

---

# RATIONALE FOR DRUG THERAPY

---

SERIES OF GUIDEBOOKS FOR MEDICAL PRACTITIONERS



## RATIONALE FOR DRUG THERAPY

# REFERENCE BOOK OF THERAPEUTIST

A GUIDEBOOK FOR MEDICAL PRACTITIONERS

2nd edition

Editors: A.I. Martynov, V.N. Larina



Moscow  
Litterra Publishers  
2021

---

# РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

---

СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

# СПРАВОЧНИК ТЕРАПЕВТА

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

2-е издание

Под редакцией  
А.И. Мартынова, В.Н. Лариной



Москва  
Издательство «Литтерра»  
2021

# Оглавление

Участники издания .....	8
Список сокращений и условных обозначений .....	14
Предисловие. <i>Ларина В.Н.</i> .....	22
Доказательная медицина и рациональная фармакотерапия. <i>Самородская И.В.</i> .....	23
<b>Глава 1. Болезни органов дыхания.</b> .....	<b>38</b>
Острый бронхит. <i>Соловьев С.С.</i> .....	39
Хроническая обструктивная болезнь легких. <i>Соловьев С.С.</i> .....	47
Бронхиальная астма. <i>Головко М.Г.</i> .....	72
Внебольничная пневмония. <i>Соловьев С.С.</i> .....	95
<b>Глава 2. Болезни сердечно-сосудистой системы.</b> .....	<b>113</b>
Гипертоническая болезнь. <i>Резник Е.В., Никитин И.Г.</i> .....	114
Вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии. <i>Мелехов А.В.</i> .....	123
Дифференцированный подход к терапии гипертонических кризов <i>Потешкина Н.Г., Маслова М.Ю.</i> .....	145
Ишемическая болезнь сердца. <i>Кудина Е.В.</i> .....	148
Стенокардия. <i>Кудина Е.В.</i> .....	152
Острый коронарный синдром на догоспитальном этапе. <i>Ахматова Ф.Д.</i> .....	159
Реабилитация после инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства. <i>Ахматова Ф.Д.</i> .....	162
Кардиомиопатии. <i>Потешкина Н.Г., Крылова Н.С., Сванадзе А.М.</i> .....	173
Сердечная недостаточность. <i>Резник Е.В., Ларина В.Н., Никитин И.Г.,     Кокорин В.А.</i> .....	201
Ведение больных с клапанными пороками сердца. <i>Резник Е.В.,     Пузенко Д.В., Никитин И.Г.</i> .....	221
Хроническое легочное сердце. <i>Вартанян Е.А., Михайлусова М.П.</i> .....	243
Нарушения ритма и проводимости. <i>Мелехов А.В.</i> .....	249
Дислипидемия (дислипопропротеинемия). <i>Кудина Е.В.</i> .....	284
Тромбоэмболия легочной артерии. <i>Кочмарева Е.А., Кокорин В.А.</i> .....	291
Инфекционный эндокардит. <i>Чипигина Н.С.</i> .....	303
Перикардиты. <i>Чипигина Н.С.</i> .....	316
<b>Глава 3. Болезни органов пищеварения.</b> .....	<b>330</b>
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. <i>Головко М.Г.</i> .....	331
Функциональные гастроинтестинальные расстройства: синдром раздраженной кишки. <i>Головко М.Г.</i> .....	346
Хронический гастрит. <i>Модестова А.В.</i> .....	360
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. <i>Теплова Н.В.</i> .....	368
Синдром избыточного бактериального роста. <i>Зуйкова А.А., Котова Ю.А.</i> .....	379
<b>Глава 4. Болезни гепатобилиарного тракта и поджелудочной железы.</b> .....	<b>388</b>
Хронические гепатиты. <i>Теплова Н.В.</i> .....	389
Хронические вирусные гепатиты. <i>Теплова Н.В.</i> .....	390
Алкогольная болезнь печени. <i>Потешкина Н.Г., Маслова М.Ю.</i> .....	405
Неалкогольная жировая болезнь печени. <i>Ахматова Ф.Д.</i> .....	412
Цирроз печени. <i>Ахматова Ф.Д.</i> .....	419

Хронический панкреатит. <i>Трошина А.А.</i> .....	430
Дискинезии желчевыводящих путей. <i>Потешкина Н.Г., Селиванова Г.Б.</i> .....	439
<b>Глава 5. Болезни органов мочевого выделения</b> .....	449
Хронический гломерулонефрит. <i>Теплова Н.В., Артамонова Н.Г.</i> .....	450
Мочекаменная болезнь. <i>Герасимова О.С.</i> .....	472
Хронический пиелонефрит. <i>Смирнова Е.П.</i> .....	481
Хроническая болезнь почек. <i>Кудина Е.В.</i> .....	486
<b>Глава 6. Эндокринопатии</b> .....	493
Предиабет. <i>Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О.</i> .....	494
Сахарный диабет 2 типа. <i>Демидова Т.Ю.</i> .....	503
Гипотиреоз. <i>Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В.</i> .....	523
Тиреотоксикоз. <i>Демидова Т.Ю., Титова В.В.</i> .....	534
Ожирение. <i>Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю.</i> .....	551
<b>Глава 7. Гематологические синдромы</b> .....	563
Анемический синдром. <i>Ахматова Ф.Д.</i> .....	564
Железодефицитная анемия. <i>Ахматова Ф.Д.</i> .....	565
Мегалобластные анемии. <i>Тимофеева А.В.</i> .....	575
<b>Глава 8. Заболевания опорно-двигательного аппарата</b> .....	583
Остеопороз. <i>Демидова Т.Ю., Кликович Ю.С.</i> .....	584
Остеоартрит. <i>Шостак Н.А., Мурадяну А.А., Правдюк Н.Г., Ткачева В.Н.</i> .....	596
Подагра. <i>Шостак Н.А., Кондрашов А.А., Аксенова А.В., Демидова Н.А.</i> .....	605
<b>Глава 9. Ведение соматической патологии у беременных</b> .....	616
Перипартальная кардиомиопатия. <i>Резник Е.В., Селиванов А.И.</i> .....	617
Пневмония и другие инфекции. <i>Карabenенко А.А. Еремина С.С.</i> .....	630
Гестационный сахарный диабет. <i>Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О.</i> .....	643
<b>Глава 10. Ревматология</b> .....	653
Ревматоидный артрит. <i>Логонова Т.К., Мурадяну А.А., Клименко А.А., Аничков Д.А.</i> .....	654
Системная красная волчанка. <i>Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Бабадаева Н.М.</i> .....	664
Ревматическая лихорадка. <i>Карпова Н.Ю., Аксенова А.В.</i> .....	682
Анкилозирующий спондилит. <i>Клименко А.А., Шостак Н.А., Тимофеев В.Т., Новикова А.В.</i> .....	697
Реактивный артрит. <i>Рашид М.А., Карпова Н.Ю., Казакова Т.В.</i> .....	703
Псориатический артрит. <i>Шостак Н.А., Андрияшкина Д.Ю., Абельдяев Д.В., Кондрашов А.А.</i> .....	710
<b>Глава 11. Профилактика патологии репродуктивной системы</b> .....	719
Климактерий и менопауза: менопаузальная гормональная терапия. <i>Зайдиева Я.З.</i> .....	720
<b>Глава 12. Инфекционные болезни</b> .....	733
Грипп. Острые респираторные вирусные инфекции. <i>Зуйкова А.А., Котова Ю.А.</i> .....	734
Герпесвирусные инфекции. <i>Зуйкова А.А., Страхова Н.В.</i> .....	750

Синдром желтухи. <i>Чернобровкина Т.Я.</i> .....	767
Некоторые инфекционные заболевания, сопровождающиеся желтухой. <i>Чернобровкина Т.Я.</i> .....	771
Воздушно-капельные инфекции у взрослых. <i>Ларина В.Н., Никифоров В.В., Головкин М.Г., Ларин В.Г.</i> .....	796
Острые кишечные инфекции. <i>Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бузова С.В.</i> .....	828
<b>Глава 13. Туберкулез.</b> <i>Стаханов В.А., Киселевич О.К.</i> .....	856
<b>Глава 14. Острые заболевания оториноларингологического профиля в практике терапевта</b> .....	884
Острый ринит. <i>Артюшкин С.А., Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Еремина Н.В.</i> .....	885
Острый синусит. <i>Артюшкин С.А., Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Еремина Н.В.</i> .....	890
Острый тонзиллит (ангина). <i>Артюшкин С.А., Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Еремина Н.В.</i> .....	898
Острый средний отит. <i>Артюшкин С.А., Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Еремина Н.В.</i> .....	908
<b>Глава 15. Дерматовенерология</b> .....	915
Онихомикоз. <i>Дворников А.С., Скрипкина П.А., Гайдина Т.А.</i> .....	916
Урогенитальный хламидиоз. <i>Дворников А.С., Скрипкина П.А., Гайдина Т.А.</i> ...	920
Урогенитальный кандидоз. <i>Дворников А.С., Скрипкина П.А., Гайдина Т.А.</i> .....	925
Экзема. <i>Дворников А.С., Скрипкина П.А., Гайдина Т.А.</i> .....	930
<b>Глава 16. Заболевания нервной системы</b> .....	938
Головная боль. <i>Путилина М.В.</i> .....	939
Хроническая ишемия головного мозга. <i>Путилина М.В.</i> .....	957
Острые нарушения мозгового кровообращения. <i>Каленова И.Е., Шаринова И.А.</i> .....	974
Синдром вегетативной дистонии. <i>Воробьева О.В.</i> .....	991
Эпилепсия. <i>Кожокару А.Б., Устинская С.А.</i> .....	1003
Расстройства пищевого поведения. <i>Старинская М.А., Самородская И.В.</i> .....	1020
<b>Глава 17. Аллергические заболевания</b> .....	1027
Аллергический ринит. <i>Сетдикова Н.Х., Курбачева О.М., Павлова К.С.</i> .....	1028
Крапивница. <i>Сетдикова Н.Х., Данилычева И.В.</i> .....	1038
Анафилактический шок. <i>Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н.</i> ....	1048
Аллергический конъюнктивит. <i>Сетдикова Н.Х., Курбачева О.М., Павлова К.С.</i> .....	1054
Атопический дерматит. <i>Сетдикова Н.Х., Феденко Е.С., Елисютина О.Г.</i> .....	1059
<b>Глава 18. Хроническая инсомния у взрослых.</b> <i>Лышова О.В.</i> .....	1068
<b>Глава 19. Мультиморбидный пациент.</b> <i>Самородская И.В., Ларина В.Н.</i> .....	1085
<b>Глава 20. Приверженность лечению: проблемы и пути решения.</b> <i>Ларина В.Н., Самородская И.В.</i> .....	1099
Предметный указатель .....	1106

# Доказательная медицина и рациональная фармакотерапия

Столетиями врачи лечили пациентов, основываясь на традициях, передаваемых из поколения в поколение, теоретических предположениях о механизмах развития болезни и механизме воздействия на болезнь лечебных вмешательств, приходили к выводу об эффективности лечения на основании наблюдения за пациентами во время лечения.

Трудно назвать специалистов, стоявших у истоков доказательной медицины. Многие считают основоположником английского гинеколога Арчибалда Кокрейна (A. Cochrane). Еще будучи студентом, в 1938 г. он прошел по улицам Лондона с плакатом «все эффективные методы лечения должны быть бесплатными». Однако Т. Гриндалх (2004) приводит пример, который свидетельствует о стремлении людей к доказательствам в более ранние эпохи. Римский император Фредерик II (1192–1250) провел следующее клиническое испытание. Двух рыцарей накормили, после чего одного отравили охотиться, а другого — спать. Через несколько часов король умертвил обоих и изучил содержимое их пищеварительного тракта. В 1990 г. канадскими учеными был предложен термин «доказательная медицина» (evidence-based medicine), отражающий принцип подготовки и принятия решений на основе системного анализа и доказанных фактов (Sackett D.L., 1991). Процесс получения доказательств эффективности отдельных методов лечения шел медленно, и спустя десятилетия существовали значительные проблемы в понимании методологических терминов и основных аспектов доказательной медицины. В проведенном на базе университетской клиники Дании исследовании R.S. Oliveri и соавт. (2004) выявили, что только 5% врачей могли объяснить значение всех используемых в доказательной медицине терминов, 51% врачей знали, что такое Кокрановская библиотека, но только 9% пользовались ею постоянно.

Существует несколько определений доказательной медицины.

*Это новая технология сбора, анализа, синтеза и использования медицинской информации, позволяющей принимать оптимальные клинические решения.*

*Это сознательное, четкое и беспристрастное использование лучших из имеющихся доказанных сведений для принятия решений о помощи конкретным больным.*

*Это усиление традиционных навыков клинициста в диагностике, лечении, профилактике и других*

областях путем систематического формулирования вопросов и применения математических оценок вероятности и риска.

Следует сразу сказать, что термины «отсутствие доказательств», «не доказано» или «имеется недостаточно доказательств» неравнозначны терминам «доказано отсутствие эффекта» или «доказано отсутствие преимуществ», «доказано, что лечение одним методом хуже, чем другим». Формулировка «не доказано» может свидетельствовать о недостаточной изученности проблемы и целесообразности организации более крупных исследований или требующих использования других методик сбора информации и проведения статистического анализа. В процессе принятия решений врачи использовали и продолжают использовать собственные знания и опыт, мнение авторитетных ученых, данные руководств, учебников, периодических медицинских журналов, знание патофизиологических принципов развития заболеваний, сложившиеся традиционные подходы к диагностике, лечению, организации медицинской помощи в целом. И так уж сложилось, что информационная поддержка не всегда играет решающую роль в принятии решений.

На сегодняшний день, несмотря на значительные достижения медицины в лечении многих заболеваний, большинство хронических болезней неизлечимы. То есть существующие методы лечения помогают замедлить прогрессирование заболевания (иногда в значительной, а иногда в очень малой степени), снизить вероятность развития осложнений, ухудшающих качество жизни и угрожающих жизнедеятельности пациента. Часть заболеваний «живут своей жизнью» и, как говорится, проходят «благодаря лечению, несмотря на лечение и вопреки нашему лечению». Например, банальный насморк при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), который так быстро и так резко снижает качество жизни. Несмотря на огромное количество рецептов, насморк не поддается лечению, все суще-

ствующие препараты несколько облегчают самочувствие, а потом через 5–7 дней или более (если нет осложнений) организм сам справляется с болезнью.

С развитием информационных технологий, обеспечивших возможность накопления информации в виде баз данных, стало понятно, что прогнозирование эффективности лечения не всегда совпадает с результатами, получаемыми в клинической практике. Вмешательство имеет непредвиденные механизмы действия, результаты зависят от множества немедицинских факторов и часто не согласуются с нашими гипотезами о том, какие результаты будут достигнуты.

## Критерии эффективности

Знаем ли мы сегодня точно, какие из методов лечения эффективны? Конечно, нет.

Итак, что значит «лечение эффективно»? Для оценки результатов лечения были предложены критерии, описанные ниже.

### *Истинные критерии:*

*первичные — основные показатели, связанные с жизнедеятельностью больного (смерть от любой причины или основного — исследуемого заболевания);*

*вторичные — улучшение качества жизни (снижение частоты осложнений, облегчение симптомов заболевания).*

*Суррогатные (косвенные) критерии (третичные) — результаты лабораторных и инструментальных исследований, которые, как предполагается, связаны с истинными конечными точками.*

*Комбинированные исходы — сумма отдельных дихотомических показателей, которые могут отражать как благоприятные, так и неблагоприятные [смерть, и/или инфаркт миокарда (ИМ), и/или нарушение мозгового кровообращения, и/или кровотечение и т.д.] для пациента исходы.*

Насколько значима клинически статистически доказанная эффективность лечения?

Пример.

Согласно рекомендациям Центра контроля и профилактики заболеваний США, **oseltamivir** и **zanamivir** (оселтамивир и зинамивир) считаются эффективными в отношении гриппа А и В. Как отмечается в рекомендациях, раннее начало антивирусной терапии (в течение 48 ч от начала клинических проявлений) способствует укорочению клинических проявлений болезни, снижает риск развития осложнений [отит, пневмония, дыхательная недостаточность (ДН)], госпитализаций и смерти. Согласно результатам Кокрановского обзора от 2014 г., оселтамивир снижает длительность симптомов гриппа от 7 дней (в контрольной группе) до 6,3 дня у взрослых и 5,8 дня у детей. Зинамивир не влияет на длительность симптомов болезни у детей. Частота госпитализаций на фоне применения оселтамивира и без применения была одинаковой. Исследований, оценивающих частоту госпитализаций на фоне применения зинамивира, не проводилось. Применение оселтамивира снижало частоту серьезных осложнений (разница рисков 0,7%) у взрослых. Таких исследований не проводилось среди детей. Зинамивир снижает частоту бронхитов и отитов (разница рисков 1,8%) у взрослых. Оселтамивир не влиял на частоту бронхитов у взрослых. Таких данных нет для детского возраста (<http://www.cochrane.org/features/neuraminidase-inhibitors-preventing-and-treating-influenza-healthy-adults-and-children>).

Значимость критериев эффективности воспринимается по-разному врачами и пациентами. Так, в журнале *Circulation* (2014) опубликованы результаты исследования, в процессе которого были опрошены 785 больных и 164 врача, участвующих в клинических исследованиях по оценке результатов лечения. Участники попросили распределить 25 баллов в зависимости от «значимости» (весомости) для него каждого события, наиболее часто оцениваемого в исследованиях в качестве

«комбинированных конечных точек»: смерть, ИМ, инсульт, коронарная реваскуляризация и госпитализации по поводу стенокардии. Далее авторы представили значимость исходов для врачей и пациентов на основании отношения среднего балла «несмертельного исхода» к среднему баллу «летального исхода». Средний балл «летального исхода», по оценке пациентов, составил 5 единиц. Однако равное или большее число баллов пациенты присвоили ИМ (среднее соотношение баллов ИМ/смерть составило 1,12) и инсульту (соотношение 1,08). В отличие от пациентов врачи присвоили больший вес «летальному исходу» (среднее число баллов 8), соотношение средних баллов «ИМ/летальный исход» составило 0,63; «инсульт/летальный исход» — 0,53. Результаты данного исследования подтверждают правильность выбранного в последние годы принципа максимальной вовлеченности пациента в процесс принятия решения о выборе методов лечения на основе полноценной, доступной для понимания с точки зрения пациента информации.

Следует отметить также, что истинные (выживаемость, отсутствие инвалидирующих осложнений) и суррогатные критерии не всегда полностью совпадают. Каждый врач в своей практической работе неоднократно получал подтверждение этому — при наличии, казалось бы, «ужасающих», критических результатов анализов и/или инструментальных методов исследования пациент выздоравливал или продолжал жить в течение длительного периода времени, и наоборот, — при наличии вполне благополучных результатов состояние продолжало ухудшаться вплоть до летального исхода. Поэтому полученные в небольших пилотных исследовательских проектах (например, диссертациях) результаты подлежат дополнительной проверке и, следовательно, не могут быть рекомендованы сразу для широкого применения.

Очень часто проблема оценки эффекта лечения в том, что метод лечения оказывает не только позитивный, но и негатив-



ный эффект, что выражается в другой известной поговорке «одно лечим — другое калечим». Стало понятно, что необходимо учитывать, измерять и взвешивать и то и другое.

Пример.

Согласно данным систематического обзора, опубликованного P. Sutcliffe и соавт. в 2013 г. и основанного на результатах 27 рандомизированных клинических исследований (РКИ), профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты снижает число смертей на 33–46 от всех причин на 100 тыс. пациенто-лет; 60–84 на 100 тыс. пациенто-лет — от больших сердечно-сосудистых событий, 47–64 — от ишемической болезни сердца (ИБС) и 34 — от колоректального рака. В то же время вероятность развития кровотечений оставляет 99–178 на 100 тыс. пациенто-лет, из них 8–10 случаев геморрагического инсульта. Именно поэтому в последних рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых событий рекомендуется не популяционное применение ацетилсалициловой кислоты, а индивидуализированное, с учетом мнения пациента и оценки рисков ишемических событий и кровотечений.

И еще один важный неучтенный критерий эффективности лечения, не полностью клинический, медицинский. Скорее, медико-социальный. Бывает так, что после лечения пациент чувствует себя лучше (истинный критерий — улучшение качества жизни), симптомы болезни ослабевают (суррогатные критерии — улучшение лабораторных и инструментальных показателей), но человек утрачивает работоспособность.

Пример.

16 мая 2014 г. в г. Москве в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» состоялся круглый стол на тему «Актуальные проблемы профилактики инвалидности и оценки степени трудоспособности при ишемической болезни сердца». Основным вопросом круглого стола был рост инвалидности после коронарного шунтирования (КШ). Основными целями КШ

являются улучшение качества жизни, для определенной категории пациентов — увеличение ее продолжительности. Теоретически КШ — один из эффективных путей возврата в общество полноценного трудоспособного специалиста. Однако процент возврата пациентов к труду различается по всему миру и составляет от 42 до 90%. Исследование, проведенное в Кемерово (Барбараш О.Л.), показало, что на момент проведения КШ 39% пациентов являются инвалидами, а в течение 1 года после КШ число инвалидов увеличилось на 26% и составило 65%. В Челябинске (Эфрос Л.А.) доля инвалидов среди больных, которым выполнялось КШ (с 1993 по 2009 г.), составляла 34,5%, а после операции 60,5% общего числа прооперированных больных. По данным НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта и СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Кантемирова Р.К., Сердюков С.В., Фидарова З.Д.), отмечено, что количество КШ в Санкт-Петербурге (как и в других регионах РФ) неуклонно возрастает, при этом практически всем пациентам, которых после операции направляют в бюро МСЭ, устанавливается та или иная группа инвалидности.

Данный пример наглядно иллюстрирует необходимость очень тщательного выбора критерия и метода оценки эффективности лечения. На уровне популяции инвалидность растет, что является косвенным суррогатным критерием нежелательных последствий метода лечения. Однако при выяснении причин такого явления стало понятно, что на определение инвалидности влияет не только и не столько состояние пациента после операции, сколько ряд организационно-нормативных вопросов, методика определения нетрудоспособности, льготы на получение лекарственных препаратов.

Итак, какие методы оценки лечения безопасны и могут доказать, что лечение эффективно?

*Что такое качественные клинические исследования в оценке эффективности методов лечения*

Качественными клиническими исследованиями в соответствии с принципами GCP («Good Clinical Practice») считаются

исследования, в которых обеспечено следующее.

1. Защита прав человека (одобрение протокола исследования этическим комитетом, получение информированного согласия пациента на исследование и его страхование).
2. Качество исследования (все биомедицинские исследования должны выполняться высококвалифицированным персоналом при наличии в клинике сертифицированного оборудования, достаточного количества больных соответствующего профиля, стандартизации клинических исследований путем разработки и строгого соблюдения протокола исследования).
3. Эффективность исследования (результаты исследований позволят получить доказательные ответы на вопросы текущей клинической практики, могут быть преобразованы в ясные конкретные рекомендации для врачей, позволят более экономно использовать ресурсы здравоохранения).

Согласованные экспертные позиции в виде рекомендаций по планированию основных типов исследований представлены на сайте <http://www.equator-network.org/>. На этом же сайте указаны источники публикации рекомендаций.

На результаты исследований могут оказать влияние: 1) интервал времени, выбранный для рассмотрения; 2) подходы к оценке рисков, которые изменяются с течением времени (возрастом) и продолжительностью лечения; 3) период «экспозиции» (промежуток времени, через который следует рассматривать полезный или вредный эффект); 4) изменение методов, схем лечения хронических заболеваний с течением времени; 5) оценка вмешивающихся факторов (клинический статус, сопутствующая патология); 6) другие (например, изменение со временем классификации болезней или стадий болезни может привести к ошибкам в формировании выборки) (Patorno E. и др., 2014).

Таким образом, ряд методологических особенностей исследований может приводить к ложным выводам, которые будут вводить в заблуждение медицинское

сообщество. Качественные клинические исследования, т.е. исследования, выполненные в соответствии с определенными правилами, позволяют снижать риск получения ошибочных результатов и предвзятых выводов, но не могут дать полной гарантии их отсутствия.

## Подходы к оценке эффективности лечения

Три методических подхода («описание случаев», «до и после лечения» и «сравнение с группой контроля, сопоставимой по основным исходным прогностическим признакам») лежат в основе всего многообразия типов клинических исследований (испытаний), оценивающих эффект лечебно-профилактических воздействий. Золотым стандартом доказательства эффективности (неэффективности) лечения в настоящее время считаются слепые рандомизированные исследования.

Недостаток исследований, выполненных по типу «описание случаев» течения болезни, «до и после лечения», в том, что они основаны на убеждении «после того, значит вследствие того». Однако это не всегда справедливый принцип оценки вмешательства.

Пример. В 1928 г. радикальным методом лечения ИБС считалась перевязка внутренней грудной артерии (цит. по Гланцу С., 1999). У 68% больных после операции прекращались приступы стенокардии. В 1959 г. Л. Кобб опубликовал результаты проверки эффективности данного метода, полученные в слепом рандомизированном исследовании (РИ). Исследование было организовано таким образом, что больному делался надрез, выделялись сосуды, а затем вскрывался конверт, в котором говорилось, нужно ли выполнять перевязку. К какой группе принадлежал больной, знал только оперирующий хирург. По данным последующих наблюдений, группы не различались ни по частоте приступов, ни по переносимости нагрузок. Таким образом, было убедительно показано, что применяемое оперативное вмешательство не более эффективно, чем имитация операция.

В 2019 г. представлены результаты похожего исследования «ISCHEMIA» (сравнение стентирование и его имитация) <https://www.medscape.com/viewarticle/921463>.

Причинами улучшения самочувствия пациента во время/после лечения могут быть: эффект лечения и эффект «самоизлечения», а причинами ложного вывода о том, что лечение полезно, могут быть *эффекты Готорна, плацебо, смещение к среднему*. Поэтому выводы об эффективности вмешательства на основе исследований «до и после лечения» подвергались и подвергаются критике; при выявлении эффекта вмешательства в таких исследованиях эффект в дальнейшем должен быть подтвержден в контролируемых исследованиях.

*Смещение к среднему — закономерность в биомедицинских исследованиях, выражающаяся в том, что величины, отклоняющиеся от среднего значения, при последующих измерениях оказываются ближе к среднему.*

*Эффект Готорна обусловлен тем, что люди, находясь под наблюдением, меняют свое поведение, независимо от того, получают они лечение или нет.*

*Эффект плацебо (от лат. placebo):*

*1) вещество, не обладающее лечебными свойствами, но используемое в качестве лекарственного средства (ЛС), лечебный эффект которого связан с верой самого пациента в действенность препарата; 2) явление улучшения здоровья человека благодаря тому, что он верит в эффективность некоторого воздействия, в действительности нейтрального.*

Исследования «описание случаев» и «до и после лечения» не являются бесполезными, бессмысленными или «некачественными». И сейчас исследования такого типа лежат в основе 1-й фазы клинических испытаний, используются с целью показать необычную проблему, выдвинуть рабочую гипотезу и обосновать при необходимости проведение дальнейших исследований по соответствующей проблеме. Но наблюдательные исследования, построенные в соответствии с принципом «до и после»,

не позволяют сравнивать эффективность вмешательств и выбирать оптимальный метод лечения. Не позволяет такое исследование ответить на интересующий врача вопрос: у всех ли пациентов результаты лечения оцениваемым методом сопоставимы (лучше, хуже), чем при использовании в клинической практике других методов? Нечасто в медицине создаются методы лечения (препараты), воздействие которых настолько быстро и очевидно с точки зрения врача и с точки зрения пациента, что в проведении исследований другого типа и исключении эффектов плацебо, Готорна нет необходимости.

Исследования, в которых методикой предусматривается «сравнение с группой контроля, сопоставимой по основным исходным прогностическим признакам», называются контролируемыми. Слово «контролируемые» подразумевает, что при организации исследований (испытаний) *действие факторов, способных повлиять на результат исследования, учтено, находится под контролем*. В исследованиях по оценке эффективности лечения могут быть выдвинуты 2 разные гипотезы:

- 1) имеется ли преимущество одного вмешательства над другим;
- 2) имеется ли меньшая или равная эффективность оцениваемого вмешательства.

Формулировка гипотезы имеет принципиальное значение, поскольку в зависимости от этого составляется план статистического анализа и проводится сопоставление полученных результатов. Согласно согласованной международной экспертной позиции CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials; [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)), считается недопустимым делать вывод о не меньшей эффективности изучаемого метода лечения после проведения испытания, основанного на выдвижении гипотезы о преимуществах одного вмешательства над другим. В литературе при описании исследований с гипотезой «не меньшей или равной эффективности оцениваемого вмешательства» принято использовать термины «эквивалентность» (equivalence) или «не меньшая эффективность» (noninferiority).

Эффект оцениваемого вмешательства считают статистически доказанным только при соблюдении требований метода сравнения — сопоставлять результаты различных видов лечения в группах больных, идентичных по тем признакам, которые могут влиять на исход заболевания. В реальной жизни очень трудно выделить небольшое количество таких факторов (до сих пор полноценно невозможно учесть в исследованиях такие факторы, как хрупкость, функциональный статус, социально-психологические характеристики и когнитивные проблемы, которые существенным образом влияют на исходы болезней). Кроме того, даже при «выравнивании» групп по определенным для данного исследования прогностическим показателям нельзя гарантировать, что учтены все значимые факторы и в последующем не появится несопоставимость, вызванная различной реакцией пациентов на одно и то же лечение. Вопрос о том, какие именно признаки или параметры должны быть избраны для формирования однородных групп, непостоян.

## Клинические испытания

Клинические испытания — это проспективные исследования, которые выполняют в соответствии с разработанными до начала исследования протоколами под контролем «монитора» (эксперта, независимого от лечащих врачей), этического комитета и официальных инстанций.

### **Фазы клинических испытаний (экспериментальных исследований) при оценке эффективности лечения**

#### *Исследования 1-й фазы*

Оценка предварительной информации о безопасности и возможности улучшения состояния пациента. Исследования 1-й фазы выполняют на добровольцах после неоднократных экспериментальных исследований на животных. Добровольность участия подразумевает полное сознательное и добровольное согласие на участие в испытании. Количество испытуемых обычно 20–80 человек.

#### *Исследования 2-й фазы*

Предлагаемый метод лечения сравнивается, как правило, с общепринятым в таких ситуациях лечением. Цель — получить информацию об эффективности и безопасности лечения; проводятся подбор эффективной дозы, кратности введения, оценка побочных эффектов. Исследование — контролируемое и, как правило, рандомизированное. Количество больных в исследовании обычно 100–400 человек.

#### *Исследования 3-й фазы*

Выявление обычных побочных реакций, отработка деталей вмешательства, формирование четких показаний. Эту фазу обычно выполняют с рандомизацией, чтобы определить, насколько один из методов лечения эффективней (клинически или экономически) и безопасней, получить дополнительные сведения о результатах лечения при использовании метода в реальной клинической практике, детально изучить частые осложнения лечения и редкие нежелательные реакции. Исследования чаще многоцентровые, включают от 1000–10 000 больных (в зависимости от ожидаемой частоты клинического исхода или осложнения лечения).

#### *Исследования 4-й фазы*

РКИ для определения отдаленных результатов, выявления необычных побочных реакций, сравнение эффективности со сходными лекарственными препаратами. В исследованиях 4-й фазы изучают разные режимы (дозы, методики) вмешательства, результаты лечения в группах пациентов с другими исходными характеристиками, чем в предыдущих исследованиях.

В контролируемых нерандомизированных испытаниях разделение больных по группам осуществляется по усмотрению исследователя. В рандомизированных испытаниях *разделение пациентов на группы сравнения методов лечения осуществляется с помощью математического закона случайных чисел*. Рандомизация обеспечивает схожесть контрольной и исследуемой групп на момент начала исследования путем определения вида лечения конкретного пациента *после того, как этот пациент включен в испытание в соответствии с оговоренными в протоколе условиями*.

В английском языке термин «random» означает «сделанный или выбранный наугад, беспорядочный». Но при проведении рандомизированных испытаний понятия «случайный» и «беспорядочный» не смешивают. Рандомизированными не считаются исследования, в которых разделение больных на группы сравнения осуществляется по номеру истории болезни, страхового полиса или дате рождения. В этих случаях врач заранее знает, какому методу лечения должен подвергнуться очередной больной и может включить его в «нужную» группу.

РИ делят на открытые и слепые.

Открытое РИ — и пациент, и врач сразу после проведения рандомизации узнают о том, какой вид лечения будет применен у данного пациента.

Простое слепое РИ — пациенту не сообщают о виде применяемого лечения, и этот момент обговаривается с пациентом заранее при получении у пациента информированного согласия на исследование. Врач знает, какой вариант лечения получит больной после процедуры рандомизации. (Например, ангиопластика или стентирование, тип клапанного протеза.)

Двойное слепое РИ — ни врач, ни пациент не знают, какое из вмешательств применяется у конкретного пациента (например, простой гепарин или низкомолекулярный, упаковка которых и внешний вид идентичны).

Тройное слепое РИ — о типе вмешательства в каждой из сравниваемых групп не знают пациент, врач и статистик, обрабатывающий результаты исследования.

С деталями методики проведения РИ можно ознакомиться в соответствующих рекомендациях. С целью улучшения качества отчетов о РКИ разработаны единые стандарты представления результатов РКИ (CONSORT — CONSolidated Standards Of Reporting Trials [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)).

Являются ли РИ золотым стандартом или истиной в последней инстанции?

При составлении клинических рекомендаций для врачей, особенно в англоязычных клинических рекомендациях, специалисты подчеркивают, что результаты РИ (кроме метаанализов) являются наиболее

надежным источником сведений об эффективности вмешательств. Теоретически все так, однако организация, проведение и интерпретация результатов РИ сопряжены с множеством проблем. Правильное планирование и хорошая организация исследований еще не гарантируют того, что на конференциях и в научных журналах будут представлены результаты, точно отражающие происходящие процессы. Негативные результаты часто не публикуются в журналах и не представляются на конференциях. Представление результатов исследований зависит от используемых методов статистического анализа. Например, для анализа результатов РИ используют 2 подхода: «от намерения к лечению» и «по фактически полученному лечению».

В большинстве исследований анализ результатов РИ выполнен по методике «от намерения к лечению» (если в процессе исследования пациентам по каким-либо причинам вид лечения изменяли, то изменения в лечении не учитываются, а анализ выполняется так, как будто пациенты получали назначенный, а не измененный вид лечения). Существует другой метод анализа — «по фактически полученному лечению» (предполагает учет изменения вида лечения после процедуры рандомизации, но не учитывает, что изначально пациенту мог быть назначен другой вид лечения). В том и другом случае возможно получение смещенных (искаженных) результатов.

Насколько результаты исследования могут изменяться в зависимости от используемого метода формирования групп сравнения и статистического анализа, наглядно представлено в данном примере. М. Tubaro и соавт. (2015) выдвинули гипотезу исследования: при ИМ без подъема сегмента ST раннее инвазивное лечение не хуже, чем рутинная консервативная терапия. Критерий оценки — комбинированная первичная конечная точка, которая включала все случаи смерти, и/или нефатального ИМ, и/или повторной госпитализации в связи с последующим развитием острого коронарного синдрома (ОКС) в течение одного года наблюдения. Сравнение выполнено между двумя группами: 1) рутинное ис-

пользование раннего инвазивного лечения и 2) консервативная терапия. В зависимости от состояния пациента лечение могло изменяться. Статистический анализ выполнен с использованием 2 подходов: «от намерения к лечению» и «в соответствии с фактическим лечением». При использовании метода «от намерения к лечению» выявлена эквивалентность используемых стратегий (частота регистрации комбинированной конечной точки за год составила 11,4% против 11,1%). В трех подгруппах пациентов в зависимости от тяжести состояния, оцениваемого по шкале риска GRACE ( $\leq 108$ , 109–140,  $> 140$ ), также выявлена эквивалентность используемых стратегий (5,3% против 3,9%, 8,4% против 7,6% и 20,3% против 20,9% соответственно, различия не были статистически значимы). Анализ «в соответствии с фактическим лечением» выявил статистически значимые различия между инвазивной и консервативной стратегиями ведения пациентов (6,2% против 15,3%;  $p=0,021$ ); анализ подгрупп по шкале риска GRACE подтвердил эти данные (3,1% против 6,5%, 5,1% против 10,0% и 10,8% против 24,5% соответственно).

Таким образом:

- РИ, являющиеся золотым стандартом доказательных исследований, характеризуются:
  - методологической и организационной сложностью их проведения;
  - значительными временными и финансовыми затратами [РИ со стоимостью в пределах 90–150 тыс. \$ относятся к низкозатратным (Low-Cost Randomized Controlled Trials. источник <https://www.whitehouse.gov>)];
  - психологической неготовностью врачей и пациентов к выбору метода лечения «случайным» методом (с помощью математического закона случайных чисел);
  - низкой обобщаемостью получаемых результатов на популяцию (из всей популяции пациентов с конкретным заболеванием/состоянием, изучаемым в РИ, критериям включения соответствуют не более 5–15% всех пациентов, страдающих изучаемым заболеванием);

— возможностью статистических манипуляций и противоречивыми результатами разных РИ.

Несколько примеров.

- «Укоренившаяся вера в то, что только рандомизированные контролируемые испытания представляют надежные результаты наблюдательные исследования вводят в заблуждение относительно эффективности лечения оказывает медвежью услугу пациентам, исследователям и врачам» (Concato J. et al., 2000).
- Анализ 444 РКИ (1985–2015 гг.). До 2000 г. ни одно из РКИ не содержало информации о конфликте интересов. В 2014 г., 74%. Исследования, проведенные с участием производителей, не содержали более частых ссылок на конфликты интересов. Половина ссылок на конфликты интересов была «непрозрачной». *Conflicts of interest in randomised controlled surgical trials: systematic review and qualitative and quantitative analysis. Innovative Surgical Science, 2016 DOI: 10.1515/iss-2016-0001.*
- Анализ 20 920 РКИ в 3136 журналах. Возможность систематических ошибок в РКИ 1986–1990 гг. — 69,1%; в 2011–2014 гг. — 31,2%. Сокращение порядка отнесения участников испытания к той или иной группе — 70,1% и 44,6%. *Evolution of Poor Reporting and Inadequate Methods Over Time in 20 920 Randomised Controlled Trials Included in Cochrane Reviews BMJ. 2017. Vol. 357(j2490).*
- David J. Kerr (2019): «Я думаю, это абсурд. И это (выявлено статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования рака в группе пациентов, получавших нимтеданиб, — 1,5, в группе плацебо — 1,4 мес; отношение рисков 0,58;  $p < 0,0001$ ) представлено в журнале *Annals of Oncology*. Мы даем неправильное сообщение регулирующим органам, фармацевтическим компаниям, клиницистам и их отчаявшимся пациентам, которые часто цепляются за любое возможное преимущество, которое может дать новое лекарство».

## Ретроспективные обсервационные исследования

Таковые проводятся на основе вторичного анализа уже собранной информации (из историй болезни, амбулаторных карт или персонафицированных баз данных) отбираются, согласно составленному плану исследования, случаи лечения, подлежащие последующему анализу).

Преимущества ретроспективных исследований на основе персонафицированных баз данных пациентов:

- база данных может содержать информацию о наблюдении за большим количеством пациентов, и ответ на изучаемый вопрос с высокой степенью вероятности не будет следствием случайности;
  - база данных содержит сведения, более приближенные к обычной клинической практике, следовательно, обобщаемость результатов выше, чем на основании результатов небольших выборочных исследований;
  - использование для анализа уже собранных данных дешевле, чем проведение крупных проспективных исследований;
  - можно получить ответ на вопрос за достаточно короткий срок.
- Недостатки:
- сбор данных проводится не так тщательно, как в проспективных исследованиях на основании предварительно разработанного протокола исследования; в базе данных могут отсутствовать важные для анализа показатели;
  - результаты исследования имеют более высокий (чем в рандомизированных исследованиях) риск систематической ошибки (врач выбирает наилучший с его точки зрения метод лечения каждому пациенту, поэтому высока вероятность несопоставимости исходных характеристик пациентов, получающих разные виды лечения).

При выполнении ретроспективных сравнительных исследований, в которых группа контроля подбирается по данным архивных документов, каждому пациенту подбирают пару (т.е. больного, сопоставимого по ряду характеристик). Такой тип

исследования используется для оценки результатов лечения в тех случаях, когда сложно провести проспективное контролируемое исследование из-за высокой стоимости и (или) недостаточного количества больных для создания однородных групп сравнения. Методику особенно удобно использовать для принятия практических решений, но при условии наличия достаточной, адекватной задачам исследования базы данных пациентов. Ретроспективные исследования на основе компьютерных баз данных позволяют оценивать саму систему оказания помощи и сравнивать качество работы лечебных учреждений на основании стандартизованных показателей (с учетом конкретного типа клиники, технических возможностей и квалификации). При выполнении ретроспективных исследований одновременно с оценкой результатов лечения оценивают риски развития осложнений, смерти, других неблагоприятных событий, прогноз течения заболевания с помощью уни-, би- и мультивариантного анализа логистической регрессии.

Использование регистров для оценки эффективности методов лечения стало возможным после создания в ряде стран госпитальных информационных систем с формализованным вводом клинической информации. Таким образом, информация о пациентах накапливается в удобном для статистической обработки формате и хранится на протяжении многих лет. Современные статистические программы позволяют сформировать из баз данных прогностически однородные группы пациентов, леченных различными методами. Но полученные в любом исследовании результаты могут зависеть от используемого метода статистического анализа.

В исследовании U. Benedetto и соавт. (2014) среди пациентов кардиохирургического профиля послеоперационная летальность с учетом риска летального исхода, оцениваемого по системе Euroscore, не отличалась в группах пациентов с нормальным, избыточным индексом массы тела (ИМТ) и ожирением. В отдаленный период относительный риск смерти зависел от используемого метода статистического анализа, так, при использовании

регрессионного анализа Сох была выявлена «протективная» роль избыточного ИМТ. Относительный риск (ОР) смерти при избыточном ИМТ по сравнению с нормальным ИМТ составил 0,88 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,80–0,97;  $p=0,018$ ), ожирением (ОР=1,04; 95% ДИ 0,93–1,17;  $p=0,43$ ) и болезненным ожирением (ОР=1,29; 95% ДИ 0,85–1,96;  $p=0,20$ ). В то же время при использовании метода «копия-пара» между группами, статистически значимо не отличающихся по другим признакам, кроме ожирения, выявлено, что относительный риск смерти среди пациентов с избыточным ИМТ (ОР=1,05; 95% ДИ 0,9–1,08;  $p=0,4$ ) и болезненным ожирением (ОР=1,36; 95% ДИ 0,74–2,49;  $p=0,3$ ) выше, чем среди пациентов с нормальным ИМТ в отдаленном периоде, но эти различия не были статистически значимыми. При сравнении групп с нормальным ИМТ и группы с другой степенью ожирения различия оказались статистически значимыми (ОР=1,22; 95% ДИ 1,07–2,66;  $p=0,006$ ).

## Несовпадение результатов лечения в клинических исследованиях и реальной клинической практике

Причинами несовпадения результатов клинических испытаний и реальной практики могут быть следующие.

1. Жесткие критерии отбора пациентов в исследования, что приводит к несовпадению характеристик группы пациентов из исследования с характеристиками пациентов в реальной практической работе врача (по своим клиническим и демографическим характеристикам, условиям и образу жизни, доступности медицинской помощи).

Пример.

Во время презентации своего доклада на ежегодном конгрессе American Society of Clinical Oncology (ASCO) Dr Lichtman (2017) задает вопрос: «Этично ли лечить пожилых пациентов методами и схемами лечения, которые не были надлежащим образом изучены в клиниче-

ских испытаниях? Этично ли проводить клинические испытания, из которых исключаются пожилые пациенты, несмотря на то, что большинство пациентов с онкологической патологией — именно лица пожилого возраста? Средний возраст пациентов с колоректальным раком 68 лет, в то время как клинические рекомендации базируются на исследовании MOSAIC, в котором средний возраст участников составил 60 лет. Типичные пациенты, которые включаются в исследования, — это лица не старше 50–60 лет с отсутствием поражения лимфоузлов, метастазов и коморбидной патологии. В результате мы ничего не знаем о том, какие схемы лечения оптимальны для пожилых пациентов с коморбидной патологией, насколько токсичны для них используемые схемы комплексного лечения».

2. Несовпадение материально-технического и ресурсного обеспечения клиник, в которых выполняются исследования, и клиник, которые функционируют в реальной жизни. Клинические испытания обычно выполняют в элитных клиниках с высоким качеством технологических процессов, полным набором необходимого диагностического оборудования, обеспечением расходным материалом, вспомогательным персоналом, обеспечивающим соответствующий уход, операции выполняются хирургами с опытом проведения именно сравниваемых вмешательств. Это значит, что новые методы и технологии дадут ожидаемые результаты при наличии соблюдения всех перечисленных позиций.

3. Использование дженериков, которые теоретически должны оказывать точно такой же эффект, как оригинальные препараты.

Дженерики — воспроизведенные препараты — ЛС, продающиеся под международным непатентованным названием либо под патентованным названием, но отличающимся от фирменного названия разработчика препарата.

Дженерики очень широко используются в клинической практике во всех странах мира, и теоретически дженерик должен обладать доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической экви-



валентностью по отношению к оригиналу. Однако это не всегда так.

Только один пример. С.Ю. Марцевич и соавт. (2012) проанализировали результаты выполненных и опубликованных в России контролируемых клинических исследований статинов с соответствующими оригинальными препаратами. Из 4 дженериков симвастатина только для 2 зарегистрировано полное соответствие по выраженности гипополипидемического эффекта с оригинальным препаратом, у остальных — выявлены различия во влиянии на индекс атерогенности. Не все дженерики симвастатина продемонстрировали соответствие оригинальному препарату по безопасности терапии.

4. На популяционном уровне на эффективность лечения пациентов с помощью одинаковых медицинских технологий и, соответственно, показатели смертности могут оказывать влияние различия в уровнях экономического развития, уровнях жизни населения.

Несмотря на факт доказанности результатов методов лечения в клинических испытаниях внедрять их в реальную клиническую практику необходимо с учетом:

- индивидуальных клинических, психологических, социальных особенностей пациента;
- клинических особенностей групп пациентов (риска развития осложнений лечения, снижения неблагоприятного исхода болезни при использовании определенного метода);
- особенностей организации медицинской помощи (имеющихся ресурсов, опыта персонала, географической доступности и т.д.).

## Использование в клинической практике методов лечения без доказанной эффективности

В мире продолжают использоваться методы лечения без доказанной эффек-

тивности. Это гетерогенная группа методов.

- Методы (хирургические, эндоваскулярные, медикаментозные) лечения и биодобавки, которые оценивались в исследованиях, но доказательств их эффективности не выявлено.
- Методы и биодобавки, которые не оценивались в клинических исследованиях.
- Методы альтернативной/комплементарной медицины.
- Травы, хиропрактики, аюрведа, акулы плавники, рог носорога.
- Гомеопатия.
- Акупунктура, гипнотерапия, медитация, арт-терапия.

В России, согласно результатам исследования «Влияние поведенческих факторов на состояние здоровья населения», проведенного Росстатом (2008), в случаях недомоганий 56,4% опрошенных обращаются за помощью к врачам; 62,7% — предпочитают лечиться самостоятельно, применяя лекарства и «народные» средства (источник [http://www.gks.ru/free\\_doc/2008/demo/zdr08.htm](http://www.gks.ru/free_doc/2008/demo/zdr08.htm)).

В США (Herman P.M., 2013) расходы на комплементарную и альтернативную медицину составляют ежегодно около 11% всех расходов на внегоспитальную медицинскую помощь. Те или иные методы альтернативной медицины назначали своим пациентам 52% семейных врачей, 49% психиатров, 46% гинекологов и специалистов в области здоровья женщин (исследование «Врачи: здоровье, доход, знания», 2014 г., источник <http://www.medscape.com>). Биодобавки (поливитамины, кальций, коэнзим Q10, ω-3 и другие) чаще других принимали психиатры — 71% и дерматологи 65%, реже других врачей — кардиологи — 38%. За последние 10 лет дополнительная и альтернативная медицина становится все более популярной среди онкологических больных в США, Великобритании, Германии. Онкологи, допуская применение методов с недоказанной эффективностью (в том числе «альтернативной» медицины), предупреждают, что они предназначены только для облегчения симптомов пациентов на

протяжении лечения и не существует альтернативных (хирургическим, химиотерапевтическим и радиологическим) методов лечения рака. Опасным является и то, что многие пациенты не информируют своих врачей об использовании таких методов «лечения» — исследование показало, что только 58% мужчин с раком простаты сказали об этом лечащему врачу и еще меньше семейным врачам — 15% (<http://www.medscape.com/viewarticle/830552>; <http://www.medscape.com/viewarticle/830553>).

Возможно, эффективность альтернативных методов не доказана только потому, что нет возможности финансирования подобных исследований? Или проведение таких исследований бессмысленно? По мнению D.H. Gorski, S.P. Novella, «проведение исследований по оценке эффективности альтернативных методов лечения — это не что иное, как внедрение лженауки в академическую медицину». Вероятно, однозначного ответа на вопрос — «кто и как именно должен решать вопрос о целесообразности инициирования и проведения РИ по оценке эффективности того или иного метода» — пока нет. Но надо помнить, что травы, биодобавки и другие методы альтернативной медицины, при всей кажущейся безвредности, могут наносить существенный вред.

Пример. В 2014 г. опубликованы результаты исследования, оценивающего поражение печени, обусловленное пищевыми добавками (поливитамины, добавки с кальцием, китайские травы, используемые для снижения веса, и аюрведические травы). Исследование проводилось в восьми американских медицинских центрах на основе базы данных Drug-Induced Liver Injury Network. Учитывалась частота токсического поражения печени в 2003 и 2014 гг. Всего зарегистрировано 45 случаев, связанных с применением биодобавок на фоне бодибилдинга, и 85 случаев — других биодобавок и трав. Доля зарегистрированных случаев поражения печени на фоне применения биодобавок увеличилась с 7% до 20% (всех случаев токсического поражения печени) за пери-

од исследования. Биодобавки, связанные с занятиями бодибилдингом, вызывали длительную желтуху (медиана 91 дней) у молодых мужчин, но не приводили ни к смертельным исходам, ни к необходимости трансплантации печени. Остальные случаи наблюдались преимущественно у женщин среднего возраста и приводили к смерти или трансплантации печени чаще, чем при токсическом поражении печени на фоне лекарственных препаратов (13% против 3%;  $p < 0,05$ ).

В то же время, если не существует никаких доказанных методов лечения, улучшения состояния, облегчения симптомов при определенном заболевании/состоянии и врач уверен в том, что методы альтернативной медицины не нанесут вреда его пациенту, но могут улучшить состояние, то при полноценном информировании пациента о существующих возможностях лечения, вероятно, врач имеет право рекомендовать пациенту отдельные методы без доказанной эффективности. Еще раз следует подчеркнуть — рекомендовать с детальным объяснением, почему можно применить такой метод (средство), чего ждать пациенту на фоне его применения, в каких ситуациях и как часто следует обращаться повторно с целью мониторинга состояния. Можно, конечно, не назначать ничего с недоказанной эффективностью, но в этом случае есть вероятность того, что пациент займется самолечением или пойдет искать помощь у тех, кто практикует «альтернативные методы лечения».

## **Клинические рекомендации профессиональных сообществ — «шаг влево, шаг вправо — расстрел» — надежный фонарь или слабая свеча?**

Рекомендации по ведению пациентов в том или ином виде существуют очень давно. В современном виде так называемые *guidelines* (клинические рекоменда-

ции) на основе формализованных методик в США, Австралии, Великобритании и ряде других стран стали создаваться около 20 лет назад. Система оценки результатов исследований получила название «уровни достоверности доказательств» (levels of evidence). Достоверность доказательств учитывает: а) методологическое качество клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов (разработаны и используются разные системы формализованной оценки качества); б) величину эффекта, количество пациентов и исследований; в) согласованность результатов исследований, проведенных в разных популяциях, с одинаковым или различным дизайном. Кроме оценки уровня доказательности, в рекомендациях используют классификацию «уровней убедительности рекомендаций» (grades of recommendation). Уровни убедительности рекомендаций отражают целесообразность/нецелесообразность применения метода лечения в описываемой ситуации. Разные профессиональные сообщества используют несколько отличающиеся подходы к оценке доказательности, классификации «уровней убедительности рекомендаций», выбору членов рабочей группы для составления рекомендаций и методики последующего согласования текстов.

Клинические рекомендации позиционируются как основанные на доказательствах. Но на самом деле доказательства не так много.

Пример. В 2019 г. был проведен анализ 28 клинических рекомендаций (guideline) Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации (3509 пунктов рекомендаций, в среднем на один guideline 116,5 отдельных рекомендаций). В 47,3% рекомендации были отнесены к классу I; 27,0% — IIa, 14,9% — IIb, 10,8% — III. Только 8,9% рекомендаций — уровень доказательств A, 46,7% — B, 44,5% — C. Всего 14,0% рекомендаций класса I соответствовали уровню доказательств A.

В большинстве случаев клинические рекомендации основаны на согласованных экспертных мнениях рабочей группы,

составляющей рекомендации, многое зависит от критериев поиска исследований, непредвзятости анализа результатов исследований.

Некоторые зарубежные профессиональные сообщества называют клинические рекомендации (guidelines) стандартами. Их структура почти аналогична guidelines (клиническим рекомендациям) профессиональных сообществ. Документы, в которых присутствуют слова «Standards of Care», есть и в Австралии, и в Германии, но их содержание также ближе к клиническим рекомендациям, описанию рекомендуемых принципов работы для служб системы здравоохранения по организации медицинской помощи и количественным критериям оценки их деятельности. Понятие «стандарт лечения» (standard of care) в зарубежной юридической литературе, как правило, понимается не как документ, а как признанный профессиональным сообществом подход. Словарь Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers <http://legal-dictionary.thefreedictionary.com/> дает следующее определение стандарта медицинской помощи.

- Лечебно-диагностические мероприятия, которые должен выполнить врач, с учетом особенностей пациента, течения болезни и определенных обстоятельств.
- С юридической точки зрения это уровень медицинской помощи, который должен быть в среднем обеспечен в данном сообществе. Это та медицинская помощь, которая была бы оказана врачом аналогичной квалификации (специальности) конкретному пациенту при тех же или аналогичных обстоятельствах.

Фактически аналогичная информация представлена на сайте юридической службы LegalMatch (США) <http://www.legalmatch.com/law-library/article/standard-of-care-for-medical-malpractice.html>. «Стандарт медицинской помощи, как правило, определяется путем оценки деятельности врача, обвиняемого в халатности, экспертами в соответствующей области. Стандарты медицинской помощи могут значительно различаться. Например, ресурсы сельской больницы

часто значительно меньше, чем ресурсы столичной клиники, и это должно быть принято во внимание при определении соответствующего стандарта. Национальный стандарт медицинской помощи определяется, как требование к врачу оказания квалифицированной медицинской помощи (то есть признание экспертами, что в рамках определенной специальности при тех же или аналогичных обстоятельствах сделано все возможное и необходимое)».

В США при рассмотрении исков об оказании медицинской помощи суды придерживаются мнения, что стандартом медицинской помощи является то, что с точки зрения экспертов сделал бы компетентный врач в тех же условиях, обладая тем же набором ресурсов. Основой для определения стандарта медицинской помощи могут также быть клинические рекомендации в том смысле этого слова, что рекомендации отражают должные, лучшие на сегодняшний день тенденции оказания медицинской помощи. Но нормативных документов, отражающих правила использования этих документов в суде для оценки качества медицинской помощи, нет. В то же время, как отмечают авторы, в случае рассмотрения в суде иска о случаях некачественного оказания медицинской помощи клинические рекомендации могут использоваться и используются, но каждая из сторон должна дать объяснение, почему данный документ может или не может быть использован как стандарт медицинской помощи, учитывая, что многие положения в рекомендациях основаны не на доказательствах, а на экспертных мнениях специалистов (Moffett P., Moore G., 2011).

## Вместо заключения

Не только методы лечения, но и методы оценки эффективности лечения, целесообразность проведения исследований по оценке методов, используемых в лечении

пациентов, вызывают ожесточенные споры сторонников и противников. Границы между доказанной и недоказанной эффективностью, научной и альтернативной медициной иногда оказываются настолько размытыми, что практикующему врачу в условиях «большого информационного взрыва» очень сложно принимать решения на основе надежных данных для своей практической работы. Врачам реальной клинической практики необходимо помнить, что есть методики исследований, позволяющие доказать эффективность или неэффективность лечебно-профилактических стратегий для пациентов с определенными демографическими, клиническими (соматическими и психическими), психологическими и социальными характеристиками, есть экспертные мнения специалистов об оптимальной тактике ведения и есть статистические манипуляции с полученными результатами и лоббирование интересов. Клинические рекомендации — это информационная поддержка принятия решения, но не инструкция по тактике ведения конкретного пациента. Между рациональной фармакотерапией и доказательной медициной можно поставить знак равенства в части сознательного использования врачом лучших из имеющихся доказанных сведений для принятия решений о помощи конкретным больным.

## Литература

1. Гриндальх Т. Основы доказательной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 336 с.
2. Ступаков И.Н., Самородская И.В. Доказательная медицина и сердечно-сосудистые заболевания. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2003.
3. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.М. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998.
4. Nordenstrom J. Evidence based medicine.. Wiley-Blackwell, 2006. 104 p.

# Глава 1. Болезни органов дыхания

## Указатель описаний ЛС

### Короткодействующие

**β<sub>2</sub>-агонисты**  
Сальбутамол  
Фенотерол  
Тербуталин

### Длительно действующие

**β<sub>2</sub>-агонисты**  
Формотерол  
Салметерол  
Вилантерол  
Индакатерол  
Олодатерол

### Антихолинергические препараты короткого действия

Ипратропия бромид

### Антихолинергические препараты длительного действия

Аклидиния бромид  
Гликопиррония бромид  
Тиотропия бромид  
Умеклидиния бромид

### Ингаляционные глюкокортикоиды

Беклометазон  
Будесонид  
Флутиказон  
Мометазон  
Циклесонид  
Флутиказона фураат

### Фиксированные комбинации ингаляционный глюкокортикоид + длительно действующий β<sub>2</sub>-агонист

Будесонид + формотерол  
Салметерол + флутиказон  
Беклометазон + формотерол  
Беклометазон + сальбутамол  
Вилантерол + флутиказона фураат  
Мометазон + формотерол

### Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Монтелукаст  
Зафирлукаст  
Пранлукаст<sup>®</sup>  
Побилукаст<sup>®</sup>  
Верлукаст<sup>®</sup>  
Циналукаст<sup>®</sup>  
Иралукаст<sup>®</sup>  
Томелукаст<sup>®</sup>

### Гуманизированные моноклональные антитела к иммуноглобулину класса E

Омализумаб

### Антиинтерлейкин-5 (Анти-ИЛ-5) препараты:

Меполизумаб

### Антибактериальные препараты

#### Аминопенициллины

Амоксициллин  
Амоксициллин + клавулановая кислота  
Амоксициллин + сульбактам

#### Цефалоспорины

Цефотаксим  
Цефтриаксон  
Цефдиторен  
Цефтаролина фосанил

#### Макролиды

Кларитромицин  
Рокситромицин  
Азитромицин  
Джозамицин

#### Тетрациклины

Доксициклин  
Фторхинолоны  
Левифлоксацин  
Моксифлоксацин  
Гемифлоксацин  
Ципрофлоксацин

#### Противовирусные препараты

Ингибиторы нейраминидазы  
Осельтамивир  
Занамивир

### Препараты анальгезирующего и антипиретического действия

Парацетамол  
Ибупрофен  
Мелоксикам

### Противокашлевые препараты

Бугамират  
Преноксдиазин  
Леводропропизин  
Эрдостеин

### Мукоактивные препараты

Ацетилцистеин  
Карбоцистеин  
Амброксол  
Препараты солодки  
Термопсис сироп с солодкой  
Алтея лекарственного корня  
Тимьяна ползучего трава  
Гвайфенезин  
Терпингидрат

### Комбинированные β<sub>2</sub>-агонисты короткого действия + антихолинергические препараты короткого действия

Ипратропия бромид + фенотерол

### Комбинированные β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия + антихолинергические препараты длительного действия

Аклидиния бромид + формотерол  
Гликопиррония бромид + индакатерол  
Вилантерол + умеклидиния бромид  
Олодатерол + тиотропия бромид

### Метилксантины

Аминофиллин  
Теofilлин

### Ингибитор фосфодиэстеразы 4

Рофлумиласт

# Острый бронхит

Острый бронхит (ОБ) — самолимитирующее заболевание, обусловленное острым полиэтиологическим воспалением слизистой бронхиального дерева, проявляющееся кашлем продолжительностью до 2–3 нед с мокротой или без нее и общими симптомами интоксикации.

---

## Эпидемиология

---

Эпидемиология ОБ неотъемлемо связана с другими острыми респираторными заболеваниями, в частности с вирусной патологией, в связи с этим число больных зависит от сезонности. Достоверная статистика ОБ затруднена в связи с тем, что часто диагноз ОБ подменяется диагнозом ОРВИ. Заболеваемость ОБ среди взрослого городского населения в России составляет в среднем 8,4 обращения/1000 человек. В популяции средняя общая заболеваемость составляет около 5%. Основной пик заболеваемости приходится на осенне-зимний период, когда в определенных коллективах (детских садах, школах, вузах и т.д.) заболеваемость может достигать 40%.

### **Факторами риска развития ОБ являются:**

- аллергические заболевания [в том числе бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР), аллергический конъюнктивит];
- гипертрофия носоглоточных и небных миндалин;
- иммунодефицитные состояния;
- курение (в том числе пассивное);
- пожилой и детский возраст;
- воздушные поллютанты (пыль, химические агенты);
- переохлаждение;
- очаги хронических инфекций верхних дыхательных путей (ДП).

---

## Этиология и патогенез

---

ОБ является полиэтиологическим заболеванием и может вызываться как инфекционными, так и неинфекционными факторами. В табл. 1.1 представлены основные этиологические факторы.

Основная этиология ОБ — вирусная, на нее приходится 90–95% всех случаев заболевания, только 5–10% — на остальные факторы, включая бактериальные. Наиболее часто встречаются микоплазменные и хламидийные бронхиты. Однако следует помнить, что как вакцинированные, так и переболевшие коклюшем,

Таблица 1.1. Этиология острого бронхита

Этиология	Этиологический фактор
Вирусная	Вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторный синцитиальный вирус, корона-вирус, аденовирус, метапневмовирус, бокавирус, риновирусы
Бактериальная	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Bordetella parapertussis</i>
Неинфекционная	Токсико-химические факторы (пары кислот, угарный и сернистый газы, пары аммиака и бензина и др.). Физические факторы (холодный и горячий воздух). Аллергические факторы (бытовые, пыльцевые, эпидермальные и др.)

в связи с угасанием иммунитета, могут повторно заболеть в облегченной форме с клинической картиной бронхита. Этиологическая роль пневмококка, гемофильной палочки и моракселлы не доказана.

В патогенезе ОБ выделяют острую стадию, непосредственно связанную с попаданием возбудителя заболевания на эпителий слизистой бронхов, что приводит к активации клеток воспаления и высвобождению цитокинов. Данная стадия длится от 1–5 сут после инфицирования. Вторая стадия — затяжная — характеризуется формированием транзиторной гиперреактивности слизистой трахеобронхиального дерева. Предполагается, что формирование бронхиальной гиперчувствительности может возникать в связи с дисбалансом тонуса адренергической и холинергической вегетативных систем, который сохраняется в течение 1–3 нед.

В развитии ОБ играют роль следующие патофизиологические механизмы:

- снижение эффективности факторов местной иммунологической защиты;
- нарушение функции мукоцилиарного клиренса слизистой бронхов.

Нарушения в механизмах нервной и гуморальной регуляции приводят к нарушению:

- вязкости бронхиального секрета;
- содержания лизоцима, секреторной фракции иммуноглобулина класса А (IgA) и сульфатов.

Основной путь инфицирования слизистой бронхов — воздушно-капельный, но возможны гематогенный и лимфогенный пути проникновения инфекции и токсических веществ. Наибольшей тропностью к эпителию ДП и токсическим поврежде-

нием слизистой бронхов обладают вирусы гриппа. Известно, что вирусы гриппа приводят к гибели ресничек эпителия ДП, нарушают трофику бронхов за счет поражения нервных проводников. Под влиянием вируса гриппа угнетается фагоцитоз, нарушается местная иммунологическая защита, в результате чего активируется бактериальная флора, находящаяся в верхних ДП и ганглиях.

## Классификация

Общепринятой классификации ОБ не существует. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в зависимости от этиологии ОБ классифицируется следующим образом:

- J20.0 Острый бронхит, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*;
- J20.1 Острый бронхит, вызванный *Haemophilus influenzae*;
- J20.2 Острый бронхит, вызванный стрептококком;
- J20.3 Острый бронхит, вызванный вирусом Коксаки;
- J20.4 Острый бронхит, вызванный вирусом парагриппа;
- J20.5 Острый бронхит, вызванный респираторным синцитиальным вирусом;
- J20.6 Острый бронхит, вызванный риновирусом;
- J20.7 Острый бронхит, вызванный эховирусом;
- J20.8 Острый бронхит, вызванный другими уточненными агентами;
- J20.9 Острый бронхит неуточненный.

Клинически можно выделить следующие формы ОБ.

- По этиологии:
  - вирусный;
  - бактериальный;
  - аллергический;
  - токсический;
  - ожоговый.
- По характеру воспаления слизистой оболочки (СО) бронхов:
  - катаральный (поверхностное воспаление);
  - отечный (с отеком слизистой бронхов);
  - гнойный (гнойное воспаление).
- По локализации ОБ подразделяется на дистальный и проксимальный. Кроме того, клинически выделяется форма неосложненного ОБ и осложненного ОБ (бронхиальная обструкция).

## Клиническая картина

В клинической картине ОБ вирусной этиологии можно выделить два основных симптомокомплекса: интоксикационный и респираторный. Клиническая картина будет характеризоваться особенностями вызвавшего ОБ вируса. В острую стадию интоксикационный синдром проявляется общей слабостью, чувством «ломоты» в теле, могут возникать боль в мышцах ног, повышенная потливость, познание или озноб, субфебрильная или фебрильная

температура тела, иногда при трахеобронхите температура тела может оставаться нормальной. Респираторный синдром в остром периоде проявляется грубым, звучным, нередко «лающим» и приступообразным кашлем, который в первые 2–3 дня чаще бывает непродуктивным или с отделением незначительного количества трудноотделяемой мокроты. Нередко в этот период кашель сопровождается чувством боли и «саднения» в горле и за грудиной, охриплостью голоса. На 2–3-й дни болезни кашель становится продуктивным с отделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. Иногда на всем протяжении заболевания кашель может оставаться непродуктивным. У некоторых больных при возникновении бронхиальной обструкции возможно появление чувства заложенности в груди и одышки, значительно усиливающейся при физической нагрузке. Во второй стадии ОБ — затяжной — основным клиническим проявлением болезни является кашлевой синдром, который может сохраняться до 2–3 нед. Отличительные особенности клинической картины бактериального ОБ указаны в табл. 1.2.

## Диагностика

Диагноз ставится методом исключения и основывается на клинической картине.

**Таблица 1.2.** Особенности клинической картины острого бронхита бактериальной этиологии

Бактериальный возбудитель	Клинические проявления
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Чаще встречается в замкнутых организованных коллективах молодых людей 16–40 лет. Выраженные слабость и потливость, миалгия, артралгия, лимфаденопатия, длительный субфебрилитет. Боль в горле, осиплость голоса, затяжной малопродуктивный кашель до 6 нед
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Болеют в основном пациенты среднего возраста, 40–60 лет. Длительный субфебрилитет. Ринит, назофарингит, конъюнктивит, чаще сухой длительный кашель или кашель со слизистой мокротой
<i>Bordetella pertussis</i>	Могут болеть взрослые, до 5%, ранее в детстве привитые или переболевшие. Возможен субфебрилитет. Возможен ринит, кашель спазматический, непродуктивный или со слизистой мокротой до 4–6 нед



Диагностика ОБ основывается на данных анамнеза, анализа эпидемиологической ситуации, а также на оценке этиологических факторов и клинических проявлений заболевания.

При неосложненном ОБ клинические проявления скудные. Осмотр, пальпация и перкуссия грудной клетки не выявляют отклонений от нормы, при аускультации легких возможно появление жесткого дыхания и иногда небольшого количества рассеянных сухих хрипов, выслушиваемых на фазе вдоха. При скоплении в бронхах жидкого секрета возникают незвучные влажные хрипы.

При осложненном бронхиальной обструкцией ОБ клинически выявляются все проявления синдрома бронхиальной обструкции: экспираторная одышка, усиливающаяся при физической нагрузке, свистящее дыхание, при аускультации легких рассеянные сухие свистящие и жужжащие хрипы на удлиненной фазе выдоха.

Лучевая диагностика, данные гемограммы обычно не изменены. Диагностическое значение имеет исследование мокроты на наличие и выраженность «гниюности», хотя характер мокроты не является достаточным предиктором бактериальной инфекции. Клинические признаки бронхиальной обструкции требуют исследования функции внешнего дыхания. Основным подтверждением наличия нарушения бронхиальной проходимости будет уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ).

При подозрении на бактериальную природу ОБ необходимо провести дополнительное обследование. В клинической практике чаще прибегают к серологическим методам диагностики [выявление специфических IgA, иммуноглобулинов класса G (IgG), класса M (IgM)], так как прямые методы довольно трудоемки и дорогостоящи.

---

### Дифференциальная диагностика

---

При остром кашле наиболее важна дифференциальная диагностика между ОБ

и внебольничной пневмонией (ВП). Важную роль в дифференциальной диагностике между этими заболеваниями играют лабораторные и инструментальные методы исследования. При проведении дифференциальной диагностики между ОБ и ВП стандартными лабораторными тестами являются определение повышения числа лейкоцитов в периферической крови по клиническому анализу (до  $10,4 \times 10^9$ /л и более) и избыточное содержание сывороточного С-реактивного белка (СРБ) (выше 150 мг/л), что достоверно свидетельствует о наличии пневмонии. Особое значение приобретает лучевая диагностика [традиционная рентгенография и компьютерная томография (КТ)] органов грудной клетки, назначение которой необходимо при подозрении на ВП, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Дифференциально-диагностический ряд ОБ и других заболеваний представлен в табл. 1.3.

---

### Лечение

---

Лечение больных ОБ в подавляющем большинстве случаев проводится в амбулаторных условиях. Госпитализации подлежат пациенты с тяжелой интоксикацией, с выраженными нарушениями бронхиальной проходимости и признаками ДН и наличием тяжелой сопутствующей легочной или иной патологии [СД, ИБС, артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП) и др.]. Тактика лечения приведена в табл. 1.4.

Явление гиперреактивности, возникающее вследствие воспаления и участвующее в формировании бронхиальной обструкции при ОБ, доказательно успешно контролируется  $\beta_2$ -агонистами короткого действия (сальбутамол, фенотерол), табл. 1.9.

---

### Течение заболевания, исход и прогноз

---

Продолжительность ОБ зависит от этиологии, реактивности защитных си-

Таблица 1.3. Дифференциальные диагнозы острого бронхита

Заблевание	Клинические признаки	Диагностика
ВП	Локальные признаки инфильтрации в легком: усиление голосового дрожания, притупление перкуторного звука, влажные хрипы или крепитация	Лучевая диагностика (так как нет 100% чувствительности, предиктором является клиническая картина). Лабораторные методы: повышение лейкоцитов и СРБ
Острый синусит (ОС)	Дискомфорт, боль в области придаточных пазух, затек слизи в ДП	КТ придаточных пазух носа
Коклюш	Пароксизмальный кашель с характерным инспираторным «вскриком» и рвотой (без видимых причин) длительностью более 2 нед	Анализ эпиданамнеза (контакт с больным). Обнаружение <i>Bordetella pertussis</i> в мазках из носоглотки в катаральном периоде болезни и мокроте в спазматическом периоде. Положительная полимеразная цепная реакция
Аллергия	Упорный, приступообразный кашель (часто в ночные часы) без признаков интоксикации. Полное исчезновение симптомов болезни после элиминации аллергена	Аллергологический анамнез. Эозинофилия в крови и мокроте. Аллергологическое обследование
БА	Приступообразное и волнообразное течение. Положительный эффект от $\beta_2$ -агонистов и глюкокортикоидов	Положительная медикаментозная проба на обратимость нарушения бронхиальной проходимости
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	Связь с длительным стажем курения, коробочный перкуторный звук	Стойкая необратимая или частично обратимая обструкция при спирометрии, пульсоксиметрия
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)	Изжога, кашель после обильного приема пищи, в положении лежа, облегчение при перемене положения, приеме антацидов	Эзофагогастроскопия. Суточная рН-метрия

Таблица 1.4. Тактика ведения пациента с острым бронхитом в амбулаторных условиях

Мероприятия	Предпринимаемые действия
<b>Общие назначения</b>	Постельный режим, пребывание в тепле (независимо от температуры тела) — в первые дни болезни. Обязательное прекращение курения табака, максимально исключить контакт с любыми аэрополлютантами (химические вещества, пыль). Питание дробное и частое, до 4–6 раз в день, пища легкоусвояемая, щадящая, в тепловом режиме, с исключением раздражающих продуктов. Обильное питье до 2–2,5 л различной жидкости в теплом виде (при отсутствии противопоказаний)
<b>Лекарственные назначения</b> Терапевтическая тактика при ОБ — это сочетание этиотропных, патогенетических и симптоматических препаратов, зависящее от этиологического фактора, выраженности общих симптомов, характера мокроты, отсутствия или наличия бронхиальной обструкции	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [снижают повышенную температуру тела, улучшают общее состояние и самочувствие больных, уменьшают головную боль (ГБ), чувство ломоты в теле и обладают противовоспалительным действием], табл. 1.5 Управление кашлем — противокашлевые или отхаркивающие в зависимости от характера кашля. Противокашлевые препараты назначаются в первые дни болезни. Изнуряющий непродуктивный кашель при ОБ обусловлен гиперреактивностью и/или трахеобронхиальной дискинезией (табл. 1.6).

Таблица 1.4. Окончание

Мероприятия	Предпринимаемые действия
	Через 2–3 дня кашель становится продуктивным — показание для назначения мукоактивных препаратов (табл. 1.7)
	Этиотропная терапия. Противовирусная терапия проводится только в случае ОБ, ассоциированного с вирусом гриппа. Антибактериальная терапия при неосложненном ОБ назначается только при доказанной бактериальной этиологии заболевания — коклюш, микоплазма или хламидия (табл. 1.8)
	Бронхиальная обструкция — назначение бронходилататоров короткого действия

Таблица 1.5. Препараты анальгезирующего и антипиретического действия

Препарат	Направленность действия	Суточная доза
Парацетамол*	Блокирует синтез простагландинов в центральной нервной системе (ЦНС) за счет угнетения циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го и 2-го типов, воздействуя на центры боли и терморегуляции. Умеренно выраженное противовоспалительное действие. Обладает слабым эффектом, противовоспалительным, мембраностабилизирующим действием, стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов	Через 1–2 ч после еды 0,5–1,0 г до 4 р/сут. Максимальная суточная доза 4,0 г
Ибупрофен	Угнетает ЦОГ 1-го и 2-го типов, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество в очаге воспаления, подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления	0,2–0,4 г 3–4 р/сут. Максимальная суточная доза 1,2 г
Мелоксикам	Селективный ингибитор ЦОГ-2. Оказывает выраженное противовоспалительное, анальгетическое и антипиретическое действие	Общую суточную дозу следует принимать в один прием, во время еды, 7,5 мг, максимальная доза 15 мг

\* Предпочтение следует отдать парацетамолу, основными фармакологическими эффектами которого являются анальгезирующее, антипиретическое и умеренно выраженное противовоспалительное действия. Однако следует избегать назначения комбинированных препаратов симптоматического действия на основе парацетамола, неконтролируемый прием которых может привести к передозировке парацетамолом и поражению печени.

Таблица 1.6. Противокашлевые препараты

Группа препаратов	Направленность действия	Препараты
Ненаркотические препараты центрального действия	Уменьшают возбудимость кашлевого центра. Не угнетают дыхательный центр. Не обладают седативным действием	Бутамират 20 мг × 3 р/сут
Препараты периферического действия	Блокируют периферические кашлевые рецепторы. Обладают местноанестезирующим действием. Не угнетают дыхание. Не провоцируют лекарственную зависимость и привыкание	Преноксдиазин 100 мг 3–4 р/сут. Леводропропизин 60 мг 3 р/сут

Таблица 1.7. Мукоактивные препараты

Группа препаратов	Направленность действия	Препараты
Муколитики	Прямое воздействие на секрет — разрывают дисульфидные связи гликопротеинов слизи	Ацетилцистеин 0,2 г × 2–3 р/день
Мукорегуляторы	Регуляция выработки секрета железистыми клетками — нормализация биохимического состава бронхиальной слизи	Карбоцистеин в начале лечения — по 0,75 г 3 р/сут, затем 1,5 г/сут в 3–4 приема
Поверхностно-активные и разжижающие средства	Стимуляция продукции сурфактанта — снижение адгезии секрета, местное муколитическое действие	Амброксол 30 мг 2–3 р/сут первые 2–3 дня, затем по 30 мг 2 р/сут
Отхаркивающие, мукокинетики	Стимуляция гастропульмонарного рефлекса — усиление активности мерцательного эпителия, усиление секреции бронхиальными железами	Препараты солодки, термопсиса, корня алтея, тимьяна. Гвайфенезин 200–400 мг вещества, 3–4 р/сут. Терпингидрат 0,25–0,5 г 2–3 р/день

Таблица 1.8. Препараты этиотропного действия

Группа препаратов	Направленность действия	Препараты
Антибактериальные препараты	Антибактериальные препараты при неосложненном ОБ назначаются только при доказанной бактериальной этиологии заболевания, такой как микопlasма, хламидия или бордетелла. Препараты эффективны против внутриклеточных микроорганизмов — микоплазм, хламидий, хорошо проникают в цитоплазму пораженной клетки, создают высокую концентрацию антибактериального вещества. В лечении коклюша эффективны антибиотики группы макролидов и тетрациклина	Макролиды. Азитромицин 500 мг/сут за 1 прием в течение 3 дней. Кларитромицин 250 мг 2 р/сут в течение 7 дней. Джозамицин 500 мг × 3 р/сут
Противовирусные препараты	Этиотропную противовирусную терапию следует проводить только в случае ОБ, ассоциированного с вирусом гриппа. Рекомендуются препараты двух групп: блокаторы M2-каналов и ингибиторы нейраминидазы	Респираторные фторхинолоны. Левифлоксацин 0,5 г 1 раз в день. Гемифлоксацин 0,32 г 1 раз в день. Моксифлоксацин 0,4 г 1 раз в день
		Тетрациклины. Доксициклин 200 мг/сут в 1-й день лечения, в последующие дни — по 100–200 мг/сут
Противовирусные препараты	Этиотропную противовирусную терапию следует проводить только в случае ОБ, ассоциированного с вирусом гриппа. Рекомендуются препараты двух групп: блокаторы M2-каналов и ингибиторы нейраминидазы	Блокаторы M2-каналов Ремантадин. Таблетки принимаются после еды. 1-е сутки — 100 мг 3 раза, во 2-е, 3-и сутки — 100 мг 2 раза, 100 мг на 4-й день
		Ингибиторы нейраминидазы. Осельтамивир 75 мг 2 р/день в течение 5 дней. Занамивир Порошок для ингаляций 5 мг. По 2 ингаляции 2 р/день (20 мг) в течение 5 дней

**Таблица 1.9.**  $\beta_2$ -Агонисты короткого действия

Название препарата	Рекомендованные дозы
Сальбутамол	Аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза по 2 ингаляционных дозы до 4 раз в день. Аскорил* (таблетки, сироп) — активные ингредиенты: сальбутамол, бромгексина гидрохлорид, гвайфенезин по 1 таблетке 3 р/день; по 10 мл 3 р/день
Фенотерол	Таблетки 5 мг внутрь по 1–2 таблетки до 4 раз в день; аэрозоль 100 мкг по 2 дозы до 3–4 раз в день

стем организма, тяжести заболевания и колеблется от 1–2 до 5–6 нед. По продолжительности патологического процесса выделяют остroteкущий (не более 2 нед) и затяжной (до 1 мес и более), который, как правило, сопряжен с развитием бронхиальной обструкции. Если ОБ возникает у больного до 3 раз и более в течение года, то его следует расценивать, как рецидивирующий и выяснять причину. Нередко такой причиной является аллергия.

В большинстве случаев ОБ наблюдается полное выздоровление. Однако в случаях гнойного бронхита может остаться фиброзное утолщение бронхов, которое приводит, вследствие рубцового сужения, к формированию необратимого нарушения бронхиальной проходимости. Развитие obstructивного синдрома может приводить к затяжному течению ОБ и трансформации его в хроническую форму.

У некоторых больных после перенесенного острого трахеобронхита кашель (надсадный, «лающий», мучительный) может оставаться и беспокоить от 2 до 6 нед вследствие повышения чувствительности рефлексогенных зон СО бронхов к воздействию различных факторов. Приступы его могут провоцироваться любыми раздражающими воздействиями (низкая или высокая температура воздуха, резкие запахи, табачный дым и др.).

ОБ может осложняться очаговой, реже долевой пневмонией, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Подозрение должно возникнуть в тех случаях, когда у больного ухудшается самочувствие,

длительно сохраняется повышенная температура тела или вновь повышается после нормализации или снижения, усиливается кашель, появляются или усиливаются гнойность отделяемой мокроты, появляются одышка, цианоз. Изменения клинической картины и течения заболевания должны явиться поводом для проведения углубленного клинико-лабораторного и лучевого обследования больного.

#### Литература

1. Игнатова Г.Л., Белевский А.С. Важные особенности лечения острого бронхита // *Практическая пульмонология*. 2016. № 2. С. 80–84.
2. Костюкевич О.И. На приеме пациент с острым бронхитом. Размышления терапевта // *РМЖ*. 2016. № 16. С. 1088–1093.
3. Леценко И.В. Острый бронхит: диагностика, дифференциальная диагностика, рациональная терапия // *РМЖ*. 2013. № 26. С. 1249.
4. *Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание* / под ред. Чучалина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
5. *Респираторная медицина. Руководство* / под ред. академика РАН А.Г. Чучалина 2 издание. М.: Литтерра, 2017. Т. 2. С. 13–29.
6. Шмелева Н.М., Шмелев Е.И. Современные аспекты мукоактивной терапии в пульмонологической практике // *Тер. архив*. 2013. № 3. Р. 107–109.

# Хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, связанными с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов (GOLD, 2019).

## Эпидемиология

ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, что приводит повсеместно к росту давления на общество экономической и социальной нагрузки. Распространенность ХОБЛ, заболеваемость и смертность неодинаковы как в разных странах, так и между различными группами населения внутри одной страны. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2010 г. в мире насчитывалось 384 млн больных ХОБЛ, что составило 11,7% населения земного шара. В настоящее время ХОБЛ — единственная болезнь, распространенность которой продолжает расти во всем мире.

В странах Европы число больных ХОБЛ составляет 5–10% всего населения. Среди людей старше 40 лет ХОБЛ выявляется у 5–10%, причем мужчины болеют чаще, чем женщины. Среди людей старше 70 лет ХОБЛ болеют 20% мужчин и 15% женщин. По данным официальной статистики, на 2013 г. в России было зарегистрировано 2,36 млн пациентов с ХОБЛ. Однако независимые исследования (исследование GARD под руководством Чучалина А.Г.) выявило 22,99 млн пациентов с ХОБЛ, что составило 15,3% населения России.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире от ХОБЛ умирают около 3 млн человек, что вывело это заболевание (по данным на 2015 г.) на 4-е место среди 10 ведущих причин смерти в мире, а в странах со средне-высоким уровнем дохода — на 3-е место. Такое увеличение смертности от ХОБЛ объясняется как распространенностью курения в развивающихся странах, так и старением населения в странах с высоким уровнем дохода. Распространенность ХОБЛ, как ожидается, возрастет в течение следующих 30 лет, и к 2030 г. число смертей, связанных с этим заболеванием, может достичь более 4,5 млн в год.

## Этиология и патогенез

### Факторы риска

В развитии ХОБЛ играют роль как эндогенные факторы, так и воздействие факторов внешней среды. Во всем мире курение сигарет является наиболее часто встречающимся фактором риска развития ХОБЛ. У курильщиков сигарет чаще встречаются респираторные симптомы, нарушения функции легких, более интенсивно ежегодно снижается ОФВ<sub>1</sub>, и они имеют большую смертность по сравнению с некурящими. Другие виды табака (например, трубки, сигары, кальян) и марихуана также являются факторами риска развития ХОБЛ. В настоящее время Россия занимает одно из первых мест в мире по потреблению табака. По данным Росстата, в России курят 65% мужчин и до 30% женщин.

Курение табака — не единственный фактор риска, по данным эпидемиологических исследований, выявлено наличие хронического ограничения скорости воздушного потока также у некурящих. Однако среди больных ХОБЛ соотношение «курильщики/не курильщики» составляет 14:3. У пациентов, которые никогда не курили, по сравнению с курильщиками ХОБЛ протекает с менее выраженными симптомами, имеет более легкие формы болезни и низкие показатели системного воспаления. Фактором риска развития ХОБЛ также является пассивное вдыхание табачного дыма за счет увеличения общей нагрузки на легкие вдыхаемых частиц и газов. Курение во время беременности может представлять опасность для плода, приводя к снижению массы тела плода в утробе матери и, возможно, угнетению иммунной системы.

Способствуют развитию ХОБЛ и продукты неполного сгорания углеводов, используемых в быту. Древесина, навоз животных, хворост и уголь при сжигании на открытом огне или в плохо функционирующих печах могут привести к очень высокому уровню загрязнения воздуха внутри помещений. Суще-

ствует все больше доказательств того, что использование органических соединений углерода во многих развивающихся странах в качестве основных видов топлива в процессе приготовления пищи может провоцировать развитие ХОБЛ у женщин.

Этиологическую роль также могут играть профессиональные вредности. В Европе и Северной Америке вклад загрязнения воздуха на рабочем месте в развитие ХОБЛ оценивается как 15–20%. Вероятно, этот вклад существенно больше в странах, где профессиональные вредности контролируются менее тщательно. Загрязнение воздуха на рабочем месте биологической, минеральной пылью, газами и дымом ассоциировалось с большей распространенностью ХОБЛ.

Эндогенные факторы риска включают генетические, эпигенетические и другие характеристики пациента, такие как бронхиальная гиперреактивность и БА в анамнезе, а также перенесенные тяжелые респираторные инфекции в детском возрасте. Существование бронхиальной гиперреактивности рассматривается как фактор риска развития ХОБЛ, независимый от наличия БА. Другим фактором риска развития ХОБЛ является присутствие симптомов хронического бронхита.

Предрасполагающим фактором к развитию ХОБЛ является врожденный дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина (аутосомно-рецессивное наследственное заболевание), который выявляется менее чем в 1% случаев. Другие генетические факторы предрасположенности к ХОБЛ изучаются, их вклад в развитие заболевания в настоящее время недостаточно ясен. Однако наследственный характер заболевания объясняет случаи его семейного возникновения.

Развитие ХОБЛ — результат сложного взаимодействия между генами и окружающей средой. Курение сигарет является главным фактором экологического риска развития ХОБЛ, но следует учитывать, что даже у тяжелых курильщиков развитие ХОБЛ отмечено менее чем в 50% случаев в течение жизни.

## Патогенез

### Воспаление дыхательных путей

Вдыхание сигаретного дыма или других вредных частиц, таких как дым от сгорания углеводородов, используемых в качестве топлива, вызывает хронические воспалительные реакции в легких. Это хроническое воспаление может вызвать разрушение паренхимы легкого, что приводит к эмфиземе и нарушению нормальных репаративных процессов и защитных механизмов, ведущему к фиброзу ДП. Эти патологические изменения способствуют развитию «воздушных ловушек», гиперинфляции легких и прогрессирующему ограничению скорости воздушного потока. Предполагается, что воспаление в ДП больных ХОБЛ является модификацией нормального воспалительного ответа ДП на хронические раздражители, такие как сигаретный дым и другие. Механизмы развития этого воспаления могут определяться генетическими особенностями.

Воспаление при ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8<sup>+</sup>) в различных частях ДП и легких. У ряда пациентов с наличием клинического «перекреста» ХОБЛ с астмой отмечается постоянное повышение уровня эозинофилов, у некоторых больных количество эозинофилов повышается только в период обострения болезни. Повышенное число воспалительных клеток у пациентов с ХОБЛ обнаруживают как в проксимальных, так и в дистальных ДП.

Оксидативный стресс, т.е. выделение в воздухоносных путях повышенного количества свободных радикалов, обладает мощным повреждающим действием на все структурные компоненты легких и приводит к необратимым изменениям легочной паренхимы, ДП, сосудов. Биомаркеры окислительного стресса (например, перекись водорода, 8-изопростан) повышаются в конденсате выдыхаемого воздуха, мокроте и системном кровотоке больных ХОБЛ. Окислительный стресс дополнительно увеличивается во время обострения заболевания.

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

Основными патофизиологическими механизмами при ХОБЛ являются формирование ограничения воздушного потока и легочная гиперинфляция (ЛГИ), которая бывает статической и динамической.

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

- фиброз и сужение просвета ДП;
- потеря эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции;
- потеря альвеолярной поддержки просвета малых ДП.

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.

ЛГИ возникает в результате неполного опорожнения альвеол (воздушная ловушка) во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая ЛГИ) или недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока во время физической нагрузки (динамическая ЛГИ).

Развитию эмфиземы предшествуют сужение просвета и уменьшение числа терминальных бронхиол.

Функционально ЛГИ характеризуется повышением легочных объемов (функциональной остаточной емкости, остаточного объема, общей емкости легких) и снижением емкости вдоха. Нарастание динами-



ческой ЛГИ происходит во время выполнения физической нагрузки, вследствие учащения частоты дыхания (ЧД), укорочения времени выдоха и еще большей задержки выдыхаемого воздуха на уровне альвеол.

**Неблагоприятными последствиями ЛГИ являются:**

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

Изменение емкости вдоха вследствие ЛГИ обладает очень высокой корреляционной связью с одышкой и толерантностью пациентов к физическим нагрузкам.

### **Нарушения газообмена**

ХОБЛ тяжелого течения характеризуется развитием гипоксемии и гиперкапнии. Основным патогенетическим механизмом гипоксемии является нарушение вентилиционно-перфузионного отношения —  $V_A/Q$  баланса ( $V_A$  — альвеолярная вентиляция,  $Q$  — сердечный выброс). Участки легких с низким соотношением  $V_A/Q$  вносят основной вклад в развитие гипоксемии. Наличие участков с повышенным отношением  $V_A/Q$  ведет к увеличению физиологического мертвого пространства, вследствие чего для поддержания нормального уровня парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови ( $PaCO_2$ ) требуется увеличение общей вентиляции легких. Увеличения шунтирования кровотока при ХОБЛ обычно не происходит, за исключением особо тяжелых случаев обострения, требующих проведения респираторной поддержки.

### **Гиперсекреция слизи**

Гиперсекреция слизи приводит к возникновению хронического продуктивного кашля, который является признаком

хронического бронхита и не всегда ассоциирован с ограничением воздушного потока. С другой стороны, не все пациенты с ХОБЛ имеют симптомы гиперсекреции слизи. Когда они присутствуют, гиперсекреция слизи связана с увеличением числа бокаловидных клеток и увеличенными подслизистыми железами вследствие хронического раздражения ДП с помощью сигаретного дыма или других вредных агентов. Кроме этого, некоторые медиаторы воспаления и протеиназы через активацию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) стимулируют гиперсекрецию слизи.

### **Легочная гипертензия**

Легочная гипертензия (ЛГ) 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 реакцией в ДП, и дисфункция эндотелия. Прогрессирующая ЛГ может приводить к гипертрофии правого желудочка (ПЖ) и в итоге — к правожелудочковой недостаточности (легочному сердцу).

### **Системные эффекты**

У большинства пациентов с ХОБЛ имеются сопутствующие хронические заболевания, связанные с теми же факторами риска, т.е. курением, старением и маломобильностью, которые могут оказать существенное влияние на состояние здоровья и выживание. Ограничение скорости воздушного потока, в частности гиперинфляция, влияет на сердечную функцию и газообмен. Хроническая циркуляция медиаторов воспаления может способствовать атрофии скелетных мышц и кахексии и инициировать или ухудшить сопутствующие заболевания, такие как ИБС, сердечная недостаточность (СН), остеопороз, нормоцитарная анемия, диабет и метаболический синдром.

## Классификация

ХОБЛ по МКБ-10 кодируется под рубриками J44.0–J44.9.

Клиническая классификация ХОБЛ в настоящее время основана на интегральной оценке тяжести больных. Она учитывает степень тяжести нарушения бронхиальной проходимости по результатам спирометрического исследования (табл. 1.10) и клинические данные о пациенте: выраженность клинических симптомов по тесту САТ (COPD Assessment Test) и выраженность одышки по шкале mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale), а также количество обострений и госпитализаций ХОБЛ за год. По оценке течения ХОБЛ все больные стратифицируются в четыре клинические группы (табл. 1.11).

## Оценка риска обострений

Обострения ХОБЛ определяются как резкое ухудшение респираторных симптомов, которое приводит к назначению дополнительной терапии. При оценке степени риска обострений рекомендуется выбирать наивысшую степень в соответствии с ограничением скорости воздушного потока по классификации GOLD или с частотой обострений в анамнезе. Также добавлено положение о том, что при наличии у пациента в предыдущем году даже одного обострения, приведшего к госпитализации (то есть тяжелого обострения), его следует относить к группе высокого риска.

Таким образом, схематично процесс постановки диагноза ХОБЛ выглядит следующим образом (рис. 1.1).

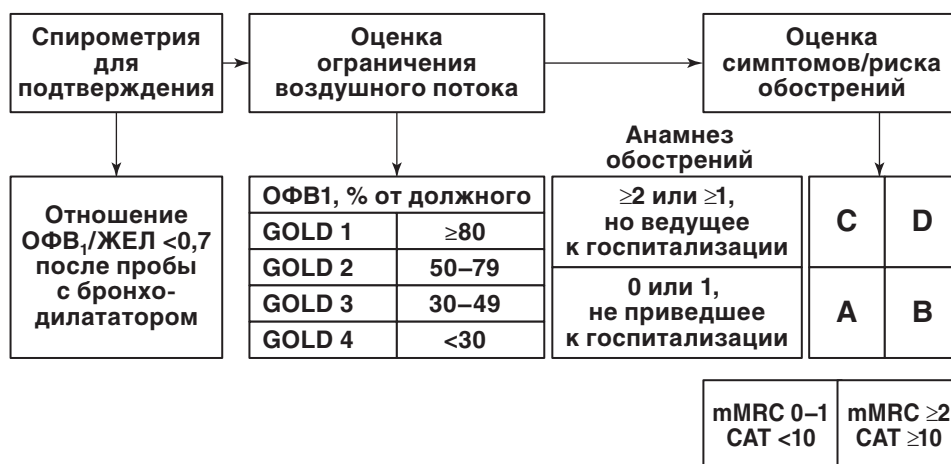
**Таблица 1.10.** Спирометрическая (функциональная) классификация хронической обструктивной болезни легких

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

**Таблица 1.11.** Стратификация больных хронической обструктивной болезнью легких на клинические группы

Клиническая группа	Характеристика группы
A	Клинические симптомы мало выражены (оценка САТ* — <10; Шкала mMRC** 0–1; число обострений и госпитализаций в течение года ≤1). Низкий риск прогнозируемых обострений
B	Симптомы ХОБЛ выражены (оценка САТ ≥10; Шкала mMRC ≥2, число обострений и госпитализаций в течение года ≤1). Низкий риск прогнозируемых обострений
C	Клинические симптомы мало выражены (оценка САТ — <10; Шкала mMRC 0–1; число обострений и госпитализаций в течение года ≥2). Высокий риск прогнозируемых обострений
D	Симптомы ХОБЛ выражены (оценка САТ ≥10; Шкала mMRC ≥2, число обострений и госпитализаций в течение года ≥2). Высокий риск прогнозируемых обострений

\* Шкала САТ отражает влияние ХОБЛ на повседневную жизнь, самочувствие пациентов и тесно коррелирует с состоянием здоровья. \*\* mMRC — вопросник госпиталя Святого Георгия (St. Georges Respiratory questionnaire — SGRQ) позволяет оценить нарушение физической активности, связанное с одышкой.



**Рис. 1.1.** Схема постановки диагноза хронической обструктивной болезни легких

### Фенотипы хронической обструктивной болезни легких

В клинической практике выделяют два основных фенотипа больных ХОБЛ — бронхитический и эмфизематозный. Больные этих групп отличаются между собой по клинической, функциональной, рентгенологической и морфологической картине. В табл. 1.12 приводятся основные отличия фенотипов больных ХОБЛ.

В клинической практике нередко отмечается сочетание этих двух форм заболевания, т.е. смешанный эмфизематозно-бронхитический фенотип, который сочетает признаки того и другого типа ХОБЛ. В последние годы стали рассматриваться и другие фенотипы заболевания, например: ХОБЛ с частыми обострениями, сочетанная с астмой, быстро прогрессирующая, с выраженным системным воспалением, ХОБЛ у молодых, ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и др.

С учетом вышесказанного 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 (ДН, ЛГ и др.);
- сопутствующих заболеваний.

### Клиническая картина

Наличие ХОБЛ следует рассматривать у любого пациента, у которого выявляются одышка, хронический кашель или продукция мокроты и/или в анамнезе есть указания на воздействия факторов риска заболевания. При наличии анамнеза и клинических проявлений требуется проведение спирометрии для выявления постоянного ограничения воздушного потока, маркером которого является наличие постбронхолитического ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,70.

Хроническая и прогрессирующая одышка является наиболее характерным симптомом ХОБЛ. Одышка — главный симптом ХОБЛ — является одной из основных причин дискомфорта и инвалидности, связанных с этим заболеванием. Типичные больные ХОБЛ описывают свою одышку, как чувство затруднения при дыхании, тяжести в груди, нехватки воздуха или удушья. Выраженность одышки рекомендуется оценивать с помощью модифицированной шкалы mMRC.

**Таблица 1.12.** Отличительные особенности эмфизематозного и бронхитического фенотипов хронической обструктивной болезни легких

Признак	Эмфизематозный тип	Бронхитический тип
Возраст	Моложе	Старше
Окраска кожных покровов	Розово-серый оттенок кожи	Диффузный синий цианоз
Масса тела	Недостаточная масса тела, кахексия	Избыточная масса тела, абдоминальное ожирение
Гипотрофия мышц плечевого пояса	Свойственна, встречается часто	Не наблюдается
Отечный синдром	Отсутствует	Склонность к отекам
Гиперинфляция	Сильно выражена	Слабо выражена
Бронхиальная обструкция	Менее выражена	Более выражена
Выраженность симптомов	Одышка >кашель	Кашель >одышка
Коморбидность	Редко	Часто
Развитие и декомпенсация легочного сердца	Развивается поздно	Развивается рано
Гемограмма	Норма	Часто эритроцитоз
Обострения	Более редкие	Более частые
Продолжительность жизни	Больше	Меньше

Кашель с мокротой присутствует у 30% пациентов. Хронический кашель часто является первым симптомом ХОБЛ и часто объясняется пациентом как ожидаемое следствие курения и/или воздействия окружающей среды. Вначале кашель может быть непостоянным, но впоследствии может возникать каждый день и становиться постоянным. Хронический кашель при ХОБЛ может быть продуктивным или непродуктивным. В некоторых случаях существенное ограничение воздушного потока может развиваться без наличия кашля.

Эти симптомы могут варьироваться и предшествовать развитию ограничения воздушного потока на протяжении многих лет. Все лица, особенно с факторами риска развития ХОБЛ, у которых наблюдаются эти симптомы, должны быть обследованы для выявления их первопричины. Контроль за этими симптомами у пациентов должен быть использован для разработки соответствующих лечебных и диагностических мероприятий. Существенное ограничение скорости воздушного потока также может присутствовать без хронической одышки и/или кашля и выделения мокроты, и наоборот. Хотя ХОБЛ определяется на основе ограничения скорости

воздушного потока, на практике решение обратиться за медицинской помощью, как правило, определяется влиянием симптомов на функциональное состояние пациента. Пациент может обратиться за медицинской помощью либо из-за наличия хронических респираторных симптомов, либо из-за их острого, транзиторного эпизода.

Выделение мокроты у больных ХОБЛ обычно происходит при кашле. Как правило, количество мокроты небольшое и она достаточно вязкая. Кроме того, выделение мокроты и ее объем могут быть непостоянными и определяться периодами обострения или ремиссии болезни. Для более комплексной оценки симптомов ХОБЛ рекомендуется использовать шкалу САТ.

## Диагностика

### Вопросы анамнеза

Подробный анамнез нового пациента с целью выявления наличия ХОБЛ должен рассмотреть следующие вопросы.

- Воздействие на пациента факторов риска, таких как курение и професси-

ональные факторы, или влияние окружающей среды.

- История болезни, в том числе наличие астмы, аллергии, синусита или полипов носа; инфекции ДП в детстве; другие хронические респираторные и не респираторные заболевания.
- Семейный анамнез ХОБЛ или других хронических заболеваний ДП.
- Динамика развития симптомов: ХОБЛ, как правило, развивается у взрослых, и большинство пациентов указывают на то, что прежде чем обратиться к врачу, они испытывали в течение ряда лет одышку, особенно усиливающуюся в «зимние холода», и некоторые социальные ограничения.
- История обострений или предыдущих госпитализаций по поводу респираторного расстройства. Пациенты могут указывать на периодическое усиление симптомов, даже если эти эпизоды не были идентифицированы как обострения ХОБЛ.
- Наличие коморбидных заболеваний, таких как ССЗ, остеопороз, заболевания опорно-двигательного аппарата, а также злокачественные опухоли, которые могут способствовать ограничению активности.
- Влияние болезни на жизнь пациента, в том числе ограничение физической активности, нетрудоспособность и экономические последствия, влияние на семейные отношения, чувство депрессии или тревоги, снижение благополучия и сексуальной активности.
- Социальная и семейная поддержка, предоставляемая пациенту.
- Возможности для снижения факторов риска, особенно отказа от курения.

### Осмотр

Длительное время физикальное обследование больных ХОБЛ может быть малоинформативным. Физических признаков ограничения воздушного потока, как правило, нет до тех пор, пока не произойдет значительное ухудшение функции легких, а симптомы, обнаруженные на основе физического обследования, имеют относительно низкую чувствительность

и специфичность. Ряд физических признаков, характерных для гиперинфляции легких или эмфиземы, могут присутствовать при ХОБЛ, но отсутствие их не исключает диагноз. На результаты объективного обследования могут влиять следующие факторы:

- степень выраженности бронхиальной обструкции;
- тяжесть эмфиземы;
- наличие проявлений ЛГИ (симптом Кэмпбелла, симптом Гувера);
- наличие осложнений [ДН, хроническое легочное сердце (ХЛС)];
- наличие сопутствующих заболеваний.

### Спирометрия

Спирометрия является наиболее воспроизводимым и объективным измерением ограничения скорости воздушного потока. Это неинвазивный и легкодоступный тест. Несмотря на хорошую чувствительность, оценка пиковой скорости выдоха (ПСВ) не может быть надежно использована в качестве единственного диагностического теста из-за слабой специфичности.

При спирометрии следует рассчитать параметры объема воздуха при форсированном выдохе, выполненном после максимального вдоха (ФЖЕЛ), объем воздуха, выдыхаемого в течение первой секунды этого маневра (ОФВ<sub>1</sub>), и отношение этих двух измерений (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ). Иногда вместо отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ измеряется соотношение между ОФВ<sub>1</sub> и жизненной емкостью легких (VC) ОФВ<sub>1</sub>/VC, что часто приводит к снижению значений отношения, особенно при выраженном ограничении скорости воздушного потока. Спирометрическим критерием для ограничения скорости воздушного потока остается постбронхолитическое фиксированное отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,70. Этот критерий прост и не зависит от должных значений. Для исключения смешанных обструктивно-рестриктивных нарушений у пациентов со снижением ФЖЕЛ рекомендуется определять общую емкость легких методом бодиплетизмографии. Для оценки выраженности эмфиземы рекомендует-

ся исследовать общую емкость легких и диффузионную способность легких. Спирометрия является только одним из параметров для установления клинического диагноза ХОБЛ и должна учитываться только в совокупности с симптомами и факторами риска.

### Оксиметрия

У всех пациентов с ХОБЛ рекомендуется использование пульсоксиметрии для оценки насыщения гемоглобина кислородом ( $\text{SaO}_2$ ). Пульсоксиметрия необходима для оценки насыщения артериальной крови кислородом для решения вопроса о необходимости проведения дополнительной кислородной терапии. Пульсоксиметрию следует использовать для оценки всех пациентов с клиническими признаками, указывающими на ДН или недостаточность правых отделов сердца, а также пациентов при наличии эритроцитоза (косвенный признак гипоксемии). Проведение анализа газов артериальной крови рекомендуется пациентам с ХОБЛ при значении  $\text{SaO}_2 \leq 92\%$  по данным пульсоксиметрии.

### Нагрузочное тестирование и оценка физической активности

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

### Рентгенологические методы

Традиционное рентгенологическое исследование грудной клетки не является значимым для установления диагноза ХОБЛ, но оно необходимо для исключения альтернативных диагнозов и выявления сопутствующих заболеваний легких и патологий скелета грудной клетки, проявляющихся нарушениями дыхания, таких как фиброз легкого, бронхоэктазы, рак легкого, плевральные заболевания, кифосколиоз и др. Косвенными рентгенологическими признаками гиперинфляции легких могут быть уплощение диафрагмы и увеличение объема

воздушного пространства грудины. КТ высокого разрешения для диагностики эмфиземы в рутинной практике не рекомендуется, за исключением подозрения на наличие бронхоэктазии или рака легкого или для определения целесообразности проведения хирургической редукции легочных объемов при выраженной эмфиземе.

### Другие специальные методы диагностики

Пациентам с ХОБЛ моложе 45 лет, пациентам с быстрым прогрессированием ХОБЛ или при наличии эмфиземы преимущественно в базальных отделах легких рекомендуется определение уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина в крови.

При повышенной сонливости в дневное время рекомендуется проведение ночной оксиметрии для первичной скрининговой диагностики наличия синдрома апноэ во сне с последующим уточнением диагноза с помощью полисомнографии.

### Дифференциальная диагностика

При первичном знакомстве с пациентом часто возникает необходимость дифференцировать ХОБЛ от ряда заболеваний со сходной симптоматикой — БА, хронического (необструктивного) бронхита, инфекции нижних дыхательных путей (НДП) (включая туберкулез), рака легкого, интерстициальных заболеваний легких и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Основные отличительные признаки указанных нозологий приведены в табл. 1.13.

### Лечение

В связи с тем, что не всегда у больных БА присутствует значимая обратимость бронхиальной обструкции, а у 25–50% пациентов с ХОБЛ наблюдается значимая обратимость, для проведения дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ недостаточно руководствоваться только результатами бронходилатационной пробы

**Таблица 1.13.** Дифференциально-диагностические признаки хронической обструктивной болезни легких

Нозология	Дифференциальные признаки
БА	Факторы риска: аллергены, некоторые производственные факторы. Отягощенная наследственность по БА и аллергии. Часто начало в молодом возрасте. Пароксизмальность и выраженность клинических проявлений, их обратимость (либо спонтанно, либо под влиянием терапии)
Бронхоэктазии	Большое количество гнойной мокроты (часто с запахом). Частые рецидивы бактериальной легочной инфекции. Аускультативно: грубые разного тембра сухие и разнокалиберные влажные хрипы. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР): расширение бронхов и уплотнение их стенок
Туберкулез	Эпидемиологические признаки (высокая распространенность туберкулеза в регионе). Начало в любом возрасте. Характерные рентгенологические признаки. Обнаружение ВК в мокроте
Облитерирующий бронхит	Начало в молодом возрасте. Отсутствие связи с курением. Указание на ревматоидный полиартрит или острое воздействие вредных газов. Патогномоничные КТВР-признаки: зоны пониженной плотности на выдохе
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	Кардиологический анамнез. Характерные влажные хрипы при аускультации в базальных отделах. Рентгенография — расширение тени сердца и признаки отека легочной ткани. Функция внешнего дыхания — преобладание рестрикции над обструкцией

при спирометрии. У некоторых пациентов с анамнезом астмы невозможно клинически и функционально найти четкое различие от ХОБЛ. Для таких пациентов предполагается, что у них существуют и астма, и ХОБЛ, то есть диагноз перекрестия.

### Лечение (немедикаментозное, медикаментозное)

При лечении ХОБЛ определяются следующие цели:

- устранение симптомов и улучшение качества жизни;
- уменьшение будущих рисков, т.е. профилактика обострений;
- замедление прогрессирования заболевания;
- снижение летальности.

Терапия ХОБЛ включает медикаментозные и немедикаментозные методы.

Медикаментозные методы лечения направлены на уменьшение или стабилизацию ограничения скорости воздушного потока и включают бронходилататоры, комбинации ингаляционных глюкокортикоидов (ИГК) и длительно действующих бронходилататоров, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, теofilлин, а также вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции.

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

Отдельно рассматривается терапия обострений ХОБЛ.

### Отказ от курения

Отказ от курения имеет наибольшее влияние на течение ХОБЛ. Если эффек-

тивно использовать ресурсы, предназначенные для прекращения курения, то можно достичь в этом успеха у 25% пациентов. Для этого необходимо использовать как индивидуальные методы работы с пациентом, так и законодательные запреты курения, в частности в общественных местах.

### Фармакотерапия отказа от курения

*Никотинзаместительная терапия* (никотиновая жевательная резинка, ингалятор, назальный спрей, трансдермальный пластырь, сублингвальные таблетки или пастилки) достоверно обеспечивают долговременный отказ от курения, что доказано в плацебо-контролируемых исследованиях. Абсолютными медицинскими противопоказаниями к никотиновой заместительной терапии являются недавно перенесенный ИМ или инсульт, и неясным противопоказанием остается состояние после ОКС в течение первых 2 нед. Некоторые напитки, в частности кофе, соки и безалкогольные лимонады, мешают поглощению никотина. Использование в качестве одной из форм никотинзаместительной терапии электронных сигарет остается спорным из-за отсутствия у них изученного общего профиля безопасности.

*Медикаментозная поддержка.* Варениклин, бупропион демонстрируют увеличение продолжительности отказа от курения в комплексном подходе лечения никотиновой зависимости наряду с никотинзаместительной терапией и программами психологической поддержки.

### Фармакологическая терапия стабильной хронической обструктивной болезни легких

Фармакологическая терапия при ХОБЛ направлена на уменьшение симптомов, снижение частоты и тяжести обострений, а также на улучшение толерантности к физической нагрузке и состояния здоровья. Классы препаратов, обычно используемых для лечения ХОБЛ, приведены в табл. 1.14.

Лечение ХОБЛ должно быть индивидуализировано, подбор препаратов

осуществляется на основании интегративной оценки между тяжестью симптомов, ограничением скорости воздушного потока, частотой и тяжестью обострений.

### Бронходилататоры

Бронходилататоры — это основные препараты лечения больных ХОБЛ, к ним относятся ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты и холинергические препараты, и те и другие могут быть короткого (сохраняющийся эффект 4–6 ч) и длительного (сохраняющийся эффект 12–24 ч) действия. Препараты этих групп благоприятно влияют на бронхиальную проходимость, изменение тонуса гладких мышц в ДП, увеличивают скорость выдоха ( $ОФВ_1$ ), что приводит к уменьшению воздушных ловушек и гиперинфляции легких. Для предотвращения или уменьшения симптомов ХОБЛ прием бронходилататоров осуществляется на регулярной основе. Однако бронходилататоры короткого действия, как правило, используются только в качестве препаратов для устранения симптомов, использовать их на постоянной основе не рекомендуется.

В зависимости от воздействия на адренергические или холинергические рецепторы, участвующие в формировании нарушения бронхиальной проходимости, выделяют  $\beta_2$ -агонисты и антихолинергические препараты.

### $\beta_2$ -Агонисты

Основным действием  $\beta_2$ -агонистов является расслабление гладкой мускулатуры бронхов через стимуляцию  $\beta_2$ -адренергических рецепторов. Существуют препараты короткого действия (КДБА) и длительного действия (ДДБА). КДБА могут быстро облегчить симптомы ХОБЛ и эффективны в пределах 4–6 ч, однако они практически не влияют на течение заболевания. ДДБА при регулярном использовании способны не только значительно улучшать  $ОФВ_1$ , легочные объемы и одышку, но и оказывают положительный эффект на состояние здоровья, частоту обострений и количество госпитализаций. При лечении ХОБЛ, в отличие от БА, ДДБА



**Таблица 1.14.** Классы препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких

Международное непатентованное наименование препарата	Тип ингалятора	Форма для небулайзера	Форма для приема внутрь	Инъекционная форма	Длительность действия
<b><math>\beta_2</math>-Агонисты короткого действия (КДБА)</b>					
Фенотерол	ДАИ	+	Таб./сироп		4–6 ч
Сальбутамол	ДАИ	+	Таб./сироп	+	4–6 ч
Тербуталин	ДПИ		Таб.	+	4–6 ч
<b><math>\beta_2</math>-Агонисты длительного действия (ДДБА)</b>					
Формотерол	ДПИ	+			12 ч
Индакатерол	ДПИ				24 ч
Олодатерол	Картридж с раствором препарата для ингаляций				24 ч
Салметерол	ДАИ, ДПИ				12 ч
<b>Антихолинергические препараты короткого действия (КДАХ)</b>					
Ипратропия бромид	ДАИ	+			6–8 ч
<b>Антихолинергические препараты длительного действия (ДДАХ)</b>					
Аклидиния бромид	ДПИ, ДАИ				12 ч
Гликопиррония бромид	ДПИ			+	12–24 ч
Тиотропия бромид	ДПИ, ДАИ				24 ч
Умеклидиния бромид	ДПИ				24 ч
<b>Комбинированные КДБА/КДАХ</b>					
Фенотерол/ипратропиум	ДАИ + картридж с раствором препарата для небулайзера				6–8 ч
<b>Комбинированные ДДБА/ДДАХ</b>					
Аклидиния бромид + формотерол	ДАИ				12 ч
Индакатерол/гликопирроний	ДПИ				24 ч
Вилантерол + умеклидиния бромид	ДПИ				24 ч
Олодатерол + тиотропия бромид	Картридж с раствором препарата для ингаляций				24 ч
<b>Метилксантины</b>					
Аминофиллин			Раствор	+	4–24 ч
Теofilлин			Таб.	+	4–24 ч
<b>Комбинированные ДДБА/ИГК</b>					
Беклометазон + формотерол	ДАИ				
Будесонид + формотерол	ДАИ, ДПИ				
Мометазон + формотерол	ДАИ				
Салметерол + флутиказон	ДАИ, ДПИ				
Вилантерол + флутиказона фуоат	ДПИ				
<b>Тройная комбинация препаратов в одном устройстве (ДДБА/ДДАХ/ИГК)</b>					
Вилантерол + умеклидиния бромид + флуказола фуоат	ДПИ				
Беклометазон + формотерол + гликопиррония бромид	ДАИ				
<b>Ингибитор фосфодиэстеразы-4</b>					
Рофлумиласт			Таб.		
<b>Мукоактивные препараты</b>					
Эрдостеин			Таб.		

**Примечание:** ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ — дозированный порошковый ингалятор.

могут использоваться без ИГК в виде монотерапии.

Стимуляция  $\beta_2$ -адренергических рецепторов может приводить к синусовой тахикардии и провоцировать нарушения сердечного ритма у восприимчивых пациентов, а также повышать потребность миокарда в кислороде. При лечении пациентов с ХОБЛ с сопутствующими ССЗ перед назначением ДДБА рекомендуется оценивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений

### Антихолинергические препараты

Антихолинергические препараты блокируют бронхоконстрикторные эффекты ацетилхолина на М3-мускариновых рецепторах в гладких мышцах ДП. КДАХ ипратропия бромид также блокирует и М2-рецепторы, которые потенциально могут привести к индуцированному блуждающим нервом бронхоспазму. Антихолинергические препараты длительного действия (ДДАХ), такие как тиотропия бромид, аклидиния бромид, гликопиррония бромид и умеклидиния бромид, имеют большее сродство и длительную связь с М3-мускариновыми рецепторами, тем самым продлевая продолжительность бронходилатирующего эффекта. Бронхолитический эффект КДАХ длится дольше, чем у КДБА, продолжаясь до 8 ч, однако КДАХ, так же как и КДБА, не оказывают влияния на течение ХОБЛ. Применение ДДАХ позволяет сократить частоту обострений и связанных с ними госпитализаций, уменьшить выраженность одышки и улучшить общее состояние здоровья.

Нежелательные лекарственные проявления антихолинергических препаратов имеют дозозависимый характер. Ингаляционный путь введения приводит к тому, что такие системные нежелательные явления антихолинергических препаратов, как задержка мочи, тахикардия, запоры, раздражительность, встречаются крайне редко.

### Метилксантины

Узкий диапазон между терапевтической и токсической дозами метилксантинов де-

лает эти препараты наименее востребованными при лечении ХОБЛ. Теофиллин, наиболее часто используемый метилксантин, метаболизируется оксидазами, функционально соединенными с цитохромом Р450. На клиренс теофиллина оказывают значительное влияние возгательств пациентов и многие другие физиологические обстоятельства, а также совместный прием лекарственных препаратов. В целом теофиллин менее эффективен и хуже переносится, чем ингаляционные бронходилататоры.

### Комбинированные бронходилататоры

Сочетание бронхолитиков с различными механизмами и длительностью действия может увеличивать степень бронходилатации с более низким риском развития побочных эффектов по сравнению с увеличением дозы одного бронхолитика. Комбинации ДДБАи ДДАХ превосходят в улучшении ОФВ<sub>1</sub> и симптомов любое из лекарств в отдельности. Существуют многочисленные комбинации ДДБА и ДДАХ в одном ингаляторе (см. табл. 1.14).

### Ингаляционные глюкокортикоиды

Длительное лечение глюкокортикоидами не влияет на снижение ни ОФВ<sub>1</sub> ни смертности у пациентов с ХОБЛ. Эффективными ИГК являются при дополнении к проводимой терапии ДДБА у больных ХОБЛ с БА в анамнезе и с эозинофилией крови (содержание эозинофилов в крови вне обострения более 300 клеток в 1 мкл). Показанием для включения ИГК в комплекс терапии ХОБЛ может являться наличие частых обострений (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации). Однако пациентам с ХОБЛ с высоким риском обострений и без эозинофилии крови с одинаковой степенью доказательности рекомендуется назначать ДДАХ или ИГК/ДДБА. ИГК могут применяться в составе либо двойной (ДДБА/ИГК), либо тройной (ДДАХ/ДДБА/ИГК) терапии.

Пероральные глюкокортикоиды (ГК) имеют многочисленные побочные эффекты, в том числе и развитие стероидной миопатии, которая может усугубить снижение функциональных нарушений и ДН у пациентов с очень тяжелой ХОБЛ. Системные ГК (СГК) показаны для лечения обострений как у госпитализированных пациентов, так и при лечении обострений амбулаторно. При обострении ХОБЛ СГК ускоряют ремиссию, уменьшают частоту рецидивов и улучшают функцию легких и одышку. Таким образом, хотя пероральные ГК играют положительную роль в управлении обострений, они не имеют значения в качестве хронической ежедневной терапии при ХОБЛ из-за отсутствия положительного баланса между положительным влиянием на течение болезни и высокой частотой и тяжестью системных осложнений.

#### **Ингибиторы фосфодиэстеразы-4**

Основным действием ингибиторов фосфодиэстеразы-4 является уменьшение воспаления путем ингибирования распада внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (АМФ). Рофлумиласт 0,5 мг — это препарат для орального приема 1 раз в день без прямого бронходилатирующего действия. Рофлумиласт уменьшает проявления средних и тяжелых обострений у пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ бронхитического фенотипа. Рофлумиласт рекомендуется назначать пациентам с ХОБЛ с  $ОФВ_1 < 50\%$  должного, с хроническим бронхитом и частыми обострениями, несмотря на применение длительно действующих бронходилататоров, для уменьшения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений.

#### **Антибактериальные препараты**

Назначение макролидов (азитромицина или эритромицина) в режиме длительной терапии рекомендуется больным ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями. Азитромицин (250 мг/сут или 500 мг 3 раза в неделю) или эритромицин (500 мг 2 р/день) продолжитель-

ностью от 3 до 12 мес назначается для уменьшения частоты обострений ХОБЛ у некурящих пациентов.

#### **Муколитики**

У пациентов с ХОБЛ бронхитического фенотипа, не получающих ИГК, регулярное лечение муколитиками, такими как эрдостеин, карбоцистеин и ацетилцистеин, может снизить число обострений. Наряду с прямым фармакологическим действием муколитики способны проявлять антиоксидантные свойства, но они не улучшают легочную функцию и качество жизни больных.

#### **Выбор ингалятора и техника ингаляций**

Практически вся терапия ХОБЛ осуществляется препаратами в форме ингаляций. Для подачи в ДП препаратов, в зависимости от состояния основного вещества (аэрозоль или порошок), разработаны различные ингаляционные приспособления. Следует обучать пациентов с ХОБЛ правильному применению ингаляторов в начале лечения и затем контролировать их применение во время последующих визитов. Выявлена значительная взаимосвязь между плохим использованием ингалятора и контролем симптомов у пациентов с ХОБЛ. 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 ДАИ не требуется создавать высокий инспираторный поток, но пациент должен уметь координировать активацию ингалятора с началом вдоха. Пациентам с тяжелой ХОБЛ рекомендуется отдавать предпочтение ДАИ (в том числе со спейсером) или жидкостному ингалятору.

#### **Хирургическое лечение**

К хирургическим методам лечения ХОБЛ относятся операция уменьшения объема легких, буллэктомия, транс-

плантация легких. Хирургическое удаление части легкого показано пациентам с ХОБЛ с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки для уменьшения гиперинфляции и достижения более эффективной насосной работы респираторных мышц. Данное вмешательство увеличивает эластическую тягу легких, увеличивает скорость выдыхаемого воздуха, повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни, уменьшает частоту обострений ХОБЛ и в целом повышает выживаемость этих пациентов. В последние годы эта операция с успехом заменяется менее травматичной бронхоскопической окклюзией сегментарных бронхов с помощью клапанов, специального клея и др.

Буллэктомия — самая старая хирургическая процедура по поводу буллезной эмфиземы. Удаление буллы показано, если она занимает 50% или более объема половины грудной клетки и вызывает отчетливое смещение окружающей ткани легкого. Расправление легочной паренхимы уменьшает одышку и улучшает функцию легких.

Трансплантация легких может улучшить качество жизни и функциональные показатели у тщательно отобранных пациентов с ХОБЛ, она рекомендуется пациентам с очень тяжелым течением ХОБЛ при наличии следующих показаний: индекс BODE  $\geq 7$  баллов [BODE: B — body mass index (индекс масс тела); O — obstruction (обструкция); D — dyspnea (одышка); E — exercise tolerance (толерантность к физической нагрузке)],  $ОФВ_1 < 15\%$  должно,  $\geq 3$  обострений в предшествующий год, 1 обострение с развитием острой гиперкапнической ДН, среднетяжелая-тяжелая ЛГ (среднее давление в легочной артерии  $\geq 35$  мм рт.ст.).

### Кислородная терапия и респираторная поддержка

Кислородная терапия показана пациентам с тяжелой хронической ДН при снижении содержания кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) по меньшей мере 6,7 кПа (50 мм рт.ст.) или сниже-

ния уровня сатурации кислорода ( $SaO_2$ ) менее 88%.

Длительная кислородотерапия на сегодняшний день является одним из немногих методов терапии, способных снизить летальность больных ХОБЛ. Гипоксемия не только сокращает жизнь больных ХОБЛ, но обладает и другими существенными неблагоприятными последствиями: ухудшением качества жизни, развитием полицитемии, повышением риска сердечных аритмий во время сна, развитием и прогрессированием ЛГ. Длительная кислородная терапия позволяет уменьшить или устранить все эти негативные эффекты гипоксемии. Большинству больных ХОБЛ рекомендуется проведение длительной кислородной терапии в домашних условиях с помощью портативных концентраторов кислорода не менее 15 ч сутки с максимальными перерывами между сеансами, не превышающими 2 ч, с потоком кислорода 1–2 л/мин. У наиболее тяжелых больных поток может быть увеличен и до 4–5 л/мин. При назначении кислородотерапии рекомендуется стремиться к достижению значений  $PaO_2 > 60$  мм рт.ст. и  $SaO_2 > 90\%$ . Лечение кислородом категорически не показано активным курильщикам.

#### Тактика лечения стабильной ХОБЛ

- Стратегия управления стабильной ХОБЛ преимущественно осуществляется на основе индивидуальной оценки симптомов и риска будущих обострений.
- Со всеми курильщиками необходимо проводить работу по отказу от курения с использованием всех доступных методов.
- Основными целями лечения являются снижение симптомов и в будущем риска обострений.
- Стратегии управления не ограничиваются фармакологическим лечением и должны быть дополнены соответствующим немедикаментозным вмешательством.

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 и неинвазивной вентиляции легких для больных с проявлениями тяжелой ДН. Большое значение наряду с медикаментозным лечением больных ХОБЛ имеют методы обучения пациентов самоконтролю и легочная реабилитация.

Комплекс легочной реабилитации в качестве полноправного компонента включает умеренные физические нагрузки. Многие пациенты с одышкой, сохраняющие физическую активность, во избежание усиления симптомов заболевания ограничивают физические нагрузки. Ограничение нагрузок ведет к ухудшению физической формы и усугублению симптомов заболевания. Так, у больных ХОБЛ, ограничивающих свои физические нагрузки, значительно повышается частота госпитализаций и смертности. Способность переносить физическую нагрузку может быть увеличена с помощью физических тренировок, с небольшим изменением уровня физической активности либо без его изменения. Уровень физической активности, эквивалентный ходьбе или езде на велосипеде в течение 2 ч в неделю или более, снижает риск смерти и госпитализации на 30–40%. Для повышения уровня физической активности в первую очередь необходимо побуждать пациента изменять свое поведение. Больным с одышкой следует предоставлять общие рекомендации о том, что физические упражнения для них безопасны и полезны.

Основная цель тренировок как терапии ХОБЛ — улучшить состояние дыхательной мускулатуры, что благоприятно сказывается на общем состоянии и качестве жизни пациентов. Такие занятия способны уменьшить степень одышки вследствие улучшения проходимости ДП и снижения утомляемости мышц грудной клетки, брюшного пресса и конечностей.

Упражнения относятся к виду физической активности, которая запланирована, структурирована и целенаправлена. План тренировок разрабатывается

индивидуально в зависимости от возраста, сопутствующих патологий со стороны других систем и степени тяжести одышки. Толерантность к физической нагрузке может быть оценена с помощью велоэргометрии или беговой дорожки, которые также могут быть использованы для занятий. Оптимальное время занятий — 10–45 мин с учетом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и максимального потребления кислорода. Комплекс тренировок может включать как общеукрепляющие мероприятия, так и специфические, направленные на дыхательную мускулатуру, в том числе дыхательную гимнастику. При этом важно помнить, что физические тренировки должны приносить пользу, а не истощать пациента и приводить к выраженной усталости.

Для каждого пациента необходим индивидуальный подход к инициации и эскалации/деэскалации медикаментозного лечения в зависимости от уровня симптомов и рисков обострений. Кроме того, пациенты должны получить общие рекомендации по здоровому образу жизни, включая диету, а также по доступным физическим нагрузкам. Текущий контроль должен включать непрерывную оценку воздействия факторов риска и мониторинг прогрессирования заболевания, эффект лечения и возможные побочные эффекты, истории обострения и сопутствующие заболевания.

### **Снижение воздействия факторов риска**

Курение сигарет является наиболее часто встречающимся и легко идентифицируемым фактором риска развития ХОБЛ. Отказ от курения является ключевым моментом в лечении для всех курящих пациентов с ХОБЛ. У всех курящих пациентов необходимо создать мотивированное желание отказаться от курения и постоянно поощрять это желание. Если это возможно, курящему пациенту должны быть предложены программы по прекращению курения, включающие методы изменения поведения, которые повышают мотивацию пациента и уверенность

в себе, обучение пациентов и фармакологическую поддержку.

## Медикаментозное лечение

Фармакологические методы лечения могут уменьшить симптомы, риск и тяжесть обострений, а также улучшить состояние здоровья и толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ. Классы препаратов, обычно используемых для лечения ХОБЛ, приведены в табл. 1.14.

Медикаментозная терапия ХОБЛ складывается из начального назначения препаратов впервые обратившемуся пациенту на основании клинической группы ABCD и последующей ступени — внесения коррекции в лечение после анализа достигнутого результата.

Рекомендации по начальной фармакотерапии ХОБЛ в соответствии с индивидуальной оценкой симптомов и рисков обострения и с учетом стратификации пациентов на клинические группы ABCD (см. табл. 1.11) показаны на рис. 1.2.

Пациенты, находящиеся в группе А, с минимальными симптомами заболевания, в том числе и одышки (mMRC 0–1, САТ <10), низкой частотой обострений, малым риском нуждаются в назначении одного из бронходилататоров.

Пациенты группы В, несмотря на то, что имеют редкие обострения, не приводящие к госпитализации, обладают выраженными симптомами заболевания, в том числе и одышки (mMRC  $\geq 2$ ; САТ  $\geq 10$ ). В данной группе лечение начинают с бронходилататора длительного действия, однако при выраженной симптоматике возможно сразу начинать двойную бронходилатацию.

Пациенты группы С наименее многочисленны, имеют обострения, возможны госпитализации, высокий риск, но не имеют выраженной симптоматики, в том числе и одышки. Начальная терапия — преимущественно антихолинергическими препаратами длительного действия.

У пациентов группы D — наиболее тяжелых пациентов, у которых выраженная симптоматика и особенно одышка сочетаются с 2 или более тяжелыми обострениями и госпитализациями, начальную терапию возможно начать с двойной бронходилатирующей терапии. Роль ИГК в лечении ХОБЛ значительно ограничена наличием в анамнезе БА, или сочетанием ХОБЛ + БА, или эозинофилией вне обострения более 300 клеток в 1 мкл. Таким образом, ведущее значение при выборе начальной терапии у первичных пациентов имеет оценка симптомов, главным из которых является одышка.

<p><math>\geq 2</math> среднетяжелых обострений или <math>\geq 1</math>, приведшего к госпитализации, риск высокий</p>	Группа С ДДАХ	Группа D ДДАХ или ДДАХ+ДДБА* или ИГК+ДДБА**
	Группа А Бронходилататор	Группа В ДДБА или ДДАХ
<p>0 или 1 среднетяжелое обострение, не приведшее к госпитализации, риск низкий</p>	<p>mMRC 0–1 САТ &lt;10    mMRC <math>\geq 2</math> САТ <math>\geq 10</math></p>	

\* пациентам с выраженными симптомами САТ >20.

\*\* предпочтение пациентам с эозинофилией  $\geq 300$ .

**Рис. 1.2.** Рекомендации по начальному медикаментозному лечению хронической обструктивной болезни легких стабильного течения

После осуществления начальной терапии итоги лечения должны быть проанализированы исходя из симптоматики (mMRC и CAT) и обострений для оценки достигнутых целей и выявления неудач. У каждого пациента оценивается техника ингаляций и приверженность к медикаментозному и немедикаментозному лечению, в том числе и к методам пульмореконструкции (физическая нагрузка). После рассмотрения ответа на начальную терапию может потребоваться корректировка медикаментозного лечения. Если на начальной бронходилатирующей терапии состояние пациента не улучшается (оценка mMRC и CAT через 4–6 нед), необходимо или усилить терапию (эскалация), или поменять ингалятор, или сменить активную молекулу. Если начальная терапия оказалась избыточной, то ее можно ослабить (деэскалация). В первую очередь это касается исключения из терапии ИГК (рис. 1.3).

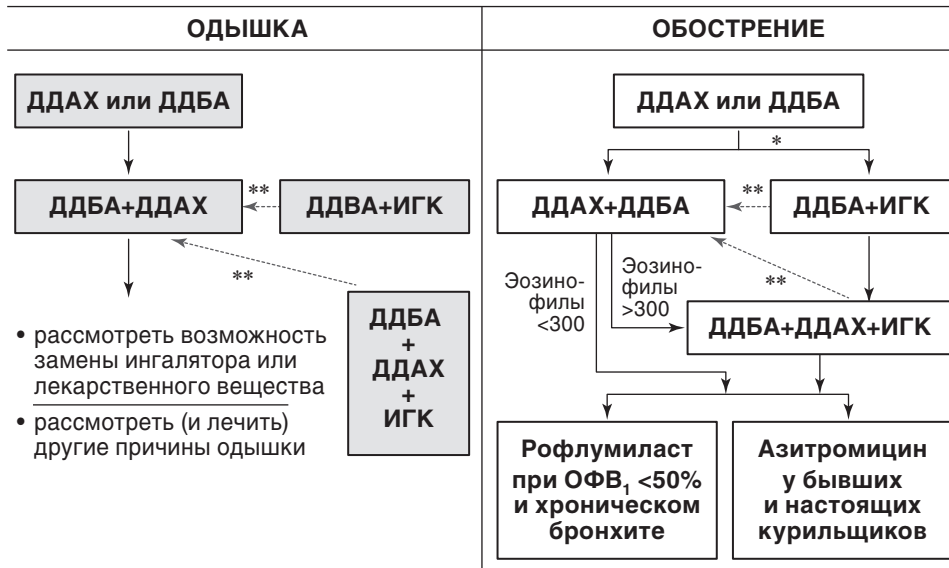
Для решения вопроса о долговременной дальнейшей поддерживающей терапии ХОБЛ современные рекомендации предлагают активно использовать гибкую стратегию эскалации и деэскалации на основе оценки эффективности, а также данных о безопасности лечения. Оценочному анализу подлежат изменения под воздействием лечения двух основных факторов заболевания — одышки и обострения (рис. 1.4).

Алгоритм эскалации и деэскалации поддерживающей терапии разделен на две основные клинические проблемы (страты) — одышка и обострение.

Страта — одышка. При наличии умеренной одышки пациенты продолжают лечение антихолинергическим препаратом длительного действия или  $\beta_2$ -агонистом длительного действия. Если у пациента изначально отмечается выраженная постоянная одышка, целесообразно начать лечение с комбинации двух бронходилататоров ДДАХ+ДДБА (длительно действующие бета<sub>2</sub>-агонисты). У некоторых пациентов терапия сочетанием ДДБА/ИГК может быть первым выбором; это лечение в наибольшей степени снижает вероятность обострений у пациентов с количеством эозинофилов крови  $\geq 300$  клеток/мкл и у больных ХОБЛ с астмой в анамнезе. Однако при отсутствии уменьшения степени одышки у пациентов, получавших начальную терапию комбинацией ДДБА/ИГК, показаны отмена ИГК и перевод на двойную бронходилатацию. Пациентам, у которых проводилась тройная терапия с использованием двух бронходилататоров и ИГК, при отсутствии эффекта следует рассмотреть деэскалацию терапии с отменой ИГК в связи с перевесом опасности развития пневмонических осложнений ИГК над отсутствием положительного результата. Следует провести деэскалацию



Рис. 1.3. Цикл ведения пациента с хронической обструктивной болезнью легких



\* Применяется, если эозинофилы в крови  $< 300$  и  $\geq 2$  умеренных обострений/1 госпитализация.

\*\* Применяется при деэскалации ИГК: снижении дозы или смене препарата, при пневмонии, при уточнении отсутствия диагноза БА или отсутствии эффекта от ИГК

1. Если ответ на медикаментозное лечение адекватное — поддерживайте его.

2. Если нет:

- смотрим, что преобладает (одышка или обострение), если в равной степени — лечите обострение;
- если необходимо, поместите пациента в отделение больницы в соответствии с текущим состоянием;
- оцените ответ пациента и уточните лечение;
- эти рекомендации не зависят от первичной оценки ABCD при диагностике.

**Рис. 1.4.** Последующее медикаментозное лечение

терапии с отменой ИГК и в том случае, если у пациента в течение года терапии не отмечалось обострений или было одно легкое обострение без госпитализации. При наличии сохраняющейся постоянной одышки на фоне приема ДДАХ+ДДБА при условии должной техники ингаляций — перевести на другое устройство или поменять лекарственное вещество. Кроме того, следует исключить другие причины для сохранения или усиления одышки. Ими могут быть развившаяся ЛГ, СН, анемия и т.д.

Страта — обострение. Бронходилататоры ДДАХ или ДДБА являются основными препаратами лечения больных. Эскалацию лечения ДДБА/ИГК следует

допускать у пациентов с БА или с эозинофилией более 300 клеток в 1 мкл. У других пациентов при сохраняющейся тенденции к обострениям целесообразен переход на комбинацию ДДАХ+ДДБА. Если у пациента продолжают обострения на двойной бронходилатационной терапии, возможно добавление рофлумиласта (при  $ОФВ_1 < 50\%$  и хроническом бронхите) или азитромицина (прошлым и настоящим курильщикам). Пациенты, отягощенные БА или эозинофилией  $> 300$  клеток в 1 мкл, могут быть переведены на тройную терапию ДДБА+ИГК+ДДАХ. Дальнейшая эскалация лечения возможна с использованием либо ингибитора фосфодиэстеразы-4 у пациентов с  $ОФВ_1 < 50\%$  или при



бронхитическом фенотипе ХОБЛ, либо с добавлением макролидов, в частности азитромицина, что относится к текущим или бывшим курильщикам. При достижении контроля над обострениями следует рассмотреть деэскалацию тройной терапии с переводом на комбинацию ДДАХ+ДДБА (исключаются ИГК).

## Обострение хронической обструктивной болезни легких

- Обострение ХОБЛ определяется как резкое ухудшение симптомов респираторных заболеваний, что приводит к дополнительной терапии.
- Обострение ХОБЛ может быть вызвано несколькими факторами. Наиболее распространенными причинами являются инфекции ДП.
- Целями лечения обострений ХОБЛ являются минимизация негативного влияния текущего обострения и предотвращение последующих обострений.

Обострения ХОБЛ являются серьезными событиями в контроле ХОБЛ, они негативно влияют на состояние здоровья, уровень госпитализации, способствуют прогрессированию заболевания и развитию осложнений. При обострении увеличивается воспаление ДП, повышается образование слизи, увеличиваются воздушные ловушки в легких. Эти изменения способствуют увеличению одышки, что является ключевым симптомом обострения. Другие симптомы включают усиление кашля с увеличением количества гнойной мокроты и хрипов в легких. Так как пациенты с ХОБЛ часто бывают коморбидными, необходимо обострения клинически дифференцировать от других событий, таких как ОКС, декомпенсация ХСН, тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и пневмония.

Обострения ХОБЛ определяются как резкое ухудшение респираторных симптомов, которые приводят к дополнительной терапии.

## Классификация обострений

- Легкое (лечение только КДБА).
- Умеренное (лечение КДБА плюс антибиотика и/или пероральные ГК).
- Тяжелое (часто пациент требует госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии). Тяжелые обострения часто могут быть связаны с острой ДН.

Как правило, обострения провоцируются респираторными вирусными инфекциями, хотя бактериальные инфекции и факторы окружающей среды, такие как загрязнение и экстремальные температуры, могут также инициировать их и/или усиливать. Самой частой вероятной причиной обострения ХОБЛ являются риновирусы, которые могут быть обнаружены в течение одной недели после начала обострения, особенно в зимний период. Признаками бактериальной этиологии обострения являются увеличение объема и степени гнойности мокроты. Основной клеткой воспаления при обострении ХОБЛ является нейтрофил. Однако у значительной части пациентов без БА в анамнезе, наряду с нейтрофилами, во время обострения в крови и мокроте повышаются эозинофилы. Это, по всей видимости, может объясняться сенситизацией к инфекции.

Пациенты с ХОБЛ с частыми обострениями (два или более обострений в год) имеют более выраженные признаки заболевания, чем пациенты с менее частыми обострениями. Предрасполагающими факторами, повышающими риск обострения, являются ухудшение ОФВ<sub>1</sub>, выраженный бронхит, повышение давления в легочной артерии. Самым достоверным предиктором частоты будущих обострений пациента является число обострений, случившихся в предыдущем году. Известно, что пациенты с частыми обострениями образуют устойчивый фенотип.

## Лечение обострений

Целями лечения обострений ХОБЛ являются минимизация негативного влияния текущего обострения и предотвраще-

ние развития последующих обострений. В зависимости от тяжести обострения и/или тяжести основного заболевания лечение обострения может проводиться или амбулаторно, или в стационаре. Показания для оценки необходимости в госпитализации приведены в табл. 1.15.

Мероприятия при тяжелом, но не угрожающем жизни обострении приведены в табл. 1.16.

Клинические проявления обострения ХОБЛ неоднородны. В связи с этим для определения тяжести обострения рекомендуется оценка выраженности ДН, представленная в табл. 1.17.

### Медикаментозное лечение

При обострении ХОБЛ наиболее часто используются три класса лекарственных препаратов — бронходилататоры, ГК и антибиотики.

### Бронходилататоры

Назначение бронходилататоров является основой терапии обострения ХОБЛ. В качестве начальной терапии рекомендуется использование ингаляционных КДБА с антихолинергическими препаратами или без них. В качестве средства доставки рекомендуются ДАИ или небулайзеры, причем последние предпочтительны у пациентов с более выраженной одышкой. Эффективность  $\beta_2$ -агонистов и ипратропия бромиды при обострении ХОБЛ примерно одинакова, преимуществом  $\beta_2$ -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов — высокая безопасность и хорошая переносимость.

### Глюкокортикоиды

При обострении рекомендованы СГК, они улучшают функцию легких (ОФV<sub>1</sub>), оксигенацию и сокращают время вос-

**Таблица 1.15.** Показания для неотложной госпитализации при обострении хронической обструктивной болезни легких

1. Значительное усиление симптомов: внезапное усугубление одышки, снижение сатурации кислорода, вялость, сонливость.
2. Развитие острой ДН.
3. Появление новых клинических симптомов (цианоз, периферические отеки).
4. Отсутствие эффекта от начатого амбулаторного лечения.
5. Наличие тяжелых коморбидных состояний (СН, недавно возникшие аритмии и др.).
6. Ненадлежащие условия дома.
7. Недостаточные возможности амбулаторных ресурсов, в частности, нет возможности обеспечения доступа к кислороду

**Таблица 1.16.** Действия при тяжелом, но не угрожающем жизни обострении

1. Оценка тяжести симптомов, газов крови, рентгенограммы грудной клетки.
2. Контроль вспомогательной кислородной терапии, мониторинг газов артериальной и венозной крови, пульсоксиметрия.
3. Бронходилатация:
  - увеличение дозы и/или частоты введения бронходилататоров короткого действия;
  - сочетание  $\beta_2$ -агонистов и КАХП;
  - при стабилизации состояния пациента добавление длительно действующих бронходилататоров;
  - при необходимости — проведение ингаляций с помощью небулайзера.
4. Добавить пероральные ГК в средних дозах коротким курсом.
5. Антибактериальная терапия только при признаках бактериальной инфекции.
6. Рассмотреть неинвазивную искусственную вентиляцию легких.
7. Постоянно:
  - контроль баланса жидкости;
  - введение гепаринов для профилактики тромбоэмболии;
  - идентификация и лечение коморбидных состояний (СН, аритмии, ЛГ и др.).
8. Необходимо использовать все местные ресурсы