

Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению

Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество»

А.Г.Чучалин¹, С.Н.Авдеев^{2,3} ✉, З.Р.Айсанов¹, А.С.Белевский¹, И.В.Лещенко^{4,5}, С.И.Овчаренко², Е.И.Шмелев⁶

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

⁵ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Свердловская область, Екатеринбург, 22-го Партеъезда, 50

⁶ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2

Резюме

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой и одной из ведущих причин смерти в мире. Терапия ХОБЛ включает фармакологические и нефармакологические подходы, которые позволяют существенно уменьшить клинические симптомы и снизить частоту обострений заболевания. **Методология.** Целевой аудиторией данных клинических рекомендаций являются врачи-терапевты, врачи общей практики, врачи-пульмонологи. Каждый тезис-рекомендация по проведению диагностических и лечебных мероприятий оценивается по шкалам уровней достоверности доказательств от 1 до 5 и шкале оценки уровня убедительности рекомендаций по категориям А, В, С. Клинические рекомендации содержат также комментарии и разъяснения к указанным тезисам-рекомендациям, алгоритмы по тактике ведения пациентов с ХОБЛ. **Заключение.** В представленных клинических рекомендациях приводятся современные сведения об этиологии и патогенезе, клинических проявлениях, диагностике, лечении ХОБЛ. Одобрены решением Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (2021).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, спирометрия, эмфизема, курение, бронходилататоры, ингаляционная терапия, рекомендации

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Для цитирования: Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392

Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society”

Alexander G. Chuchalin¹, Sergey N. Avdeev^{2,3} ✉, Zaurbek R. Aisanov¹, Andrey S. Belevskiy¹, Igor V. Leshchenko^{4,5}, Svetlana I. Ovcharenko², Evgeny I. Shmelev⁶

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

⁴ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

⁵ Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

⁶ Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis": Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Abstract

Currently, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a global health issue and one of the leading causes of death in the world. COPD therapy includes pharmacological and non-pharmacological approaches that can significantly improve clinical symptoms and reduce frequency of exacerbations of the disease. **Methodology.** The target audience of these clinical recommendations are therapists, general practitioners, and pulmonologists. Each thesis-recommendation about diagnostic and therapeutic procedures was graded according to the scales of classes of recommendations from 1 to 5 and the A, B, C scale of the levels of evidence. The clinical recommendations also contain comments and explanations to the theses together with algorithms for the diagnosis and treatment of COPD. **Conclusion.** The presented clinical guidelines cover the latest information about the etiology and pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. These guidelines were approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2021.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, spirometry, emphysema, smoking, bronchodilators, inhalation therapy, guidelines.

Conflict of interests. The authors declared no conflict of interest.

For citation: Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of Chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 356–392 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392

Термины и определения

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

Эмфизема определяется морфологически как наличие постоянного расширения дыхательных путей дистальнее терминальных бронхиол, ассоциированное с деструкцией стенок альвеол, не связанное 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 > 25 мм рт. ст.

Бронхорасширяющие средства (синонимы: бронходилататоры, бронхолитические средства, бронхолитики) — лекарственные средства разных фармакологических классов, объединяемые в одну группу по общей для них способности устранять бронхоспазм, действуя на тонус бронхиальных мышц и различные звенья его регуляции (согласно анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации — «Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей» (R03)).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Факторы риска

При развитии ХОБЛ играют роль как эндогенные факторы, так и воздействие факторов внешней среды. Курение остается основной причиной ХОБЛ. По некоторым оценкам, в индустриальных странах курение вносит «вклад» в смертность около 80 % мужчин и 60 % женщин, а в развивающихся странах — 45 % мужчин и 20 % женщин соответственно [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 составляет 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) ассоциируется 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 тяжелые респираторные инфекции, перенесенные в детском возрасте. При этом бронхиальная гиперреактивность является фактором риска развития ХОБЛ даже в отсутствие БА [6, 7]; имеются также данные о том, что при наличии симптомов хронического бронхита может увеличиваться риск развития ХОБЛ [8, 9].

Врожденный дефицит α_1 -антитрипсина (аутомно-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 обнаруживается как в проксимальных, так и в дистальных дыхательных путях. При обострении у некоторых пациентов может наблюдаться увеличение числа эозинофилов.

Окислительный 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 «протеиназы-антипротеиназы», который возникает в результате как увеличенной продукции или повышения активности протеиназ, так и снижения активности или уменьшения продукции антипротеаз. 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. Его основу составляют как обратимые, так и необратимые компоненты. К необратимым относятся:

- фиброз и сужение просвета дыхательных путей;
- потеря эластической 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 (ФН).

Существенное значение в патогенезе ХОБЛ имеет и другое патофизиологическое нарушение — легочная гиперинфляция (ЛГИ). Основу ЛГИ составляет «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 предшествуют 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) и снижение емкости вдоха. Нарастание динамической ЛГИ происходит во время ФН за счет увеличения частоты дыхательных движений (ЧДД): 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 (ДО) во время ФН;
- нарастание гиперкапнии при ФН;
- 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 к ФН (ТФН).

Нарушения газообмена. ХОБЛ тяжелого течения характеризуется развитием гипоксемии и гиперкапнии. Основным патогенетическим механизмом гипоксемии является нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения — альвеолярной вентиляции (V_A) и сердечного выброса (Q) (баланс V_A / Q). Участки легких с низким соотношением V_A / Q вносят основной вклад в развитие гипоксемии. Наличие участков с повышенным соотношением V_A / Q ведет к увеличению физиологического «мертвого» пространства, вследствие чего для поддержания нормального уровня парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) требуется увеличение общей вентиляции легких. Увеличения шунтирования кровотока при ХОБЛ обычно не происходит, за исключением особо тяжелых случаев обострения, при которых требуется респираторная поддержка.

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 отмечаются воспалительная реакция, сходная с таковой в дыхательных путях, и дисфункция эндотелия. Прогрессирующая легочная гипертензия может приводить к гипертрофии правого желудочка и правожелудочковой недостаточности (легочное сердце).

Системные эффекты. Характерной чертой ХОБЛ является наличие системных эффектов, основными из которых являются системное воспаление, кахек-

сия, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, сердечно-сосудистые события, анемия, депрессия и др. Механизмы, лежащие в основе данных системных проявлений, достаточно многообразны и пока изучены недостаточно. Известно, что среди них важное место занимают гипоксемия, курение, малоподвижный образ жизни, системное воспаление и др.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В настоящее время ХОБЛ является глобальной проблемой. В некоторых странах мира распространенность ХОБЛ очень высока (например, в Чили — > 20 %), в других — меньше (в Мексике — около 6 %). Причинами такой вариативности служат различия в образе жизни людей и их контакте с разнообразными повреждающими агентами. По данным глобального исследования BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*), распространенность ХОБЛ ≥ II стадии среди лиц старше 40 лет составила 10,1 %; в т. ч. среди мужчин — 11,8 %, среди женщин — 8,5 % [3]. По данным недавно опубликованного поперечного популяционного эпидемиологического исследования ($n = 7\,164$; средний возраст — 43,4 года), проведенного в рамках программы GARD в 12 регионах Российской Федерации, распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8 %, а в общей популяции — 15,3 % [13].

По данным Всемирной организации здравоохранения, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти [14]. В Европе летальность от ХОБЛ значительно различается: от 0,2 на 100 тыс. населения — в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии до 80 на 100 тыс. — в Румынии. За период 1990–2010 гг. глобальная летальность от ХОБЛ практически не изменилась, среднее число пациентов, ежегодно умирающих от ХОБЛ, составляет 2,8–3,0 млн.

Ведущей причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. Около 50–80 % пациентов с ХОБЛ умирают от респираторных причин — либо во время обострений ХОБЛ, либо от опухолей легких (0,5–27 %), либо от других респираторных проблем.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

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) (без дополнительных уточнений), эмфизематозный (без дополнительных уточнений), обструктивный (без дополнительных уточнений).

J44.9. Хроническая обструктивная болезнь легких неуточненная.

Хроническая обструктивная болезнь легких (без дополнительных уточнений).

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ранее классификация ХОБЛ строилась на показателях функционального состояния легких, базирующихся на постбронходилатационных значениях объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), при этом выделялись 4 стадии заболевания (табл. 1).

При пересмотре критериев Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, 2011) предложена новая классификация, основанная на интегральной оценке степени тяжести у пациентов с ХОБЛ [15]. При этом учитываются не только степень тяжести бронхиальной обструкции (степень нарушения бронхиальной проходимости) по результатам исследования неспровоцированных ДО и потоков (спирометрии), но и клинические данные о пациенте — количество обострений ХОБЛ за 1 год и выраженность клинических симптомов согласно шкалам модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Dyspnea Scale — mMRC*)

Таблица 1

Table 1

Спирометрическая (функциональная) классификация хронической обструктивной болезни легких
Classification of chronic obstructive pulmonary disease based on sripometry (functional classification)

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

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 2

Классификация хронической обструктивной болезни легких согласно критериям Глобальной инициативы диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (2011)

Table 2

Classification of chronic obstructive pulmonary disease according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2011)

Группа пациентов по GOLD	Характеристика	Спирометрическая классификация GOLD	Число обострений за 1 год	mMRC	CAT
A	Низкий риск обострений. Симптомы не выражены	1–2	≤ 1	0–1	< 10
B	Низкий риск обострений. Симптомы выражены	1–2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Высокий риск обострений. Симптомы не выражены	3–4	≥ 2	0–1	< 10
D	Высокий риск обострений. Симптомы выражены	3–4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких; mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких.

и оценочного теста по хронической обструктивной болезни легких (COPD Assessment Test – CAT). Классификация ХОБЛ с учетом рекомендаций программы GOLD приведена в табл. 2.

При оценке степени риска **рекомендуется** выбирать **наивысшую степень** в соответствии с ограничением скорости воздушного потока по классификации GOLD или частотой обострений в анамнезе. Также добавлено положение о том, что при наличии у пациента в предыдущем году даже 1 обострения, при котором потребовалась госпитализация (т. е. тяжелого обострения), его следует отнести к группе высокого риска.

Диагноз ХОБЛ может выглядеть следующим образом:

«Хроническая обструктивная болезнь легких...»

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. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Обострения хронической обструктивной болезни легких

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 нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, 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.

Таблица 3

Классификация тяжести обострений хронической обструктивной болезни легких

Table 3

Classification of the severity of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Степень тяжести ХОБЛ	Уровень оказания медицинской помощи
Легкая	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии, которое может быть осуществлено собственными силами пациента
Средняя	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии (назначение АБП и / или сГКС), при котором требуется консультация врача
Тяжелая	Пациент / врач отмечают явное и / или быстрое ухудшение состояния пациента, требуется госпитализация

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АБП – антибактериальные препараты; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

Одна из наиболее известных классификаций тяжести обострений ХОБЛ, предложенная Рабочей группой по определению обострений ХОБЛ, представлена в табл. 3.

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*. Значимую роль в этиологии обострений ХОБЛ могут играть и риновирусы как один из наиболее частых возбудителей острых респираторных вирусных инфекций.

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 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз ХОБЛ **рекомендуется** устанавливать на основании жалоб и анамнестических данных пациента, результатов функциональных методов обследования и исключения других заболеваний [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

2.1. Жалобы и анамнез

Основные симптомы ХОБЛ — это одышка при ФН, снижение ТФН и хронический кашель [16].

Выраженность одышки **рекомендуется** оценивать с помощью mMRC (см. Приложение Г1) [17].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Для комплексной оценки симптомов ХОБЛ **рекомендуется** использовать шкалу САТ (см. Приложение Г2) [18].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Шкала САТ лучше отражает влияние ХОБЛ на повседневную жизнь, самочувствие пациентов и тесно коррелирует с состоянием здоровья.

При сборе анамнеза **рекомендуется** оценивать статус курения и определять индекс курящего человека [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

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

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Лучшие прогностические факторы частых обострений (≥ 2 в год) — это предшествующие обострения и степень тяжести ХОБЛ.

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

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. ХОБЛ обычно развивается у людей среднего возраста с длительным стажем курения; у таких пациентов часто отмечаются различные заболевания, связанные с курением и возрастом. ХОБЛ часто сопутствуют сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, рак легких и депрессия.

Определенную помощь в установлении диагноза может оказать вопросник для диагностики ХОБЛ (см. 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 [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Физикальные симптомы бронхиальной обструкции и ЛГИ обычно обнаруживаются 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. Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется проведение развернутого общего (клинического) анализа крови всем пациентам с ХОБЛ для скрининга общих патологий [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Функциональная диагностика

Всем пациентам с подозрением на ХОБЛ **рекомендуется** проводить исследование неспровоцированных ДО и потоков (спирометрию) для выявления и оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей (методологию исследования см. в Приложении Г4) [1, 21].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Исследование неспровоцированных ДО и потоков (спирометрия) является основным методом диагностики и документирования изменений легочной

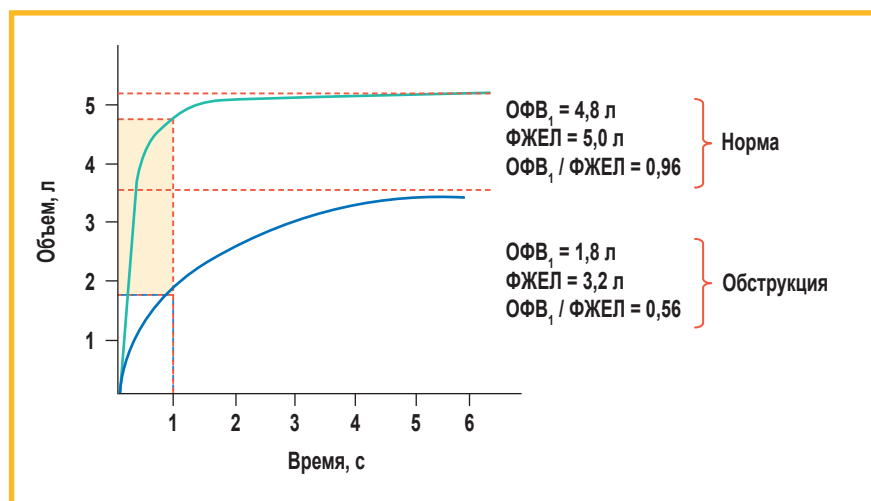


Рисунок. Изменение параметров неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия) при обструкции. Примечание: $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; $ФЖЕЛ$ — форсированная жизненная емкость легких.

Figure. Changes in unchallenged tidal volumes and flows (spirometry) during obstruction

функции при ХОБЛ. На показателях этого исследования построена классификация ХОБЛ по степени выраженности обструктивных нарушений.

Исследование неспровоцированных ДО и потоков (спирометрия) **рекомендовано** для подтверждения диагноза ХОБЛ, при этом соотношение показателей $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких ($ФЖЕЛ$) (критерий — $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$) подтверждает экспираторное ограничение воздушного потока [1] (см. рисунок).

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Использование этого критерия может привести к более частому установлению диагноза у пациентов старшего возраста [22, 23].

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

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

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

Для исключения смешанных обструктивно-рестриктивных нарушений у пациентов со снижением $ФЖЕЛ$ **рекомендуется** определять показатель общей емкости легких методом бодиплетизмографии [25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется использовать показатель общей емкости легких и диффузионной способности легких для оценки выраженности эмфиземы [25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

У всех пациентов с ХОБЛ **рекомендуется** использование пульсоксиметрии для оценки насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом ($СаО_2$) [27].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Гипоксемия является важной проблемой у пациентов с ХОБЛ, определяющей ТФН и прогноз

заболевания. При наличии у пациента с ХОБЛ эритроцитоза должна быть заподозрена гипоксемия.

Для определения ТФН у пациентов с ХОБЛ **рекомендуется** проведение нагрузочного тестирования, например, 6-минутного шагового теста (6-МШТ) или (в отдельных случаях) — велоэргометрии [28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Рентгенологические методы

Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) в передней прямой проекции у всех пациентов с подозрением на ХОБЛ для исключения других заболеваний органов дыхания [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Рентгенография ОГК не обладает достаточной чувствительностью для выявления эмфиземы умеренной и средней степени выраженности.

Не рекомендуется использовать компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР) ОГК для рутинного обследования пациентов с ХОБЛ [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. КТВР легких может быть проведена в целях дифференциальной диагностики ХОБЛ.

КТВР ОГК **рекомендуется** пациентам с ХОБЛ с выраженной эмфиземой легких для определения целесообразности проведения хирургической редукции легочных объемов [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. КТВР ОГК является наиболее чувствительным и специфичным методом для выявления, оценки выраженности и морфологической характеристики эмфиземы легких.

2.5. Иные диагностические исследования

Для выявления десатурации у пациентов с ХОБЛ **рекомендуется** проведение исследования кислотно-основного состояния и газов крови при значении $СаО_2 \leq 92\%$ по данным пульсоксиметрии [27, 30].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Рекомендуется определение уровня α_1 -антитрипсина в крови у пациентов с ХОБЛ моложе 45 лет, при быстром прогрессировании ХОБЛ или наличии эмфиземы преимущественно в базальных отделах легких [31].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

При повышенной сонливости в дневное время рекомендуется проведение ночной пульсоксиметрии для первичной скрининговой диагностики расстройств дыхания во сне с последующим уточнением диагноза с помощью полисомнографии [32, 33].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Основными прогностическими факторами у пациента с ХОБЛ являются степень бронхиальной обструкции (ОФВ₁), тяжесть одышки, дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, и индекс массы тела (ИМТ) [34].

2.6. Дифференциальная диагностика хронической обструктивной болезни легких

На определенных стадиях развития ХОБЛ, особенно при первой встрече с пациентом, возникает необходимость дифференцировать ХОБЛ от ряда заболеваний со сходной симптоматикой: БА, хронического (необструктивного) бронхита, инфекций нижних

дыхательных путей (включая туберкулез), рака легкого, интерстициальных заболеваний легких и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Основные отличительные признаки указанных нозологий приведены в табл. 4.

При проведении дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ рекомендуется учитывать клиническую картину, анамнез курения, сопутствующие заболевания и семейный анамнез [1, 35].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

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

Проводить дифференциальный диагноз БА и ХОБЛ только по результатам бронходилатационной пробы при спирометрии не рекомендуется [24, 35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Проведение бронходилатационной пробы в рамках спирометрии не позволяет достоверно отличить БА от ХОБЛ, поскольку у пациентов с БА не всегда присутствует значимая обратимость бронхиальной обструкции, тогда как приблизительно

Признаки, позволяющие дифференцировать хроническую обструктивную болезнь легких от других заболеваний

Table 4
Signs which differentiate chronic obstructive pulmonary disease from other diseases

Заболевания	Основные дифференциальные признаки
БА	Факторы риска: бытовые аллергены, пыльца растений, некоторые производственные факторы
	Отягощенная наследственность
	Начало в молодом возрасте (часто)
	Волнообразность и яркость клинических проявлений, их обратимость (либо спонтанно, либо под влиянием терапии)
Бронхоэктазии	Большое количество гнойной мокроты
	Частые рецидивы бактериальной респираторной инфекции
	Грубые, сухие, разного тембра и разнокалиберные влажные хрипы при аускультации
	Расширение бронхов и уплотнение их стенок по данным КТВР
Туберкулез	Начало в любом возрасте
	Характерные рентгенологические признаки
	Микробиологическое подтверждение
	Эпидемиологические признаки (высокая распространенность туберкулеза в регионе)
Облитерирующий бронхиолит	Начало в молодом возрасте у некурящих
	Указание на ревматоидный полиартрит или острое воздействие вредных газов
	Зоны пониженной плотности на выдохе по данным КТВР
Застойная сердечная недостаточность	Соответствующий кардиологический анамнез
	Характерные хрипы при аускультации в базальных отделах
	Рентгенография – расширение тени сердца и признаки отека легочной ткани
	Спирометрия – преобладание рестрикции

Примечание: БА – бронхиальная астма; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

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 [1, 37].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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 пациентов с БА при монотерапии иГКС не наблюдается улучшений.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Цели терапии хронической обструктивной болезни легких

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 назначение бронходилататоров (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), комбинаций иГКС и длительно действующих бронходилататоров (ДДБД), ингибиторов фосфодиэстеразы-4, теофилина, а также вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции.

К нефармакологическим методам относятся прекращение курения, легочная реабилитация, кислородотерапия, респираторная поддержка и хирургическое лечение.

Отдельно рассматривается терапия обострений ХОБЛ.

3.1. Консервативное лечение

Отказ от курения

Всем пациентам с ХОБЛ **рекомендуется** отказ от курения [38, 39].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии. Отказ от курения является самым эффективным вмешательством, оказывающим большое влияние на прогрессирование ХОБЛ [38]. Обычный совет врача приводит к отказу от курения у 7,4 % па-

циентов (на 2,5 % больше, чем в контроле), а в результате 3–10-минутной консультации частота отказа от курения достигает 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 % [39].

При отсутствии противопоказаний для поддержки усилий по прекращению курения **рекомендуется** назначать фармакологические средства для лечения табачной зависимости [40–45].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии. Фармакотерапия эффективно поддерживает усилия по прекращению курения. К препаратам первой линии для лечения табачной зависимости относятся варениклин, никотин.

Комбинация совета врача, группы поддержки, отработки навыков и никотин-заместительной терапии через 1 год приводит к отказу от курения в 35 % случаев, при этом через 5 лет остаются некурящими 22 % больных [46].

Принципы фармакотерапии стабильной хронической обструктивной болезни легких

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

При назначении фармакотерапии **рекомендуется** ставить целью достижение контроля над симптомами и уменьшение будущих рисков, т. е. обострений ХОБЛ и смертности (табл. 6) [1, 16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. Решение о продолжении или окончании лечения **рекомендуется** принимать на основании снижения будущих рисков (обострений). Это связано с тем, что остается неизвестным, каким образом способность лекарственного препарата улучшать легочную функцию или уменьшать симптомы коррелирует с его способностью снижать риск обострений ХОБЛ. До настоящего времени отсутствуют убедительные доказательства того, что при какой-либо определенной фармакологической терапии замедляется прогрессирование заболевания (оцененное по средней скорости снижения минимального ОФВ₁) или уменьшается летальность, несмотря на опубликованные предварительные данные, указывающие на такие эффекты [47–49].

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (бронходилататоры)

К бронходилататорам относятся селективные β₂-адреномиметики и антихолинергические средства, включающие коротко- (продолжительность эффекта – 3–6 ч) и длительно (продолжительность эффекта – 12–24 ч) действующие препараты.

Всем пациентам с ХОБЛ **рекомендуется** назначать короткодействующие бронходилататоры (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) для использования по потребности [50].

Таблица 5
Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии хронической обструктивной болезни легких

Table 5
Pharmacological classes of drugs used to treat chronic obstructive pulmonary disease

Фармакологический класс	Препараты
КДБА	Сальбутамол [†]
	Фенотерол
ДДБА	Индакатерол [†]
	Формотерол [†]
КДАХП	Ипратропия бромид [†]
ДДАХП	Аклидиния бромид
	Гликопиррония бромид [†]
	Тиотропия бромид [†]
иГКС	Будесонид [†]
	Флутиказон
Фиксированные комбинации ДДАХП / ДДБА	Гликопиррония бромид + индакатерол [†]
	Тиотропия бромид + олодатерол [†]
	Вилантерол + умеклидиния бромид [†]
	Аклидиния бромид + формотерол
Фиксированные комбинации иГКС / ДДБА	Беклометазон + формотерол [†]
	Будесонид + формотерол [†]
	Салметерол + флутиказон [†]
	Вилантерол + флутиказона фураат [†]
Фиксированные комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС	Вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	Рофлумиласт
Другие	Теофиллин

Примечание: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

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

Селективные β_2 -адреномиметики

Для лечения ХОБЛ **рекомендуется** использовать следующие длительно действующие β_2 -агонисты

Здесь и далее: [†] – лекарственные препараты, входящие в перечень «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты».

Таблица 6
Использование различных фармакологических препаратов для достижения целей терапии хронической обструктивной болезни легких

Table 6
Various pharmacological agents to achieve the targets of therapy for chronic obstructive pulmonary disease

Фармакологический класс	Использование для достижения целей терапии ХОБЛ	
	Цель 1: контроль над симптомами – краткосрочное или продолжительное уменьшение симптомов	Цель 2: уменьшение будущих рисков – снижение риска обострений ХОБЛ
КДБА	+	–
КДАХП	+	–
Теофиллин	+	–
ДДБА	+	+
ДДАХП	+	+
ДДАХП / ДДБА	+	+
ДДБА / иГКС	+	+
ДДБА / ДДАХП / иГКС	+	+
Рофлумиласт	–	+

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты.

(ДДБА) (АТХ: «Селективные β_2 -адреномиметики») – формотерол[†], индакатерол[†] (табл. 7) [51–54].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии. По влиянию на ОФВ₁ и одышку индакатерол[†] по крайней мере не уступает формотеролу[†] и тиотропия бромиду[†]. По влиянию на риск среднетяжелых / тяжелых обострений индакатерол[†] уступает тиотропия бромиду[†] [55, 56].

При лечении пациентов с ХОБЛ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями перед назначением ДДБА **рекомендуется** оценивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений [57].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии. Активация β -адренорецепторов сердца под действием β_2 -агонистов (селективных β_2 -адреномиметиков) предположительно может вызывать ишемию, сердечную недостаточность, аритмии, возможно также повышение риска внезапной смерти. Однако по данным контролируемых клинических исследований при применении β_2 -агонистов (селективных β_2 -адреномиметиков) у пациентов с ХОБЛ сведений об увеличении частоты аритмий, сердечно-сосудистой патологии или общей летальности не получено [58, 59].

При лечении ХОБЛ, в отличие от БА, ДДБА могут применяться в виде монотерапии (без иГКС) [58, 59].

Таблица 7
Фармакокинетические характеристики бронходилататоров (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей)

Table 7
Pharmacokinetic characteristics of bronchodilators (drugs to treat obstructive airways diseases)

Класс препаратов	Представители класса	Начало действия	Продолжительность действия
КДБА	Сальбутамол [†]	В течение 5 мин	3–6 ч
	Фенотерол		
КДАХП	Ипратропия бромид [†]	В течение 30 мин	4–6 ч
ДДБА	Формотерол	В течение 5 мин	12 ч
	Индакатерол [†]	Через 5 мин	24 ч
ДДАХП	Аclidиния бромид	Через 30 мин	12 ч
	Тиотропия бромид [†]	Через 30 мин	24 ч
	Гликопиррония бромид [†]	Через 5 мин	24 ч

Примечание: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты.

Антихолинергические средства

Для лечения ХОБЛ **рекомендуется** использовать следующие длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП):

- тиотропия бромид[†].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- аклидиния бромид, гликопиррония бромид[†] [60–65] (см. табл. 7).

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии. Наибольшей доказательной базой среди ДДАХП обладает тиотропия бромид[†]. При назначении тиотропия бромида[†] увеличивается легочная функция, облегчаются симптомы, улучшается качество жизни и снижается риск обострений ХОБЛ [60].

При назначении аклидиния бромида и гликопиррония бромида[†] улучшаются легочная функция, качество жизни и уменьшается потребность в препаратах для неотложной терапии [61, 62]. В исследованиях продолжительностью до 1 года при назначении аклидиния бромида и гликопиррония бромида[†] уменьшался риск обострений ХОБЛ [63–65], но долгосрочные исследования продолжительностью > 1 года, аналогичные таковым в отношении тиотропия бромида[†], до настоящего времени не проводились.

Ингаляционные антихолинергические средства, как правило, отличаются хорошей переносимостью, нежелательные явления (НЯ) при их применении возникают относительно редко.

У пациентов с ХОБЛ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями **рекомендуется** использование ДДАХП [66–68].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии. Высказано подозрение, что короткодействующие антихолинергические препараты (КДАХП) вызывают НЯ со стороны сердца, применительно к ДДАХП сообщений о повышении частоты НЯ со сто-

роны сердца не получено [66]. По данным 4-летнего исследования UPLIFT у пациентов, получавших тиотропия бромид[†], продемонстрированы достоверно меньшие число сердечно-сосудистых событий и общая летальность по сравнению с группой плацебо [67]. По данным исследования TIOSPIR (средняя продолжительность лечения – 2,3 года) доказана высокая безопасность тиотропия бромида[†] в виде жидкостных ингаляций при отсутствии различий с таковым при использовании дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) в отношении летальности, серьезных НЯ со стороны сердца и обострений ХОБЛ [68].

Комбинации бронходилататоров (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей)

Пациентам с ХОБЛ **рекомендуется** комбинирование бронходилататоров (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) с разными механизмами действия с целью достижения большей бронходилатации и облегчения симптомов [69–71].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии. Например, при назначении комбинации КДАХП с короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА) или ДДБА показатель ОФВ₁ улучшается в большей степени, чем при приеме любого из монокомпонентов [69, 70]. КДБА или ДДБА можно назначать в комбинации с ДДАХП, если при монотерапии ДДАХП достаточного облегчения симптомов не обеспечивается.

Для лечения ХОБЛ **рекомендуется** использование фиксированных комбинаций ДДАХП / ДДБА – вилантерол + умеклидиния бромид[†], гликопиррония бромид + индакатерол[†], олодатерол + тиотропия бромид[†], аклидиния бромид + формотерол [72–80].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии. Данные комбинации показали преимущество перед использованием плацебо и своих мо-

нокомпонентов по влиянию на минимальный ОФВ₁, одышку и качество жизни, не уступая им по безопасности [72–80]. При сравнении с тиотропия бромидом[†] показано преимущество всех комбинаций ДДАХП / ДДБА по действию на легочную функцию и качество жизни. По влиянию на ЛГИ только комбинация тиотропия бромидом[†] + олодатерол достоверно превосходила монотерапию тиотропия бромидом[†] [80].

При этом комбинации ДДАХП / ДДБА пока не продемонстрировали преимуществ перед монотерапией тиотропия бромидом[†] по влиянию на риск среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ [72, 78, 81].

Ингаляционные глюкокортикостероиды и их комбинации с β_2 -адреномиметиками

Комбинацию иГКС / ДДБА **рекомендуется** назначать пациентам с ХОБЛ при эозинофилии крови (содержание эозинофилов в крови вне обострения > 300 клеток в 1 мкл) [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Согласно международным рекомендациям по лечению ХОБЛ, порогом, определяющим чувствительность к иГКС, является содержание эозинофилов периферической крови 100 клеток в 1 мкл. При значениях эозинофилии крови в пределах 100–300 клеток в 1 мкл назначение иГКС **возможно**, а при содержании эозинофилов > 300 клеток в 1 мкл — **рекомендовано** [1].

Ответ пациентов с ХОБЛ на лечение иГКС невозможно прогнозировать на основании ответа на лечение пероральными ГКС [82, 83].

Нежелательные эффекты при приеме 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 пациентов с ХОБЛ — это класс-эффект иГКС, проявляющийся при применении различных препаратов этой группы [84]. Начало лечения иГКС сопровождалось повышенным риском развития сахарного диабета у пациентов с респираторной патологией [85].

При БА лечебные и нежелательные эффекты иГКС зависят от используемой дозы, при ХОБЛ существует сходная тенденция [86]. В долгосрочных исследованиях предыдущего десятилетия использовались средние и высокие дозы иГКС [87], однако в исследованиях последних лет для поддерживающей терапии пациентов с ХОБЛ чаще применяются низкие дозы иГКС, что более рационально с точки зрения соотношения эффективность / безопасность [49, 88, 89].

Пациентам с ХОБЛ и частыми обострениями (≥ 2 среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, при котором потребовалась госпитализация) также **рекомендуется** назначение иГКС в дополнение к ДДБА [90–93].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. При длительном (> 6 мес.) лечении иГКС и комбинациями иГКС / ДДБА снижается частота обострений ХОБЛ и улучшается качество жизни

пациентов [84]; иГКС могут применяться в составе либо двойной (ДДБА / иГКС), либо тройной (ДДАХП / ДДБА / иГКС) терапии. Тройная терапия в едином ингаляторе (вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат) продемонстрировала достоверное преимущество по влиянию на частоту среднетяжелых / тяжелых обострений, улучшение функциональных показателей и снижение выраженности симптомов в сравнении как с двухкомпонентной бронходилатацией (вилантерол + умеклидиния бромид[†]), так и с применением комбинации иГКС / ДДБА (вилантерол + флутиказона фураат[†]) [88]. Кроме того, тройная терапия изучалась в исследованиях, по данным которых при добавлении комбинации иГКС / ДДБА к лечению тиотропия бромидом[†] отмечены улучшение легочной функции, качества жизни и дополнительное уменьшение частоты обострений, особенно тяжелых [90–93].

Пациентам с невыраженными симптомами ХОБЛ, высоким риском обострений и без эозинофилии крови с одинаковой степенью доказательности **рекомендуется** назначать ДДАХП или иГКС / ДДБА [1, 94, 95].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Основной ожидаемый эффект от назначения иГКС пациентам с ХОБЛ — снижение риска обострений. В этом отношении иГКС / ДДБА не превосходят монотерапию ДДАХП (тиотропия бромидом[†]) [94]. По данным недавно выполненных исследований показано, что преимущество у комбинаций иГКС / ДДБА перед бронходилататорами (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) по влиянию на риск обострений отмечается только у пациентов с эозинофилией крови [95].

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 комбинациями иГКС / ДДБА не влияет на скорость снижения ОФВ₁ и летальность при ХОБЛ [87, 96, 97].

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 при ОФВ₁ < 50 %_{долж.}, хроническом бронхите и частых обострениях, несмотря на применение ДДБА для уменьшения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений [98, 99].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Рофлумиласт **не рекомендуется** назначать для уменьшения симптомов ХОБЛ [98, 99].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Рофлумиласт не является бронходилататором (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), хотя во время длительного лечения у пациентов, получающих тиотропия бромид[†], при назначении рофлумиласта ОФВ₁ дополнительно повышается на 50–80 мл [98, 99].

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 [99].

Пероральные глюкокортикостероиды

Рекомендуется избегать длительного лечения пероральными ГКС пациентов с ХОБЛ, поскольку такое лечение может ухудшить их отдаленный прогноз [100–102].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Хотя при назначении высоких доз пероральных ГКС (≥ 30 мг перорального преднизолона в сутки) улучшается легочная функция в ближайшей перспективе, данные о пользе длительного применения пероральных ГКС в низких, средних или высоких дозах отсутствуют при достоверном повышении риска НЯ [100]. 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.

Теофиллин

Относительно точного механизма действия теофиллина сохраняются разногласия, но этот препарат обладает и бронходилатационной, и противовоспалительной активностью. При назначении теофиллина значимо улучшается легочная функция при ХОБЛ и, возможно, улучшается функция дыхательной мускулатуры, но при этом повышается риск НЯ [103]. Есть данные о том, что при использовании низких доз теофиллина (100 мг 2 раза в сутки) статистически значимо уменьшается частота обострений ХОБЛ [104].

Теофиллин **рекомендуется** для лечения ХОБЛ в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяжелыми симптомами [103–106].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Влияние теофиллина на легочную функцию и симптомы при ХОБЛ менее выражено, чем у ДДБА формотерола [106].

Точная продолжительность действия теофиллина, в т. ч. современных препаратов с медленным высвобождением, при ХОБЛ неизвестна.

При назначении теофиллина **рекомендуется** контролировать его концентрацию в крови и корректи-

ровать дозу препарата в зависимости от полученных результатов [103].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

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

Антибактериальные препараты

Назначение макролидов (азитромицина[†]) в режиме длительной терапии по 250 мг в сутки или 500 мг каждые 3 суток в неделю **рекомендуется** пациентам с ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями [107, 108].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. По данным недавно проведенного метаанализа показано, что в 6 исследованиях продолжительностью от 3 до 12 мес. длительное лечение макролидами (эритромицин, кларитромицин[†] и азитромицин[†]) приводило к уменьшению частоты обострений ХОБЛ на 37 % по сравнению с плацебо. Дополнительно на 21 % сократились случаи госпитализации [107, 108]. Широкое использование макролидов ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами (снижение слуха, кардиотоксичность) [107].

Мукоактивные препараты

Эта группа включает несколько веществ с разными механизмами действия. Регулярное использование муколитических препаратов при ХОБЛ изучались в нескольких исследованиях, однако получены противоречивые результаты [109].

Назначение ацетилцистеина[†] 400 или 600 мг в сутки и карбоцистеина 750 мг 2 раза в сутки **рекомендуется** пациентам с ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не проводится терапия иГКС [110, 111].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Ацетилцистеин[†] и карбоцистеин способны проявлять антиоксидантные свойства и уменьшать число обострений, но при их назначении не улучшаются легочная функция и качество жизни у пациентов с ХОБЛ.

Выбор ингалятора

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

Таблица 8
Принципы выбора ингаляционного устройства
Table 8
Criteria for selection of an inhalation device

Хорошая координация		Плохая координация	
Скорость вдоха, л / мин			
> 30	< 30	> 30	< 30
ДПИ	ДАИ	ДПИ	ДАИ + спейсер
ДАИ	ЛП в комплекте с ингалятором ®	ДАИ АВ	ЛП в комплекте с ингалятором ®
ЛП в комплекте с ингалятором®	Небулайзер	ДАИ + спейсер	Небулайзер
ДАИ АВ	ЛП в комплекте с ингалятором ®		
Небулайзер	Небулайзер		

Примечание: ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ АВ – дозированный аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом; ЛП – лекарственный препарат.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии. Значительная часть пациентов допускают ошибки при использовании ингаляторов. При использовании 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 (табл. 8).

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

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

У пациентов с тяжелой ХОБЛ **рекомендуется** отдавать предпочтение ДАИ (в т. ч. со спейсером) или лекарственным препаратам (ЛП) в комплекте с ингалятором [113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии. Данная рекомендация обусловлена тем, что у пациентов с тяжелой ХОБЛ при использовании ДПИ инспираторный поток не всегда оказывается достаточным [113].

Тактика лечения стабильной хронической обструктивной болезни легких

У всех пациентов с ХОБЛ **рекомендуется** реализовывать немедикаментозные меры, назначать короткодействующий бронхолитический препарат (для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) для использования по потребности, вакцинировать против гриппа и пневмококковой инфекции, а также проводить лечение сопутствующих заболеваний [115, 116, 190].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1) – для короткодействующего бронхолитического препарата (для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) при

использовании по потребности и вакцинации против гриппа.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 1) – для вакцинации против пневмококковой инфекции.

Комментарии. К немедикаментозным мерам относятся отказ от курения, обучение технике 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 ДДБА – комбинации ДДАХП / ДДБА или одного из этих препаратов в режиме монотерапии (см. Приложение Б) [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

При наличии у пациента выраженных симптомов ($mMRC \geq 2$ или $CAT \geq 10$ баллов) **рекомендуется** назначение комбинации ДДАХП / ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ [71, 117, 118].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии. Большинство пациентов с ХОБЛ обращаются к врачу с выраженными симптомами – одышкой и снижением ТФН. Назначение комбинации ДДАХП / ДДБА позволяет благодаря максимальной бронходилатации облегчить одышку, увеличить ТФН и улучшить качество жизни пациентов.

Стартовая монотерапия 1 бронхолитическим препаратом (для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) длительного действия (ДДАХП или ДДБА) **рекомендуется** пациентам с невыраженными симптомами ($mMRC < 2$ или $CAT < 10$ баллов), а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. Преимущество ДДАХП заключается в более выраженном влиянии на риск обострений.

При сохранении симптомов (одышки и сниженной ТФН) на фоне монотерапии одним ДДБА **рекомен-**

дугается усиление бронхолитической терапии — перевод на комбинацию ДДАХП / ДДБА (см. Приложение Б) [117, 118].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

При повторных обострениях (≥ 2 среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, при котором потребовалась госпитализация) у пациентов, получающих монокомпонентную бронходилатацию, объем терапии **рекомендуется** увеличить до двойной комбинации ДДАХП / ДДБА либо иГКС / ДДБА [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Выбор в пользу иГКС / ДДБА предпочтителен при эозинофилии периферической крови от 100 клеток в 1 мкл, а также при наличии в анамнезе БА [1].

Рекомендуется перевод пациента на тройную терапию (ДДАХП / ДДБА / иГКС) при недостаточной эффективности комбинации ДДБА / иГКС или ДДБА / ДДАХП у пациентов с учетом уровня эозинофилии и / или анамнеза БА (см. Приложение Б) [88, 119].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий. Наиболее удобным вариантом тройной терапии является применение лекарственного препарата, содержащего все 3 компонента в одном устройстве доставки. Использование одного ингаляционного устройства способствует повышению приверженности лечению и уменьшает вероятность критических ошибок в технике ингаляции [120].

При использовании комбинации вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат в одном ингаляторе в сравнении с комбинацией ДДБА / иГКС (будесонид + форматерол[†]) среднегодовая частота обострений снижалась на 35 % [89], а в сравнении с комбинацией ДДБА / ДДАХП (вилантерол + умеклидиния бромид[†]) — на 25 % [88]. По данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы ($n = 10\,355$) отмечено, что снижение частоты летальных исходов по любой причине у пациентов с ХОБЛ составило 42 % в группе вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат[†] в сравнении с группой ДДБА / ДДАХП (вилантерол + умеклидиния бромид[†]) [49, 88].

При возникновении повторных обострений при терапии комбинацией ДДАХП / ДДБА у пациентов без эозинофилии и / или БА в анамнезе или при рецидиве обострений на тройной терапии (ДДАХП / ДДБА / иГКС) **рекомендуется** уточнить фенотип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт 250 или 500 мкг в сутки, ацетилцистеин[†] 400 или 600 мг в сутки, азитромицин[†] 250 мг 1 раз в сутки ежедневно или 500 мг 1 раз в 3 суток в течение 1 нед. и др. (см. Приложение Б)) [98, 107, 108, 110].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

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

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Это связано с тем, что ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, поэтому полная нормализация функциональных показателей легких невозможна.

У пациентов с ХОБЛ без повторных обострений и сохранной функцией легких ($ОФВ_1 > 50\%_{\text{долж.}}$) **рекомендуется** полная отмена иГКС при условии назначения ДДБД [121, 122].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарий. Если по мнению врача пациент не нуждается в продолжении лечения иГКС или возникли НЯ от такой терапии, то иГКС могут быть отменены [122].

У пациентов без повторных обострений с $ОФВ_1 < 50\%_{\text{долж.}}$, получающих тройную терапию, **рекомендуется** постепенная отмена иГКС со ступенчатым уменьшением его дозы в течение 3 мес. [123].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий. Значение $ОФВ_1 < 50\%$ ранее считалось фактором риска частых обострений ХОБЛ и рассматривалось как показание к назначению комбинации иГКС / ДДБА. В настоящее время такой подход **не рекомендуется**, поскольку он приводит к нежелательным эффектам и неоправданным затратам [121], хотя в реальной практике иГКС и комбинации иГКС / ДДБА назначаются неоправданно часто.

Дезэскалационная терапия

Уменьшение объема терапии при ХОБЛ в ряде случаев целесообразно за счет отмены иГКС у пациентов, которым они не показаны. У пациентов без сопутствующей БА без повторных обострений и при отсутствии выраженной эозинофилии крови (≤ 300 клеток в 1 мкл), а также в случае развития нежелательных эффектов от применения иГКС, эта группа препаратов может быть отменена при условии назначения длительно действующих бронхолитических препаратов (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей). Отмена иГКС возможна моментально с переключением на ДДБА / ДДАХП [124]. Алгоритм отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ, предложенный группой экспертов, представлен в Приложении Б3 [125].

3.2. Хирургическое лечение

Пациентам с ХОБЛ с верхнедолевой эмфиземой и низкой ТФН **рекомендуется** проведение операции по уменьшению объема легких [126].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий. Операция по уменьшению 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 использо-

вание менее инвазивных методов — окклюзия сегментарных бронхов с помощью клапанов, специального клея и др.

Трансплантация легких **рекомендуется** у ряда пациентов с очень тяжелым течением ХОБЛ (индекс BODE ≥ 7 баллов) (см. Приложение Г5).

Индекс BODE:

- **B** — *Body mass index* (индекс массы тела);
- **O** — *Obstruction* (обструкция);
- **D** — *Dyspnea* (одышка);
- **E** — *Exercise tolerance* (ТФН).
- $ОФВ_1 < 15\%_{дож.}$ ≥ 3 обострений в предшествующий год, 1 обострение с развитием гиперкапнической острой дыхательной недостаточности (ОДН), среднетяжелая / тяжелая легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии ≥ 35 мм рт. ст.) [127].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. При трансплантации легких могут улучшиться 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 у пациентов с ХОБЛ. При гипоксемии не только сокращается жизнь пациентов с ХОБЛ, но и отмечаются другие существенные неблагоприятные последствия — ухудшение качества жизни, развитие полицитемии, повышение риска сердечных аритмий во время сна, развитие и прогрессирование легочной гипертензии. ДКТ позволяет уменьшить или устранить все эти негативные эффекты гипоксемии.

Пациентам с ХОБЛ и ХДН **рекомендуется** проведение ДКТ (показания см. табл. 9) [1, 128].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

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 пациентов 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 пациентов, т. е. через 3–4 нед. после обострения ХОБЛ [129–131].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Именно такое время (3–4 нед.) требуется для восстановления газообмена и кислородного транспорта после периода ОДН. Перед назначением ДКТ пациентам с ХОБЛ **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 $SaO_2 > 90\%$ [132].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

ДКТ **не рекомендуется** пациентам с ХОБЛ, продолжающим курить, не получающим адекватную медикаментозную терапию, направленную на контроль над течением ХОБЛ (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, ИГКС и т. д.), недостаточно мотивированным для данного вида терапии [131, 191].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Большинству пациентов с ХОБЛ **рекомендуется** проведение ДКТ ≥ 15 ч в сутки с максимальными перерывами между сеансами, не превышающими 2 ч подряд, поток кислорода — 1–2 л / мин [132].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. При ДКТ (> 15 ч в день) увеличивается выживаемость у пациентов с хронической дыхательной

Таблица 9
Показания к длительной кислородотерапии
Table 9
Indications for long-term oxygen therapy

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)	≥ 60	≥ 90	Десатурация при ФН
			Десатурация во время сна
			Болезнь легких с тяжелым диспноэ, уменьшающимся на фоне ДКТ

Примечание: PaO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; SaO_2 — насыщение гемоглобина кислородом; Ht — гематокрит; ФН — физическая нагрузка; ДКТ — длительная кислородотерапия.

недостаточностью и выраженной гипоксемией в покое. Для проведения ДКТ в домашних условиях сегодня в основном используются концентраторы кислорода. У наиболее тяжелых пациентов поток может быть увеличен до 4–5 л / мин. Алгоритм ДКТ у пациентов с ХОБЛ представлен в Приложении Б2.

Длительная домашняя вентиляция легких

Гиперкапния (т. е. повышение парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови — $\text{PaCO}_2 \geq 45$ мм рт. ст.) является маркером снижения вентиляционного резерва при терминальных стадиях легочных заболеваний, а также служит отрицательным прогностическим фактором для пациентов с ХОБЛ. Ночная гиперкапния изменяет чувствительность дыхательного центра к CO_2 , приводя к повышению уровня 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 пациентов с 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 пациентов с 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 ТФН, улучшение качества сна, уменьшение ЛГИ. По данным недавно проведенных исследований продемонстрировано, что при адекватно подобранных параметрах НВЛ возможно значительное улучшение выживаемости пациентов с ХОБЛ, осложненной гиперкапнической ХДН [133, 134].

ДДВЛ **рекомендуется** пациентам с ХОБЛ, отвечающим следующим критериям [135–137]:

- наличие симптомов ХДН (слабость, одышка, утренние головные боли);
- наличие одного из следующих показателей:
 - $\text{PaCO}_2 > 55$ мм рт. ст., PaCO_2 50–54 мм рт. ст. и эпизоды ночной десатурации ($\text{SaO}_2 < 88\%$ в течение > 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 госпитализаций за 12 мес).

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

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. В большинстве портативных респираторов используется одиночный контур (инспираторный), эвакуация выдыхаемого ДО осуществляется через клапан выдоха или специальные отверстия в маске или контуре.

Параметры вентиляции обычно подбираются 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 — А (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 блока жидкого кислорода портативного (код 113770). Критерии дозирования кислорода такие же, как при ДКТ ($\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст., $\text{SaO}_2 > 90\%$).

ДДВЛ **не рекомендуется** проводить у пациентов с ХОБЛ с тяжелыми расстройствами глотания и неспособностью контролировать откашливание (для масочной вентиляции), плохой мотивацией и неадекватным комплаенсом, тяжелыми когнитивными расстройствами, потребностью в постоянной (около 24 ч в сутки) респираторной поддержке, недостаточностью финансовых или страховых ресурсов, отсутствием поддержки пациента медицинскими учреждениями [134, 192].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

3.4. Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких

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 $\text{SaO}_2 < 90\%$ (или на $\geq 4\%$ _{исх.});
- невозможность купировать обострение с помощью первоначальной терапии [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

В качестве обязательного диагностического минимума при поступлении в стационар **рекомендуется** выполнение развернутого клинического анализа крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови, пульсоксиметрии, рентгенографии ОГК, а также электрокардиографии [1, 139].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Ингаляционные бронходилататоры (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей)

Назначение бронходилататоров (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) является ключевым звеном терапии обострения ХОБЛ.

Всем пациентам с обострением ХОБЛ **рекомендуется** назначение ингаляционных бронходилататоров — КДБА (сальбутамол[†], фенотерол) или КДАХП (ипратропия бромид[†]) [140, 141].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Эффективность β_2 -агонистов (селективных β_2 -адреномиметиков) и ипратропия бромида[†] при обострении ХОБЛ примерно одинакова, преимуществом β_2 -агонистов (селективных β_2 -адреномиметиков) является более быстрое начало действия, а антихолинергических средств — высокая безопасность и хорошая переносимость.

Повышение дозы КДБА и КДАХП, особенно при назначении через небулайзер, может дополнительно облегчать одышку во время обострения ХОБЛ [141]. Нежелательные эффекты обычно являются дозозависимыми.

Глюкокортикостероиды

По данным клинических исследований, посвященных обострениям ХОБЛ, при которых потребовалась госпитализация, при приеме системных ГКС (сГКС) сокращается время наступления ремиссии, улучшается функция легких (ОФВ₁) и уменьшается гипоксемия, возможны также уменьшение риска раннего рецидива и неудачи лечения, снижение длительности пребывания в стационаре.

Всем пациентам с обострением ХОБЛ, при которых потребовалась госпитализация, **рекомендуется** назначение сГКС или иГКС [142, 143].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Обычно рекомендуется курс терапии пероральным преднизолоном[†] в дозе 30–40 мг в сутки в течение 5–7 дней. Более безопасной альтернативой сГКС при обострении ХОБЛ являются иГКС, назначаемые через небулайзер.

У пациентов с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови > 2 % отмечается наилучший ответ на прием сГКС [144].

Антибактериальная терапия

Важно определить показания к назначению антибактериальной терапии (АБТ) при развитии обострений, т. к. бактерии являются причиной далеко не всех обострений ХОБЛ.

Назначение АБТ **рекомендуется** пациентам с обострением ХОБЛ при наличии усиления одышки, увеличении объема и степени гнойности мокроты или 2 из 3 перечисленных признаков [145, 146].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. У пациентов с подобными сценариями обострений ХОБЛ антибактериальные препараты (АБП) обладают наибольшей эффективностью, т. к. причиной таких обострений является бактериальная инфекция.

АБТ также **рекомендуется** пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких [147].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Для улучшения диагностики и подходов к терапии обострений ХОБЛ **рекомендуется** использование биомаркеров, таких как СРБ [139].

Пациентам с обострением ХОБЛ **рекомендуется** назначение АБТ при повышении уровня СРБ ≥ 10 мг / л [148, 149].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Предполагаемый спектр респираторных патогенов, играющих этиологическую роль в обострении ХОБЛ, и, соответственно, выбор эмпирической АБТ зависит от степени тяжести ХОБЛ и наличия факторов риска (табл. 10).

При легких и среднетяжелых обострениях ХОБЛ без факторов риска **рекомендуется** назначение современных макролидов (азитромицин[†], кларитромицин[†]) и цефалоспоринов III поколения (см. табл. 10) [150, 151].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

В качестве АБП 1-й линии для пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ и с факторами риска **рекомендуются** либо амоксициллин + клавулановая кислота, либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин[†] или моксифлоксацин[†]) [151–154].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. При выборе АБП 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);
- предшествующая АБТ.

При высоком риске инфекции *P. aeruginosa* **рекомендуются** ципрофлоксацин[†] и другие препараты с антисинегнойной активностью [155].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. К предикторам инфекции *P. aeruginosa* относятся частые курсы АБП (> 4 за 1 год), ОФВ₁ < 30 %, выделение *P. aeruginosa* при предыдущих обострениях, колонизация *P. aeruginosa*, частые курсы сГКС (> 10 мг преднизолона в последние 2 нед.), бронхоэктазы.

Кислородотерапия

Гипоксемия представляет серьезную угрозу для жизни пациента, поэтому кислородотерапия является приоритетным направлением терапии ОДН на фоне ХОБЛ.

Таблица 10
Наиболее вероятные возбудители обострений с учетом тяжести течения хронической обструктивной болезни легких

Table 10
The most likely causative agents of exacerbations depending on the severity of chronic obstructive pulmonary disease

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ ₁ , %	Наиболее частоопределяемые микроорганизмы	Выбор АБП
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	> 50	<i>Haemophilus influenzae</i>	Амоксициллин [†]
		<i>Moraxella catarrhalis</i>	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
		<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Макролиды (азитромицин [†] , кларитромицин [†])
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Цефалоспорины III поколения (цефиксим и др.)
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	> 50	<i>H. influenzae</i>	Амоксициллин + клавулановая кислота, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин [†] , моксифлоксацин [†])
		<i>M. catarrhalis</i>	
		PRSP	
ХОБЛ тяжелого течения	30–50	<i>H. influenzae</i>	
		<i>M. catarrhalis</i>	
		PRSP	
		Энтеробактерии грамотрицательные	
ХОБЛ крайне тяжелого течения	< 30	<i>H. influenzae</i>	Ципрофлоксацин [†] и другие препараты с антисегнойной активностью
		PRSP	
		Энтеробактерии грамотрицательные	
		<i>P. aeruginosa</i> **	

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АБП – антибактериальные препараты; 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 антибактериальных препаратов (> 4 за год);
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду < 30 %;
- выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*;
- частые курсы cГКС (> 10 мг преднизолона в последние 2 нед.);
- бронхоэктазы.

Note: *, risk factors: age ≥ 65 years, concomitant cardiovascular diseases, frequent exacerbations (≥ 2 per year); **, *P. aeruginosa* infection predictors:

- frequent courses of antibiotics (> 4 per year);
- forced expiratory volume in 1 second < 30%;
- isolation of *P. aeruginosa* in previous exacerbations, colonization by *P. aeruginosa*;
- frequent courses of systemic corticosteroids (> 10 mg prednisolone in the last 2 weeks);
- bronchiectasis.

Всем пациентам с обострением ХОБЛ и ОДН **рекомендуется** проведение кислородотерапии с целью достижения показателя PaO₂ – 55–65 мм рт. ст., SaO₂ – 88–92 % [156].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии. Проведение пульсоксиметрии рекомендовано пациентам для оценки необходимости дополнительной кислородотерапии. Кислородотерапия показана пациентам при значении SaO₂ ≤ 92 % [1]. Для доставки кислорода рекомендуется использовать носовые канюли или маску Вентури. При назначении кислорода через канюли большинству пациентов 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 пациента.

После инициации или изменения режима кислородотерапии в течение ближайших 30–60 мин **реко-**

мендуется проведение газового анализа артериальной крови для контроля показателей PaCO₂ и pH [157].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Неинвазивная вентиляция легких

Развитие нового направления респираторной поддержки – НВЛ, т. е. проведения вентиляционного пособия без установления искусственных дыхательных путей, обеспечивает безопасное и эффективное достижение разгрузки дыхательной мускулатуры, восстановление газообмена и уменьшение диспноэ у пациента с ОДН. НВЛ является единственно доказанным методом терапии, способным снизить летальность у пациентов с ХОБЛ с ОДН [158].

Пациентам с симптомами ОДН на фоне ХОБЛ **рекомендуется** проведение НВЛ при наличии следующих признаков [159]:

- выраженная одышка в покое;

- ЧДД > 24 в минуту, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс.
- Признаки нарушения газообмена:
- $\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст.;
- $\text{pH} < 7,35$;
- $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$ мм рт. ст.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

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

НВЛ не рекомендуется проводить пациентам с ОДН, нуждающимся в проведении экстренной интубации трахеи и инвазивной респираторной поддержке [160, 161].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

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 и ОДН, у которых медикаментозная терапия и НВЛ не приводит к улучшению состояния [162].

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 пациента.

Проведение ИВЛ при ОДН на фоне обострения ХОБЛ рекомендуется при наличии следующих показаний [163, 164].

Абсолютные показания:

- остановка дыхания;
- выраженные нарушения сознания (сопор, кома);
- нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление < 70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений < 50 или > 160 в минуту);
- утомление дыхательной мускулатуры.

Относительные показания:

- ЧДД > 35 в минуту;
- pH артериальной крови < 7,25;
- $\text{PaO}_2 < 45$ мм рт. ст., несмотря на проведение кислородотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

У пациентов с ХОБЛ отлучение от ИВЛ рекомендуется начинать как можно раньше [164].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

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 [165, 166].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

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. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в т. ч. основанных на использовании природных лечебных факторов

У пациентов с ХОБЛ снижается физическая активность, а отсутствие физической активности служит предиктором повышенной летальности [167]. Легочная реабилитация является важной и неотъемлемой частью ведения пациентов с ХОБЛ, имеющей высокий уровень доказательности.

Курсы легочной реабилитации рекомендуются пациентам с ХОБЛ с постоянной одышкой, несмотря на использование бронходилататоров (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), а также физически неактивным пациентам с частыми обострениями или непереносимостью ФН [168, 169].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Отмечены следующие эффекты легочной реабилитации [168–170]:

- улучшение ТФН;
- 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 индивидуальные занятия лечебной физкультурой [171]. Длительность такой программы не установлена, однако считается, что она может продолжаться от 4 до 10 нед. [172].

Индивидуальные занятия лечебной физкультурой (физические тренировки)

При проведении легочной реабилитации у пациентов с ХОБЛ **рекомендуется** включать в программу индивидуальные занятия лечебной физкультурой (физические тренировки) [173].

Уровень убедительности рекомендаций — А (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 индивидуального занятия лечебной физкультурой (физической тренировки) можно использовать занятия на беговой дорожке или велоэргометре от 10 до 45 мин на 1 занятие с интенсивностью от 50 % пикового потребления кислорода до максимального уровня переносимости [174]. В общетерапевтической практике при отсутствии ресурсов для полноценной реабилитации следует рекомендовать ежедневные прогулки (например, 30 мин, 4 км — в зависимости от физического статуса), а также скандинавскую ходьбу. В ряде программ имеются тренировки верхней группы мышц, что улучшает их функцию и силу [175].

Эффект от индивидуальных занятий лечебной физкультурой (физической тренировки) имеет продолжительное действие.

Рекомендуется включать в программу реабилитации в качестве тренировки дыхательной мускулатуры дренирующие дыхательные упражнения с помощью различных видов устройств (дыхательных тренажеров) [176].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

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 [177].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Обучение пациентов является эффективным средством достижения конкретных целей, включая прекращение курения, понимание ряда вопросов, связанных с терминальными событиями, и улучшением 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 [178].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. При создании индивидуального письменного плана действий, направленного на оказание пациентом самопомощи, улучшается качество жизни и сокращается время выздоровления при обострении из-за меньшей задержки начала лечения со стороны пациента. Исходы обострений могут улучшиться при обучении пациентов наряду с инструкциями по оказанию самопомощи и индивидуальным письменным планом действий [179].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

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 [179–181].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 1) — для курения.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 2) — для дыхания загрязненным воздухом в помещении.

Всем пациентам с ХОБЛ с целью уменьшения риска обострений **рекомендуется** ежегодная вакцинация против гриппа [115].

Уровень убедительности рекомендаций — А (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 [1, 182].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Вакцинация против пневмококковой инфекции может снизить заболеваемость пневмококковой пневмонией у пациентов с ХОБЛ, однако эффективность ее в отношении влияния на другие исходы (риск обострений, общая смертность) требует дополнительного изучения.

6. Организация оказания медицинской помощи

Диагностика и ведение пациентов с ХОБЛ осуществляется врачом-терапевтом или врачом общей практики (семейным врачом) [183], врачом-пульмонологом, при необходимости осуществляется консультация / проводится лечение врачами других специальностей.

Врач первичного звена производит комплексную оценку симптомов, данных истории заболевания, истории жизни пациента. Также производится оценка факторов риска ХОБЛ (вредные привычки, профессиональный путь пациента, условия жизни). Начальное обследование пациента осуществляется врачом первичного звена — изучение тяжести жалоб пациента с использованием шкал mMRC, CAT, исследование функции внешнего дыхания с бронхолитической пробой, рентгенографическое обследование ОГК [184]. Врач-терапевт, врач общей практики (семейный врач) предписывает симптоматическую терапию КДБА или КДБА / КДАХП [185].

Врач-пульмонолог формулирует диагноз в соответствии с актуальной версией клинических рекомендаций, проводит дообследование пациента при наличии показаний, определяет необходимую схему лечения больного ХОБЛ и респираторной реабилитации, включая нутритивную и респираторную поддержку. Контроль эффективности предписанного плана лечения производится через 1, 3, 12 мес. в 1-й год, далее — ежегодно [186]. Важным аспектом работы врача-пульмонолога медицинской организации является проведение школ для больных ХОБЛ [187].

Необходимость консультации врача-пульмонолога обусловлена следующими показаниями [188]:

- уточнение диагноза ХОБЛ;
- дифференциальная диагностика;
- подбор алгоритма ведения пациента, включая фармакологические и нефармакологические методы лечения больных ХОБЛ;
- смена терапевтической стратегии при отсутствии эффекта от назначенной ранее терапии (в т. ч. при низком комплаенсе тем или иным средствам доставки лекарственных веществ).

Показания для госпитализации в дневной стационар медицинской организации:

- нарастание тяжести симптомов > 3 суток (усиление одышки, усиление экспекторации мокроты, усиление гнойности мокроты) [189];
- соответствие обострения критериям легкого или среднетяжелого обострения;
- неэффективность начальной амбулаторной терапии обострения в течение 3 суток;
- обострение хронических сопутствующих заболеваний без нарушения функции жизненно важных органов ≥ 2-й степени.

Плановые госпитализации больных ХОБЛ в круглосуточный стационар не предусмотрены.

Показания для неотложной госпитализации в круглосуточный стационар медицинской организации:

- значительное нарастание тяжести симптомов (внезапно появившаяся тяжелая одышка);
- появление новых симптомов (цианоз, периферические отеки);
- неэффективность начальной терапии обострения в течение 3 суток;
- обострение у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения;
- возникновение острых или обострение хронических сопутствующих заболеваний;
- обострение ХОБЛ у больных старческого возраста.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- пациент способен принимать длительно действующие бронхолитические препараты (селективные β_2 -адреномиметики и / или антихолинергические средства) в комбинации с ИГКС или без таковых;
- прием ингаляционных КДБА (селективных β_2 -адреномиметиков) требуется не чаще чем каждые 4 ч;
- пациент способен (если ранее он находился на амбулаторном ведении) самостоятельно передвигаться по комнате;
- пациент способен принимать пищу и может спать без частых пробуждений из-за одышки;
- клиническая стабильность состояния в течение 12–24 ч;
- стабильные значения показателей кислотно-основного состояния и газов артериальной крови в течение 12–24 ч;
- пациент или лицо, оказывающее помощь на дому, полностью понимают правильную схему приема препаратов.

7. Дополнительная информация (в т. ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи и лечения пациентов с ХОБЛ представлены в табл. 11, 12.

Таблица 11
Критерии оценки качества медицинской помощи
Table 11
Criteria for assessing the quality of medical care

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Этап постановки диагноза			
1	Выполнен общий физикальный осмотр		
2	Выполнена оценка индекса курящего человека (пачко-лет)	1	A

Начало. Продолжение табл. 11 см. на стр. 378

Окончание табл. 11. Начало см. на стр. 377

3	Выполнена оценка симптомов по шкале mMRC или CAT	1	A
4	Выполнена оценка частоты обострений	1	A
5	Выполнена пульсоксиметрия	2	A
6	Выполнено исследование неспровоцированных ДО и потоков (спирометрия) с бронходилатационным тестом в случае выявления признаков бронхиальной обструкции (ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,7)	1	A
7	Выполнена рентгенография ОГК в прямой проекции	2	B
8	Выполнен общий (клинический) анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы	3	C
Лечение стабильной ХОБЛ			
1	Назначен КДБД (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) 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	Назначена терапия, соответствующая клиническим рекомендациям	1	A
5	При SaO ₂ < 88 % назначена ДКТ	1	A
6	Рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции	1	A

Примечание: mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких; ДО – дыхательный объем; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КДБД – короткодействующий бронходилататор; ОГК – органы грудной клетки; SaO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; ДКТ – длительная кислородотерапия.

Таблица 12
Лечение обострения хронической обструктивной болезни легких
Table 12
Treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

№	Лечение обострения ХОБЛ	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнен осмотр врачом-пульмонологом или врачом-терапевтом		
2	Выполнена пульсоксиметрия	3	C
3	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	3	C
4	Выполнено исследование уровня СРБ в крови	2	B
5	Выполнена рентгенография ОГК	3	C
6	Проведена терапия с использованием КДБД (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей)	1	A
7	Проведена терапия АБП (при появлении гнойной мокроты и / или при уровне СРБ > 10 мг / л)	2	A

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ОГК – органы грудной клетки; КДБД – короткодействующий бронходилататор; АБП – антибактериальные препараты.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А1. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врач общей практики (семейный врач);
- врач-пульмонолог;
- врач-терапевт;
- врач-терапевт участковый.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений / замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Приложение А2. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте: <http://grls.rosminzdrav.ru>

Таблица 1S
Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 1S
Scale of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

Таблица 2S
Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2S
Scale of levels of evidence for prevention, treatment, and rehabilitation methods (preventive, curative, and rehabilitation interventions)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

Таблица 3S
Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3S
Scale of strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and rehabilitation methods (preventive, diagnostic, therapeutic, and rehabilitation interventions)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и / или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких

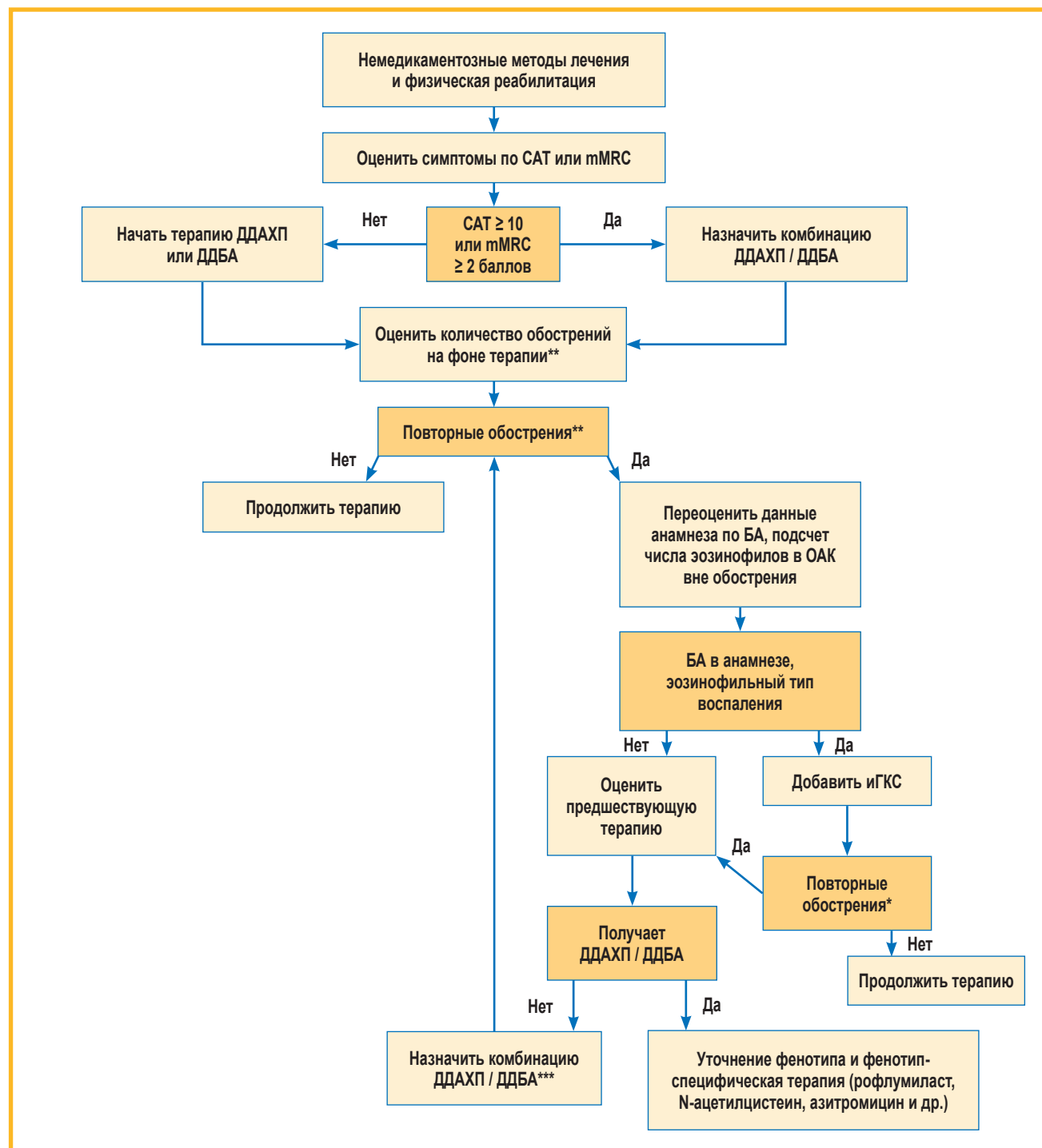


Рис. 1S. Алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких

Примечание: CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких; mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БА – бронхиальная астма; ОАК – общий анализ крови; * – на фоне проводимой терапии ≥ 2 обострения в год или 1 обострение, при котором потребовалась госпитализация; ** – переоценка количества обострений и выраженности симптомов проводится при каждом обращении пациента к врачу, оценка обострений проводится на фоне назначенной терапии, а не изначально; *** – если обострения или выраженные симптомы сохраняются на фоне терапии комбинацией ДДБА / ИГКС, на данном этапе следует назначить комбинацию ДДАХП / ДДБА / ИГКС.

Figure 1S. Algorithm for managing a patient with an established diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease

Note: *, on therapy ≥ 2 exacerbations per year or 1 exacerbation requiring hospitalization; **, reassessment of the number of exacerbations and the severity of symptoms is carried out at each visit of the patient to the doctor, the assessment of exacerbations is carried out against the background of the prescribed therapy, and not initially; ***, If flare-ups or severe symptoms persist with long-acting β_2 -agonists/inhaled corticosteroids, the combination of long-acting anticholinergics/long-acting β_2 -agonists/inhaled corticosteroids should be given at this stage.

Приложение Б2. Алгоритм длительной кислородотерапии

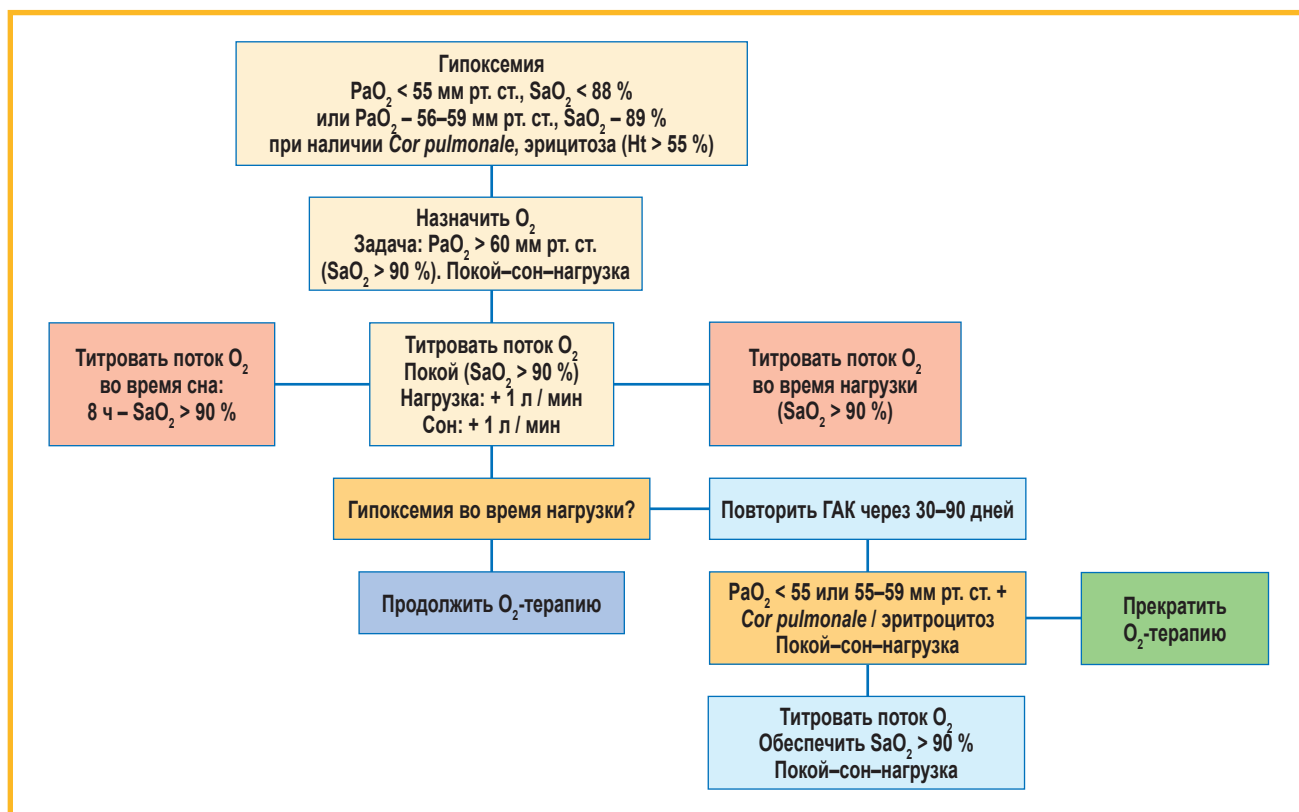


Рис. 2S. Алгоритм длительной кислородотерапии

Примечание: PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; SaO₂ — насыщение гемоглобина кислородом; *Cor pulmonale* — легочное сердце; Ht — гематокрит; ГАК — газы артериальной крови.

Figure 2S. Long-term oxygen therapy algorithm

Приложение Б3. Алгоритм отмены ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

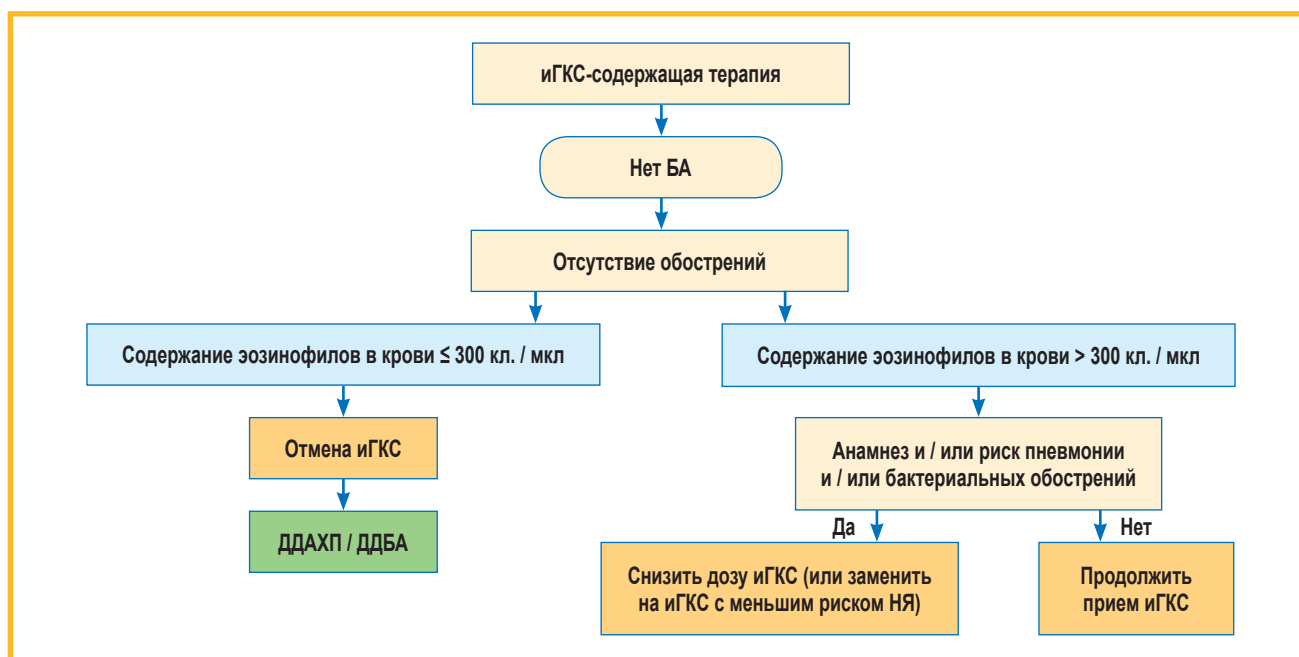


Рис. 3S. Алгоритм отмены ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Примечание: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; БА — бронхиальная астма; ДДБА — длительно действующие β₂-агонисты; ДДАХП — длительно действующие антихолинергические препараты; НЯ — нежелательные явления.

Figure 3S. Algorithm for withdrawal of inhaled glucocorticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Приложение В. Информация для пациента

ХОБЛ — это заболевание, при котором нарушаются прохождение воздуха по бронхам и попадание кислорода из легкого в кровь. Вследствие этого развивается дыхательная недостаточность, которая проявляется одышкой. Разная тяжесть заболевания обуславливает различную интенсивность одышки. Как правило, одышка начинает беспокоить при подъеме по лестнице или при ходьбе в гору, затем проявляться при интенсивной ходьбе по ровной поверхности, потом заставляет ходить медленно и останавливаться. При очень тяжелой форме одышка 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, т. е. 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) и некоторых других исследований. Например, по данным КТВР легких можно выявить 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 обследования 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 (ДПИ или ДАИ). Обычно назначают 1 или 2 бронхорасширяющих препарата, в зависимости от того, насколько выражены симптомы болезни.

Врач может также назначить ингаляционные гормоны, поскольку при некоторых формах ХОБЛ они обеспечивают дополнительный эффект. При некоторых видах ХОБЛ требуется добавление особых препаратов — специальных противовоспалительных средств, воздействующих на мокроту, и антиоксидантов, АБП 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 используется с помощью специальных концентраторов, которые из воздуха выделяют кислород; 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, требуются консультации многих специалистов.

Человек, болеющий ХОБЛ, должен обязательно двигаться и давать себе доступную нагрузку. Рекомендуются дважды в неделю тренироваться на беговой дорожке или велоэргометре, а также упражняться с помощью легких гантелей. Кроме того, следует ежедневно совершать пешие прогулки, стараясь пройти столько, сколько позволяют одышка и общее состояние, однако в целом рекомендуется проходить около 3–4 километров. При таких занятиях повышается физический тонус и снижается степень одышки.

Человек, болеющий ХОБЛ, должен регулярно проходить диспансерный осмотр, т. к. ХОБЛ нередко сопутствуют другие заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистые.

При правильном и регулярном проведении лечебно-профилактических мероприятий уменьшаются проявления болезни, снижается риск обострений и осложнений, а также продлевается жизнь.

Приложение Г1–Г5. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Оценка одышки по шкале mMRC [193]

Название на русском языке: **модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки**

Оригинальное название: **mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale)**

Таблица 4S
Оценка одышки при помощи модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки

Table 4S
Assessment of dyspnea using The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

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 мин ходьбы по ровной местности
4	Очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

Ключ (интерпретация): пациенту предлагается выбрать 1 из 5 утверждений, которое наиболее близко описывает степень тяжести его одышки: от 0 («Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке») до 4 («У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дома, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь»).

Пояснения: использование mMRC позволяет более точно оценить состояние пациента с хронической обструктивной болезнью легких.

Key (interpretation): The patient is asked to select 1 of 5 statements that most closely describes the severity of his dyspnoea, ranging from 0 (I only get breathless with strenuous exercise") to 4 ("I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing").

Clarifications: The use of mMRC allows a more accurate assessment of the condition of a patient with chronic obstructive pulmonary disease.

Приложение Г2. Оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких (COPD Assessment Test – CAT) [194, 195]

Название на русском языке: **оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких).**

Оригинальное название: **CAT (COPD Assessment Test).**

Онлайн-версия — на сайте: www.CATestonline.org

Назначение: оценка влияния ХОБЛ на связанное со здоровьем качество жизни пациента.

Ваши имя и фамилия:

Сегодняшняя дата:

CAT (COPD Assessment Test)

Как протекает Ваша хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)?

Пройдите оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test™ (CAT))

Данная анкета поможет Вам и медицинскому работнику оценить влияние, которое ХОБЛ оказывает на Ваше самочувствие и повседневную жизнь. Ваши ответы и оценка на основании теста могут быть использованы Вами и медицинским работником для того, чтобы помочь улучшить терапию ХОБЛ и получить наибольшую пользу от лечения.

В каждом пункте, приведенном ниже, поставьте отметку (X) в квадратике, наиболее точно отражающем Ваше самочувствие на данный момент. Убедитесь, что Вы выбрали только один ответ на каждый вопрос.

Пример: Я очень счастлив(-а) 0 1 ☒ 2 3 4 5 Мне очень грустно

	0	1	2	3	4	5		БАЛЛЫ
Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю	
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)	
У меня совсем нет ощущения сдавленности в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавленности в грудной клетке	
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка	
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	

Начало. Продолжение рис. 4S см. на стр. 384

Окончание рис. 4S. Начало см. на стр. 383

Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	
Я крепко сплю	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо	
У меня много энергии	0 1 2 3 4 5	У меня совсем нет энергии	
COPD Assessment Test и логотип CAT являются торговыми марками группы компаний GlaxoSmithKline. ©2009 GlaxoSmithKline. Все права защищены. FINAL Russian (Ukraine) CAT, updated August 27, 2010.			Общий балл

Рис. 4S. Содержание (шаблон) Оценочного теста по хронической обструктивной болезни легких

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; CAT (COPD Assessment Test) — оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких.

Figure 4S. Table of Contents (Template) of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test

Ключ (интерпретация): Оценочный тест CAT содержит 8 пунктов, каждый из которых оценивается по 5-балльной шкале и суммируется. Тест предназначен для оценки одышки; кашля; мокроты; стеснения в груди; ограничения активности у себя дома; уверенности при выходе из дома; сна и энергии.

Влияние ХОБЛ на жизнь пациента:

- 0–10 баллов — незначительное;
- 11–20 баллов — умеренное;
- 21–30 баллов — сильное;
- 31–40 баллов — чрезвычайно сильное.

Пояснения: при использовании CAT возможно наиболее широко охватить влияние на повседневную жизнь и самочувствие пациента.

Key (interpretation): The CAT assessment test contains 8 items, each of which is scored on a 5-point scale and summarized. Referred for dyspnoea; cough sputum; chest tightness; limiting activity at home; confidence when leaving home; sleep and energy.

The impact of COPD on a patient's life:

- 0 – 10 points – insignificant;
- 11 – 20 points – moderate;
- 21 – 30 points – strong;
- 31 – 40 points – extremely strong.

Clarifications: When using CAT, it is possible to cover the impact on the daily life and well-being of the patient in the widest possible way.

Приложение Г3. Вопросник для диагностики хронической обструктивной болезни легких [196]

Название на русском языке: **Вопросник для диагностики ХОБЛ**

Оригинальное название: *COPD diagnostic questionnaire*

Назначение: дифференциальная диагностика заболевания.

Таблица 5S

Вопросник для диагностики хронической обструктивной болезни легких

Table 5S

Chronic obstructive pulmonary disease diagnostic questionnaire

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, сколько Вы курили каждый день раньше)?	0–14 пачко-лет	0
Сколько всего лет Вы курите сигареты?	15–24 пачко-лет	2
Пачко-день = количество сигарет, выкуриваемых в день / 20	25–49 пачко-лет	3
Пачко-лет = пачко-день × стаж курения	≥ 50	7

Начало. Продолжение табл. 5S см. на стр. 385

Окончание табл. 5S. Начало см. на стр. 384

3. Ваша масса тела в килограммах?	ИМТ < 25,4	5
Ваш рост в метрах?	ИМТ 25,4–29,7	1
ИМТ = масса тела, кг / (рост в м) ²	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

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Ключ (интерпретация):

≥ 17 баллов: диагноз ХОБЛ вероятен;

≤ 16 баллов: рассмотрите другие заболевания, включая БА, или направьте к специалисту.

Key (interpretation):

≥ 17 points: Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease is probable

≤ 16 points: Consider other medical conditions, including asthma, or refer to a specialist.

Приложение Г4. Методология проведения исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрии)

При проведении исследования неспровоцированных ДО и потоков (спирометрии) рекомендуется выполнять ≥ 3 технически правильных дыхательных маневра ФЖЕЛ до получения воспроизводимых результатов – максимальные и следующие за ними по величине показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ должны различаться на ≤ 150 мл. В случаях, когда величина ФЖЕЛ не превышает 1 000 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 ≤ 8 попыток. Большее количество дыхательных маневров может привести к утомлению пациента и в редких случаях – к снижению ОФВ₁ или ФЖЕЛ. При падении показателей на ≥ 20 %_{исх.} 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 3 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 исследование неспровоцированных ДО и потоков (спирометрию) следует проводить через 15–30 мин после ингаляции селективного β₂-адреномиметика.

Рекомендуется считать бронходилатационный тест положительным, если после ингаляции бронходилататора (сальбутамол) коэффициент бронходилатации (КБД) по ОФВ₁ составляет ≥ 12 %, а абсолютный прирост – ≥ 200 мл.

Формула для расчета КБД:

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

$$\text{Абсолютный прирост (мл)} = \text{ОФВ}_{1\text{ после}} (\text{мл}) - \text{ОФВ}_{1\text{ исх}} (\text{мл}),$$

где ОФВ_{1 исх.} – значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора (сальбутамол), ОФВ_{1 после} – значение показателя после ингаляции бронходилататора (сальбутамол).

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

Приложение Г5. Индекс BODE [202]

Название на русском языке: **Индекс BODE**

Оригинальное название: **BODE index**

Назначение: прогнозирование уровня смертности (смертности) от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Содержание: 4 фактора в индексе BODE:

- **B** (*Body mass index*) – индекс массы тела;
- **O** (*Obstruction*) – обструкция дыхательных путей;
- **D** (*Dyspnea*) – одышка;
- **E** (*Exercise tolerance*) – толерантность к физической нагрузке.

Таблица 6S
Прогнозирование смертности от хронической обструктивной болезни легких (индекс BODE)

Table 6S
Prediction of mortality from chronic obstructive pulmonary disease (BODE index)

	0	1	2	3
ОФВ ₁ , % от прогнозируемого	≥ 65	50–64	36–49	≤ 35
Дистанция, пройденная за 6 мин, м	≥ 350	250–349	150–249	≤ 149
Оценка по mMRC, баллы	0–1	2	3	4
ИМТ	> 21	≤ 21		

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; ИМТ – индекс массы тела.

- Значения и диапазоны.
- Прогнозирование смертности.
- Выживаемость.
- Ожидаемая продолжительность жизни.

Список сокращений

АБП – антибактериальные препараты
 АБТ – антибактериальная терапия
 БА – бронхиальная астма
 ГАК – газы артериальной крови
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
 ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты
 ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты
 ДДБД – длительно действующие бронходилататоры
 ДДВЛ – длительная домашняя вентиляция легких
 ДКТ – длительная кислородотерапия
 ДО – дыхательный объем
 ДПИ – дозированный порошковый ингалятор
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
 ИМТ – индекс массы тела
 КБД – коэффициент бронходилатации
 КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты
 КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты
 КДБД – короткодействующие бронходилататоры
 КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
 ЛГИ – легочная гиперинфляция
 ЛП – лекарственный препарат
 НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
 НЯ – нежелательные явления
 ОДН – острая дыхательная недостаточность
 ОГК – органы грудной клетки
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
 сГКС – системные глюкокортикостероиды
 СРБ – С-реактивный белок
 ТФН – толерантность к физической нагрузке
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ФН – физическая нагрузка
 ХДН – хроническая дыхательная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ЧДД – частота дыхательных движений
 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест
 BODE – (B (Body mass index – индекс массы тела), O (Obstruction – обструкция), D (Dyspnea – одышка), E (Exercise tolerance – толерантность к физической нагрузке))

CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких
 COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) – хроническая обструктивная болезнь легких
 FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких

Ht – гематокрит

mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета

PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови

PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

Q – сердечный выброс

SaO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом

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

V_A – альвеолярная вентиляция

V_A / Q – вентиляционно-перфузионное отношение

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
2. Eisman 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 (5): 693–718. DOI: 10.1164/rccm.200811-1757ST.
3. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.

4. Mehta A.J., 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 (12): 1292–1300. DOI: 10.1164/rccm.201110-1917OC.
5. Silva G.E., Sherrill D.L., Guerra S. et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest.* 2004; 126 (1): 59–65. DOI: 10.1378/chest.126.1.59.
6. Brutsche M.H., Downs S.H., Schindler C. et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax.* 2006; 61 (8): 671–677. DOI: 10.1136/thx.2005.052241.
7. de Marco R., Accordini S., Marcon A. et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (7): 891–897. DOI: 10.1164/rccm.201007-1125OC.
8. de Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al. 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 (1): 32–39. DOI: 10.1164/rccm.200603-381OC.
9. Bridevaux P.O., Gerbase M.W., Probst-Hensch N.M. et al. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax.* 2008; 63 (9): 768–774. DOI: 10.1136/thx.2007.093724.
10. Stoller J.K. Clinical features and natural history of severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest.* 1997; 111 (6, Suppl.): 123–128S. DOI: 10.1378/chest.111.6_supplement.123s.
11. Stoller J.K., Aboussouan L.S. A review of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (3): 246–259. DOI: 10.1164/rccm.201108-1428CI.
12. Smolonska J., Wijmenga C., Postma D.S., Boezen H.M. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (7): 618–631. DOI: 10.1164/rccm.200905-0722OC.
13. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
14. World Health Organization. Evidence-informed policy-making. 2016. Available at: <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. Available at: 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 (6): 932–946. DOI: 10.1183/09031936.04.00014304.
17. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999; 54 (7): 581–586. DOI: 10.1136/thx.54.7.581.
18. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
19. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
20. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
21. Hill K., Goldstein R.S., Guyatt G.H. et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ.* 2010; 182 (7): 673–678. DOI: 10.1503/cmaj.091784.
22. Güder G., Brenner S., Angermann C.E. et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir. Res.* 2012; 13 (1): 13. DOI: 10.1186/1465-9921-13-13.
23. Bhatt S.P., Balte P.P., Schwartz J.E. et al. Discriminative accuracy of FEV1: FVC thresholds for COPD-related hospitalization and mortality. *JAMA.* 2019; 321 (24): 2438–2447. DOI: 10.1001/jama.2019.7233.
24. Tashkin D.P., Celli B., Decramer M. et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (4): 742–750. DOI: 10.1183/09031936.00129607.
25. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.0051693.
26. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
27. Amalakanti S., Pentakota M.R. Pulse oximetry overestimates oxygen saturation in COPD. *Respir. Care.* 2016; 61 (4): 423–427. DOI: 10.4187/respcare.04435.
28. Casanova C., Cote C.G., Marin J.M. et al. Test 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (3): 535–540. DOI: 10.1183/09031936.00071506.
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): 544–549. DOI: 10.1164/rccm.200206-583OC.
30. Kelly A.M., McAlpine R., Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbation of chronic obstructive airways disease? *Respir. Med.* 2001; 95 (5): 336–340. DOI: 10.1053/rmed.2001.1046.
31. Stoller J.K., Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD.* 2013; 10 (Suppl. 1): 24–34. DOI: 10.3109/15412555.2013.763782.
32. Flenley D.C. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin. Chest Med.* 1985; 4 (6): 651–661.
33. Буниатян М.С., Зелвеян П.А., Ощепкова Е.В. Возможности мониторинга пульсоксиметрии для скрининговой диагностики синдрома апноэ/гипопноэ во сне. *Терапевтический архив.* 2002; 74 (11): 90–94. / Buniatyan M.S., Zelveyan P.A., Oshchepkova E.V. [Possibilities of monitor pulse oximetry for screening diagnosis of sleep apnea/hypopnea syndrome]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2002; 74 (11): 90–94 (in Russian).
34. Celli B., Cote C., Marin J. et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (10): 1005–1012. DOI: 10.1056/NEJMoa021322.
35. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf
36. Albert P., Agusti A., Edwards L. et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012; 67 (8): 701–708. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201458.
37. Woolcock A.J. Corticosteroid-resistant asthma: definitions. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (2, Pt 2): 45–48. DOI: 10.1164/ajrccm/154.2_Pt_2.S45.
38. Pelkonen M., Notkola I.L., Tukiainen H. et al. 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 (9): 703–707. DOI: 10.1136/thorax.56.9.703.
39. Chandler M.A., Rennard S.I. Smoking cessation. *Chest.* 2010; 137 (2): 428–435. DOI: 10.1378/chest.09-0124.
40. Henningfield J.E. Nicotine medications for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (18): 1196–1203. DOI: 10.1056/NEJM199511023331807.
41. Jorenby D.E., Leischow S.J., Nides M.A. et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (9): 685–691. DOI: 10.1056/NEJM199903043400903.
42. Silagy C., Mant D., Fowler G., Lodge M. Metaanalysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet.* 1994; 343 (8890): 139–142. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90933-4.
43. Tashkin D., Kanner R., Bailey W. et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2001; 357 (9268): 1571–1575. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)04724-3.
44. Strassmann R., Bausch B., Spaar A. et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network metaanalysis of randomised trials. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 634–640. DOI: 10.1183/09031936.00167708.
45. Faessel H., Ravva P., Williams K. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of varenicline in healthy adolescent smokers: a mul-

- ticenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study. *Clin. Ther.* 2009; 31 (1): 177–189. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.01.003.
46. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: The lung health study. *JAMA.* 1994; 272 (19): 1497–1505. DOI: 10.1001/jama.1994.03520190043033.
47. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. 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 (9696): 1171–1178. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61298-8.
48. Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M. 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 (1): 59. DOI: 10.1186/1465-9921-10-59.
49. Lipson D.A., Crim C., Criner G.J. et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (12): 1508–1516. DOI: 10.1164/rccm.201911-2207OC.
50. Sestini P., Renzoni E., Robinson S. et al. Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (4): CD001495. DOI: 10.1002/14651858.CD001495.
51. Chung V.C.H., Ma P.H.X., Hui D.S.C. et al. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e70784. DOI: 10.1371/journal.pone.0070784.
52. Cope S., Donohue J.F., Jansen J.P. et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD – a network meta-analysis. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 100. DOI: 10.1186/1465-9921-14-100.
53. Koch A., Pizzichini E., Hamilton A. 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 (1): 697–714. DOI: 10.2147/COPD.S62502.
54. 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 (6): 472–486. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70065-7.
55. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (12): 1093–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa1008378.
56. Decramer M.L., Chapman K.R., 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): 524–533. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70158-9.
57. Wilchesky M., Ernst P., Brophy J.M. et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest.* 2012; 142 (2): 305–311. DOI: 10.1378/chest.11-1597.
58. Decramer M.L., Hanania N.A., Lotvall J.O., Yawn B.P. 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. DOI: 10.2147/COPD.S39018.
59. Kew K.M., Mavergames C., Walters J.A.E. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (10): CD010177. DOI: 10.1002/14651858.CD010177.pub2.
60. Karner C., Chong J., Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD009285. DOI: 10.1002/14651858.CD009285.pub2.
61. Sims M.W., Panettieri R.A. Jr. Profile of aclidinium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011; 6: 457–466. DOI: 10.2147/COPD.S15524.
62. Ulrik C.S. 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: 673–678. DOI: 10.2147/COPD.S35990.
63. Jones P.W., Rennard S.I., Agusti A. et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 55. DOI: 10.1186/1465-9921-12-55.
64. 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 (5): 1106–1114. DOI: 10.1183/09031936.00040712.
65. Donohue J.F., 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 (1): 78. DOI: 10.1186/1465-9921-15-78.
66. Sharafkhaneh A., Majid H., Gross N.J. Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD. *Drug Healthc Patient Saf.* 2013; 5: 49–55. DOI: 10.2147/DHPS.S7771.
67. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
68. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–1501. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342.
69. 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. DOI: 10.1002/14651858.CD001387.pub2.
70. 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. DOI: 10.1002/14651858.CD006101.
71. Karner C., Cates C.J. 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.* 2015; (10): CD008989. DOI: 10.1002/14651858.cd008989.pub3.
72. 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 (6): 472–486. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70065-7.
73. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
74. Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S. et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir. Med.* 2013; 107 (10): 1538–1546. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.06.001.
75. 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: 215–228. DOI: 10.2147/COPD.S51592.
76. Wedzicha J.A., 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 (10): 1498–1507. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.07.011.
77. Ulrik C.S. 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: 331–338. DOI: 10.2147/COPD.S60362.
78. 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 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
79. Singh D., Jones P.W., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 178. DOI: 10.1186/1471-2466-14-178.
80. 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: 53–59. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
81. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropi-

- um (SPARK): a randomized, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
82. Broekhuizen B.D., Sachs A.P., Moons K.G. et al. Diagnostic value of oral prednisolone test for chronic obstructive pulmonary disorders. *Ann. Fam. Med.* 2011; 9 (2): 104–109. DOI: 10.1370/afm.1223.
 83. Callahan C.M., Dittus R.S., Katz B.P. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114 (3): 216–23. DOI: 10.7326/0003-4819-114-3-216.
 84. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H.A., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2012 (7): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
 85. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123 (11): 1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
 86. Izquierdo J.L., Cosio B. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int. J. COPD.* 2018; 13: 3539–3547. DOI: 10.2147/COPD.S175047.
 87. Calverley P.M.A., Anderson A.M.A., Ferguson G.T. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789. DOI: 10.1056/NEJMoa063070.
 88. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
 89. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (4): 438–446. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC.
 90. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. 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 (8): 545–555. DOI: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00152.
 91. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. 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 (8): 741–750. DOI: 10.1164/rccm.200904-0492OC.
 92. Cazzola M., Ando F., Santus P. 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 (5): 556–561. DOI: 10.1016/j.pupt.2006.06.001.
 93. Karner C., Cates C.J. 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. DOI: 10.1002/14651858.CD008532.pub2.
 94. Wedzicha J.A., Calverley P.M.A., Seemungal T.A. 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 (1): 19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC.
 95. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. 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): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
 96. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. 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): 1817–1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
 97. Loke Y.K., 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 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
 98. Chong J., Poole P., Leung B., Black P.N. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (5): CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub3.
 99. Calverley P.M.A., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374 (9691): 685–694. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61255-1.
 100. Walters J.A.E., Walters E.H., Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; (3): CD005374. DOI: 10.1002/14651858.CD005374.
 101. Schols A.M.W.J., Wesseling G., Kester A.D.M. et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (3): 337–342. DOI: 10.1183/09031936.01.17303370.
 102. Man W.D.C., Kemp P., Moxham J., Polkey M.I. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. *Clin. Sci. (Lond.)* 2009; 117 (7): 251–264. DOI: 10.1042/CS20080659.
 103. Barnes P.J. Theophylline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 901–906. DOI: 10.1164/rccm.201302-0388PP.
 104. Zhou Y., Wang X., Zeng X. et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology.* 2006; 11 (5): 603–610. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00897.x.
 105. Ram F.S., Jones P., Jardim J. et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 2002 (4): CD003902. DOI: 10.1002/14651858.CD003902.
 106. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. 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 (4): 1058–1069. DOI: 10.1378/chest.121.4.1058.
 107. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., 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 (9): 1385–1392. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.004.
 108. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (8): 689–698. DOI: 10.1056/NEJMoa1104623.
 109. 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): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
 110. Poole P., Black P.N., Cates C.J. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (8): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub4.
 111. Al-Showair R.A., Tarsin W.Y., Assi K.H. et al. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir. Med.* 2007; 101 (11): 2395–2401. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.06.008.
 112. Zeng Z., Yang D., Huang X., Xiao Z. Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2277–2283. DOI: 10.2147/COPD.S140603.
 113. Wieshammer S., Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration.* 2008; 75 (1): 18–25. DOI: 10.1159/000109374.
 114. Chapman K.R., Voshaar T.H., Virchow J.C. Inhaler choice in primary practice. *Eur. Respir. Rev.* 2005; 14 (96): 117–122. DOI: 10.1183/09059180.05.00009607.
 115. Poole P.J., Chacko E., Wood-Baker R.W., Cates C.J. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (1): CD002733. DOI: 10.1002/14651858.CD002733.pub2.
 116. 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. DOI: 10.1002/14651858.CD001495.
 117. Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (1): 101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.
 118. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
 119. Calzetta L., Ritondo B.L., de Marco P. et al. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Exp.*

- Rev. Respir. Med.* 2021; 15 (1): 143–152. DOI: 10.1080/17476348.2020.1816830.
120. Yu A.P., Guérin A., Ponce de Leon D. et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J. Med. Econ.* 2011; 14 (4): 486–496. DOI: 10.3111/13696998.2011.594123.
121. White P., Thorntoh H., Pinnock H. et al. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS ONE*. 2013; 8 (10): e75221. DOI: 10.1371/journal.pone.0075221.
122. 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 (1): 77. DOI: 10.1186/1465-9921-15-77.
123. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
124. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in COPD patients (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC.
125. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 334–345. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-334-345. / Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. [Withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (3): 334–345. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-334-345 (in Russian).
126. Naunheim K.S., Wood D.E., 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 (2): 431–443. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.05.069.
127. Orens J.B., 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 (7): 745–755. DOI: 10.1016/j.healun.2006.03.011.
128. Stoller J.K., Panos R.J., Krachman S. et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest*. 2010; 138 (1): 179–187. DOI: 10.1378/chest.09-2555.
129. Sculley J. A., Corbridge S. J., Prieto-Centurion V. et al. Home oxygen therapy for patients with COPD: Time for a Reboot. *Respir. Care*. 2019; 64 (12): 1574–1585. DOI: 10.4187/respcare.07135.
130. Ergon B., Nava S. Long-term oxygen therapy in copd patients who do not meet the actual recommendations. *COPD: J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 14 (3): 351–366. DOI: 10.1080/15412555.2017.1319918.
131. Jacobs S.S., Krishnan J.A., Lederer D.J. et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease: An Official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (10): e121–141. DOI: 10.1164/rccm.202009-3608ST.
132. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (5, Pt 2): 77–120. Available at: <https://www.thoracic.org/statements/resources/copd1-45.pdf>
133. Murphy P.B., 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 (21): 2177–2186. DOI: 10.1001/jama.2017.4451.
134. 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; (9): 698–705. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70153-5.
135. Ergon B., Oczkowski S., Rochwerf B. et al. European Respiratory Society guideline on long-term home non-invasive ventilation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (3): 1901003. DOI: 10.1183/13993003.01003-2019.
136. Duiverman M. L., Vonk J. M., Bladder G. et al. Home initiation of chronic non-invasive ventilation in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2020; 75 (3): 244–252. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213303.
137. Murphy P. B., Hart N. Home non-invasive ventilation for COPD: how, who and when? *Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed.)* 2018; 54 (3): 149–154. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.12.005.
138. McEvoy R.D., Pierce R.J., Hillman D. et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009; 64 (7): 561–566. DOI: 10.1136/thx.2008.108274.
139. NICE Clinical Guidelines Centre (UK). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK); 2010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65039/>
140. Higgs B.G., Powell R.M., Cooper S., Tattersfield A.E. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1991; 4 (4): 415–420.
141. O'Driscoll B.R., Kay E.A., Taylor R.J. et al. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir. Med.* 1992; 86 (4): 317–325. DOI: 10.1016/s0954-6111(06)80031-4.
142. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 354 (9177): 456–460. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)11326-0.
143. 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. DOI: 10.1164/ajrccm.165.5.2109093.
144. 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. DOI: 10.1164/rccm.201108-1553OC.
145. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C. P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106 (2): 196–204. DOI: 10.7326/0003-4819-106-2-196.
146. 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): 1354–1360. DOI: 10.1183/09031936.00042111.
147. 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): 2020–2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)07097-0.
148. 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 (2): 88–91. DOI: 10.1016/j.ejim.2005.09.020.
149. Dev D., Sankaran E.W.R., Cunniffe J. et al. Value of C-reactive protein in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1998; 92 (4): 664–667. DOI: 10.1016/s0954-6111(98)90515-7.
150. Авдеев С.Н. Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии. *Пульмонология*. 2014; (6): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-65-72 / Avdeev S.N. [Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a choice of antibacterial treatment]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-65-72 (in Russian).
151. Wise R.A. Treatment of acute COPD exacerbation. Last full review/revision Jun. 2020. Available at: <https://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/chronic-obstructive-pulmonary-disease-and-related-disorders/treatment-of-acute-copd-exacerbation>
152. 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): 40–46. DOI: 10.1378/chest.116.1.40.
153. Yoon H.I., Lee C.H., Kim D.K. et al. Efficacy of levofloxacin versus cefuroxime in treating acute exacerbations of chronic obstructive

- pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 329–334. DOI: 10.2147/COPD.S41749.
154. Wilson R., Anzueto A., Miravittles M. et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 17–27. DOI: 10.1183/09031936.00090311.
 155. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest.* 1998; 113 (6): 1542–1548. DOI: 10.1378/chest.113.6.1542.
 156. Austin M.A., Wills K.E., 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: c5462. DOI: 10.1136/bmj.c5462.
 157. Anton A., Guell R., Gymes 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. DOI: 10.1378/chest.117.3.828.
 158. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W. 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): 1931–1935. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02323-0.
 159. Mehta S., Hill N.S. Noninvasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (2): 540–577. DOI: 10.1164/ajrccm.163.2.9906116.
 160. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2000; (3): 59–65. / Avdeev S.N., Chuchalin A.G. [Non-invasive lung ventilation in acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2000; 3: 59–65 (in Russian).
 161. Nava S., Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet.* 2009; 374 (9885): 250–259. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60496-7.
 162. 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): 1701–1707. DOI: 10.1007/s00134-002-1478-0.
 163. Gladwin M.T., Pierson D.J. Mechanical ventilation of the patient with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (9): 898–910. DOI: 10.1007/s001340050688.
 164. Esteban A., Frutos F., Tobin M.J. et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish lung failure collaborative group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (6): 345–350. DOI: 10.1056/NEJM199502093320601.
 165. Vargas F., Bui H.N., Boyer A. et al. Intrapulmonary percussive ventilation in acute exacerbations of COPD patients with mild respiratory acidosis: a randomized controlled trial [ISRCTN17802078]. *Crit. Care.* 2005; 9: R382. DOI: 10.1186/cc3724.
 166. Авдеев С.Н., Гусева Н.А., Нуралиева Г.С. Эффективность метода высокочастотных колебаний грудной стенки при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2016; 26 (4): 466–472. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472. / Avdeev S.N., Guseva N.A., Nuralieva G.S. [Efficacy of high frequency chest wall oscillation method in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (4): 466–472. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472 (in Russian).
 167. 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 (2): 331–342. DOI: 10.1378/chest.10-2521.
 168. 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 (12): 1390–1413. DOI: 10.1164/rccm.200508-1211ST.
 169. Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W. et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007; 131 (5, Suppl.): 4S–42S. DOI: 10.1378/chest.06-2418.
 170. Puhan M.A., Gimeno-Santos E., Scharplatz M. et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (10): CD005305. DOI: 10.1002/14651858.CD005305.pub3.
 171. Celli B.R. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (3): 861–864. DOI: 10.1164/ajrccm.152.3.7663796.
 172. Troosters T., Casaburi R., Gosselink R., Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 19–38. DOI: 10.1164/rccm.200408-1109SO.
 173. Puhan M.A., Busching G., Schunemann H.J. et al. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145 (11): 816–825. DOI: 10.7326/0003-4819-145-11-200612050-00006.
 174. Mahler D.A. Pulmonary rehabilitation. *Chest.* 1998; 113 (4, Suppl): 263S–268S. DOI: 10.1378/chest.113.4_supplement.263s.
 175. Belman M.J., Botnick W.C., Nathan S.D., Chon K.H. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (4, Pt 1): 925–929. DOI: 10.1164/ajrccm.149.4.8143057.
 176. O'Brien K., Geddes E.L., Reid W.D. et al. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2008; 28 (2): 128–141. DOI: 10.1097/01.HCR.0000314208.40170.00.
 177. Heffner J.E., Fahy B., Hilling L., Barbieri C. Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (3): 1055–1059. DOI: 10.1164/ajrccm.155.3.9116986.
 178. Zwerink M., Brusse-Keizer M., van der Valk P.D. et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 2014 (3): CD002990. DOI: 10.1002/14651858.CD002990.pub3.
 179. Bischoff E.W., Hamd D.H., Seden M. et al. Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery. *Thorax.* 2011; 66 (1): 26–31. DOI: 10.1136/thx.2009.127621.
 180. Van Eerd E.A., van der Meer R.M., van Schayk O.C., Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2016 (8): CD010744. DOI: 10.1002/14651858.CD010744.pub2.
 181. Romieu I., Riojas-Rodriguez H., Marron-Mares A.T. et al. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (7): 649–656. DOI: 10.1164/rccm.200810-1556OC.
 182. Mathew T., Kaur A., Ross J. For patients with COPD, does pneumococcal vaccination reduce the incidence of pneumococcal pneumonia? *Evidence-Based Practice.* 2018; 21 (1): E15. DOI: 10.1097/01.EBP.0000541953.43152.a6.
 183. Sandelowsky H., Natalishvili N., Krakau I. et al. COPD management by Swedish general practitioners – baseline results of the PRIMAIR study. *Scand. J. Prim. Health Care.* 2018; 36 (1): 5–13. DOI: 10.1080/02813432.2018.1426148.
 184. Jochmann A., Neubauer F., Miedinger D. et al. General practitioner's adherence to the COPD GOLD guidelines: baseline data of the Swiss COPD Cohort study. *Swiss Med. Wkly.* 2010; 140: 13053. DOI: 10.4414/smww.2010.13053.
 185. Ragaišienė G., Kibarskytė R., Gauronskaitė R. et al. Diagnosing COPD in primary care: what has real life practice got to do with guidelines? *Multidiscip. Respir. Med.* 2019; 14: 28. DOI: 10.1186/s40248-019-0191-6.
 186. Matsunaga K., Oishi K., Miravittles M., Anzueto A. Time to revise COPD treatment algorithm. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 2229–2234. DOI: 10.2147/COPD.S219051.
 187. Белевский А.С. Организация и проведение обучения больных хронической обструктивной болезнью легких: методические рекомендации. М.: Атмосфера; 2003. / Belevskiy A.S. [Organization and conduct of training for patients with chronic obstructive pulmonary disease: guidelines]. Moscow: Atmosphere; 2003.
 188. Schermer T., Smeenk F., van Weel C. Referral and consultation in asthma and COPD: an exploration of pulmonologists' views. *Neth. J. Med.* 2003; 61 (3): 71–81.
 189. Oliveira A.S., Munhá J., Bugalho A. et al. Identification and assessment of COPD exacerbations. *Pulmonology.* 2018; 24 (1): 42–47. DOI: 10.1016/j.rppnen.2017.10.006.
 190. Walters J. A. E. et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Da-*

- tabase Syst. Rev. 2017; 1 (1): CD001390. DOI: 10.1002/14651858.CD001390.pub4.
191. Авдеев С.Н. Длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности. М.: ФГУ «НИИ пульмонологии ФМБА» России; 2011. / Avdeev S.N. [Long-term oxygen therapy for chronic respiratory failure]. Moscow: Federal State Institution "Research Institute of Pulmonology FMBA" of Russia; 2011.
 192. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 232–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249. / Avdeev S.N. [Non invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a hospital and at home]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (2): 232–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249 (in Russian).
 193. Milačić N., Milačić B., Dunjic O. et al. Validity of CAT and mMRC – dyspnea score in evaluation of COPD severity. *Acta Medica Medianae*. 2015; 54 (1): 66–70. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/VALIDITY-OF-CAT-AND-MMRC-%E2%80%93-DYSPNEA-SCORE-IN-OF-COPD-Milaci%C4%87-Milaci%C4%87/fe7f485730f-84d73ca35acd03b284ec19b86417a>
 194. Mahler D.A., Faryniarz K., Tomlinson D. et al. Impact of dyspnea and physiologic function on general health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1992; 102 (2): 395–401. DOI: 10.1378/chest.102.2.395.
 195. Gruffydd-Jones K., Marsden H.C., Holmes S. et al. Utility of COPD Assessment Test (CAT) in primary care consultations: a randomised controlled trial. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (1): 37–43. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00001.
 196. Grouse L., DeWeerd S., eds. IPAG Diagnosis and Management Handbook. Chronic Airways Diseases: A Guide for Primary Care Physicians. Edgewater, MCR Vision, Inc.; 2005.
 197. Celli B.R. Change in the BODE index reflects disease modification in COPD: lessons from lung volume reduction surgery. *Chest*. 2006; 129 (4): 835–836. DOI: 10.1378/chest.129.4.835.

Информация об авторах / Author Information

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmososkva@mail.ru (SPIN-код: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)
Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmososkva@mail.ru (SPIN: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)
Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени

Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia, Head of Laboratory of Pulmonary Rehabilitation and Respiratory Health Research; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Лешенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthiology and Pulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthiology and Pulmonology — A Branch of National Medical Research Center for Phthiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Овчаренко Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfk@mail.ru

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfk@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

Evgeny I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Methods of Treatment Department, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-08; eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)