инвалидности. В то время как одышка считается отличительным признаком ХОБЛ, кашель часто является первым симптомом ХОБЛ [8].

Для более комплексной оценки симптомов ХОБЛ рекомендуется использовать шкалу CAT (приложение 2). Шкала CAT лучше отражает влияние ХОБЛ на повседневную жизнь, самочувствие пациентов и тесно коррелирует с состоянием здоровья, оцененным по вопроснику госпиталя Святого Георгия (St. Georges Respiratory questionnaire – SGRQ) [4].

Хронический кашель и выделение мокроты при ХОБЛ являются предикторами обострений, госпитализаций, прогрессирования заболевания и связаны с более низким качеством жизни, связанным со здоровьем, чем у больных с другими хроническими заболеваниями органов дыхания. При ХОБЛ могут быть системные симптомы, такие, как усталость, мышечная слабость, потеря веса, и нарушения сна.

ХОБЛ приводит к значительному снижению способности осуществлять физическую активность, которая снижается даже у пациентов с легкой или умеренной степенью ограничения скорости воздушного потока, а также значительно снижается по мере увеличения степени тяжести заболевания. Таким образом, чтобы избежать одышки, пациенты часто ограничивают их физическую активность, но это приводит к нисходящей спирали симптомов, вызванной бездействием [8].

Ухудшение физического состояния усугубляет одышку и пациенты, как правило, компенсируют это за счет снижения активности дополнительно. Это важно, потому что количество физической активности, которую пациент способен выполнять и его функциональное может предсказать наличие обострений, госпитализаций и смертности [19].

Ранее считалось, что симптомы ХОБЛ представлены практически без изменчивости. Тем не менее, пациенты часто сообщают «хорошие» и «плохие» дни в доказательстве того, что симптомы пациента колеблются в течение суток, изо дня в день и в течение более длительных периодов времени. Симптомы ХОБЛ часто хуже по утрам по сравнению с другим временем дня, а утро является наиболее тяжелым временем суток для многих пациентов. Тем не менее, пациенты с ХОБЛ также часто жалуются на трудности инициирования и поддержания сна. Эти нарушения сна влияют на связанное со здоровьем качество жизни, а также прогнозирования обострений ХОБЛ, использование неотложной медицинской помощи, а также смертности.

Сочетание одышки, снижение физической активности, а также восприятие пациентами этих аномалий приводит к снижению связанного со

здоровьем качества жизни. Таким образом, с точки зрения пациента, улучшение симптомов и способность принимать участие в повседневной деятельности крайне желательны для контроля над заболеванием [8].

Поскольку ХОБЛ обычно развивается у людей среднего возраста с длительным стажем курения, то эти пациенты часто имеют различные заболевания, связанные с курением и возрастом. ХОБЛ часто сопутствуют сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, рак легких и депрессия [4].

Детальный сбор анамнеза у вновь выявленного пациента или пациента с подозрением на ХОБЛ должен оценивать:

• Воздействие факторов риска, включая длительность и интенсивность.

• Предшествующий анамнез, включая астму, аллергию, синуситы или полипы носа, инфекции дыхательных путей или другие респираторные заболевания.

• Семейный анамнез относительно ХОБЛ и других хронических заболеваний органов дыхания.

• Характерные особенности развития симптомов.

• Данные анамнеза о предшествующих обострениях и госпитализациях в связи с патологией органов дыхания.

• Наличие таких сопутствующих заболеваний, как болезни сердца, злокачественные новообразования, остеопороз, патология опорно-двигательного аппарата, которые могут также способствовать ограничению активности пациента.

• Соответствие лекарственной терапии состоянию пациента.

• Влияние болезни на жизнь, включая ограничение активности; пропуск работы и экономические последствия для больного; влияние на семейную жизнь; ощущение депрессии или тревоги.

• Доступность для пациента социальной поддержки и поддержки со стороны членов семьи.

• Возможность ограничения факторов риска, особенно прекращения курения [8].

Обострение ХОБЛ — это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии [17].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью. Частое развитие обострений у пациентов с ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до несколько недель) показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, к значимому снижению качества жизни пациентов и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний. Тяжелые обострения ХОБЛ являются основной причиной смерти пациентов. В первые 5 дней от начала обострения риск развития острого инфаркта миокарда повышается более чем в 2 раза. Одна из наиболее известных классификаций тяжести обострений ХОБЛ, предложенная Рабочей группой по определению обострений ХОБЛ, представлена в табл. 3. [4].

Таблица 2. Классификаций тяжести обострений ХОБЛ

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

Замечено, что обострения ХОБЛ чаще всего развиваются в осенне-зимние месяцы. Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются

бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные поллютанты, однако причины примерно 20-30% случаев обострений установить не удается. Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют нетипируемые Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae и Moraxella catarrhalis. У пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ могут чаще встречаться грамотрицательные энтеробактерии и Pseudomonas aeruginosa. Значимую роль в этиологии обострений ХОБЛ могут играть и риновирусы как один из наболее частых возбудителей острых респираторных вирусных инфекций [7].

К состояниям, которые могут напоминать обострения и/или утяжелять их течение, относятся пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, застойная сердечная недостаточность, аритмии, пневмоторакс, выпот в плевральной полости. Эти состояния следует дифференцировать от обострений и при их наличии проводить соответствующее лечение [4].

5. Диагностика хронической обструктивной болезни легких

1. Физикальное обследование

Всем больным ХОБЛ рекомендуется проводить физикальное обследование для выявления признаков обструкции бронхов, эмфиземы, дыхательной недостаточности, оценки работы дыхательных мышц и исключения сопутствующих заболеваний.

Несмотря на то, что физикальное обследование является важной составляющей в ведении пациента, оно редко диагностично при ХОБЛ. Физикальные признаки ограничения воздушного потока обычно отсутствуют до тех пор, пока не возникнут значительные нарушения функции легких, а выявление этих признаков имеет относительно низкую чувствительность и специфичность. Многие физикальные признаки могут иметь место при ХОБЛ, но их отсутствие не исключает этого диагноза [4].

2. Инструментальная диагностика

Всем пациентам с подозрением на ХОБЛ рекомендуется проводить спирометрию для выявления и оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей [17].

Спирометрия является основным методом диагностики и документирования изменений легочной функции при ХОБЛ. На показателях спирометрии построена классификация ХОБЛ по степени выраженности обструктивных нарушений. Для подтверждения диагноза ХОБЛ по данным спирометрии рекомендуется использовать критерий экспираторного ограничения воздушного потока - ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7 (ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1–ю секунду, ФЖЕЛ-форсированная жизненная емкость легких).

При выявлении признаков бронхиальной обструкции (ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7) рекомендуется проведение бронходилатационного теста для определения степени обратимости обструкции под влиянием бронхорасширяющих препаратов. При прогрессировании бронхиальной обструкции происходит дальнейшее снижение экспираторного потока, нарастание воздушных ловушек и ЛГИ, что приводит к снижению показателей ФЖЕЛ [4].

Для исключения смешанных обструктивно-рестриктивных нарушений у пациентов со снижением ФЖЕЛ рекомендуется определять общую емкость легких (ОЕЛ) методом бодиплетизмографии. Для оценки выраженности эмфиземы рекомендуется исследовать ОЕЛ и диффузионную способность легких [24].

У всех пациентов с ХОБЛ рекомендуется использование пульсоксиметрии для оценки насыщения гемоглобина кислородом (SaO2). Гипоксемия является важной проблемой у пациентов с ХОБЛ, определяя непереносимость физической нагрузки и прогноз заболевания. При наличии у больного ХОБЛ эритроцитоза должна быть заподозрена гипоксемия.

Для определения переносимости физической нагрузки пациентам с ХОБЛ рекомендуется проведение нагрузочного тестирования, например, теста с 6-минутной ходьбой или, в отдельных случаях, велоэргометрии [4].

3. Рентгенологические методы

Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки в передней прямой проекции всем пациентам с подозрением на ХОБЛ для исключения других заболеваний органов дыхания. Рентгенография органов грудной клетки не обладает достаточной чувствительностью для выявления эмфиземы умеренной и средней степени выраженности [17].

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) легких может быть проведена в целях дифференциальной диагностики ХОБЛ. Проведение КТВР органов грудной клетки рекомендуется пациентам с ХОБЛ с выраженной эмфиземой лёгких для определения целесообразности проведения хирургической редукции лёгочных объемов. КТВР органов грудной клетки является наиболее чувствительным и специфичным методом для выявления, оценки выраженности и морфологической характеристики эмфиземы лёгких. КТВР органов грудной клетки не рекомендуется для рутинного обследования пациентов с ХОБЛ [4].

4. Другие методы диагностики

Проведение анализа газов артериальной крови рекомендуется пациентам с ХОБЛ при значении $SaO_2 \leq 92\%$ по данным пульсоксиметрии.

Пациентам с ХОБЛ моложе 45 лет, пациентам с быстрым прогрессированием ХОБЛ или при наличии эмфиземы преимущественно в базальных отделах легких рекомендуется определение уровня α1-антитрипсина в крови.

При повышенной сонливости в дневное время рекомендуется проведение ночной оксиметрия для первичной скриниговой диагностики расстройств дыхания во сне с последующим уточнением диагноза с помощью полисомнографии [4].

6. Лечение хронической обструктивной болезни легких в амбулаторной практике

Цели лечения ХОБЛ можно разделить на 4 основные группы:

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

6.1. Немедикаментозные методы

Нефармакологические методы включают прекращение курения, легочную реабилитацию, кислородотерапию, респираторную поддержку.

Отказ от курения является самым эффективным вмешательством, оказывающим большое влияние на прогрессирование ХОБЛ. Обычный совет врача приводит к отказу от курения у 7,4% пациентов (на 2,5% больше, чем в контроле), а в результате 3-10-минутной консультации частота отказа от курения достигает около 12%. При больших затратах времени и более сложных вмешательствах, включающих отработку навыков, обучение решению проблем и психосоциальную поддержку, показатель отказа от курения может достичь 20-30% [13].

При отсутствии противопоказаний для поддержки усилий по прекращению курения рекомендуется назначать фармакологические средства для лечения табачной зависимости. Фармакотерапия эффективно поддерживает усилия по прекращению курения. К препаратам первой линии для лечения табачной зависимости относятся варениклин, бупропион с пролонгированным высвобождением, никотинзамещающие препараты.

Комбинация совета врача, группы поддержки, отработки навыков и никотинзаместительной терапии приводит через 1 год к отказу от курения в 35% случаев, при этом через 5 лет остаются некурящими 22% [4].

6.1. Основные группы препаратов

При назначении фармакотерапии рекомендуется ставить целью достижение контроля симптомов и уменьшение будущих рисков - т.е. обострений ХОБЛ и смертности. Фармакологические методы лечения включают бронходилататоры, комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих бронходилататоров (ДДБД), ингибиторы фосфодиэстеразы-4, теофиллин, а также вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции, лечение сопутствующих заболеваний (табл. 3) [4].

Таблица 3. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ

Фармакологический класс	**Препараты**
короткодействующие β_2-агонисты (КДБА)	Сальбутамол Фенотерол
длительнодействующие β_2-агонисты (ДДБА)	Вилантерол Индакатерол Салметерол Олодатерол Формотерол
короткодействующие антихолинрегики (КДАХ)	Ипратропия бромид
длительнодействующие антихолинрегики (ДДАХ)	Аклидиния бромид Гликопиррония бромид Тиотропия бромид Умеклидиния бромид
ИГКС	Беклометазон Будесонид Мометазон Флутиказон Флутиказона фуроат Циклесонид
Фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА	Гликопиррония бромид/индакатерол Тиотропия бромид/олодатерол Умеклидиния бромид/вилантерол Аклидиния бромид/формотерол

Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА	Беклометазон/формотерол Будесонид/формотерол Флутиказон/салметерол Флутиказона фуроат/вилантерол
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	Рофлумиласт
Другие	Теофиллин

В терапии ХОБЛ широко применяются различные бронхолитики, которые за счет расслабления гладкой мускулатуры бронхов повышают как объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), так и другие спирометрические показатели. Данная группа препаратов применяется по потребности или регулярно для предотвращения появления или уменьшения выраженности симптомов ХОБЛ. Ингаляционные бронходилататоры, такие как β2-агонисты и антихолинергические препараты, включающие короткодействующие (продолжительность эффекта 3-6 ч) и длительнодействующие (продолжительность эффекта 12-24 ч) препараты, занимают центральное место в фармакологическом лечении ХОБЛ [2].

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется назначать короткодействующие бронходилататоры для использования по потребности.

β2-агонисты

β2-агонисты стимулируют β2-адренергические рецепторы и, таким образом, индуцируют расслабление гладкой мускулатуры. В классе β2-агонистов можно выделить короткодействующий фенотерол и сальбутамол, которые активно применяются при обострениях ХОБЛ.

Для лечения ХОБЛ рекомендуется использовать следующие длительнодействующие β2-агонисты (ДДБА): формотерол, салметерол, индакатерол, олодатерол.

При лечении пациентов с ХОБЛ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями перед назначением ДДБА рекомендуется оценивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. При лечении ХОБЛ, в отличие от БА, ДДБА могут применяться в виде монотерапии (без ИГКС) [9].

Фенотерол выпускается также в виде комбинированного препарата совместно с короткодействующим антихолинергетиком – ипратропия бромидом. Данная комбинация обладает совокупным перечнем преимуществ, начиная от быстрого начала действия (β2-агонистный компонент) и заканчивая высокой безопасностью и хорошей переносимостью (антихолинергический компонент) [4].

Антихолинергические препараты

Для лечения ХОБЛ рекомендуется использовать следующие длительннодействующие антихолинергики (ДДАХ): тиотропия бромид, аклидиния бромид, гликопиррония бромид, умеклидиния бромид.

Наибольшей доказательной базой среди ДДАХ обладает тиотропия бромид. Тиотропия бромид увеличивает легочную функцию, облегчает симптомы, улучшает качество жизни и снижает риск обострений ХОБЛ. Тиотропия бромид уже (Спирива Респимат, Спирива Хандихалер) более 10 лет применяется в клинической практике и за это время стал “золотым стандартом” в терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [4].

Ингалятор Спирива Респимат характеризуется простой ингаляционной техникой, обеспечивает хорошую координацию «больной – ингалятор» и высоко оценивается пациентами. Длительная поддерживающая терапия препаратом Спирива Респимат у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку, улучшает качество жизни и снижает риск обострений, в том числе приводящих к госпитализации [1].

Достоинствам тиотропия бромида относятся его селективность по отношению к М1- и М3-рецепторам и длительное действие. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 часов, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Такие свойства препарата значительно упрощают режим дозирования и улучшают приверженность больных терапии [26].

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 (РКИ). 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 [1].

В глобальном четырехлетнем исследовании UPLIFT (Understanding Potential Long-term impacts on Function with Tiotropium) впервые были получены доказательства уменьшения летальности больных ХОБЛ на фоне длительного приема тиотропия бромида – было достигнуто достоверное снижение относительного риска смерти на 13% ($p < 0,05$). Длительная терапия тиотропием не только не повышала риск летальности от сердечно-сосудистых событий, но даже снижала его (относительный риск (ОР) 0,73; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,95). 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 ($ОФВ_1$), то есть замедляет прогрессирование ХОБЛ. Прием тиотропия бромида позволил достоверно снизить число эпизодов дыхательной недостаточности (ОР 0,69; 95% ДИ 0,52–0,92) [1, 5, 23].

Подавляющее большинство исследований тиотропия бромида было выполнено с устройством доставки в виде дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) ХандиХалер (суточная доза – 1 ингаляция по 18 мкг). Совсем недавно в России был зарегистрирован новый препарат – Спирива Респимат, кардинальным отличием которого от Спиривы ХандиХалер является устройство доставки препарата – ингалятор Респимат. Как известно, залогом успешной ингаляционной терапии служат не только свойства лекарственного средства, но и выбор оптимальной системы его доставки. Такое устройство доставки должно обеспечивать хорошую депозицию препарата в легких, быть надежным, достаточно простым в использовании, доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания [6].

Аклидиния бромид и гликопиррония бромид улучшают легочную функцию, качество жизни и уменьшают потребность в препаратах для неотложной терапии. В исследованиях продолжительностью до 1 года аклидиния бромид, гликопиррония бромид и умеклидиния бромид уменьшали риск обострений ХОБЛ , но долгосрочные исследования продолжительностью более 1 года, аналогичные исследованиям тиотропия бромида, до настоящего времени не проводились [4].

Ингаляционные антихолинергики, как правило, отличаются хорошей переносимостью, и нежелательные явления (НЯ) при их применении возникают относительно редко. У пациентов с ХОБЛ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется использование ДДАХ.

Высказано подозрение о том, что короткодействующие антихолинергики (КДАХ) вызывают НЯ со стороны сердца, применительно к ДДАХ сообщений о повышении частоты НЯ со стороны сердца не получено. В исследовании TIOSPIR (средняя продолжительность лечения 2,3 года) тиотропия бромид в жидкостном ингаляторе доказал высокую безопасность при отсутствии различий с тиотропия бромидом в порошковом ингаляторе в

отношении летальности, серьезных НЯ со стороны сердца и обострений ХОБЛ [9].

Комбинации бронходилататоров

Рекомендуется комбинирование бронходилататоров с разными механизмами действия с целью достижения большей бронходилатации и облегчения симптомов. Например, комбинация КДАХ с КДБА или ДДБА улучшает $ОФВ_1$ в большей степени, чем любой из монокомпонентов. КДБА или ДДБА можно назначать в комбинации с ДДАХ, если монотерапия ДДАХ не обеспечивает достаточного облегчения симптомов.

Для лечения ХОБЛ рекомендуется использование фиксированных комбинаций ДДАХ/ДДБА: гликопиррония бромид/индакатерол, тиотропия бромид/олодатерол, умеклидиния бромид/вилантерол, аклидиния бромид/формотерол [4].

Ингаляционные глюкокортикостероиды и их комбинации с β_2-адреномиметиками

ИГКС рекомедуется назначать только в дополнение к проводимой терапии ДДБД у больных ХОБЛ с БА в анамнезе 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 [1, 17].

Основной ожидаемый эффект от назначения ИГКС больным ХОБЛ – снижение риска обострений. В этом отношении ИГКС/ДДБА не превосходят монотерапию ДДАХ (тиотропия бромидом). Недавно выполненные исследования показывают, что преимущество у комбинаций ИГКС/ДДБА перед бронходилататорами по влиянию на риск обострений имеется только у больных с эозинофилией крови [25].

Пациентам с ХОБЛ с сохранной функцией легких и отсутствием повторных обострений в анамнезе не рекомедуется использование ИГКС. С учетом риска серьезных нежелательных эффектов ИГКС при ХОБЛ не рекомендуется назначать в рамках стартовой терапии [4].

Рофлумиласт

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

Рофлумиласт рекомендуется назначать пациентам с ХОБЛ с $ОФВ_1 < 50\%$ от должного, с хроническим бронхитом и частыми обострениями, несмотря на применение ДДБД для уменьшения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений. Рофлумиласт не рекомендуется назначать для уменьшения симптомов ХОБЛ [4].

Пероральные глюкокортикостероиды

Рекомендуется избегать длительного лечения пероральными ГКС пациентов с ХОБЛ, поскольку такое лечение может ухудшить их отдаленный прогноз.

Пероральные ГКС вызывают ряд серьезных нежелательных эффектов; одним из самых важных применительно к ХОБЛ является стероидная миопатия, симптомами которой являются мышечная слабость, снижение физической активности и дыхательная недостаточность у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ [4].

Теофиллин

Относительно точного механизма действия теофиллина сохраняются разногласия, но этот препарат обладает и бронходилатационной, и противовоспалительной активностью. Теофиллин значимо улучшает легочную функцию при ХОБЛ и, возможно, улучшает функцию дыхательной мускулатуры, но при этом повышает риск НЯ. Есть данные о том, что низкие дозы теофиллина (100 мг 2 р/сут) статистически значимо уменьшают частоту

обострений ХОБЛ. Теофиллин рекомендуется для лечения ХОБЛ в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяжелыми симптомами [12].

Антибактериальные препараты

Назначение макролидов (азитромицина) в режиме длительной терапии рекомендуется больным ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями.

Мукоактивные препараты

Эта группа включает несколько веществ с разными механизмами действия. Регулярное использование муколитиков при ХОБЛ изучали в нескольких исследованиях, в которых были получены противоречивые результаты. Назначение N-ацетилцистеина и карбоцистеина рекомендуется больным ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не проводится терапия ИГКС [4].

6.2. Лечение стабильной хронической обструктивной болезни легких

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется назначение ДДБД – комбинации ДДАХ/ДДБА или одного из этих препаратов в режиме монотерапии.

Стартовая монотерапия одним бронхолитиком длительного действия (ДДАХ или ДДБА) рекомендуется пациентам с невыраженными симптомами (mMRC<2 или CAT<10), а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации [15].

При наличии у пациента выраженных симптомов (mMRC ≥2 или CAT≥10) рекомендуется назначение комбинации ДДАХ/ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ.

Большинство пациентов с ХОБЛ обращаются к врачу с выраженными симптомами – одышкой и снижением толерантности физических нагрузок. Назначение комбинации ДДАХ/ДДБА позволяет благодаря максимальной бронходилатации облегчить одышку, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни пациентов.

При сохранении симптомов (одышки и сниженной переносимости нагрузок) на фоне монотерапии одним ДДБД рекомендуется усиление бронхолитической терапии – перевод на комбинацию ДДАХ/ДДБА [4].

Назначение комбинации ДДАХ/ДДБА вместо монотерапии также рекомендуется при повторных обострениях (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) у пациентов без указаний на БА и без эозинофилии крови. Комбинация ДДАХ/ДДБА гликопиррония бромид/индакатерол в исследовании FLAME уменьшала риск среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ более эффективно, чем комбинация ИГКС/ДДБА (флутиказон/салметерол) у больных ХОБЛ с $ОФВ_1$ 25–60% от должного и отсутствием высокой эозинофилии крови [4].

Если повторные обострения у пациента с ХОБЛ и БА или с эозинофилией крови возникают при терапии одним ДДБД, то пациенту рекомендуется назначение ДДБА/ИГКС.

Если повторные обострения у больных ХОБЛ с БА или эозинофилией возникают при терапии комбинацией ДДАХ/ДДБА, то пациенту рекомендуется добавление ИГКС.

К тройной терапии пациент может прийти и при недостаточной эффективности терапии ИГКС/ДДБА, когда к лечению добавляется ДДАХ.

Тройная терапия ДДАХ/ДДБА/ИГКС в настоящее время может проводиться двумя способами:

1) с использованием фиксированной комбинации ДДАХ/ДДБА и отдельного ингалятора ИГКС;

2) с использованием фиксированной комбинации ДДБА/ИГКС и отдельного ингалятора ДДАХ. Выбор между этими способами зависит от исходной терапии, комплайнса к различным ингаляторам и доступности препаратов.

При возникновении повторных обострений на терапии комбинацией ДДАХ/ДДБА у пациента без БА и эозинофилии или рецидиве обострений на

тройной терапии (ДДАХ/ДДБА/ИГКС), рекомендуется уточнить фенотип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт, N-ацетилцистеин, азитромицин и др. [4, 17].

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

У больных ХОБЛ без повторных обострений и с сохранной функцией легких ($ОФВ_1 > 50\%$ от должного) рекомендуется полная отмена ИГКС при условии назначения ДДБД.

У пациентов с $ОФВ_1 < 50\%$ от должного, получающих тройную терапию, рекомендуется постепенная отмена ИГКС со ступенчатым уменьшением его дозы в течение 3 месяцев.

Значение $ОФВ_1<50\%$ ранее считалось фактором риска частых обострений ХОБЛ и рассматривалось как показание к назначению комбинации ИГКС/ДДБА. В настоящее время такой подход не рекомендуется, поскольку он приводит к нежелательным эффектам и неоправданным затратам, хотя в реальной практике ИГКС и комбинации ИГКС/ДДБА назначаются неоправданно часто [4, 17].

Заключение

Хроническая обструктивная болезнь легких на сегодняшний день является четвертой глобальной причиной смертей во всем мире. По данным ряда исследований, в России от хронической обструктивной болезни легких может страдать от 11 до 16 млн человек. Широкая распространенность данного заболевания и высокая смертность от него приводят к существенному социально-экономическому бремени.

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов заболевания, повышения качества жизни больных, уменьшения частоты и тяжести обострений и снижения летального исхода. Препаратами первой линии терапии большинства пациентов с ХОБЛ

признаны длительно действующие бронходилататоры, среди которых наиболее изученным и наиболее часто используемым является действующий антихолинергический препарат (АХП) тиотропия бромид [1].

Лечение тиотропием бромида больных ХОБЛ приводит к достоверно более быстрому улучшению клинического течения, то есть одышки и выделения мокроты, переносимости физических нагрузок по сравнению с группой контроля. Данные спирографии, за период наблюдения, убедительно показывают устойчивое увеличение наименьшего ОФВ1, увеличение ЖЕЛ обратно связано со снижением остаточного объема, что обусловлено более полным освобождением легких от воздуха. Таким образом прием тиотропия бромида достоверно улучшает качество жизни пациентов с ХОБЛ [3].

Список использованных источников

1. Авдеев С.Н. Эффективность и безопасность препарата Спирива Респимат при ХОБЛ и бронхиальной астме / С.Н. Авдеев // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. –2018. –№ 1. – С. 13–15.
2. Балунов П.А. Фармакоэкономические аспекты применения бронхолитиков в терапии ХОБЛ: реальная клиническая практика / П.А. Балунов, А.Н. Хитров // Медицинский совет. –2018. –№21. –С. 96-104.
3. Калгинбаева, А. С. Тиотропия бромид и качество жизни больных хроническим обструктивным бронхитом / А.С. Калгинбаева // Клиническая медицина. –2013. –№2. –С. 30–31.
4. Клинические рекомендациии Хроническая обструктивная болезнь легких/ Российское респираторное общество. –2018.–76 с.
5. Козлова И.Ю. Эффективность длительного применения тиотропия бромида у больных с ХОБЛ / И.Ю. Козлова // Клиническая медицина. – 2011. –№23. –С.26–26.
6. Куликов А.Ю. Фармакоэкономическое исследование применения бронхорасширяющих лекарственных средств группы М-холиноблокаторов (Спирива и Атровент) в лечении хронической

обструктивной болезни легких / А.Ю. Куликов, И.А. Комаров // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. –2012. –№5. –С. 20–26.

7. Малявко Н.С. Выявление обострений хронической обструктивной болезни легких в амбулаторной практике / Н.С. Малявко, Н.О. Шатый // Российский семейный врач. –2018. –№22. –С.18-22.
8. Низов А.А. Комплексная оценка степени тяжести ХОБЛ на амбулаторно-поликлиническом приеме / А.А. Низов, А.Н. Ермачкова //Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. –2019. –№27. –С. 59-65.
9. Остроумова О.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций / О.Д. Остроумова // Consilium Medicum. –2018. –№20 (1). –С.54–61.
10. Синопальников А.И. Новые возможности фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких/ А.И. Синопальников, А.Г. Романовских // Медицинский совет. –2018. –№15. –С. 28-37.
11. Синопальников А.И. Фиксированные комбинации бронходилататоров в лечении больных ХОБЛ: проблема выбора / А.И. Синопальников // Медицинский совет. –2018. –№5. –С. 96-100.
12. Barnes P.J. Theophylline / P.J. Barnes // Am J Respir Crit Care Med. –2013. –№188. –901–6 p.
13. Chandler M. A. Smoking cessation / M. A. Chandler // Chest. –2010. –№137. –428–435 p.
14. Chuchalin A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin // Int J COPD. –2014. –12. –963-74 p.
15. Decramer M.L. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised,

blinded, parallel-group study / M.L. Decramer // Lancet Respir Med. –2013. – №1 (7). –524-33 p.

16. Eisner M.D. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M.D. Eisner // Am J Respir Crit Care Med. –2010. –№182. –693–718 p.
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised. –2017.
18. Jones P. Beyond FEV(1) in COPD: a review of patientreported outcomes and their measurement / P. Jones // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. –2012. –№7. –697–709 p.
19. Kocks J. W. Functional status measurement in COPD: a review of available methods and their feasibility in primary care / J. W. Kocks JW // Prim Care Respir J. –2011–№20. –269–75p.
20. Lamprecht B. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study / B. Lamprecht // Chest. –2011. –№139. –752–763p.
21. Mehta A. J. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults / A.J. Mehta // Am J Respir Crit Care Med. –2012. –№185. –1292– 1300 p.
22. Stoller J.K. A review of alpha- 1-antitrypsin deficiency / J.K.Stoller // Am J Respir Crit Care Med. –2012. –№185. –246–259p.
23. Tashkin D.P. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease / D.P. Tashkin // N. Engl. J. Med. –2008. –Vol. 359. № 15. –P. 1543–1554.
24. Wanger J. Standardisation of the measurement of lung volumes / J Wanger, J.L. Clausen // Eur Respir J. –2005. –№26. –511–522 p.

25. Watz H. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial / H. Watz // Lancet Respir Med. –2016. –№4(5). –390-8 p.
26. Yohannes A.M. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives / A.M. Yohannes, M.J. Connolly M.J. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. –2013. –№ 8. –117–125 p.

List of sources used

1. Avdeev S. N. Effectiveness and safety of the drug Spiriva Respimat in COPD and bronchial asthma / S. N. Avdeev / / Effective pharmacotherapy. Pulmonology and otorhinolaryngology. -2018. - № 1. - P. 13-15.
2. balunov P. A. Pharmacoeconomical aspects of the use of bronchodilators in COPD therapy: real clinical practice / p. A. balunov, A. N. Khitrov // Medical Council. -2018. - no. 21. - P. 96-104.
3. Kalginbaeva, A. S. Tiotropia bromide and quality of life in patients with chronic obstructive bronchitis / A. S. Kalginbaeva // Clinical medicine. -2013. - №2. - Pp. 30-31.
4. Clinical recommendations for Chronic obstructive pulmonary disease/ Russian respiratory society. -2018. -76 p.
5. Kozlova I. Yu. Effectiveness of long-term use of Tiotropium bromide in patients with COPD / I. Yu. Kozlova / / Clinical medicine. -2011. - №23. - P. 26-26.
6. Kulikov A. Yu. Pharmacoeconomical study of the use of bronchodilator drugs of the M-holinoblokator group (Spiriva and Atrovent) in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / A. Yu. Kulikov, I. A. Komarov // Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. -2012. - №5. - P. 20-26.

7. Malyavko N. S. Detection of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in outpatient practice / N. S. Malyavko, N. O. Shatyy // Russian family doctor. -2018. - №22. - P. 18-22.
8. Nizov A. A. Comprehensive assessment of the severity of COPD in outpatient clinics / A. A. Nizov, A. N. Ermachkova //Russian medico-biological Bulletin named after academician I. p. Pavlov. -2019. - no. 27. - Pp. 59-65.
9. Ostroumova O. D. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular diseases: a view from the position of recommendations / O. D. Ostroumova / / Consilium Medicum. -2018. –№20 (1). –Pp. 54-61.
10. Sinopalnikov A. I. New possibilities of pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease/ A. I. Sinopalnikov, A. G. Romanovsky // Medical Council. -2018. - no. 15. - P. 28-37.
11. Sinopalnikov A. I. Fixed combinations of bronchodilators in the treatment of COPD patients: the problem of choice / A. I. Sinopalnikov // Medical Council. -2018. - №5. - P. 96-100.
12. Barnes P. J. Theophylline / P. J. Barnes / / Am From J Respir Crete medical Aid. -2013. –№188. –901–6 p.
13. Chandler M. A. Smoking cessation / M. A. Chandler / / chest. -2010. –№137. –428–435 p.
14. Chuchalin A. G. chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A. G. Chuchalin // In-t COPD. -2014. -12. - 963-74 p.
15. Decramer M. L. once a day indacaterol against Tiotropium in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized blind parallel group study / M. L. Decramer / / Lancet Respir med. -2013. –№1 (7). –524-33 p.
16. Eisner M. D. official statement of the American thoracic society on state policy: new risk factors and the Global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M. D. Eisner / / Am J Respir Crit Care Med. -2010. - no. 182. - 693-718 P.

17. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Corrected. -2017.
18. Jones P. For VRE(1) in chronic obstructive pulmonary disease: review of patientreported results and their measurement / P. Petrova // Int j hrona and Pulmon Dis. -2012. –№7. –697–709 p.
19. Kocks J. W. measuring functional status in COPD: an overview of available methods and their feasibility in primary health care / J. W. Kocks JW / / Prim Care Respir J.-2011-no. 20. - 269-75p.
20. Lamprecht B. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never-smokers: results of a population-based study of the burden of obstructive lung diseases / B. Lamprecht / / chest. -2011. –№139. –752–763p.
21. Mehta A. J. occupational exposure to dust, gases and vapors and the incidence of chronic obstructive pulmonary diseases in the Swiss cohort study of air pollution and lung and heart diseases in adults / A. J. Mehta / / Am J Respir Crit Care Med. -2012. –№185. –1292– 1300 p.
22. Stoller Zh. K. Analysis of alpha-1-antitrypsin deficiency / Ya. K. Stoller // Am from J Respir Crete medical care. -2012. –№185. - 246-259p.
23. Taskin D. P. 4-year study of Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease / D. p. Taskin / / N. Engl. J. Med. -2008. - Vol. 359. No. 15. - P. 1543-1554.
24. Vanger, J. measurement of lung volumes / J Vanger, JL Clausen / / pair EUR Respir J. V -2005. –№26. –511-522 C.
25. Watz H. the amount of eosinophils in the blood and exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease after discontinuation of inhaled corticosteroids: post-hoc analysis of THE wisdom study / H. Watz / / Lancet Respir Med. -2016. –№4(5). –390-8 p.
26. Johannes a.m. ten years of tiotropia: clinical impact and patient perspectives / a.m. Johan, M. J. Connolly M. J. / / Int. J. Cron. Prevent. Pulmon. Dis. -2013. –№ 8. –117–125 p.