



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Хроническая обструктивная болезнь легких

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **J44**

Год утверждения (частота пересмотра): **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

Возрастная категория: **Взрослые**

Год окончания действия: **NaN**

ID: **603**

Разработчик клинической рекомендации

- **Российское респираторное общество**
-

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

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

Список сокращений

- БА – бронхиальная астма
- БДУ – без дополнительных уточнений
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
- ДДАХ – длительнодействующие антихолинергики
- ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты
- ДДБД – длительно действующие бронходилататоры
- ДДВЛ – длительная домашняя вентиляция легких
- ДКТ – длительная кислородотерапия
- ДПИ – дозированный порошковый ингалятор
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
- КДАХ – короткодействующие антихолинергики
- КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты
- КТ – компьютерная томография
- ЛГИ – легочная гиперинфляция
- НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
- НЯ – нежелательные явления
- ОДН – острая дыхательная недостаточность
- ОЕЛ – общая емкость легких
- ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
- ПСВ – пиковая скорость выдоха
- РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
- ХДН – хроническая дыхательная недостаточность
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- VODE – V – body mass index (индекс масс тела), O – obstruction (обструкция) D – dyspnea (одышка), E – exercise tolerance (толерантность к физической нагрузке)
- CAT –_Оценочный тест COPD Assessment Test
- FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
- GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
- mMRC – шкала Modified Medical Research Council Dyspnea Scale
- PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
- PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови

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

V_A/Q – вентиляционно-перфузионное отношение

SaO₂ – насыщение гемоглобина кислородом, %

Термины и определения

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

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

Легочная гиперинфляция – патологическое увеличение объема воздуха, остающегося в легких после спокойного выдоха.

Легочная гипертензия – клинический синдром, характеризующийся повышением среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст.

1. Краткая информация

1.1 Определение

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 [1].

1.2 Этиология и патогенез

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 промышленных странах курение вносит вклад в смертность около 80% мужчин и 60% женщин, а в развивающихся странах – 45% мужчин и 20% женщин [2, 3]. В развивающихся странах существенное повреждающее действие на органы дыхания оказывает сжигание биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений.

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% [2]. Вероятно, этот вклад существенно больше в странах, где профессиональные вредности контролируются менее тщательно. Загрязнение воздуха на рабочем месте биологической, минеральной пылью, газами и дымом (на основании самостоятельной оценки пациентами) ассоциировалось с большей распространенностью ХОБЛ [4].

Эндогенные факторы риска включают генетические, эпигенетические и другие характеристики пациента, такие как бронхиальная гиперреактивность и бронхиальная астма (БА) в анамнезе [5], а также перенесенные тяжелые респираторные инфекции в детском возрасте. При этом бронхиальная гиперреактивность является фактором риска развития ХОБЛ даже в отсутствие БА [6,7]; имеются данные и о том, что симптомы хронического бронхита могут увеличивать риск развития ХОБЛ [8,9].

Врожденный дефицит альфа 1-антитрипсина - аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, предрасполагающее к развитию ХОБЛ, выявляется менее чем в 1% случаев [10,11]. 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 [12].

Патогенез

Воспаление дыхательных путей

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

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

Важное место в патогенезе ХОБЛ занимает дисбаланс системы «протезы-антипротезазы», который возникает в результате как увеличенной продукции или повышения активности протеаз, так и снижения активности или уменьшения продукции антипротеиназ. Данный дисбаланс часто является следствием воспаления, индуцированного ингаляционным воздействием повреждающих веществ.

Ограничение воздушного потока и легочная гиперинфляция

Экспираторное ограничение воздушного потока является основным патофизиологическим нарушением при ХОБЛ. В его основе лежат как обратимые, так и необратимые компоненты. К необратимым относятся:

- Фиброз и сужение просвета дыхательных путей;
- Потеря эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции;
- Потеря альвеолярной поддержки просвета малых дыхательных путей.

К обратимым причинам относятся:

- Накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах;
- Сокращение гладкой мускулатуры бронхов;
- Динамическая гиперинфляция (т.е. повышенная воздушность легких) при физической нагрузке.

Существенное значение в патогенезе ХОБЛ имеет и другое патофизиологическое нарушение – легочная гиперинфляция (ЛГИ). В основе ЛГИ лежит воздушная ловушка, которая развивается из-за неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая ЛГИ) или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока (динамическая ЛГИ).

Согласно недавно выполненным исследованиям, сужение просвета и уменьшение числа терминальных бронхиол предшествует развитию эмфизематозной деструкции альвеол как при центриацинарной, так и при панацинарной эмфиземе.

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

Неблагоприятными последствиями ЛГИ являются:

- уплощение диафрагмы, что приводит к нарушению ее функции и функции других дыхательных мышц;
- ограничение возможности увеличения дыхательного объема во время физической нагрузки;
- нарастание гиперкапнии при физической нагрузке;
- создание внутреннего положительного давления в конце выдоха;
- повышение эластической нагрузки на респираторную систему;

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

Нарушения газообмена

ХОБЛ тяжелого течения характеризуется развитием гипоксемии и гиперкапнии. Основным патогенетическим механизмом гипоксемии является нарушение вентилиционно-перфузионного отношения - V_A/Q баланса (V_A – альвеолярная вентиляция, Q – сердечный выброс). Участки легких с низким соотношением V_A/Q вносят основной вклад в развитие гипоксемии. Наличие участков с повышенным отношением V_A/Q ведет к увеличению физиологического мертвого пространства, вследствие чего для поддержания нормального уровня парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови (P_aCO_2) требуется увеличение общей вентиляции легких. Увеличения шунтирования кровотока при ХОБЛ

обычно не происходит, за исключением особо тяжелых случаев обострения, требующих проведения респираторной поддержки.

Легочная гипертензия

Легочная гипертензия может развиваться уже на поздних стадиях ХОБЛ вследствие обусловленного гипоксией спазма мелких артерий легких, который, в конечном счете, приводит к структурным изменениям: гиперплазии интимы и позднее гипертрофии/ гиперплазии гладкомышечного слоя. В сосудах отмечается воспалительная реакция, сходная с реакцией в дыхательных путях, и дисфункция эндотелия. Прогрессирующая легочная гипертензия может приводить к гипертрофии правого желудочка и в итоге к правожелудочковой недостаточности (легочному сердцу).

Системные эффекты

Характерной чертой ХОБЛ является наличие системных эффектов, основными из которых являются системное воспаление, кахексия, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, сердечно-сосудистые события, анемия, депрессия и др. Механизмы, лежащие в основе данных системных проявлений, достаточно многообразны и пока недостаточно изучены. Известно, что среди них важное место занимают гипоксемия, курение, малоподвижный образ жизни, системное воспаление и др.

1.3 Эпидемиология

В настоящее время ХОБЛ является глобальной проблемой. В некоторых странах мира распространенность ХОБЛ очень высока (свыше 20% в Чили), в других – меньше (около 6% в Мексике). Причинами такой вариативности служат различия в образе жизни людей 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% [3]. 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% [13].

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.

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.

1.4 Кодирование по МКБ-10

Хроническая обструктивная болезнь легких (J44):

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

J44.1 – Хроническая обструктивная болезнь легких с обострением неуточненная

J44.8 – Другая уточненная хроническая обструктивная болезнь легких

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

J44.9 – Хроническая обструктивная болезнь легких неуточненная

1.5 Классификация

Ранее классификация ХОБЛ строилась на показателях функционального состояния легких, базирующихся на постбронходилатационных значениях объема форсированного выдоха за 1-ю сек (ОФВ₁), и в ней выделялось 4 стадии заболевания (табл. 1).

Таблица 1. Спирометрическая (функциональная) классификация ХОБЛ.

Стадия ХОБЛ	Степень тяжести	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	ОФВ ₁ , % от должного
I	Легкая	< 0,7 (70%)	ОФВ ₁ ≥ 80%
II	Среднетяжелая	< 0,7 (70%)	50% ≤ ОФВ ₁ < 80%
III	Тяжелая	< 0,7 (70%)	30% ≤ ОФВ ₁ < 50%
IV	Крайне тяжелая	< 0,7 (70%)	ОФВ ₁ < 30% или < 50% в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью

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 [15]. 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. 2).

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

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

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

С учетом вышесказанного диагноз ХОБЛ может выглядеть следующим образом:

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

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

1.6 Обострения ХОБЛ

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

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения 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.

Таблица 3. Классификация 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 глюкокортикостероидов), 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 загрязнители, однако причины примерно 20-30% случаев обострений установить не удастся. Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. У пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ могут чаще встречаться грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa*.

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

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Основные симптомы ХОБЛ – это одышка при физической нагрузке, снижение переносимости физических нагрузок и хронический кашель [166].

- Выраженность одышки рекомендуется оценивать с помощью модифицированной шкалы mMRC (приложение Г1) [177].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Для более комплексной оценки симптомов ХОБЛ рекомендуется использовать шкалу CAT (приложение Г2) [18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: 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).

- При сборе анамнеза рекомендуется оценивать частоту предыдущих обострений ХОБЛ [19].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: Лучшие прогностические факторы частых обострений (2 и более в год) – это предшествующие обострения и тяжесть ХОБЛ.

- У пациентов с ХОБЛ рекомендуется проводить обследование для выявления сопутствующих заболеваний [20].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: 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.

Определенную помощь в постановке диагноза может оказать вопросник для диагностики ХОБЛ (приложение Г3).

2.2 Физикальное обследование

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

Уровень GPP

Комментарии: Физикальные симптомы бронхиальной обструкции и ЛГИ обычно обнаруживают у пациентов с уже тяжелой ХОБЛ. Хотя физикальное обследование является важной частью диагностики в целом, оно обладает низкой чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики легкой и среднетяжелой ХОБЛ.

2.3 Инструментальная диагностика

Функциональная диагностика

- Всем пациентам с подозрением на ХОБЛ рекомендуется проводить спирометрию для выявления и оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей (методологию исследования см приложение Г4) [1, 21].

Уровень убедительности рекомендаций 1 (уровень достоверности доказательств - А)

Комментарии: 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 - $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ (рис.1) [22,23].

Уровень убедительности рекомендаций 1 (уровень достоверности доказательств - А)

Рис. 1. Изменение параметров спирометрии при обструкции.

- При выявлении признаков бронхиальной обструкции ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$) рекомендуется проведение бронходилатационного теста для определения степени обратимости обструкции под влиянием бронхорасширяющих препаратов (приложение Г4) [24].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

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

- Для исключения смешанных обструктивно-рестриктивных нарушений у пациентов со снижением ФЖЕЛ рекомендуется определять ОЕЛ методом бодиплетизмографии [25,26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

- Для оценки выраженности эмфиземы рекомендуется исследовать ОЕЛ и диффузионную способность легких [25,26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

- У всех пациентов с ХОБЛ рекомендуется использование пульсоксиметрии для оценки насыщения гемоглобина кислородом (SaO_2) [27]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: Гипоксемия является важной проблемой у пациентов с ХОБЛ, определяя переносимость 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 [28,29].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 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 [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: Рентгенография органов грудной клетки не обладает достаточной чувствительностью для выявления эмфиземы умеренной и средней степени выраженности.

- Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки не рекомендуется для рутинного обследования пациентов с ХОБЛ [1]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: 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 [30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: КТВР органов грудной клетки является наиболее чувствительным и специфичным методом для выявления, оценки выраженности и морфологической характеристики эмфиземы лёгких.

2.4 Другие методы диагностики

- Проведение анализа газов артериальной крови рекомендуется пациентам с ХОБЛ при значении $SaO_2 \leq 92\%$ по данным пульсоксиметрии [27,31].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациентам с ХОБЛ моложе 45 лет, пациентам с быстрым прогрессированием ХОБЛ или при наличии эмфиземы преимущественно в базальных отделах легких рекомендуется определение уровня $\alpha 1$ -антитрипсина в крови [32]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- При повышенной сонливости в дневное время рекомендуется проведение ночной оксиметрия для первичной скрининговой диагностики расстройств дыхания во сне с последующим уточнением диагноза с помощью полисомнографии [33,34].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: Основными прогностическими факторами у больных ХОБЛ являются степень бронхиальной обструкции ($ОФВ_1$), тяжесть одышки, дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой и индекс массы тела [35,35].

2.5 Дифференциальная диагностика

На определённых стадиях развития ХОБЛ, особенно при первой встрече с пациентом, возникает необходимость дифференцировать ХОБЛ от ряда заболеваний со сходной симптоматикой - БА, хронического (необструктивного) бронхита, инфекции нижних дыхательных путей (включая туберкулез), рака легкого, интерстициальных заболеваний легких и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Основные отличительные признаки указанных нозологий приведены в табл. 4.

Таблица 4. Признаки, позволяющие дифференцировать ХОБЛ от других заболеваний

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

- При проведении дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ рекомендуется учитывать клиническую картину, анамнез курения, сопутствующие заболевания и семейный анамнез [1, 36].

Уровень убедительности рекомендаций 1 (уровень достоверности доказательств – А)

Комментарии: Разграничение БА и ХОБЛ является распространенной диагностической проблемой. Хотя для *лечения* этих заболеваний часто применяются одни и те же лекарственные средства, они различаются по этиологии, патогенезу и прогнозу.

ХОБЛ и БА нередко обнаруживают у одного и того же пациента. У курящих больных БА клеточные компоненты воспаления могут быть сходными с таковыми у пациентов с ХОБЛ.

- Проводить дифференциальный диагноз БА и ХОБЛ только по результатам бронходилатационной пробы при спирометрии не рекомендуется [24,36,37].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Бронходилатационная проба при спирометрии не позволяет достоверно отличить БА от ХОБЛ, поскольку у больных БА не всегда присутствует значимая обратимость бронхиальной обструкции, тогда как приблизительно у 25-50% пациентов с ХОБЛ наблюдается значимая обратимость.

- При нормализации легочной функции в результате *лечения* ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) рекомендуется отказаться от диагноза ХОБЛ в пользу БА [38-40].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Если *лечение* ИГКС не привело к значимому изменению легочной функции, более вероятным диагнозом является ХОБЛ, а не БА.

Лечение ИГКС не всегда позволяет различить БА и ХОБЛ, поскольку у ряда пациентов с ХОБЛ наблюдаются благоприятные эффекты при назначении ИГКС. С другой стороны, у некоторых больных БА монотерапия ИГКС не вызывает улучшения.

3. Лечение

Цели лечения ХОБЛ можно разделить на 4 основные группы:

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

Терапия ХОБЛ включает фармакологические и нефармакологические подходы. Фармакологические методы лечения включают бронходилататоры, комбинации ИГКС и длительно действующих бронходилататоров (ДДБД), ингибиторы фосфодиэстеразы-4, теофиллин, а также вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции.

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

Отдельно рассматривается терапия обострений ХОБЛ.

3.1 Консервативное лечение

Отказ от курения

- Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется отказ от курения [41,42].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Отказ от курения является самым эффективным вмешательством, оказывающим большое влияние на прогрессирование ХОБЛ [41]. 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% [42].

- При отсутствии противопоказаний для поддержки усилий по прекращению курения рекомендуется назначать фармакологические средства для лечения табачной зависимости [43-48].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: 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% [49].

Принципы фармакотерапии стабильной ХОБЛ

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ, представлены в табл. 5.

Таблица 5. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ

Фармакологический класс	Препараты
КДБА	Сальбутамол Фенотерол
ДДБА	Вилантерол Индакатерол Салметерол Олодатерол Формотерол
КДАХ	Ипратропия бромид

ДДАХ	Аклидиния бромид Гликопиррония бромид Тиотропия бромид Умеклидиния бромид
ИГКС	Беклометазон Будесонид Мометазон Флутиказон Флутиказона фураат 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 фураат/вилантерол
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	Рофлумиласт
Другие	Теофиллин

Примечание: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты, КДАХ – короткодействующие антихолинрегики, ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты, ДДАХ – длительнодействующие антихолинрегики.

- При назначении фармакотерапии рекомендуется ставить целью достижение контроля симптомов и уменьшение будущих рисков - т.е. обострений ХОБЛ и смертности (приложение Г5) [1, 16]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Решение о продолжении или окончании *лечения* рекомендуется принимать, основываясь на снижении будущих рисков (обострений). Это связано с тем, что неизвестно, как коррелирует способность лекарственного препарата улучшать легочную функцию или уменьшать симптомы с его способностью снижать риск обострений ХОБЛ. До настоящего времени отсутствуют убедительные доказательства того, что какая-либо определенная фармакотерапия замедляет прогрессирование заболевания (оцененное по средней скорости снижения минимального ОФВ₁) или уменьшает летальность, хотя опубликованы предварительные данные, указывающие на такие эффекты [50, 51].

Бронходилататоры

К бронходилататорам относят β_2 -агонисты и антихолинэргические препараты, включающие короткодействующие (продолжительность эффекта 3-6 ч) и длительнодействующие (продолжительность эффекта 12-24 ч) препараты.

- Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется назначать короткодействующие бронходилататоры для использования по потребности [52],

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Использование короткодействующих бронходилататоров по потребности возможно и у пациентов, получающих *лечение* ДДБА. В то же время регулярное использование высоких доз короткодействующих бронходилататоров (в т.ч. через небулайзер) у пациентов, получающих ДДБА, не является обоснованным, и к нему следует прибегать лишь в самых сложных случаях. В таких ситуациях необходимо всесторонне оценить необходимость использования ДДБА и способность пациента правильно выполнять ингаляции.

β_2 -агонисты

- Для *лечения* ХОБЛ рекомендуется использовать следующие длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА): формотерол, салметерол, индакатерол, олодатерол (приложение Г6) [53-56].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: По влиянию на ОФВ₁ и одышку индакатерол и олодатерол, по крайней мере, не уступают формотеролу, салметеролу и тиотропия бромиду. По влиянию на риск среднетяжелых/тяжелых обострений ДДБА (индакатерол, салметерол) уступают тиотропия бромиду [57,58].

- При *лечении* пациентов с ХОБЛ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями перед назначением ДДБА рекомендуется оценивать риск развития сердечно-сосудистых

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Активация β -адренорецепторов сердца под действием β_2 -агонистов предположительно может вызывать ишемию, сердечную недостаточность, аритмии, а также повышать риск внезапной смерти. Однако в контролируемых клинических исследованиях у больных ХОБЛ не получено данных об увеличении частоты аритмий, сердечно-сосудистой или общей летальности при применении β_2 -агонистов [600, 611].

При **лечении** ХОБЛ, в отличие от БА, ДДБА могут применяться в виде монотерапии (без ИГКС) [60,61].

Антихолинергические препараты

- Для **лечения** ХОБЛ рекомендуется использовать следующие длительнодействующие антихолинергики (ДДАХ): тиотропия бромид, аклидиния бромид, гликопиррония бромид, умеклидиния бромид [62-67] (приложение Г6).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Наибольшей доказательной базой среди ДДАХ обладает тиотропия бромид. Тиотропия бромид увеличивает легочную функцию, облегчает симптомы, улучшает качество жизни и снижает риск обострений ХОБЛ [62].

Аклидиния бромид и гликопиррония бромид улучшают легочную функцию, качество жизни и уменьшают потребность в препаратах для неотложной терапии [63,64]. В исследованиях продолжительностью до 1 года аклидиния бромид, гликопиррония бромид и умеклидиния бромид уменьшали риск обострений ХОБЛ [65-67], но долгосрочные исследования продолжительностью более 1 года, аналогичные исследованиям тиотропия бромида, до настоящего времени не проводились.

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 [68-70].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: 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 [68]. В 4-летнем исследовании UPLIFT у пациентов, получавших тиотропия бромид, было достоверно меньше сердечно-сосудистых событий, и общая летальность среди них была меньше, чем в группе плацебо [6969]. 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 [7070].

Комбинации бронходилататоров

- Рекомендуется комбинирование бронходилататоров с разными механизмами действия с целью достижения большей бронходилатации и облегчения симптомов [71-73].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Например, комбинация КДАХ с КДБА или ДДБА улучшает ОФВ₁ в большей степени, чем любой из монокомпонентов [71,72]. 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 [74-82].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Данные комбинации показали преимущество перед плацебо и своими монокомпонентами по влиянию на минимальный ОФВ₁, одышку и качество жизни, не уступая им по безопасности [74-82]. При сравнении с тиотропия бромидом все комбинации ДДАХ/ДДБА показали свое преимущество по действию на легочную функцию и качество жизни. По влиянию на одышку преимущество не было продемонстрировано для комбинации умеклидиния бромид/вилантерол [74], а по влиянию на ЛГИ только тиотропия бромид/олодатерол достоверно превосходил монотерапию тиотропия бромидом [82].

При этом комбинации ДДАХ/ДДБА пока не продемонстрировали преимуществ перед монотерапией тиотропия бромидом по влиянию на риск среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ [74,80,83].

Ингаляционные глюкокортикостероиды и их комбинации с β₂-адреномиметиками

- ИГКС рекомендуется 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) [84].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: При БА лечебные и нежелательные эффекты ИГКС зависят от используемой дозы, однако при ХОБЛ подобная дозозависимость отсутствует, а в долгосрочных исследованиях использовались только средние и высокие дозы ИГКС. Ответ пациентов с ХОБЛ на лечение ИГКС невозможно прогнозировать на основании ответа на лечение пероральными ГКС, результатов бронходилатационного теста или наличия бронхиальной гиперреактивности [38,39,84]

- 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 [85-88].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Длительное (>6 месяцев) лечение ИГКС и комбинациями ИГКС/ДДБА снижает частоту обострений ХОБЛ и улучшает качество жизни пациентов [84].

ИГКС могут применяться в составе либо двойной (ДДБА/ИГКС), либо тройной (ДДАХ/ДДБА/ИГКС) терапии. Тройная терапия изучалась в исследованиях, где добавление комбинации ИГКС/ДДБА к лечению тиотропия бромидом приводило к улучшению легочной функции, качества жизни и дополнительному уменьшению частоты обострений, особенно тяжелых [85-88]. Тем не менее, тройная терапия требует дополнительного изучения в более длительных исследованиях.

- Пациентам с ХОБЛ с высоким риском обострений и без эозинофилии крови с одинаковой степенью доказательности рекомендуется назначать ДДАХ или ИГКС/ДДБА [1,89,90].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Основной ожидаемый эффект от назначения ИГКС больным ХОБЛ – снижение риска обострений. В этом отношении ИГКС/ДДБА не превосходят монотерапию ДДАХ (тиотропия бромидом) [89]. Недавно выполненные исследования показывают, что преимущество у комбинаций ИГКС/ДДБА перед бронходилататорами по влиянию на риск обострений имеется только у больных с эозинофилией крови [90].

- Пациентам с ХОБЛ с сохранной функцией легких и отсутствием повторных обострений в анамнезе не рекомендуется использование ИГКС [84].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Терапия ИГКС и комбинациями ИГКС/ДДБА не влияет на скорость снижения ОФВ₁ и на летальность при ХОБЛ [91-93].

- С учетом риска серьезных нежелательных эффектов ИГКС при ХОБЛ не рекомендуется назначать в рамках стартовой терапии [84, 93-97].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Нежелательные эффекты ИГКС включают кандидоз полости рта и осиплость голоса. Имеются доказательства повышенного риска пневмонии, остеопороза и переломов при использовании ИГКС и комбинаций ИГКС/ДДБА. Риск пневмонии у больных ХОБЛ повышается при применении не только флутиказона, но и других ИГКС [8484]. Начало **лечения** ИГКС сопровождалось повышенным риском развития сахарного диабета у пациентов с респираторной патологией [98].

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 ОФВ₁ < 50% от должного, с хроническим бронхитом и частыми обострениями, несмотря на применение ДДБД для уменьшения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений [99,100].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рофлумиласт не рекомендуется назначать для уменьшения симптомов ХОБЛ [99,100].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Рофлумиласт не является бронходилататором, хотя во время длительного **лечения** у пациентов, получающих салметерол или тиотропия бромид, рофлумиласт дополнительно увеличивает ОФВ₁ на 50–80 мл [99,100].

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 [100].

Пероральные глюкокортикостероиды

- Рекомендуется избегать длительного **лечения** пероральными ГКС пациентов с ХОБЛ, поскольку такое **лечение** может ухудшить их отдаленный прогноз [101-103].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Хотя высокая доза пероральных ГКС (равная ≥ 30 мг перорального преднизолона в сутки) улучшает легочную функцию в ближайшей перспективе, данные о пользе длительного применения пероральных ГКС в низкой или средней и высоких дозах отсутствуют при достоверном повышении риска НЯ [101]. Однако этот факт не препятствует назначению при обострениях курса пероральных ГКС.

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 [1033].

Теофиллин

Относительно точного механизма действия теофиллина сохраняются разногласия, но этот препарат обладает и бронходилатационной, и противовоспалительной активностью. Теофиллин значительно улучшает легочную функцию при ХОБЛ и, возможно, улучшает функцию дыхательной мускулатуры, но при этом повышает риск НЯ [104]. Есть данные о том, что низкие дозы теофиллина (100 мг 2 р/сут) статистически значительно уменьшают частоту обострений ХОБЛ [105].

- Теофиллин рекомендуется для **лечения** ХОБЛ в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяжелыми симптомами [104-107].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Влияние теофиллина на легочную функцию и симптомы при ХОБЛ менее выражено, чем у ДДБА формотерола и салметерола [107].

Точная продолжительность действия теофиллина, в том числе современных препаратов с медленным высвобождением, при ХОБЛ неизвестна.

- При назначении теофиллина рекомендуется контролировать его концентрацию в крови и корректировать в зависимости от полученных результатов дозу препарата [104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Фармакокинетика теофиллина характеризуется межиндивидуальными различиями и тенденцией к лекарственным взаимодействиям. Теофиллин имеет узкий терапевтический диапазон концентраций и способен приводить к явлениям токсичности. Наиболее распространенные НЯ включают раздражение желудка, тошноту, рвоту, диарею, повышенный диурез, признаки стимуляции центральной нервной системы (головная боль, нервозность, тревожность, агитация) и нарушения ритма сердца.

Антибактериальные препараты

- Назначение макролидов (азитромицина) в режиме длительной терапии рекомендуется больным ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями [108,109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Недавно проведенный метаанализ показал, что длительное лечение макролидами (эритромицин, кларитромицин и азитромицин) в 6 исследованиях продолжительностью от 3 до 12 месяцев приводило к уменьшению частоты обострений ХОБЛ на 37% по сравнению с плацебо. Дополнительно на 21% сократились случаи госпитализации [108,109]. Широкое использование макролидов ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами (снижение слуха, кардиотоксичность) [108].

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 [110,111].

- Назначение N-ацетилцистеина и карбоцистеина рекомендуется больным ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не проводится терапия ИГКС [110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: N-ацетицистеин и карбоцистеин способны проявлять антиоксидантные свойства и могут уменьшать число обострений, но они не улучшают легочную функцию и качество жизни у больных ХОБЛ.

Выбор ингалятора

- Рекомендуется обучать пациентов с ХОБЛ правильному применению ингаляторов в начале лечения и затем контролировать их применение во время последующих визитов [112].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Значительная часть пациентов допускают ошибки при использовании ингаляторов. При использовании дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) не требуется координация между нажатием на кнопку и вдохом, но для создания достаточного инспираторного потока необходимо достаточное инспираторное усилие. При использовании дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) не требуется создавать высокий инспираторный поток, но пациент должен уметь координировать активацию ингалятора с началом вдоха.

- Рекомендуется использование спейсеров при назначении ДАИ для устранения проблемы координации и уменьшения депозиции препарата в верхних дыхательных путях [113].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

- У пациентов с тяжелой ХОБЛ рекомендуется отдавать предпочтение ДАИ (в т.ч. со спейсером) или жидкостному ингалятору [114,115].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Данная рекомендация обусловлена тем, что у пациентов с тяжелой ХОБЛ при использовании ДПИ инспираторный поток не всегда оказывается достаточным [114].

Основные принципы выбора правильного ингалятора описаны в приложении Г7 [115].

Тактика лечения стабильной ХОБЛ

- Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется реализация немедикаментозных мер, назначение короткодействующего бронхолитика для использования по потребности, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, **лечение** сопутствующих заболеваний [116,117].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: К немедикаментозным мерам относятся отказ от курения, обучение техники ингаляций и основам самоконтроля, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, побуждение к **физической активности**, оценка необходимости длительной кислородотерапии (ДКТ) и неинвазивной вентиляции легких (НВЛ)

- Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется назначение ДДБД – комбинации ДДАХ/ДДБА или одного из этих препаратов в режиме монотерапии (приложение Б) [118,119].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- При наличии у пациента выраженных симптомов ($mMRC \geq 2$ или $CAT \geq 10$) рекомендуется назначение комбинации ДДАХ/ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ [73,120,121].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: 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.

- 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 [58].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Преимущество ДДАХ заключается в более выраженном влиянии на риск обострений.

- При сохранении симптомов (одышки и сниженной переносимости нагрузок) на фоне монотерапии одним ДДБД рекомендуется усиление бронхолитической терапии – перевод на комбинацию ДДАХ/ДДБА (приложение Б) [120,121].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- 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 (приложение Б) [122].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 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.

- Если повторные обострения у пациента с ХОБЛ и БА или с эозинофилией крови возникают при терапии одним ДДБД, то пациенту рекомендуется назначение ДДБА/ИГКС (приложение Б) [123].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Критерием эозинофилии крови является содержание эозинофилов в крови (вне обострения) > 300 клеток в 1 мкл.

- Если повторные обострения у больных ХОБЛ с БА или эозинофилией возникают при терапии комбинацией ДДАХ/ДДБА, то пациенту рекомендуется добавление ИГКС (приложение Б) [124,125].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

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

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

- 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. – приложение Б) [109,111,126].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Объем бронходилатационной терапии не рекомендуется уменьшать (в отсутствие НЯ) даже в случае максимального облегчения симптомов [1].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 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 (ОФВ₁ > 50% от должного) рекомендуется полная отмена ИГКС при условии назначения ДДБД [1288].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Если по мнению врача пациент не нуждается в продолжении лечения ИГКС, или возникли НЯ от такой терапии, то ИГКС могут быть отменены без увеличения риска обострений [128].

- У пациентов с ОФВ₁ < 50% от должного, получающих тройную терапию, рекомендуется постепенная отмена ИГКС со ступенчатым уменьшением его дозы в течение 3 месяцев [129].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Значение ОФВ₁<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 [127], хотя в реальной практике ИГКС и комбинации ИГКС/ДДБА назначаются неоправданно часто.

3.2 Хирургическое лечение

- Пациентам с ХОБЛ с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки рекомендуется проведение операции по уменьшению объема легких [130].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Операция уменьшения объема легких проводится путем удаления части легкого для уменьшения гиперинфляции и достижения более эффективной насосной работы респираторных мышц. В настоящее время для уменьшения объема легких возможно использование и менее инвазивных методов – окклюзия сегментарных бронхов с помощью клапанов, специального клея и др.

- Трансплантация легких рекомендуется ряду пациентов с очень тяжелым течением ХОБЛ при наличии следующих показаний: индекс BODE ≥ 7 баллов (BODE – B – body mass index (индекс масс тела), O – obstruction (обструкция) D – dyspnea (одышка), E – exercise tolerance (толерантность к физической нагрузке)), $ОФВ_1 < 15\%$ от должных, ≥ 3 обострений в предшествующий год, 1 обострение с развитием острой гиперкапнической дыхательной недостаточности (ОДН), среднетяжелая-тяжелая легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии ≥ 35 мм рт.ст.) [131].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Трансплантация легких может улучшить качество жизни и функциональные показатели у тщательно отобранных пациентов с ХОБЛ.

3.3 Другие методы лечения

Длительная кислородотерапия

Одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ, развивающихся на его поздних (терминальных) стадиях, является хроническая дыхательная недостаточность (ХДН). Главным признаком ХДН служит развитие гипоксемии, т.е. снижение содержания кислорода в артериальной крови (PaO_2).

ДКТ на сегодняшний день является одним из немногих методов терапии, способных снизить летальность больных ХОБЛ. Гипоксемия не только сокращает жизнь больных ХОБЛ, но обладает и другими существенными неблагоприятными последствиями: ухудшением качества жизни, развитием полицитемии, повышением риска сердечных аритмий во время сна, развитием и прогрессированием легочной гипертензии. ДКТ позволяет уменьшить или устранить все эти негативные эффекты гипоксемии.

- Больным ХОБЛ с ХДН рекомендуется проведение ДКТ (показания см. приложение Г8) [1,132].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

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

Коррекция гипоксемии с помощью кислорода – наиболее патофизиологически обоснованный метод терапии ХДН. В отличие от ряда неотложных состояний (пневмония, отек легких, травма), использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях, поэтому такая форма терапии и называется ДКТ.

- Параметры газообмена, на которых основываются показания к ДКТ, рекомендуется оценивать только во время стабильного состояния больных, т.е. через 3-4 недели после обострения ХОБЛ [133].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Именно такое время требуется для восстановления газообмена и кислородного транспорта после периода ОДН. Перед назначением пациентам с ХОБЛ ДКТ рекомендуется убедиться, что возможности медикаментозной терапии исчерпаны и максимально возможная терапия не приводит к повышению PaO_2 выше пограничных значений.

- При назначении кислородотерапии рекомендуется стремиться к достижению значений $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. и $SaO_2 > 90\%$ [134]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- ДКТ не рекомендуется пациентам с ХОБЛ, продолжающим курить; не получающих адекватную медикаментозную терапию, направленную на контроль течения ХОБЛ (бронходилататоры, ИГКС и т.д.); недостаточно мотивированным для данного вида терапии [134].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- 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 [134].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Длительная домашняя вентиляция легких

Гиперкапния (т.е. повышение парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови - $PaCO_2 \geq 45$ мм рт.ст.) является маркером снижения вентиляционного резерва при терминальных стадиях легочных заболеваний и также служит отрицательным прогностическим фактором для больных ХОБЛ. Ночная гиперкапния изменяет чувствительность дыхательного центра к CO_2 , приводя к более высокому уровню $PaCO_2$ и в дневное время, что имеет негативные последствия для функции сердца, головного мозга и дыхательных мышц. Дисфункция дыхательной мускулатуры в сочетании с высокой резистивной, эластичной и пороговой нагрузкой на аппарат дыхания еще более усугубляет гиперкапнию у больных ХОБЛ, таким образом, развивается «порочный круг», разорвать который может только проведение респираторной поддержки (вентиляции легких).

У пациентов с ХОБЛ со стабильным течением ХДН, не нуждающихся в интенсивной терапии, возможно проведение длительной респираторной поддержки на постоянной основе в домашних условиях – т.н. длительной домашней вентиляции легких (ДДВЛ).

Использование ДДВЛ у больных ХОБЛ сопровождается рядом положительных патофизиологических эффектов, основными из которых являются улучшение показателей газообмена – повышение PaO_2 и снижение $PaCO_2$, улучшение функции дыхательных мышц, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение качества сна, уменьшение ЛГИ. В недавно проведенных исследованиях продемонстрировано, что при адекватно подобранных параметрах неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) возможно значительное улучшение выживаемости пациентов ХОБЛ, осложненной гиперкапнической ХДН [135,136].

- ДДВЛ рекомендуется больным ХОБЛ, отвечающим следующим критериям [137,138]:

- 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 O_2 -терапии 2 л/мин), $PaCO_2$ 50-54 мм рт.ст. и частые госпитализации вследствие развития повторных обострений (2 и более госпитализаций за 12 мес).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *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.*

Параметры вентиляции обычно подбирают в условиях стационара, а затем проводится регулярное наблюдение за пациентами и обслуживание аппаратуры специалистами на дому.

- При проведении ДДВЛ рекомендуется использовать респираторы в ночное время и, возможно, несколько часов в дневное время [138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Некоторым пациентам с ХОБЛ, особенно при наличии явной гиперкапнии в дневное время, 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 $SaO_2 > 90\%$).

- ДДВЛ не рекомендуется проводить у пациентов с ХОБЛ с тяжелыми расстройствами глотания и неспособностью контролировать откашливание (для масочной вентиляции); плохой мотивацией и неадекватным комплайнсом; тяжелыми когнитивными расстройствами; потребностью в постоянной (около 24 ч/сут) респираторной поддержке; недостаточностью финансовых или страховых ресурсов; отсутствием поддержки больного медицинскими учреждениями [137]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

3.3 Лечение обострений 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 $SaO_2 < 90\%$ (или на 4% и более от исходной) невозможность купировать обострение с помощью первоначальной терапии [1].

Уровень GPP

Ингаляционные бронходилататоры

Назначение бронходилататоров является ключевым звеном терапии обострения ХОБЛ.

- Всем пациентам с обострением ХОБЛ рекомендуется назначение ингаляционных бронходилататоров - КДБА (сальбутамол, фенотерол) или КДАХ (ипратропия бромид) [139,140]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Эффективность β_2 -агонистов и ипратропия бромида при обострении ХОБЛ примерно одинакова, преимуществом β_2 -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов – высокая безопасность и хорошая переносимость.

Повышение дозы КДБА и КДАХ, особенно при назначении через небулайзер, может дополнительно облегчать одышку во время обострения ХОБЛ [140,140]. Нежелательные эффекты обычно являются дозозависимыми.

Глюкокортикостероиды

По данным клинических исследований, посвященным обострениям ХОБЛ, потребовавшим госпитализации пациентов в стационар, системные ГКС сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких (ОФВ₁) и уменьшают гипоксемию, а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи **лечения**, снизить длительность пребывания в стационаре.

- Всем пациентам с обострением ХОБЛ, потребовавшим госпитализации пациентов в стационар, рекомендуется назначение системных или ингаляционных ГКС [141,142].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 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.

Пациенты с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови $> 2\%$ имеют наилучший ответ на системные ГКС [143].

Антибактериальная терапия

Так как бактерии являются причиной далеко не всех обострений ХОБЛ, то важно определить показания к назначению антибактериальной терапии при развитии обострений.

- 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 [144,145].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: У пациентов с подобными сценариями обострений ХОБЛ антибиотики обладают наибольшей эффективностью, так как причиной таких обострений является бактериальная инфекция.

- Антибактериальная терапия также рекомендуется пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких [146]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Для улучшения диагностики и подходов к терапии обострений ХОБЛ рекомендуется использование биомаркеров, таких как С-реактивный белок.

- Пациентам с обострением ХОБЛ рекомендуется назначение антибактериальной терапии при повышении уровня С-реактивного белка ≥ 10 мг/л [147,148].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Предполагаемый спектр респираторных патогенов, играющих этиологическую роль в обострении ХОБЛ, и, соответственно, выбор эмпирической антибактериальной терапии зависит от степени тяжести ХОБЛ и наличия факторов риска (Табл.6).

Таблица 6. Наиболее вероятные возбудители обострений с учетом тяжести течения ХОБЛ.

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

PRSP - пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*

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

**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.
- При легких и среднетяжелых обострениях ХОБЛ без факторов риска рекомендуется назначение современных макролидов (азитромицин, кларитромицин) и цефалоспоринов III поколения (табл. 6) [149].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- 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) [150,151].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: При выборе антибиотиков для терапии обострения ХОБЛ рекомендуется учитывать следующие факторы: тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии (например, *пожилой возраст*, низкие значения ОФВ₁, частые обострения в анамнезе, сопутствующие заболевания) и предшествующую антибактериальную терапию.

- При высоком риске инфекции *Pseudomonas aeruginosa* рекомендуются ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью [152].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: К предикторам инфекции *P.aeruginosa* относятся 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.

Кислородотерапия

Гипоксемия представляет серьезную угрозу для жизни больного, поэтому кислородотерапия является приоритетным направлением терапии острой дыхательной недостаточности (ОДН) на фоне ХОБЛ.

- Всем пациентам с обострением ХОБЛ и ОДН рекомендовано проведение кислородотерапии с целью достижения PaO₂ в пределах 55-65 мм рт.ст. и SaO₂ 88-92% [153]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Для доставки кислорода рекомендуется использовать носовые канюли или маску Вентури. При назначении кислорода через канюли большинству больных достаточно потока 1-2 л/мин. Маска Вентури является более предпочтительным способом доставки кислорода, т.к. позволяет обеспечивать довольно точные значения фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂), не зависящие от минутной вентиляции и инспираторного потока больного.

- После инициации или изменения режима кислородотерапии в течение ближайших 30-60 минут рекомендуется проведение газового анализа артериальной крови для контроля показателей PaCO₂ и pH [154].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Неинвазивная вентиляция легких

Развитие нового направления респираторной поддержки – НВЛ, т.е. проведения вентиляционного пособия без постановки искусственных дыхательных путей, обеспечивает безопасное и эффективное достижение разгрузки дыхательной мускулатуры, восстановление газообмена и уменьшение диспноэ у больных с ОДН. НВЛ является единственно доказанным методом терапии, способным снизить летальность у больных ХОБЛ с ОДН [155].

- Пациентам с ОДН на фоне ХОБЛ рекомендуется проведение НВЛ при наличии следующих признаков [156]:

Симптомы и признаки ОДН:

- Выраженная одышка в покое;
- Частота дыхания >24 в 1 мин, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс;

Признаки нарушения газообмена:

- PaCO₂ > 45 мм рт.ст., pH <7,35;
- PaO₂/ FiO₂ < 200 мм рт.ст.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Во время НВЛ взаимосвязь пациент-респиратор осуществляется при помощи носовых или лицевых масок. Больной находится в сознании, при этом, как правило, не требуется применения седативных и миорелаксирующих препаратов. Еще одним важным достоинством НВЛ является возможность её быстрого прекращения, а также немедленного возобновления при необходимости.

- НВЛ не рекомендуется проводить пациентам с ОДН, нуждающимся в проведении экстренной интубации трахеи и инвазивной респираторной поддержки [157,158].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Противопоказания к НВЛ при ОДН на фоне ХОБЛ:

- Остановка дыхания;
- Нестабильная гемодинамика (гипотония, неконтролируемые аритмии или ишемия миокарда);
- Невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушения кашля и глотания);
- Избыточная бронхиальная секреция;
- Признаки нарушения сознания (ажитация или угнетение), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом.

Инвазивная респираторная поддержка

- Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) рекомендуется пациентам с ХОБЛ с ОДН, у которых медикаментозная терапия и НВЛ не приводит к улучшению состояния [159].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Показания к проведению ИВЛ должны учитывать не только отсутствие эффекта от консервативных методов терапии, степень тяжести изменений функции дыхания, но и быстроту их развития и потенциальную обратимость процесса, вызвавшего ОДН. Как правило, при назначении респираторной поддержки проводится комплексная клиническая и функциональная оценка статуса больного.

- Проведение ИВЛ при ОДН на фоне обострения ХОБЛ рекомендуется при наличии следующих показаний [159,160]:

Абсолютные показания:

- Остановка дыхания;
- Выраженные нарушения сознания (сопор, кома);
- Нестабильная гемодинамика (систолическое **артериальное давление** < 70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений < 50/мин или > 160/мин);
- Утомление дыхательной мускулатуры.

Относительные показания:

- Частота дыхания > 35/мин;
- рН артериальной крови < 7,25;
- РаО₂ < 45 мм рт.ст., несмотря на проведение кислородотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- У пациентов с ХОБЛ отлучение от ИВЛ рекомендуется начинать как можно раньше [161]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Каждый дополнительный день инвазивной респираторной поддержки значительно повышает риск развития осложнений ИВЛ, особенно вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Методы мобилизации и удаления бронхиального секрета

- При обострении ХОБЛ рекомендуется использовать специальные методы улучшения дренажа дыхательных путей - высокочастотную перкуссионную вентиляцию легких или высокочастотные колебания (осцилляции) грудной стенки [162].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Гиперпродукция секрета и его плохая эвакуация из дыхательных путей может представлять серьезную проблему для многих пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ, поэтому данные методы могут существенно улучшить их состояние.*

4. Реабилитация

У пациентов с ХОБЛ снижается *физическая активность*, а отсутствие *физической активности* служит предиктором повышенной летальности [163]. Легочная реабилитация является важной и неотъемлемой частью ведения пациентов с ХОБЛ, имеющей высокий уровень доказательности.

- Курсы легочной реабилитации рекомендуются больным ХОБЛ с постоянной одышкой, несмотря на использование бронходилататоров, а также физически неактивным больным с частыми обострениями или непереносимостью физической нагрузки [164,165].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Эффекты легочной реабилитации включают [164-166]:

- Улучшение переносимости физической нагрузки;
- Уменьшение ощущения одышки;
- Улучшение качества жизни, связанного со здоровьем;
- Уменьшение количества и длительности госпитализаций;
- Уменьшение уровня тревоги и депрессии, связанных с ХОБЛ;
- Улучшение выживаемости;
- Улучшение результатов госпитализации по поводу обострений;
- Усиление действия ДДБД.

Реабилитация является многокомпонентной мерой. Рекомендуется включать в программу легочной реабилитации психологическую поддержку и борьбу с депрессией, обучение, нутритивную поддержку и физическую тренировку [167]. Длительность такой программы не установлена, однако считается, что она может продолжаться от 4 до 10 недель [168].

Физические тренировки

- При проведении легочной реабилитации у пациентов с ХОБЛ рекомендуется включать в программу физические тренировки [169].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Разработка тренировочных программ требует индивидуального подхода и зависит от исходного состояния пациента, степени тяжести ХОБЛ и сопутствующих заболеваний, а также мотивации. При наличии соответствующих показаний во время тренировки следует использовать различные виды респираторной поддержки.

В качестве физической тренировки можно использовать занятия на беговой дорожке или велозргометре от 10 до 45 минут на одно занятие с интенсивностью от 50% пикового потребления кислорода до максимального уровня переносимости [170]. В общетерапевтической практике при отсутствии ресурсов для полноценной реабилитации следует рекомендовать ежедневные прогулки (например 30 минут, 4 км – в зависимости от физического статуса), а также тренировки с помощью скандинавской ходьбы. В ряде программ имеются тренировки верхней группы мышц, что улучшает их функцию и силу [171].

Эффект от физической тренировки имеет продленное действие.

- Рекомендуется включать в программу реабилитации тренировку дыхательной мускулатуры с помощью различных видов устройств (дыхательных тренажеров) [172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Тренировка респираторных мышц может давать положительный эффект, особенно в сочетании с общими тренировками.

Обучение пациентов

- В программу легочной реабилитации при ХОБЛ рекомендуется включать обучение пациентов [49, 173,174].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Обучение пациентов является эффективным средством достижения конкретных целей, включая прекращение курения, понимание ряда вопросов, связанных с терминальными событиями и улучшения исходов обострений. Для пожилых пациентов могут оказаться полезными многопрофильные образовательные программы.

- При обучении пациентов с ХОБЛ рекомендуется составлять индивидуальный письменный план действий для оказания самопомощи [175]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Создание индивидуального письменного плана действий, направленного на оказание пациентом самопомощи, приводит к улучшению качества жизни и сокращает время выздоровления при обострении из-за меньшей задержки начала *лечения* со стороны пациента. Обучение пациентов наряду с инструкциями по оказанию самопомощи и индивидуальным письменным планом действий могут улучшить исходы обострений [176].

5. Профилактика

- В качестве мероприятий по профилактике ХОБЛ рекомендуется выявление, сокращение и контроль факторов риска, таких как курение, вредные воздействия на рабочем месте, и загрязнение среды в помещении и вне помещения [177,178].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4)

- Всем больным ХОБЛ с целью уменьшения риска обострений рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа [116].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *В общей популяции показано, что вакцинация лиц старше 65 лет против гриппа снижает риск пневмонии, госпитализации и смерти на 50–68%.*

- Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции [179].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Вакцинация против пневмококковой инфекции существенно снижает заболеваемость пневмококковой пневмонией у больных ХОБЛ.*

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Этап постановки диагноза			
1	Выполнен общий физикальный осмотр	GPP	
2	Выполнена оценка индекса курящего человека (пачек-лет)	1	A
3	Выполнена оценка симптомов по шкале mMRC или CAT	1	A
4	Выполнена оценка частоты обострений	1	A
5	Выполнена пульсоксиметрия	2	A
6	Выполнена спирометрия с бронходилатационным тестом	1	A
7	Выполнена рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции	2	B
8	Выполнен общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы	3	C
Лечение стабильной ХОБЛ			
1	Назначен короткодействующий бронходилататор для использования по потребности	1	A
2	Даны рекомендации по отказу от курения	1	A
3	Проведено обучение пациента правильному использованию ингаляторов	3	A
4	Назначен ингаляционный бронходилататор длительного действия (ДДБА, ДДАХ или комбинации ДДАХ/ДДБА)	1	A
5	Назначена комбинация ДДАХ/ДДБА пациенту с выраженными симптомами (mMRC \geq 2 или CAT \geq 10)	1	A
6	При SaO ₂ < 88% назначена ДКТ	1	A
7	Рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции	1	A
8	Проведена оценка симптомов и частоты обострений через 3 месяца	3	C
9	Выполнена спирометрия через 3 месяца	3	C
Лечение обострения ХОБЛ			
1	Выполнен осмотр врача-пульмонолога или врача-терапевта не позднее 30 минут	GPP	
2	Проведена пульсоксиметрия не позднее 30 мин от момента поступления в стационар	GPP	
3	Выполнен осмотр врача-реаниматолога при SaO ₂ < 75% не позднее 30 мин от момента поступления в стационар	GPP	
4	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	3	C
5	Выполнена рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции	2	B
6	Выполнена электрокардиография	3	C
7	Выполнена спирометрия с бронходилатационной пробой	1	A
8	Выполнена оценка симптомов ХОБЛ по шкалам mMRC и/или CAT	1	A
9	Выполнено назначение короткодействующих бронходилататоров	1	A
10	Выполнено назначение системных глюкокортикостероиды	1	A
11	Назначена антибактериальная терапия при наличии клинико-лабораторных признаков инфекционного обострения (появлении гнойной мокроты или уровне СРБ > 10 мг/л) и/или при тяжелом обострении	2	A
12	Выполнено ингаляционное введение кислорода (при сатурации менее 90%)	1	A
13	Досигнуто снижение уровня СРБ в крови на 50% от исходных значений при проведении антибактериальной терапии	2	B

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
14	Достигнуто уменьшение симптомов ХОБЛ (по шкале MRC на 1 балл, по шкале CAT на 2 балла)	3	С

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017 // www.goldcopd.com.
2. [Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D. et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 693–718.](#)
3. [Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al., BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest 2011; 139: 752–763.](#)
4. [Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D. et al., The SAPALDIA Team. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 1292–1300.](#)
5. [Silva GE, Sherrill DL, Guerra S et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. Chest 2004; 126: 59–65.](#)
6. [Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, Gerbase MW, Schwartz J, Frey M, Russi EW, Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P: Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. Thorax 2006; 61: 671–677.](#)
7. [de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney P, European Community Respiratory Health Survey \(ECRHS\): Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 891–897.](#)
8. [de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, Janson C, Sunyer J, Jarvis D, Chinn S, Vermeire P, Svanes C, Ackermann-Lieblich U, Gislason T, Heinrich J, Leynaert B, Neukirch F, Schouten JP, Wjst M, Burney P: Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 32–39.](#)
9. [Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T: Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. Thorax 2008; 63: 768–774.](#)
10. [Stoller JK: Clinical features and natural history of severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Chest 1997; 111: 123S–128S.](#)
11. [Stoller JK, Aboussouan LS: A review of alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 246–259.](#)
12. [Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM: Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 618–631.](#)
13. [Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int J COPD 2014; 12: 963–74.](#)
14. [World Health Organization. Evidence-informed policy-making. 2016. <http://www.who.int/evidence>](#)
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2011 // www.goldcopd.com.
16. [Celli B, MacNee W, ATS/ERS Task Force: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932–946.](#)
17. [Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA: Usefulness of the Medical Research Council \(MRC\) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54: 581–586.](#)
18. [Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N: Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009; 34: 648–654.](#)
19. [Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agustí A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010; 363: 1128–1138.](#)
20. [Barnes PJ, Celli BR: Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 2009; 33: 1165–1185.](#)

21. [Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care // CMAJ 2010; 182\(7\): 673-8.](#)
22. [Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests // Eur Respir J 2005; 26: 948-68.](#)
23. [Miller MR, Hankinson J, Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry // Eur Respir J 2005; 26\(2\): 319-38.](#)
24. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD // Eur Respir J 2008;31:742-50.
25. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European 80 Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // Eur Respir J. 1993, 6: suppl. 16, 5-40.
26. Wanger J, Clausen JL, Coates A et al. Standardisation of the measurement of lung volumes // Eur Respir J 2005; 26: 511-522.
27. Amalakanti S, Pentakota MR Pulse Oximetry Overestimates Oxygen Saturation in COPD // Respir Care 2016; 61 (4): 423-7.
28. Casanova C, Cote CG, Marin JM et al. Test 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD // Eur Respir J 2007; 29(3): 535-40.
29. Oga T, Nishimura K, Tsukino M. et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status // Am J Respir Crit Care Med 2003; 167(4): 544-9.
30. Fishman A, Martinez F, Naunheim K et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema // N Engl J Med 2003; 348 (21): 2059-73
31. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? Respir Med 2001; 95 (5): 336-40.
32. Stoller JK, Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency // COPD 2013;10 (S1):24-34.
33. Flenley DC, Sleep in chronic obstructive lung disease // Clinics in Chest Medicine 1985 V. 4 S. 6. P. 651-661
34. Буниатян М.С., Зелвеян П. А., Ощепкова Е.В. Возможности мониторинга пульсоксиметрии для скрининговой диагностики синдрома апноэ/гипопноэ во сне // Терапевтический архив 2002. Т.74№ 11. С. 90-94.
35. Celli B, Cote C, Marin J, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ: The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005-1012.
36. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2017 // www.ginasthma.com.
37. [Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2012;67:701-8.](#)
38. [Broekhuizen BD, Sachs AP, Moons KG, Cheragwandi SA, Damste HE, Wignands GJ et al. Diagnostic value of oral prednisolone test for chronic obstructive pulmonary disorders. Ann Fam Med 2011;9:104-9.](#)
39. [Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. Ann Intern Med 1991;114:216-23.](#)
40. [Woolcock AJ. Corticosteroid-resistant asthma. Definitions. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:S45-8.](#)
41. [Pelkonen M, Notkola IL, Tukiainen H, Tervahauta M, Toumilehto J, Nissinen A: Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30-year follow-up study among the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. Thorax 2001; 56: 703- 707.](#)
42. [Chandler MA, Rennard SI: Smoking cessation. Chest 2010; 137: 428-435.](#)
43. [Henningfield JE: Nicotine medications for smoking cessation. N Engl J Med 1995; 333: 1196-1203.](#)
44. [Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB: A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999; 340: 685-691.](#)
45. [Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M: Metaanalysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. Lancet 1994; 343: 139-142.](#)
46. [Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, Gonzales D, Dozier G, Patel MK, Jamerson B: Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2001; 357: 1571-1575.](#)

47. [Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA: Smoking cessation interventions in COPD: a network metaanalysis of randomised trials. Eur Respir J 2009; 34: 634–640.](#)
48. [Faessel H, Ravva P, Williams K: Pharmacokinetics, safety, and tolerability of varenicline in healthy adolescent smokers: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study. Clin Ther 2009; 31: 177–189.](#)
49. [Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P: Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV 1 . The Lung Health Study. JAMA 1994; 272: 1497–1505.](#)
50. [Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease \(UPLIFT\): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2009;374:1171–8.](#)
51. [Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. Respir Res 2009;10:59.](#)
52. [Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FSF. Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2002;3:CD001495.](#)
53. [Chung VCH, Ma PHX, Hui DSC, Tam WWS, Tang JL. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2013;8:e70784.](#)
54. [Cope S, Donohue JE, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD – a network meta-analysis. Respir Res 2013;14:100.](#)
55. [Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:697–714.](#)
56. [Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicenter, blinded, randomized controlled trials. Lancet Respir Med 2014;2:472–86.](#)
57. [Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations in COPD // N Engl J Med 2011;364:1093–103.](#)
58. [Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al., INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease \(INVIGORATE\): a randomised, blinded, parallel-group study // Lancet Respir Med. 2013; 1 \(7\): 524-33.](#)
59. [Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. Chest 2012;142:305–11.](#)
60. [Decramer ML, Hanania NA, Lotvall JO, Yawn BP. The safety of long-acting b2-agonists in the treatment of stable chronic obstructive disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2013;8:53–64.](#)
61. [Kew KM, Mavergames C, Walters JAE. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;Art. No.:CD010177.](#)
62. [Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;7:CD009285.](#)
63. [Sims MW, Panettieri RA Jr. Profile of aclidinium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011;6:457–66.](#)
64. [Ulrik CS. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012;7:673–8.](#)
65. [Jones PW, Rennard SI, Agusti A et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res 2011;12:55.](#)
66. [Kerwin E, Hebert J, Gallagher N et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. Eur Respir J 2012;40:1106–14.](#)
67. [Donohue JE, Niewoehner D, Brooks J et al. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, doubleblind, placebo-controlled study. Respir Res 2014;15:78.](#)
68. [Sharafkhaneh A, Majid H, Gross NJ. Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD. Drug Healthc Patient Saf 2013;5:49–55.](#)

69. [Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008;359:1543–54.](#)
70. [Wise RA, Anzueto A, Cotton D et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. N Engl J Med 2013;369:1491–501.](#)
71. [Appleton S, Jones T, Poole P et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;2:CD001387.](#)
72. [Appleton S, Jones T, Poole P et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD006101.](#)
73. [Karner C, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD008989.](#)
74. [Decramer M, Anzueto A, Kerwin E et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicenter, blinded, randomized controlled trials. Lancet Respir Med 2014;2:472–86.](#)
75. [Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J 2013;42:1484–94.](#)
76. [Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. Respir Med 2013;107:1538–46.](#)
77. [Vincken W, Aumann J, Chen H et al. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:215–28.](#)
78. [Wedzicha JA, Dahl R, Buhl R et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium \(QVA149\), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. Respir Med 2014;108:1498–507.](#)
79. [Ulrik CS. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:331–8.](#)
80. [Buhl R, Maltais F, Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD \(GOLD 2–4\) // Eur Respir J. 2015; 45: 969–979.](#)
81. [Singh D, Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life // Respir. Med. 2015; 109 \(10\): 1312–9.](#)
82. [Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease // Pulm Pharmacol Ther. 2015; 32: 53–9.](#)
83. [Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium \(SPARK\): a randomized, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013;1:199–209.](#)
84. [Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;7:CD002991.](#)
85. [Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial. Ann Intern Med 2007;146:545–55.](#)
86. [Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:741–50.](#)
87. [Cazzola M, Ando F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium to the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. Pulm Pharmacol Ther 2007;20:556–61.](#)
88. [Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;3:CD008532.](#)
89. [Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:19–26.](#)
90. [Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial // Lancet Respir Med. 2016; 4\(5\): 390–8.](#)

91. [Vestbo J, Anderson JA, Brook RD et al.; SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk \(SUMMIT\): a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387 \(10030\): 1817-26.](#)
92. [Calverley PMA, Anderson AMA, Ferguson GT et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775-89.](#)
93. [Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. Thorax 2011;66:699-708.](#)
94. [Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2007;4:CD003794.](#)
95. [Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. Thorax 2013;68: 1029-36.](#)
96. [Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Stållberg B, Stratelis G, Goike H et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroids and long acting b2 agonist: observational matched cohort study \(PATHOS\). Br Med J 2013;346: f3306.](#)
97. [Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014;Art. No.:CD010115.](#)
98. [Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. Am J Med 2010;123:1001-6.](#)
99. [Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;5:CD002309.](#)
100. [Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet 2009;374:685-94.](#)
101. [Walters JAE, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;3:CD005374.](#)
102. [Schols AMWJ, Wesseling G, Kester ADM et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. Eur Respir J 2001;17:337-42.](#)
103. [Man WD-C, Kemp P, Moxham J, Polkey MI. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. Clin Sci \(Lond\) 2009;117:251-64.](#)
104. [Barnes PJ. Theophylline. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:901-6.](#)
105. [Zhou Y, Wang X, Zeng X, Qiu R, Xie J, Liu S et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallelgroup, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. Respirology 2006;11:603-10.](#)
106. [Ram FS, Jones P, Jardim J, Castro AA, Atallah AN, Lacasse Y et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2002;3:CD003902.](#)
107. [Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. Chest 2002;121:1058-69.](#)
108. [Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A metaanalysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2013;107:1385-92.](#)
109. [Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;365:689-98.](#)
110. [Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;8:CD001287.](#)
111. [Cazzola M, Calzetta L, Page C et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis // Eur Respir Rev 2015; 24\(137\): 451-61.](#)
112. [Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH et al Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? // Respir Med 2007;101:2395-401.](#)
113. [Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J 2011;37:1308-31.](#)
114. [Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? Respiration 2008;75:18-25.](#)
115. [Chapman KR, Voshaar TH, Virchow JC. Inhaler choice in primary practice. Eur Respir Rev 2005;14:117-22.](#)
116. [Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;1:CD002733.](#)
117. [Sestini P, Renzoni E, Robinson S et al. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane database Syst Rev 2002; \(4\): CD001495](#)

118. Appleton S, Poole P, Smith B et al. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane database of systematic reviews* 2006; 3(3): CD001104
119. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA et al. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane database of systematic reviews* 2005;(2): CD002876
120. Van der Molen T, Cazzola M Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes // *Primary Care Respir J* 2012; 21(1): 101-8.
121. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A et al. Dual bronchodilatation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD: the BLAZE study *Eur Respir J* 2014; 43(6): 1599-609.
122. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al.; FLAME Investigators.. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD // *N Engl J Med*. 2016; 374 (23): 2222-34.
123. Pascoe S, Locantore N, Dransfield M et al. Blood eosinophil counts, exacerbations and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomized controlled trials // *Lancet Respir Med* 2015 Jun 3 (6): 435-42.
124. Singh D, Brooks J, Hagan G et al. Superiority of «triple» therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD // *Thorax* 2008; 63 (7): 592-8.
125. Singh D, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial // *Lancet* 2016; 388 (10048): 963-73.
126. Calverley PM, Marrtinez FJ, Fabbri LM et al. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012 Vol 7 P. 375-382.
127. White P, Thorntoh H, Pinnock H, Georgopoulou S, Booth HP. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS ONE* 2013;8:e75221.
128. Rossi A, Guerriero M, Corrado A; OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO) // *Respir Res*. 2014;15: 77.
129. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD // *N Engl J Med* 2014;371:1285–94.
130. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group // *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 431-43.
131. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:745-55.
132. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S. et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial // *Chest* 2010; 138:179-87.
133. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L. et al. A randomized trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnea but without resting hypoxaemia // *Thorax* 2011;66:32-7.
134. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S120
135. Murphy PB, Rehal S, Arbane G et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomised clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2177-86
136. Kohnlein T, Windish W, Kohler D et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicenter, randomized controlled clinical trial // *Lancet Respir Med* 2014 Sep 2 (9): 698-705.
137. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW et al. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis // *BMJ* 2003; 326 (7382): 185.
138. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial // *Thorax* 2009;64:561-6.
139. Higgings BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4:415–20.

140. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992;86:317-25.
141. Davies L, Angus RM, Calverley PM Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial // *Lancet* 1999; 354 (9177): 456-60.
142. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial // *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 698-703
143. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial // *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (1): 48-55.
144. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann Intern Med* 1987; 106 (2): 196-204.
145. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D et al. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis // *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1354-60.
146. Nouira S, Marghli S, Belghith M et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet* 2001; 358 (9298): 2020-5.
147. Weis N, Almdal T C-reactive protein – can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur J Intern Med* 2006; 17: 88-91
148. Dev D, Sankaran EWR, Cunniffe J et al. Value of C-reactive protein in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Respir Med* 1998; 92: 664-667.
149. Adams S, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Chest* 2000; 117: 1345-52.
150. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD // *Chest* 1999; 116 (1): 40-6.
151. Soler N., Torres A, Ewig S et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation // *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (5 Pt1): 1498-505.
152. Eller J, Ede A, Schaberg T et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function // *Chest* 1998; 113: 1542-8.
153. Austin MA, Wills KE, Blizzard L et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial // *BMJ* 2010; 341: c 5462.
154. Antyn A, Guell R, Gyms J et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation // *Chest* 2000; 117 (3): 828-833.
155. Plant PK, Owen JL, Elliott MW Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial // *Lancet* 2000; 355 (9219): 1931-5.
156. Mehta S, Hill NS Noninvasive ventilation // *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:540-577.
157. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Тер. Архив* 2000; 3: 59-65.
158. Nava S, Hill N Non-invasive ventilation in acute respiratory failure // *Lancet* 2009; 374: 250-259.
159. Conti G, Antonelli M, Navalesi P et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomised trial // *Intensive Care Med* 2002; 28 (12): 1701-7.
160. Gladwin MT, Pierson DJ, Mechanical ventilation of the patient with severe chronic obstructive pulmonary disease // *Intensive Care Med.* 1998. V. 24. P. 898-910
161. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group // *N Engl J Med* 1995; 332: 345-50.
162. Diette GB, Rand CS, Wise RA et al. Feasibility of using a sham control device in clinical trials of High frequency Chest wall Oscillation (HFCWO) in COPD // *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 167: 613
163. Waschki B, Kirsten A, Holz O. et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011;140:331-42.
164. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.

165. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4S-42S.
166. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Oct 5;(10):CD005305.
167. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:861-4.
168. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:19-38.
169. Puhan MA, Busching G, Schunemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:816-25.
170. Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998;113:263S-8S.
171. Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD, Chon KH. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:925-9.
172. O'Brien K, Geddes EL, Reid WD, Brooks D, Crowe J. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:128-41.
173. Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C: Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1055–1059.
174. Stewart MA: Effective ph Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C: Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1055–1059.
175. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3(3): CD002990
176. Bischoff EW, Hamd DH, Sedeno M, Benedetti A, Schermer TR, Bernard S, Maltais F, Bourbeau J: Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery. *Thorax* 2011; 66: 26–31.
177. Van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayk OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744
178. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT et al. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women // *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:649-56
179. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD001390.

Приложение А1. Состав рабочей группы

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

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

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных метаанализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

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

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

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

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов Или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (GoodPracticePoints – GPPs):

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

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

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

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

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

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

Консультация и экспертная оценка:

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

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

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все

замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

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

Приложение А3. Связанные документы

[КР400. Хронический болевой синдром \(ХБС\) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи](#)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента

¹ На фоне проводимой терапии ≥ 2 обострений в год или 1 обострение, потребовавшее госпитализации
² Переоценка количества обострений и выраженности симптомов проводится при каждом обращении пациента к врачу, оценка обострений проводится на фоне назначенной терапии, а не исходно.
³ Если обострения или выраженные симптомы сохраняются на фоне терапии ДДБА/ИГКС, на данном этапе следует назначить ДДАХ/ДДБА/ИГКС

¹ На фоне проводимой терапии ≥ 2 обострений в год или 1 обострение, потребовавшее госпитализации

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

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

ОАК – общий анализ крови.

Приложение Б2. Алгоритм длительной кислородотерапии.



Приложение В. Информация для пациентов

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

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

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

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

Основой лекарственного [лечения](#) ХОБЛ являются бронхорасширяющие препараты. Обычно пациенту рекомендуют ингалятор, содержащий препарат, быстро расширяющий бронхи и применяющийся как средство скорой помощи. Основой регулярного [лечения](#) являются бронхорасширяющие препараты длительного (12- или 24-часового действия). Все они используются в виде ингаляторов, порошковых или аэрозольных. Обычно назначают один или два бронхорасширяющих препарата, в зависимости от того, насколько выражены симптомы болезни.

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

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

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

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

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

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

Приложение Г.

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

Степень	Тяжесть	Описание
0	нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

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



0 – 10 баллов – Незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

11 – 20 баллов – Умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

21 – 30 баллов – Сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

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

Приложение Г3. Вопросник для диагностики ХОБЛ

Вопрос	Варианты ответа	Баллы
1. Ваш возраст	40 – 49 лет	0
	50 – 59 лет	4
	60 – 69 лет	8
	70 лет и старше	10
2. Сколько сигарет Вы обычно выкуриваете ежедневно (если Вы бросили курить, то сколько Вы курили каждый день)? Сколько всего лет Вы курите сигареты? Пачка-день = кол-во сигарет, выкуриваемых в день / 20 Пачка-лет = пачка-день X стаж курения	0 – 14 пачка-лет	0
	15 – 24 пачка-лет	2
	25 – 49 пачка-лет	3
	50 и более	7
3. Ваш вес в килограммах? Ваш рост в метрах? ИМТ = вес в кг / (рост в м) ²	ИМТ < 25,4	5
	ИМТ 25,4 – 29,7	1
	ИМТ > 29,7	0
4. Провоцирует ли плохая погода у Вас кашель?	Да	3
	Нет	0
	У меня нет кашля	0
5. Беспокоит ли Вас кашель с мокротой вне простудных заболеваний?	Да	3
	Нет	0
6. Беспокоит ли Вас кашель с мокротой по утрам?	Да	0
	Нет	3
7. Как часто у Вас возникает одышка?	Никогда	0
	Иногда или чаще	4
8. У Вас есть или отмечалась раньше аллергия?	Да	0
	Нет	3

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

n. 17 и более баллов: диагноз ХОБЛ вероятен

о. 16 или менее баллов: рассмотрите другие заболевания, включая бронхиальную астму, или направьте к специалисту.

Приложение Г4. Методология проведения спирометрии

При проведении спирометрического исследования рекомендуется выполнять не менее трех технически правильных дыхательных маневра форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до получения воспроизводимых результатов: максимальные и следующие за ними по величине показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ должны различаться не более чем на 150 мл [14]. В случаях, когда величина ФЖЕЛ не превышает 1000 мл, максимально допустимая разница как по ФЖЕЛ, так и по ОФВ₁ не должна превышать 100 мл.

Если воспроизводимые результаты не получены после 3 попыток, выполнение дыхательных маневров необходимо продолжить до 8 попыток. Большое количество дыхательных маневров может привести к утомлению пациента и, в редких случаях, к снижению ОФВ₁ или ФЖЕЛ. При падении показателей более чем на 20% от исходной величины, дальнейшее тестирование следует прекратить в интересах безопасности пациента, а динамику показателей отразить в отчете. В отчете должны быть представлены графические результаты и цифровые значения как минимум трех лучших попыток. Результаты технически приемлемых, но не удовлетворяющих критерию воспроизводимости попыток могут использоваться при написании заключения с указанием на то, что они не являются воспроизводимыми.

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 β₂-агониста.

Рекомендуется считать бронходилатационный тест положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) по ОФВ₁ составляет не менее 12%, а абсолютный прирост - 200 мл и более [21].

Формула для расчета КБД:

КБД =	$\frac{\text{ОФВ}_{1 \text{ после}} (\text{мл}) - \text{ОФВ}_{1 \text{ исх}} (\text{мл})}{\text{ОФВ}_{1 \text{ исх}} (\text{мл})}$	× 100%

Абсолютный прирост (мл) = ОФВ_{1 после}(мл) - ОФВ_{1 исх}(мл),

где ОФВ_{1 исх} - значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора, ОФВ_{1 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.

Приложение Г5. Использование различных фармакологических препаратов для достижения целей терапии ХОБЛ

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

Приложение Г6. Фармакокинетические характеристики бронходилататоров.

Класс препаратов	Представители класса	Начало действия	Продолжительность действия
КДБА	Сальбутамол	В течение 5 минут	3-6 часов

	Фенотерол		
КДАХ	Ипратропия бромид	В течение 30 минут	4-6 часов
ДДБА	Формотерол	В течение 5 минут	12 часов
	Салметерол	Через 20-30 минут	12 часов
	Индакатерол Олодатерол Вилантерол	Через 5 минут	24 часа
ДДАХ	Аклидиния бромид	Через 30 мин	12 часов
	Тиотропия бромид Умеклидиния бромид	Через 30 минут	24 часа
	Гликопиррония бромид	Через 5 минут	24 часа

Приложение Г7. Основные принципы выбора ингаляционного устройства

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

Примечание: ДАИ-АВ – дозированный аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом.

Приложение Г8. Показания к длительной кислородотерапии

Показания	PaO ₂ (мм рт.ст.)	SaO ₂ (%)	Особые условия
Абсолютные	£ 55	£ 88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55-59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия (Ht >55%)
Нет показаний (за исключением особых условий)	³ 60	³ 90	Десатурация при нагрузке Десатурация во время сна Болезнь легких с тяжелым диспное, уменьшающимся на фоне O ₂