

GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких

Е.Н.Барабанова

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»: 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3

Информация об авторе

Барабанова Екатерина Николаевна — к. м. н., менеджер по медицинским и научным коммуникациям ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com

Резюме

В 1997 г. Международной группой экспертов в области хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) принято соглашение о необходимости создания Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD). Первый доклад рабочей группы GOLD, ставший основой для создания в ряде стран национальных программ диагностики и лечения ХОБЛ, опубликован в 2001 г. С учетом данных, накопленных за прошедшее десятилетие, в 2011–2013 гг. проведен пересмотр глобальной стратегии, в котором при оценке прогноза и выборе терапии ХОБЛ предусмотрен персонализированный подход. В конце 2016 г. опубликован очередной крупный пересмотр доклада GOLD. Изменена схема категоризации пациентов ABCD, а степень ограничения воздушного потока по спирометрической классификации GOLD исключена из алгоритма выбора медикаментозной терапии. Подчеркнуто влияние правильной техники ингаляции на контроль над симптомами ХОБЛ и важность ее регулярной оценки. Добавлены новые данные по использованию комбинаций длительно действующих β_2 -агонистов и длительно действующих антихолинергических препаратов, а также тройной терапии. Приведена классификация обострений ХОБЛ по степени тяжести, отмечено влияние сопутствующих заболеваний на течение обострения. Расширен раздел, относящийся к пульмонологической реабилитации.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких, спирометрия, фармакотерапия.

Для цитирования: Барабанова Е.Н. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 274–282. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-274-282

GOLD 2017: what change were made in global strategy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease and why?

Ekaterina N. Barabanova

GlaxoSmithKline Trading PLC: ul. Krylatskaya 17, build. 3, Moscow, 121614, Russia

Author information

Ekaterina N. Barabanova, Candidate of Medicine, Manager on Medical and Scientific Communication, GlaxoSmithKline Trading PLC; tel.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com

Abstract

In 1997, the International Expert group on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has come to decision to initiate the Global Initiative for COPD (GOLD). The first GOLD report was published in 2001 and provided the basis for many national programs for COPD diagnosis and management. Research data accumulated in the next decade allowed to perform complete revision of global strategy in 2011 (updated 2013), considering personalized approach to prognosis and treatment selection in an individual patient. At the end of 2016, a new comprehensive reassessment of GOLD report was released. The ABCD assessment tool has been refined; the role of spirometry in COPD management has been updated. Regular assessment of inhaler technique to improve the disease control has been emphasized. New data on therapy with long-acting β_2 -agonists/long acting anticholinergic combinations and «triple therapy» have been added. Classification of severity of COPD exacerbations was provided and impact of concomitant diseases was stressed. The section on pulmonary rehabilitation has been amplified.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease, spirometry, pharmacotherapy.

For citation: Barabanova E.N. GOLD 2017: what change were made in global strategy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease and why? *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 274–282 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-274-282

Доклад рабочей группы Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) является стратегическим документом для профессионалов здравоохранения, на основе кото-

рого создаются национальные программы диагностики и лечения ХОБЛ. При последнем крупном пересмотре глобальной стратегии в 2011 г. (в модификации 2013 г.) вместо простой спирометрической классификации предложен многокомпонентный

инструмент оценки ХОБЛ, в котором учтены не только влияние выраженных симптомов на повседневную деятельность пациента, но и значение профилактики обострений заболевания. Следует также отметить, что прогрессивным фактором по сравнению с оценкой только спирометрических показателей явилась схема разделения пациентов на группы ABCD, однако с течением времени выяснилось, что и в этом случае имеются серьезные ограничения.

Оказалось, что при использовании схемы ABCD прогноз летальности и других важных исходов ХОБЛ не является более точным, чем при спирометрической классификации. Накопленные после 2011 г. данные позволили экспертам GOLD пересмотреть подходы к группированию пациентов, исключив спирометрические показатели из общего алгоритма выбора фармакотерапии. При выборе лекарственного препарата рекомендовано ориентироваться исключительно на симптомы ХОБЛ и анамнез обострений. При этом степень ограничения воздушного потока сохраняет ключевое значение для диагностики ХОБЛ, определения прогноза заболевания и принятия решения об использовании немедикаментозных методов лечения. Клиническое значение такого подхода будет оцениваться комитетом экспертов GOLD в ближайшие годы, а коррекция рекомендаций будет проводиться по мере появления новых данных.

Помимо указанного наиболее клинически значимого нововведения, изменения коснулись и других разделов глобальной стратегии. Далее приводится краткий обзор этих обновлений, отражающих последние представления о диагностике, оценке течения и индивидуальном выборе варианта лечения ХОБЛ. Полный вариант доклада доступен на английском языке по ссылке: <http://goldcopd.org>

Определение и общая характеристика заболевания

В докладе GOLD (2017) пересмотрено определение ХОБЛ, которое теперь включает признание не только клинического значения симптомов заболевания, но и патогенетической роли изменений бронхиального дерева и ткани легких. Подчеркивается, что в развитии ХОБЛ играет роль взаимодействие вредных факторов внешней среды и внутренних факторов организма. Резюме современного взгляда на проблему ХОБЛ содержит следующие ключевые положения:

- ХОБЛ – распространенное заболевание, характеризующееся персистирующими симптомами и ограничением воздушного потока, связанными с аномалиями дыхательных путей и / или альвеол, причиной которых обычно является значительное воздействие раздражающих частиц или газов; однако ХОБЛ можно предотвратить и лечить;
- наиболее частыми симптомами со стороны органов дыхания являются одышка, кашель и / или продукция мокроты. Сообщения пациентов об этих симптомах врачу могут быть недостаточно корректными или неполными;

- главным фактором риска развития ХОБЛ является курение, но могут иметь значение и другие факторы – воздействие дыма при сжигании органического топлива и загрязнение воздуха. Кроме внешних патогенных факторов, развитию ХОБЛ способствуют внутренние факторы организма, в частности генетические аномалии, нарушение развития легких и ускоренное старение;
- ХОБЛ может сопровождаться эпизодами острого ухудшения симптомов со стороны органов дыхания – обострениями;
- у большинства больных ХОБЛ сочетается с серьезными сопутствующими заболеваниями, которые влияют на течение болезни и летальность.

ХОБЛ развивается в результате сложного взаимодействия не только генетических, но и внешнесредовых факторов. Важнейшим фактором риска является табакокурение, хотя ХОБЛ развивается у < 50 % даже злостных курильщиков, при этом курящие братья и сестры больных тяжелой ХОБЛ также имеют достоверно повышенный риск развития заболевания. Обнаружены гены, связанные с ускоренным снижением функции легких, а также другие генетические маркеры ХОБЛ, однако в настоящее время остается неясным, играют ли они непосредственную роль в патогенезе болезни.

Наиболее документированным генетическим фактором риска развития ХОБЛ считается наследственный дефицит α_1 -антитрипсина – главного циркулирующего ингибитора сериновых протеаз. Этот дефицит присутствует лишь у малой части популяции, но хорошо иллюстрирует взаимное влияние внешних и внутренних факторов, приводящих к развитию ХОБЛ.

По результатам эпидемиологических исследований подтверждено, что хроническое ограничение воздушного потока может развиваться и у некурящих лиц, хотя у некурящих больных ХОБЛ обычно отмечаются более редкие симптомы, а заболевание протекает легче и с меньшей выраженностью системного воспаления. Интересно, что у некурящих больных ХОБЛ не повышен риск развития рака легкого или сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с лицами с нормальными показателями функции легких. При этом у них сохраняется увеличение риска пневмонии и смерти от хронической дыхательной недостаточности (ДН).

Кроме генетических факторов, на риск развития ХОБЛ у курящих лиц могут влиять и другие индивидуальные особенности. Так, на возраст начала курения, а также на подверженность действию вредных веществ в быту или на рабочем месте может оказывать влияние фактор гендерной принадлежности. От социально-экономического статуса семьи может зависеть масса тела ребенка при рождении (с чем связаны рост и развитие легких) и ожидаемая продолжительность жизни, а следовательно и длительность воздействия факторов риска. По результатам недавно проведенного исследования [1] установлено, что у 50 % пациентов развитие ХОБЛ связано с ускоренным снижением функции легких с течением

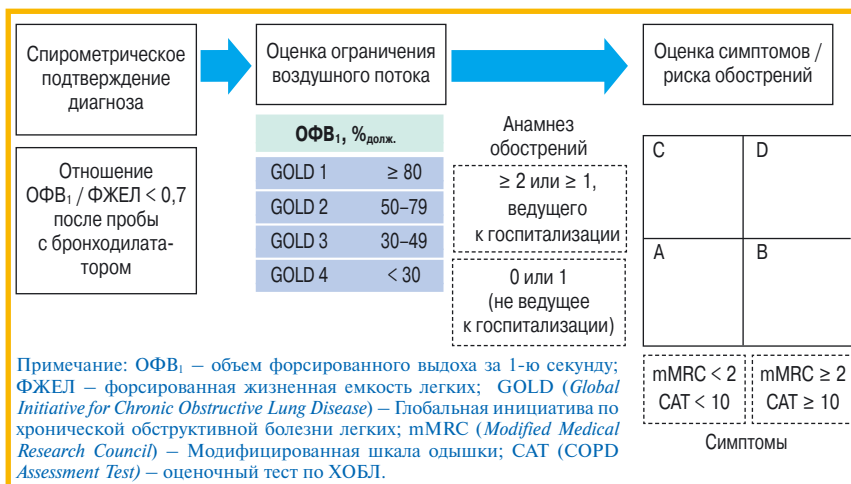


Рисунок. Пересмотренная схема ABCD для оценки хронической обструктивной болезни легких (GOLD, 2017). Адаптировано из: *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017, Report.* <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>

времени, тогда как у остальных оно обусловлено нарушением роста и развития легких при нормальной скорости снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Изучение взаимодействия внутренних и внешних факторов риска развития ХОБЛ представляет собой важную задачу при проведении будущих исследований.

Диагностика и исходная оценка заболевания

Важным изменением в последней редакции GOLD явился новый взгляд на роль показателей спирометрии при ХОБЛ. Эксперты внесли изменения в схему категоризации больных ABCD, исключив спирометрическую степень тяжести из числа критериев для отнесения пациентов к той или иной группе. При этом спирометрия абсолютно необходима для постановки диагноза ХОБЛ. Критерием персистирующего ограничения воздушного потока остается величина отношения ОФВ₁ / форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 0,7 после пробы с бронходилататором.

В последние годы специалисты ведут спор о необходимости использования для диагностики ХОБЛ не фиксированного показателя отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ, а нижнего предела нормальных значений (*lower limit of normal – LLN*). В рекомендациях GOLD признано, что использование фиксированного отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ в сравнении с LLN может приводить к более частой диагностике ХОБЛ у пожилых лиц и менее частой – у молодых (до 45 лет), в особенности при легком течении заболевания. Недавние исследования Глобальной легочной инициативы (*Global Lung Initiative*), где использовался подход, основанный на LLN, позволили предположить, что врачи, ориентирующиеся на фиксированное отношение, могут ошибочно классифицировать здоровых лиц как страдающих ХОБЛ [2, 3]. Однако эти данные еще должны быть воспроизведены в других исследованиях. В настоящее время на основании критериев GOLD считается, что риск ошибочной диагностики и избыточного лечения ХОБЛ при использовании фиксированного отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ ограничен, т. к. при постановке диагноза, кроме функциональных показателей, учитываются симп-

томы и факторы риска. С учетом простоты оценки фиксированного отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ практикующими врачами данный показатель продолжает оставаться спирометрическим критерием, рекомендованным для диагностики ХОБЛ.

Показатель ОФВ₁ важен для прогнозирования клинических исходов (частоты госпитализаций, летальности) на уровне популяции и выбора немедикаментозных методов лечения, таких как редукция объема легких или трансплантация легких. Тем не менее при оценке вероятности клинических исходов для отдельно взятого пациента утрачивается точность этого показателя.

Таким образом, в GOLD (2017) ограничивается значение спирометрических показателей в выборе тактики лечения. При использовании обновленной схемы ABCD предполагается оценка симптомов ХОБЛ и риска обострений в каждый момент времени (см. рисунок).

Например предыдущая классификационная схема позволяла отнести пациентов с ОФВ₁ < 30 % и суммой баллов оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*) к категории D. Однако при этом один больной мог не перенести ни одного обострения за прошедший год, а другой мог перенести 3 обострения.

Согласно новой схеме, больной ХОБЛ с 3 обострениями в течение 1 года относится к группе D (IV спирометрическая степень тяжести по GOLD). Вопросы выбора медикаментозной терапии для решения главной проблемы – частых обострений – обсуждаются в 4-й главе доклада GOLD. Больной ХОБЛ без обострений за последний год может быть отнесен к группе B (IV спирометрическая степень тяжести по GOLD), при этом для обоих пациентов, помимо фармакотерапии и реабилитационных мероприятий, могут оказаться полезными такие меры, как редукция объема легких, буллэктомия или трансплантация легких.

В случае явного несоответствия показателей функции дыхания и выраженности симптомов должно быть проведено углубленное обследование – полная оценка функции легких, компьютерная томография, сбор анамнеза сопутствующих заболеваний (таких как ишемическая болезнь сердца –

ИБС), которые могут оказывать влияние на симптомы. В некоторых случаях, несмотря на тяжелое ограничение воздушного потока, больные ХОБЛ не предъявляют выраженных жалоб, т. к. адаптируются к своему состоянию и привыкают ограничивать физическую нагрузку. В таких случаях при проведении нагрузочных тестов, например 6-минутного шагового теста, можно выявить, нуждается ли пациент в более интенсивной терапии, чем можно предположить.

Профилактическая и поддерживающая терапия: доказательные данные

Главным направлением профилактики и лечения ХОБЛ остается прекращение курения. При фармакотерапии и никотин-заместительной терапии достоверно увеличивается уровень успешного отказа от курения в долговременной перспективе. Противопоказаниями к никотин-заместительной терапии считаются недавно перенесенный инфаркт миокарда или инсульт. Предполагается, что никотин-заместительная терапия может быть начата по истечении 2 нед. после острого коронарного синдрома [4]. Эффективность и безопасность электронных сигарет как средства отказа от курения в настоящее время не установлены [5–8].

Каждый вариант фармакотерапии должен быть подобран индивидуально и определяться тяжестью симптомов, риском обострений и нежелательных эффектов, сопутствующими заболеваниями, доступностью и ценой препаратов, ответом пациента на лечение, а также его желанием и способностью использовать возможные устройства доставки.

Особое внимание в версии GOLD (2017) уделено регулярной оценке техники ингаляции в ходе лечения. Пациенты, участвующие в клинических исследованиях, обычно тщательным образом обучаются использованию устройства доставки, и этот навык поддерживается у них в течение всего периода наблюдения. Однако это может не соответствовать тому, что происходит в обычной клинической практике. В среднем $> 2/3$ пациентов при использовании ингалятора совершают хотя бы 1 ошибку [9–11]. По результатам проспективного наблюдательного исследования когорты пациентов после выписки из стационара установлено, что лишь у 23 % из них сохранялся должный уровень приверженности терапии с применением дозированного порошкового ингалятора [12].

В наблюдательных исследованиях продемонстрирована связь между некорректной техникой ингаляции и недостаточным контролем симптомов у больных ХОБЛ [13]. При обучении у многих, но не у всех пациентов техника ингаляции улучшается. При невозможности обучения пациента технике пользования ингалятором может потребоваться замена устройства доставки. Главные ошибки при пользовании ингалятором связаны с силой вдоха, длительностью ингаляции, координацией, подготовкой дозы, необходимостью совершения выдоха перед проведением

ингаляции и задержки дыхания после выполнения маневра [12]. Данные о преимуществе применения небулайзерной терапии у пациентов, способных правильно использовать дозированные ингаляторы, отсутствуют.

Говоря о роли отдельных групп лекарственных препаратов при лечении ХОБЛ, необходимо отметить новые данные, относящиеся к недавно появившимся и активно исследуемым двойным бронхолитическим препаратам длительного действия, комбинациям длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП). Такие комбинации оказывают стабильно лучшее влияние на функцию легких, чем различные варианты монотерапии. В версии GOLD (2017) с учетом новых доказательных данных добавлено утверждение о большем влиянии комбинаций и на пациент-ориентированные исходы в сравнении с монотерапией бронхолитическими препаратами. Следует учитывать, что большинство исследований выполнено при участии пациентов с низким риском обострений ХОБЛ. В одном из двух исследований, включавших пациентов с обострениями в анамнезе, показано преимущество комбинации бронхолитических препаратов перед монотерапией [14], в другом – перед комбинацией иГКС / ДДБА [15].

Отдельный раздел новой глобальной стратегии посвящен тройной терапии – использованию ДДБА / ДДАХП / ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). Варианты перехода к тройной терапии могут быть разными – добавление ДДАХП к комбинации ДДБА / иГКС либо иГКС к комбинации ДДБА / ДДАХП [16]. В любом варианте при тройной терапии улучшаются функция легких и пациент-ориентированные исходы; кроме того, продемонстрирована возможность уменьшения риска обострений ХОБЛ при добавлении ДДАХП к ДДБА / иГКС [17–20]. В отношении дополнительного уменьшения риска обострений при добавлении иГКС к ДДБА / ДДАХП в настоящее время доказательных данных недостаточно.

Также в новой редакции GOLD расширен раздел, относящийся к легочной реабилитации. Оптимальной длительностью реабилитационных программ признается срок 6–8 нед.; данные о пользе увеличения их длительности ≥ 12 нед. отсутствуют. Пациентам рекомендованы занятия с тренером 2 раза в неделю. В идеале они должны включать упражнения для верхних и нижних конечностей, а также ходьбу. Легочная реабилитация представляет собой самую эффективную стратегию уменьшения одышки, улучшения общего состояния здоровья и переносимости физической нагрузки [21].

Роль неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) рассматривается отдельно – при лечении обострения ХОБЛ и у пациентов в стабильном состоянии. НВЛ с положительным давлением считается стандартом лечения лиц, госпитализированных с обострением ХОБЛ и признаками острой ДН. Для больных вне обострения польза этого метода лечения остается неясной, т. к. проведенные исследования

дали противоречивые результаты в отношении выживаемости и риска повторных госпитализаций [22, 23]. У больных с сочетанием ХОБЛ и обструктивного апноэ сна (ОАС) при проведении постоянной вентиляции легких с положительным давлением (CPAP-терапия) достоверно улучшается выживаемость и уменьшается риск госпитализации [24].

Лечение стабильной хронической обструктивной болезни легких

В новой редакции GOLD экспертами впервые предложен персонализированный выбор терапии и возможности увеличения и уменьшения ее объема с учетом выраженности симптомов и индивидуального риска обострений. Большинство препаратов для лечения ХОБЛ выпускаются в ингаляционной форме, поэтому выбор ингалятора имеет большое значение. Он должен зависеть от доступности ингалятора, его цены и, что наиболее важно, — от способности и готовности пациента его использовать. Если врач принимает решение об изменении терапии, то техника ингаляции должна быть обязательно проверена.

Для пациентов с редкими эпизодами одышки предпочтительно использование ДДБА и ДДАХП по сравнению с бронходилататорами короткого действия. Терапия может начинаться с назначения 1 бронходилататора длительного действия или комбинации 2 бронходилататоров. Если начата терапия одним бронходилатирующим препаратом, но на ее фоне сохраняется одышка, необходимо перейти к комбинации ДДБА / ДДАХП.

Длительная терапия иГКС / ДДБА может рассматриваться у лиц с обострениями, которые сохраняются на фоне терапии бронходилататором длительного действия. Если обострения сохраняются на фоне терапии иГКС / ДДБА или иГКС / ДДБА / ДДАХП, у пациентов с клиническими проявлениями хронического бронхита и тяжелым / крайне тяжелым ограничением воздушного потока, к терапии может быть добавлен ингибитор фосфодиэстеразы-4. Следует учесть, что ингибиторы фосфодиэстеразы-4 обладают большим количеством нежелательных эффектов, чем ингаляционные препараты.

При использовании антиоксидантных муколитических средств (N-ацетилцистеин, карбоцистеин) уменьшается частота обострений и умеренно улучшается статус здоровья у пациентов, не получающих иГКС. Согласно доступным в настоящее время данным, с уверенностью выделить таргетную популяцию пациентов, которые получают преимущество при их назначении, не представляется возможным. Роль противокашлевых препаратов при ХОБЛ убедительно не продемонстрирована ни в одном исследовании. Вазодилататоры, применяемые для лечения легочной гипертензии, не должны использоваться при легочной гипертензии, связанной с ХОБЛ, поскольку при их воздействии ухудшается оксигенация. При лечении одышки в случае тяжелой ХОБЛ могут быть полезны низкие дозы пер-

оральных и парентеральных опиоидов длительного действия.

Больным, отнесенным к **группе А** по классификации ABCD, предлагается бронходилатирующий препарат короткого или длительного действия. При достижении симптоматического улучшения лечение следует продолжать.

В группе В терапия должна начинаться с бронходилататора длительного действия, при этом нет данных о том, что один класс оказывает влияние на выраженность симптомов в большей степени, чем другой. Выбор препарата определяется тем, как сам пациент воспринимает улучшение на фоне лечения. При сохранении одышки рекомендуется применение 2 бронходилататоров. Если при добавлении 2-го бронходилататора симптомы не улучшаются, то по предположению экспертов, объем терапии может быть вновь уменьшен до одного препарата. У больных с тяжелой одышкой комбинация 2 бронходилататоров может рассматриваться в качестве стартовой терапии.

У пациентов группы В с высокой вероятностью могут отмечаться сопутствующие заболевания, поэтому им показано прицельное обследование для выявления состояний, которые оказывают влияние на тяжесть симптомов и прогноз.

В группе С для стартовой терапии рекомендуется выбор монокомпонентного бронходилататора. В 2 исследованиях показано преимущество ДДАХП перед ДДБА в отношении профилактики обострений ХОБЛ, поэтому в данной группе, характеризующейся высоким риском обострений, рекомендуется начинать лечение с ДДАХП. Пациентам, у которых на фоне применения ДДАХП обострения продолжают, может быть назначена двойная бронхолитическая терапия (ДДБА / ДДАХП) или комбинация иГКС / ДДБА. Поскольку при использовании иГКС у некоторых больных может увеличиваться риск пневмонии, переход на ДДБА / ДДАХП представляется предпочтительным.

В начале терапии у больных **группы D** требуется назначение сразу двух бронходилататоров. Если врач считает целесообразным назначить 1 препарат, то в такой ситуации следует отдать предпочтение ДДАХП. У части пациентов 1-м вариантом выбора могут быть иГКС / ДДБА; в анамнезе и при клиническом обследовании таких больных нередко выявляются признаки синдрома перекреста ХОБЛ и бронхиальной астмы. Повышенный уровень эозинофилов периферической крови также может рассматриваться как маркер преимущества иГКС-содержащей терапии, хотя значимость и пороговое значение указанного биомаркера в настоящее время еще обсуждаются.

Если обострения сохраняются у больных, получающих терапию ДДБА / ДДАХП, то могут рассматриваться 2 альтернативных варианта: переход на тройную терапию с добавлением иГКС или применение иГКС / ДДБА. Если при терапии иГКС / ДДБА частота обострений и выраженность симптомов не снижаются, к такой комбинации может быть добавлен

ДДАХП. Если обострения продолжают развиваться на фоне тройной терапии, следующий этап лечения может включать следующие варианты:

- добавление рофлумиласта — для больных с ОФВ₁ ≤ 50 %_{долж.} и признаками хронического бронхита, в особенности госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ в течение последнего года;
- добавление макролида (в России данное показание не зарегистрировано; при длительном применении антибактериального препарата возможно развитие лекарственной устойчивости микроорганизмов);
- прекращение применения ИГКС при их недостаточной эффективности. Следует отметить, что рекомендации для групп С и D носят консенсусный характер, т. к. прямых доказательных данных в их пользу в настоящее время нет.

Эти рекомендации будут пересматриваться по мере опубликования результатов текущих исследований.

Программа легочной реабилитации, в которой учтены индивидуальные характеристики больных ХОБЛ и сопутствующие заболевания, показана для пациентов групп В, С и D. Целесообразно направлять пациента для проведения курса реабилитации в следующих ситуациях: при впервые установленном диагнозе ХОБЛ, при выписке из стационара после перенесенного обострения и в случае прогрессивно ухудшения симптомов.

Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких

Обострение ХОБЛ — это острое ухудшение симптомов со стороны дыхательной системы, при котором требуется усиление терапии. Степень тяжести обострения оценивается в зависимости от требуемой терапии и классифицируется следующим образом:

- легкая (требуется лечение только бронходилататорами короткого действия);
- средняя (требуется лечение бронходилататорами короткого действия в сочетании с антибактериальными препаратами и / или пероральными ГКС);
- тяжелая (требуется госпитализация или визит в отделение неотложной помощи). Тяжелые обострения могут также сопровождаться развитием острой ДН.

Учитывая распространенность сопутствующих заболеваний при ХОБЛ, обострения необходимо дифференцировать с другими состояниями — острым коронарным синдромом, нарастанием застойной сердечной недостаточности (СН), тромбозом ветвей легочной артерии (ТЭЛА) и пневмонией и т. п.

Оценка тяжести обострений у госпитализированных больных базируется на клинических проявлениях. В новой редакции GOLD предлагается следующая классификация:

- отсутствие ДН — частота дыхательных движений (ЧДД) — 20–30 в минуту, не отмечается участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, отсутствует изменение сознания и повышение

парциального давления углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂), гипоксемия уменьшается при оксигенации с помощью маски Вентури (фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO₂) — 28–35 %);

- не угрожающая жизни ДН — ЧДД > 30 в минуту, отмечается участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, отсутствует изменение сознания, гипоксемия уменьшается при оксигенации с помощью маски Вентури (FiO₂ — 20–30 %), PaCO₂ повышается в сравнении с исходным уровнем или достигает уровня 50–60 мм рт. ст.;
- жизнеугрожающая ДН — ЧДД > 30 в минуту, отмечается участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и остро развившееся изменение сознания; гипоксемия не уменьшается при оксигенации с помощью маски Вентури, требуется увеличение FiO₂ > 40 %; PaCO₂ повышается в сравнении с исходным уровнем, достигая уровня > 60 мм рт. ст. или развивается ацидоз (pH ≤ 7,25).

Показаниями к госпитализации при обострении ХОБЛ следует считать тяжелые симптомы (например, внезапное ухудшение одышки в покое, увеличение ЧДД, снижение сатурации O₂, спутанность сознания или вялость, развитие острой ДН); появление новых симптомов (цианоз, периферические отеки); невозможность купирования обострения при первоначальной терапии; серьезные сопутствующие заболевания (СН, развитие аритмии вновь и т. п.); невозможность лечения на дому.

В рекомендации по лечению тяжелых, но не угрожающих жизни обострений ХОБЛ добавлен пункт о возможности назначения бронходилататоров длительного действия после достижения стабильного состояния на фоне применения короткодействующих бронходилататоров и других видов терапии. При необходимости назначения антибактериальных препаратов преимущество отдается пероральным формам. Усилен акцент на необходимости назначения нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов с целью профилактики ТЭЛА. ТЭЛА (наряду с СН и аритмиями) отнесена к коморбидным состояниям, активное выявление и лечение которых показано при обострении ХОБЛ.

Показания к антибактериальной терапии, как и ранее, включают наличие 3 основных симптомов бактериальной инфекции (усиление одышки, увеличение количества мокроты и ее гнойного характера), 2 симптомов, если один из них — повышенная гнойность мокроты, необходимостью механической вентиляции (в т. ч. НВЛ). Рекомендованная длительность курса антибактериальной терапии составляет 5–7 дней. Эмпирическая антибактериальная терапия основана на данных о локальной резистентности бактерий к антибактериальным препаратам и обычно включает аминопенициллины с клавулановой кислотой, макролиды или тетрациклины. У пациентов с частыми обострениями, тяжелым ограничением воздушного потока и / или обострениями, требующими механической вентиляции, необходимо проводить бактериологическое исследова-

ние мокроты или других образцов, полученных из легких, т. к. возбудителями при этом могут быть грамотрицательные бактерии (например, рода *Pseudomonas*) или бактерии, устойчивые к указанным антибактериальным препаратам.

При необходимости вентиляционной поддержки и отсутствии абсолютных противопоказаний к ней при любом варианте обострения ХОБЛ в качестве первоочередного режима рекомендуется НВЛ, при которой улучшается газообмен, уменьшается работа дыхательной мускулатуры, снижаются риск интубации и длительность госпитализации, увеличивается выживаемость.

При выписке из стационара необходимо составить план визитов пациента для последующего наблюдения. При ранних визитах (в течение первых 4 нед.) снижается частота повторных госпитализаций [25]. На 1-м визите оценивается выраженность симптомов при помощи САТ или шкалы одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*), производится пересмотр назначенной при выписке терапии и определяется необходимость длительной кислородотерапии. В течение 12–16 нед. после выписки рекомендуется 2-й визит, в ходе которого подтверждается возвращение пациента к стабильному состоянию, вновь оцениваются симптомы, выполняется спирометрия и по возможности оценивается прогноз при помощи различных доступных шкал, например BODE. Определение газов крови в отдаленном периоде позволяет более точно, чем через короткое время после выписки, определить необходимость длительной кислородотерапии. На каждом визите проверяется корректность техники ингаляции.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания

ХОБЛ представляет собой серьезное сопутствующее заболевание при ряде других состояний, в то время как многочисленные сопутствующие заболевания оказывают негативное влияние на течение ХОБЛ. Дифференциальный диагноз при ухудшении состояния пациента может быть сложным: например, как впервые развившееся обострение ХОБЛ может сопровождаться утяжелением имеющейся СН, так и наоборот. Недиагностированная СН может протекать под маской обострения ХОБЛ или отягощать его; так, в некоторых исследованиях показано, что у $\leq 40\%$ больных ХОБЛ, получающих вентиляционную поддержку по поводу гиперкапнической ДН, отмечаются признаки дисфункции левого желудочка. При НВЛ улучшаются исходы не только гиперкапнической ДН, связанной с ХОБЛ, но и острой левожелудочковой недостаточности, проявляющейся отеком легких [26].

Все пациенты с ХОБЛ должны быть обследованы с целью диагностики ИБС. При обострении ХОБЛ повышается риск повреждения миокарда, при этом у больных с изолированным повышением уровня тропонина чаще отмечаются нежелательные исходы

как в ближайшем (30 дней), так и в отдаленном периоде. Согласно существующим клиническим рекомендациям, лечение ИБС должно проводиться вне зависимости от наличия ХОБЛ, и наоборот.

У больных ХОБЛ отмечается прямая корреляция частоты фибрилляции предсердий (ФП) со степенью снижения ОФВ₁. Эпизод ФП нередко может быть триггером обострения ХОБЛ или же его последствием. Наличие ФП не оказывает влияния на выбор постоянной поддерживающей терапии ХОБЛ. Бронходилататорам нередко приписываются проаритмогенные свойства, однако согласно имеющимся данным, в целом подтвержден приемлемый профиль безопасности ДДБА и ДДАХП (\pm иГКС). При использовании β_2 -агонистов короткого действия и теofilлина, которые могут ускорить сердечный ритм при ФП и затруднить контроль частоты сердечных сокращений, следует соблюдать осторожность.

К важным сопутствующим заболеваниям при ХОБЛ относится атеросклероз периферических артерий (облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей – ОАНК), который нередко сочетается с ИБС. По результатам недавнего исследования обнаружено, что в большой когорте больных ХОБЛ разной степени тяжести это заболевание встречалось значительно чаще, чем в контрольной группе – $8,8\%$ vs $1,8\%$ [27]. У больных ХОБЛ, страдающих ОАНК, отмечаются риск развития сосудистых осложнений, худший статус здоровья и более низкие функциональные показатели. При оценке влияния ХОБЛ на физическую активность пациента необходимо учитывать наличие ОАНК.

Артериальная гипертензия считается самым частым сопутствующим заболеванием при ХОБЛ. Связанная с ней диастолическая дисфункция может оказывать влияние на переносимость физической нагрузки и имитировать симптомы обострения ХОБЛ, что в отдельных случаях приводит к госпитализации [28]. Контроль артериального давления при ХОБЛ имеет особое значение. Нет данных о том, что лечение ХОБЛ у лиц с артериальной гипертензией имеет какие-либо особенности, и наоборот. В последних клинических рекомендациях по артериальной гипертензии кардиоселективным β -адреноблокаторам отведено менее значимое место.

Следует отметить недостаточную диагностику остеопороза у больных ХОБЛ, тогда как низкая минеральная плотность костной ткани и переломы часто встречаются при ХОБЛ даже после коррекции по возрасту, использованию ГКС, длительности и интенсивности курения и частоте обострений [29]. Терапия ХОБЛ при наличии остеопороза должна проводиться согласно обычным рекомендациям. В некоторых фармакоэпидемиологических исследованиях обнаружена связь между применением иГКС и остеопорозом; тем не менее в этих исследованиях тяжесть ХОБЛ, частота обострений и проводимая по поводу этих обострений терапия, включающая курсы системных ГКС, принимались в расчет неполностью. При использовании системных ГКС значительно увеличивается риск развития остеопороза,

поэтому повторных курсов этих препаратов при обострениях ХОБЛ следует по возможности избегать.

Тревожное расстройство и депрессия также нередко встречаются при ХОБЛ. Лечение ХОБЛ у пациентов с такой патологией не имеет каких-либо особенностей, однако при этом необходимо подчеркнуть роль своевременного проведения легочной реабилитации, т. к. физическая нагрузка благоприятно влияет на течение депрессии. Следует отметить, что ХОБЛ распространена и среди больных с другими заболеваниями психической сферы, диагностика которых также недостаточна.

Существует четкая связь между ХОБЛ и раком легких. Эта связь более отчетливо прослеживается у пациентов с эмфиземой по сравнению с больными, у которых наблюдается ограничение воздушного потока. В наибольшей степени риск рака легких повышен при наличии обоих нарушений [30]. Риск развития рака легких увеличивается с возрастом и стажем курения. В США больным ХОБЛ в возрасте 55–74 лет со стажем курения ≥ 30 пачко-лет, как продолжающим курить, так и отказавшимся от курения в течение последних 15 лет, рекомендуется скрининг при помощи низкодозовой компьютерной томографии грудной клетки. Однако подобная практика в других странах не распространена, поскольку существуют определенные сомнения, связанные с риском избыточной диагностики, ненужного обследования по поводу доброкачественных изменений и нарастания тревожности пациентов.

Частота метаболического синдрома при ХОБЛ составляет $> 30\%$. При сочетании сахарного диабета и ХОБЛ терапия каждого из этих заболеваний проводится согласно обычным рекомендациям.

Гастроэзофагеальный рефлюкс считается независимым фактором риска развития обострений ХОБЛ. Тем не менее роль ингибиторов протонной помпы в предотвращении этих обострений остается спорной, несмотря на положительные результаты одного небольшого исследования [31].

В настоящее время при обследовании пациентов с ХОБЛ все чаще выполняется компьютерная томография грудной клетки, при которой выявляются ранее не диагностированные бронхоэктазы. В настоящее время неясно, имеют ли бронхоэктазы, выявленные при радиологическом обследовании, такое же значение, как диагностированные клинически, хотя показана их ассоциация с большей длительностью обострений и увеличением летальности. Бронхоэктазы необходимо лечить согласно обычным клиническим рекомендациям. При лечении обострения ХОБЛ некоторым пациентам с бронхоэктазами требуется более длительная и агрессивная антибактериальная терапия, при этом иГКС не показаны пациентам с бактериальной колонизацией или рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей.

ОАС — еще одно сопутствующее состояние при ХОБЛ, которое упоминается в новой версии GOLD. Для обозначения сочетания ХОБЛ и ОАС у одного

и того же пациента используется термин «синдром перекреста» (*overlap syndrome*). Во время сна больные ХОБЛ с сопутствующим ОАС испытывают более частые эпизоды снижения сатурации O_2 , при этом увеличивается общая продолжительность гипоксемии и гиперкапнии в течение 1 суток. На фоне эпизодов ОАС у таких пациентов чаще развиваются нарушения сердечного ритма.

Заключение

Таким образом, все большее число людей по мере старения страдают от мультиморбидности (сочетание ≥ 2 заболеваний). У большинства больных с мультиморбидностью диагностируется ХОБЛ. Симптомы, которые присутствуют у этих лиц, чаще всего связаны с комплексными причинами — как при стабильном течении, так и при ухудшении. ХОБЛ как часть сложного «букета» болезней должна лечиться при использовании обычных схем. Тем не менее следует помнить о том, что большинство доказательных данных получены в результате клинических исследований, где ХОБЛ представляется как единственное значимое заболевание, поэтому лечение ХОБЛ должно быть максимально простым с учетом дополнительных рисков, связанных с полипрагмазией.

Источник: *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2017 Report*. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг». Все права защищены.

Acknowledgements

The article is supported by GlaxoSmithKline PLC. All rights reserved.

Литература / References

- Lange P., Celli B., Agusti A. et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (2): 111–122. DOI: 10.1056/NEJMoa1411532.
- Vas Fragoso C.A., McAvay G., Van Ness P.H. et al. Phenotype of normal spirometry in an aging population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (7): 817–825. DOI: 10.1164/rccm.201503-0463OC.
- Vas Fragoso C.A., McAvay G., Van Ness P.H. et al. Phenotype of spirometric impairment in an aging population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (7): 727–735. DOI: 10.1164/rccm.201508-1603OC.
- Lee P.N., Fariss M.W. A systematic review of possible serious adverse effects of nicotine replacement therapy. *Arch. Toxicol.* 2017; 91 (4): 1565–1594. DOI: 10.1007/s00204-016-1856-y.
- McNeill A., Brose L.S., Calder R.I. et al. E-cigarettes: an evidence update. A report commissioned by Public Health England: Public Health England, 2015. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457102/E-cigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf

6. McRobbie H., Bullen C., Hartmann-Boyce J., Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (12): CD010216. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub2.
7. Kalkhoran S., Glantz S.A. E-cigarettes and smoking cessation – Author’s reply. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (6): e26–27. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30025-X.
8. Malas M., van der Tempel J., Schwartz R. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: A systematic review. *Nicotine Tob. Res.* 2016; 18 (10): 1926–1936. DOI: 10.1093/ntr/ntw119.
9. Souza M.L., Meneghini A.C., Ferraz E. et al. Knowledge of and technique for using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. *J. Braz. Pneumol.* 2009; 35 (9): 824–831.
10. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir. Med.* 2011; 105 (6): 930–938. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.005.
11. Sanchis J., Gich I., Pedersen S. Systematic review of errors in inhaler use: Has patient technique improved over time? *Chest.* 2016; 150 (2):394–406. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.041.
12. Sulaiman I., Cushen B., Greene G. et al. Objective assessment of adherence to inhalers by COPD patients. *Am. J. Respir. Care Med.* 2017; 195 (10): 1333–1343. DOI: 10.1164/rccm.201604-0733OC.
13. Rootmensen G.N., van Keimpen A.R., Jansen H.M., de Haan R.J. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped method. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (5): 323–328. DOI: 10.1089/jamp.2009.0785.
14. 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 tiotropium (SPARK): a randomized, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
15. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
16. Brusselle G., Price D., Gruffydd-Jones K. et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2207–2217. DOI: 10.2147/COPD.S91694.
17. Singh D., Brooks J., Hagan G. et al. Superiority of “triple” therapy with salmeterol-fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax.* 2008; 63 (7): 592–598. DOI: 10.1136/thx.2007.087213.
18. Frith P.A., Thompson P.J., Ratnavadivel R. et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD – a randomized controlled trial. *Thorax.* 2015; 70 (6): 519–527. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206670.
19. Siler T.M., Kerwin E., Singletary K. et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone propionate/salmeterol in patients with COPD: results of two randomized, double-blind studies. *COPD.* 2016; 13 (1): 1–10. DOI: 10.3109/15412555.2015.1034256.
20. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
21. McCarthy B., Casey D., Devane D. et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (2): CD003793. DOI: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.
22. Galli J.A., Krahnke J.S., James Mamary A. et al. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 722–728. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.03.006.
23. Coughlin S., Liang W.E., Parthasarathy S. Retrospective assessment of home ventilation to reduce rehospitalization in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Sleep Med.* 2015; 11 (6): 663–670. DOI: 10.5664/jcsm.4780.
24. Marin J.M., Soriano J.B., Carrizo S.J. et al. Outcomes in patients with in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (3): 325–331. DOI: 10.1164/rccm.200912-1869OC.
25. Gavish R., Levy A., Dekel O.K. et al. The association between hospital readmission and pulmonologist follow-up visits in patients with COPD. *Chest.* 2015; 148 (2): 375–381. DOI: 10.1378/chest.14-1453.
26. Masa J.F., Utrabo I., Gomez de Terreros J. et al. Non-invasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units: precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 97. DOI: 10.1186/s12890-016-0262-9.
27. Houben-Wilke S., Jörres R.A., Bals R. et al. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with COPD in the COSYCONET study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (2): 189–197. DOI: 10.1164/rccm.201602-0354OC.
28. Bhatt S.P., Dransfield M.T. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl. Res.* 2013; 162 (4): 237–251. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.05.001.
29. Jaramillo J.D., Wilson C., Stinson D.S. et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (5): 648–656. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-591OC.
30. de Torres J.P., Wilson D.O., Sanchez-Salcedo P. et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (3): 285–291. DOI: 10.1164/rccm.201407-1210OC.
31. Sasaki T., Nakayama K., Yasuda H. et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patient. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57 (8): 1453–1457.

Поступила 21.03.17
Received March 21, 2017