МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ С КУРСОМ
АЛЛЕРГОЛОГИИ И ПРОФПАТОЛОГИИ

Н.Б. Кузнецова

Хроническая обструктивная болезнь легких в гериатрической практике

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2013

УДК -616.24 – 036.12 – 053.9 (075. 9)
ББК 54.12 Я73
К 89

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 5 от 25.06.2013г.

Автор:
Старший преподаватель кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии, канд.мед.наук Кузнецова Н.Б.

Рецензенты:

кафедра пропедевтики внутренних болезней БГМУ
Доктор медицинских наук, профессор В.П. Царев
Доктор медицинских наук, профессор М.В. Зюзенков

Кузнецова Н.Б.
К 89 Хроническая обструктивная болезнь легких у пожилых пациентов: учебно-методическое пособие /Н.Б. Кузнецова. – Минск: БелМАПО, 2013- 30с.

ISBN 978-985-499-746-9

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека и является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Тенденции к уменьшению заболеваемости и смертности во всем мире в настоящее время не предвидится. В практическом здравоохранении диагностика и лечение ХОБЛ у лиц пожилого и старческого возраста остается важной проблемой во всем мире, учитывая постарение населения, прогрессирующий характер заболевания и неуклонный рост числа болеющих. В методическом пособии отражены вопросы этиопатогенеза, клиники, современная классификация и основные методы лечения и профилактики ХОБЛ.

УДК -616.24 – 036.12 – 053.9 (075. 9)
ББК 54.12 Я73

ISBN 978-985-499-746-9

© Кузнецова Н.Б., 2013
© Оформление БелМАПО, 2013

Содержание

Список сокращений	4
Определение	5
Наследственная предрасположенность	6
Старение и факторы риска заболеваний легких	6
Механизм формирования воспаления и бронхиальной обструкции	8
Клетки воспаления	9
Медиаторы воспаления	9
Дисбаланс в системе протеиназы-антипротеиназы	11
Окислительный стресс	11
Течение патологического процесса	11
Клиническая картина	14
Стратификация тяжести и степени активности ХОБЛ	16
Диагностика ХОБЛ	17
Исследование функции внешнего дыхания	17
Особенности диагностики ХОБЛ у пожилых пациентов	19
Формулировка диагноза	20
Лечение ХОБЛ у пожилых пациентов	20
Фармакотерапия	21
Бронходилататоры	21
Глюкокортикостероиды	22
Антибактериальная терапия у пожилых пациентов	22
Муколитики	23
Другие препараты	24
Хирургическое лечение	25
Тактика врача на амбулаторном и госпитальном этапе	25
Профилактические мероприятия	26
Литература	27

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
БАДД – β_2- агонисты длительного действия
ГКС – глюкокортикостероиды
ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
ИК – индекс курильщика
ЛГ – легочная гипертензия
ЛГИ – легочная гиперинфляция
ОДН – острая дыхательная недостаточность
$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЧД – частота дыхания
ЧСС – частота сердечных сокращений
$PaCO_2$ – парциальное давление (напряжение) углекислого газа в крови
PaO_2 – парциальное давление (напряжение) кислорода в крови
ФНО-а – фактор некроза опухоли – альфа
ИЛ – интерлейкины
$ЛТВ_4$ – лейкотриен B_4
ПТМ – пневмотахометрия
ДЛсо – диффузионная способность легких
ЭЛ – эмфизема легких

Определение

Хроническая обструктивная болезнь (ХОБЛ) – хроническое экологически опосредованное воспалительное заболевание респираторной системы с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и паренхимы легких с необратимой, либо частично обратимой бронхиальной обструкцией, с развитием эмфиземы легких, прогрессирующей дыхательной недостаточностью и сопровождающейся кашлем, выделением мокроты и имеющих системные проявления.

К больным ХОБЛ относят лиц, имеющих кашель с выделением мокроты в течение 2-х лет и более не менее 3-х месяцев в году, при исключении других заболеваний дыхательных путей, которые могут вызвать аналогичные симптомы.

В настоящее время ХОБЛ занимает четвертое место в структуре причин смертности в мире, однако в ближайшее десятилетие прогнозируется дальнейший рост распространенности и смертности от ХОБЛ.

Глобальная стратегия GOLD (GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2011) по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) рассматривается как ***распространенное заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, частично или полностью необратимого. Это ограничение обычно прогрессирует и связано с воспалительной реакцией дыхательных путей лёгких на патологические частицы и газы, с усиленным хроническим воспалительным ответом нижних дыхательных путей.***

До недавнего времени аббревиатура «ХОБЛ» расшифровывалась как «хронические обструктивные болезни лёгких», и трактовалась как собирательное понятие, включающее хронические экологически опосредованные заболевания дыхательной системы с преимущественным вовлечением дистальных отделов легких с частично обратимой бронхиальной обструкцией, характеризующиеся прогрессированием и нарастающей хронической дыхательной недостаточностью. Существенный вклад в общую тяжесть ХОБЛ также вносят обострения и сопутствующая патология, свойственная пожилым пациентам.

Согласно определению ХОБЛ, (данному глобальной стратегией GOLD), из этого суженного понятия выбывает первичная эмфизема лёгких, так как её причиной является дефицит α_1-антитрипсина (а не воздействие вредных факторов). Устарел термин хронический обструктивный бронхит (ХОБ), так как это состояние расценивалось как процесс, развивающийся преимущественно в бронхах, а развитие ХОБЛ, начинающееся в бронхах, затрагивает все без исключения функциональные и структурные элементы лёгочной ткани, в том числе альвеолярную ткань, сосудистое русло, плевру, дыхательную мускулатуру, что отражается термином «ХОБЛ». Saetta M. et al. В 1998 году было показано, что воспаление в мембранозных бронхах является одной из причин развития панацинарной эмфиземы. Существующие методы исследования не позволяют зафиксировать переход патологического процесса с бронхов на респираторную зону: увеличение остаточного объёма лёгких (ООЛ). Лёгочная гипертензия и легочное сердце (cor pulmonale) свидетельствуют о далеко зашедшей стадии заболевания, возможно поэтому в GOLD не упоминается термин «ХОБ».

В соответствии с программой GOLD диагноз ХОБЛ устанавливается при наличии хронического кашля, мокроты, одышки, наличии соответствующих факторов риска в анамнезе и признаков частично обратимой обструкции дыхательных путей. Термин «ХОБЛ» в настоящее время включает хронический обструктивный бронхит, хронический гнойный обструктивный бронхит, эмфизему лёгких (вторичную, возникшую как морфологическое изменение в лёгких в результате длительной бронхиальной обструкции), пневмосклероз, лёгочную гипертензию, хроническое лёгочное сердце, тяжелые формы бронхиальной астмы, чаще неатопической. Каждое из этих понятий

отражает особенности морфологических и функциональных изменений на разных стадиях ХОБЛ.

ХОБЛ как самостоятельное заболевание (нозологическая форма) является конечной стадией медленно прогрессирующего течения ХОБ, ЭЛ, БА, т.е. той стадии, при которой вследствие прогрессирования болезни утрачивается обратимый компонент бронхиальной обструкции и болезни, приведшие к ХОБЛ, теряют свою индивидуальность.

Такое отношение к проблеме соответствует и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В ней под рубрикой J.44.8 выделен хронический обструктивный бронхит без дополнительных уточнений, входящий в состав уточненной ХОБЛ.

Главный фактор риска (80-90 % случаев) – курение. Показатели смертности от ХОБЛ среди курильщиков максимальны, у них быстрее развивается обструкция дыхательных путей и одышка. Однако случаи возникновения и прогрессирования ХОБЛ отмечаются и у некурящих лиц. Одышка появляется приблизительно к 40 годам у курильщиков, и на 13-15 лет позже у некурящих. В начале 21 века, вследствие увеличения числа курящих людей, а также практически неограниченной рекламы табачных изделий и отсутствия реальных профилактических мероприятий на государственном уровне растет мировая заболеваемость ХОБЛ. Немаловажное значение имеют и профессиональные факторы риска развития ХОБЛ: химические вещества, производственные вредности, загрязнение воздуха полютантами.

Наследственная предрасположенность

О роли наследственности свидетельствует факт, что далеко не все курильщики с большим стажем становятся больными ХОБЛ. Наиболее изученным генетическим фактором риска является редкая наследственная недостаточность α_1-антитрипсина (α_1АТ), который ингибирует сериновые протеиназы в системном кровотоке. В США среди больных ХОБЛ врождённый дефицит α_1АТ выявлялся менее, чем в 1 % случаев.

Старение и факторы риска заболеваний легких

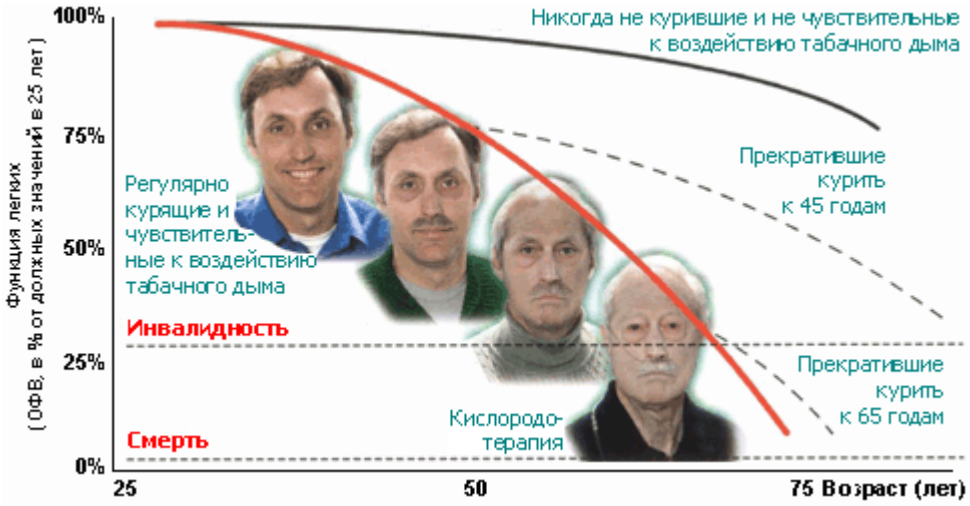

Рисунок 1. Функция легких и возраст

Наиболее значимыми возрастными изменениями дыхательной системы являются ригидность и снижение экскурсии грудной клетки, приобретающей бочкообразную форму из-за увеличения переднезаднего размера, возрастание анатомического мертвого

пространства, редукции альвеолярной поверхности и капиллярного русла легких, фиброза интимы сосудов, снижения эластичности легочной ткани, уменьшение площади диффузии газов. У лиц старших возрастных групп нередко изменяются ритм и глубина дыхания, оно становится более поверхностным, приближаясь к брюшному типу. Отмечается снижение кашлевого рефлекса и мукоцилиарного клиренса вследствие уменьшения чувствительности слизистой оболочки бронхов, десквамации и уплощения цилиндрического эпителия бронхов с последующей метаплазией его в многослойный плоский эпителий и возникновения неблагоприятных реологических свойств, бронхиального секрета, в частности, загустевания слизи. Недостаточно эффективная очистка бронхиального дерева способствует увеличению микробной колонизации слизистой оболочки респираторного тракта у пожилых.

Указанные изменения в совокупности со снижением сердечного выброса и изменениями в центральной нервной системе у пожилых приводят к уменьшению оксигенации артериальной крови, снижению реакции легких на гипоксию и гиперкапнию и толерантности к физической нагрузке.

Помимо типичных симптомов ХОБЛ – кашля с выделением мокроты, одышки и чувства нехватки воздуха, хронические заболевания легких приводят к резкому ограничению физической активности пожилых людей, потере независимости, появлению потребности в постоянной медицинской и социальной помощи.

Именно поэтому особый интерес представляют не только особенности клиники и лечения ХОБЛ, но и факторы, способствующие возникновению и прогрессированию данного заболевания.

Большинство эпидемиологических исследований, изучающих влияние факторов риска на развитие легочных заболеваний, используют динамику функциональных показателей органов дыхания.

Изменения в респираторной системе происходят в течение всего периода жизни человека. Они могут влиять на рост и развитие легких или проявляться в преждевременном снижении их функции, приводить к прогрессированию дыхательной недостаточности.

Общеизвестно, что широко распространенное в мире табакокурение (как активное, так и пассивное) остается основным фактором риска развития ХОБЛ. В чем заключается основное заблуждение курильщика? Появление кашля традиционно считается обычным для курящего человека явлением и недооценивается им как первый сигнал бедствия со стороны дыхательных путей. В этом и заключается коварство безобидного на первый взгляд заболевания. Хронический бронхит, исподволь, незаметно развиваясь, обрушивается на человека в пору расцвета его жизненных и творческих сил, нередко приводя к инвалидизации еще нестарого пациента. В результате многолетних наблюдений установлено, что одышка развивается через 15–20 лет курения, после появления кашля.

Рис.2 Факторы риска ХОБЛ.

Неблагоприятное воздействие курения на бронхолегочную систему связано прежде всего с повреждающим воздействием на слизистую оболочку дыхательных путей компонентов табачного дыма: формальдегида, бензпирена, тяжелых металлов – кадмия, полония и др. Установлено, что курение приводит также к снижению антиоксидантной активности, способствуя формированию дисбаланса в системе протеолиз-антипротеолиз и ускоряя развитие эмфиземы у лиц с врожденным дефицитом a_1-антитрипсина (α_1АТ). Выраженный дефицит α_1АТ является одним из факторов риска развития бронхиальной обструкции. В некоторых популяционных исследованиях, включающих группу пожилых людей, отмечено снижение функции легких у лиц с низким потреблением таких естественных антиоксидантов, как витамины А, С и Е. Поэтому прекращение курения даже в среднем и пожилом возрасте приводит к замедлению темпов снижения функции легких.

Известно, что антропогенное загрязнение внешней среды также является фактором риска ХОБЛ, а повышение уровня аэрополлютантов, связанное с погодными условиями, химическими веществами, производственными вредностями приводит к обострению заболевания.

Наконец, нельзя не упомянуть роль инфекционного фактора в развитии ХОБЛ. Отмечается взаимосвязь перенесенных заболеваний легких в раннем возрасте и проблем, возникающих у пожилых. Достоверно доказано, что частые респираторные заболевания в детстве являются факторами риска развития хронического бронхита с бронхиальной обструкцией. Также доказана корреляция между весом ребенка при рождении и ОФВ$_1$ во взрослом состоянии.

Механизм формирования воспаления и бронхиальной обструкции

Патологический процесс начинается в слизистой бронхов: в ответ на воздействие внешних патогенных факторов происходит изменение функции секреторного аппарата (гиперсекреция слизи, изменения бронхиального секрета), присоединяется инфекция, развивается каскад реакций, приводящих к повреждению бронхов, бронхиол и прилегающих альвеол. Нарушение соотношения протеолитических ферментов и антипротеаз, дефекты антиоксидантной защиты легких усугубляют повреждение.

Рисунок 3. Схематичное изображение ткани лёгких в норме и при ХОБЛ

Под влиянием патогенных факторов развивается мукоцилиарная недостаточность, снижается антиоксидантная и противоинфекционная защита, что способствуют развитию в бронхах хронического, периодически обостряющегося инфекционного процесса. Основными возбудителями воспаления в бронхах являются: H.influezae, M.catarralis,S pneumoniae, существенную роль играют респираторные вирусы, в тяжелых случаях – вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные ассоциации. Роль других микроорганизмов не столь значительна. В зоне воспаления нарушается баланс «протеазы-ингибиторы» в сторону преобладания протеолитической активности, развивается аутолиз (деструкция) межальвеолярных перегородок, разрушаются эластические структуры легочной ткани,

формируется центриацинарная эмфизема. Данная эмфизема является специфическим морфологическим субстратом ХОБЛ, объясняющим закономерный исход заболевания с развитием ДН, ЛГ и СН.

В патогенезе ХОБЛ ведущая роль принадлежит хроническому воспалению, которое затрагивает все отделы дыхательных путей, паренхиму и сосуды легких. Со временем, вследствие длительного воздействия факторов риска, генетической предрасположенности воспалительный процесс разрушает целостность соединительнотканного матрикса, что и ведет к необратимым патологическим изменениям. В воспалительной реакции участвуют практически все клеточные элементы и главная роль принадлежит нейтрофилам.

Клетки воспаления

При ХОБЛ происходит увеличение количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов, преимущественно $CD8^+$.

Нейтрофилы. В мокроте, бронхоальвеолярном лаваже обнаруживается повышенное количество активированных нейтрофилов. Их роль при ХОБЛ ещё не ясна. У курильщиков без ХОБЛ также обнаруживается нейтрофилез мокроты. При исследовании индуцированной мокроты определяется повышенная концентрация миелопероксидазы и человеческого нейтрофильного липокаина, что свидетельствует об активации нейтрофилов. При обострении также растет число нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже. Нейтрофилы секретируют протеиназы: нейтрофильную эластазу, нейтрофильный катепсин G и нейтрофильную протеиназу-3.

Макрофаги обнаруживаются в крупных и мелких бронхах, паренхиме легких, а также в местах деструкции альвеолярной стенки при развитии эмфиземы, что выявляется при гистологическом исследовании мокроты и лаважа, биопсии бронха и исследовании индуцированной мокроты. Макрофаги выделяют фактор некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкин 8 (ИЛ-8), лейкотриен-В4 ($ЛТВ_4$), что способствует хемотаксисунейтрофилов.

Т-лимфоциты. Клетки $CD8^+$, обнаруживаемые при биопсии бронхов, выделяют перфорин, гранзим-В и ФНО-α, эти агенты вызывают цитолиз и апоптоз альвеолярных эпителиоцитов.

Эозинофилы. Уровни эозинофильного катионного пептида и эозинофильной пероксидазы у больных ХОБЛ в индуцированной мокроте повышены. Это может быть не связано с эозинофилией – увеличение активности нейтрофильной эластазы, может обусловливать дегрануляцию эозинофилов при их нормальном количестве.

Эпителиальные клетки. Воздействие воздушных поллютантов, таких как диоксид азота (NO_2), озон (O_3), дизельные выхлопные газы на назальные и бронхиальные эпителиоциты, приводит к синтезу и высвобождению воспалительных медиаторов (эйкозаноиды, цитокины, [молекулы адгезии] и др). Происходит нарушение регуляции эпителиоцитами функционирования молекул адгезии Е-селектина, отвечающие за вовлечение в процесс нейтрофилов. При этом секреция культурой клеток бронхиального эпителия, полученная от больных ХОБЛ в эксперименте, вырабатывает более низкие количества воспалительных медиаторов, (ФНО-α или ИЛ-8), чем аналогичные культуры от некурящих или курящих, но без ХОБЛ.

Медиаторы воспаления

Наибольшую роль при ХОБЛ играют фактор некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкин 8 (ИЛ-8), лейкотриен-В4 ($ЛТВ_4$). Они способны разрушать структуру легких и поддерживать нейтрофильное воспаление. Вызванное ими повреждение в дальнейшем стимулирует воспаление путем выброса хемотактических пептидов из межклеточного матрикса.

ЛТВ$_4$ –ный фактор хемотаксиса нейтрофилов. Его содержание в мокроте больных ХОБЛ повышено. Выработку ЛТВ$_4$ приписывают альвеолярным макрофагам.

ИЛ-8 участвует в избирательном вовлечении нейтрофилов и, возможно, синтезируется макрофагами, нейтрофилами и эпителиоцитами. Присутствует в высоких концентрациях в индуцированной мокроте и лаваже у больных ХОБЛ.

ФНО-α активирует ядерный фактор-к В фактора транскрипции (NF-*к*B), который, в свою очередь, активирует ген ИЛ-8 эпителиоцитов и макрофагов. ФНО-α определяется в высоких концентрациях в мокроте, а также в биоптатах бронхов у пациентов ХОБЛ. У больных с выраженной потерей веса уровень сывороточного ФНО-α повышен, что говорит о возможности участия фактора в развитии кахексии.

В воспалении при ХОБЛ участвуют и другие агенты. Ниже представлены некоторые из них:

Таблица 1.

Медиаторы воспаления при ХОБЛ

Медиатор	Сокращение	Функция	Исследуемый материал	В какой группе повышено содержание в исследуемом материале	Контрольная группа
Макрофагальный хемотактический протеин-1	MCP-1	Привлечение моноцитов, рекрутирование макрофагов	Бронхоальвеолярный лаваж	Больные ХОБЛ, курильщики	Некурящие, бывшие курильщики
Макрофагальный воспалительный протеин-1β	MIP-1β	Привлечение моноцитов, Т-лимфоцитов	Бронхоальвеолярный лаваж	Больные ХОБЛ	Некурящие, курильщики, бывшие курильщики
Макрофагальный воспалительный протеин-1α	MIP-1α	Привлечение моноцитов, Т-лимфоцитов	Экспрессия в эпителиоцитах	Больные ХОБЛ	Курильщики
Гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор	GM-CSF	Стимулирует активность нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и макрофагов	Бронхоальвеолярный лаваж	Больные ХОБЛ, содержание повышается при обострении	
Трансформирующий фактор роста-β	TGF-β	Подавляет активность естественных киллеров, снижает пролиферацию В- и Т-лимфоцитов	Экспрессия в эпителиоцитах, эозинофилах, фибробластах	Больные ХОБЛ	
Эндотелин-1	ET-1	Сужение сосудов	Индуцированная мокрота	Больные ХОБЛ	

Дисбаланс в системе протеиназы-антипротеиназы

В 1963 году Laurell и Eriksson привели наблюдение, что лица с дефицитом α_1-антитрипсина, ингибирущим ряд сывороточных протеиназ, таких какнейтрофильная эластаза, имеют повышенный риск развития эмфиземы, так как нейтрофильная эластаза разрушает эластин, который является основным компонентом стенки альвеол. Помимо этого, фрагменты эластина, воздействуя на макрофаги и нейтрофилы, поддерживают воспаление. Хотя на сегодня дефицит α_1-антитрипсина разграничен с понятием ХОБЛ, дисбаланс ферментной системы имеет место при ХОБЛ в настоящем понимании этого термина. Известно, что макрофаги, нейтрофилы и эпителиоциты выделяют комбинацию протеаз. Активность антипротеазной системы снижается из-за окислительного стресса, воздействия табачного дыма и других факторов. Вероятно, нейтрофильная эластаза не имеет значения при ХОБЛ, в патогенезе которой из протеаз играют роль нейтрофильный катепсин G, нейтрофильная протеиназа-3, катепсины макрофагов (особенно катепсины B, L и S), и различные матриксные металлопротеиназы.

Окислительный стресс

О роли окислительного (оксидативного) стресса свидетельствуют маркеры, обнаруживаемые в жидкости на поверхности эпителия, выдыхаемом воздухе и моче курильщиков и больных ХОБЛ –перекись водорода (H_2O_2) и оксид азота (NO), образующиеся при курении или высвобождаемые из лейкоцитов и эпителиоцитов при воспалении. H_2O_2 появляется в повышенном количестве в выдыхаемом воздухе у больных как в ремиссии, так и при обострении, а содержание NO повышается в выдыхаемом воздухе при обострении. Концентрация изомера простагландина изопростана F2α-III биомаркера окислительного стресса в легких *in vivo*, образующегося при свободно радикальном окислении арахидоновой кислоты, повышается в конденсате выдыхаемого воздуха и моче у больных ХОБЛ в сравнении со здоровыми людьми и повышается ещё больше при обострении.

Оксиданты разрушают биологические молекулы: белки, жиры, нуклеиновые кислоты, что приводит к дисфункции и смерти клеток, разрушению внеклеточного матрикса. Также благодаря окислительному стресссу усугубляется дисбаланс протеиназы-антипротеиназы за счет инактивации антипротеиназ и путем активации протеиназ, таких как металлопротеиназы. Оксиданты усиливают воспаление благодаря активации фактора NF-*κ*B, который способствует экспрессии воспалительных генов, таких как ИЛ-8 и ФНО-α. Наконец оксидативный стресс может вызывать обратимую обструкцию бронхов: H_2O_2 приводит к сокращению гладкомышечных клеток *in vitro*, а изопростан F2α-III у человека является агентом, вызывающим выраженную бронхиальную обструкцию. Вызванные оксидативным стрессом нарушения в дыхательных путях способствуют прогрессированию ХОБЛ, частым обострениям, усилению дыхательной недостаточности.

Течение патологического процесса

Патофизиологические изменения при ХОБЛ включают следующие патологические изменения:

- гиперсекреция слизи,
- дисфункция ресничек,
- бронхиальная обструкция,
- гиперинфляция легких,
- деструкция паренхимы и эмфизема легких,
- расстройства газообмена,
- легочная гипертензия,

- легочное сердце,
- системные проявления.
- Эмфизема легких

Гиперсекреция слизи вызвана стимуляцией секретирующих желез и бокаловидных клеток лейкотриенами, протеиназами и нейропептидами.

Реснитчатый эпителий подвергается плоскоклеточной метаплазии, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса (нарушению эвакуации мокроты из легких). Эти начальные проявления ХОБЛ могут сохраняться в течение многих лет не прогрессируя.

Бронхиальная обструкция носит необратимый характер с наличием частично обратимого компонента. Выделяют следующие причины бронхиальной обструкции:

Необратимые:

- Ремоделирование и фиброз дыхательных путей,
- Потеря эластической тяги легкого в результате разрушения альвеол,
- Разрушение альвеолярной поддержки просвета мелких дыхательных путей;

Обратимые:

- Накопление клеток воспаления, слизи и экссудата плазмы в бронхах,
- Сокращение гладкой мускулатуры бронхов,
- Динамическая гиперинфляция при физической нагрузке.

Обструкция при ХОБЛ, в основном, формируется на уровне мелких и мельчайших бронхов. Ввиду большого количества мелких бронхов, при их сужении примерно вдвое возрастает общее сопротивление нижних отделов респираторного тракта.

Спазм бронхиальной гладкой мускулатуры, воспалительный процесс и гиперсекреция слизи могут формировать незначительную часть обструкции, обратимую под влиянием лечения. Воспаление и экссудация особенно важны при обострении.

Лёгочная гиперинфляция (ЛГИ) – повышение воздушности лёгочной ткани, образование и увеличение «воздушной подушки» в лёгких. В зависимости от причины возникновения подразделяется на два вида:

- статическая ЛГИ: вследствие неполного опорожнения альвеол на выдохе вследствие снижения эластической тяги легких
- динамическая ЛГИ: вследствие уменьшения времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока

С точки зрения патофизиологии, ЛГИ является адаптационным механизмом, так как приводит к снижению сопротивления воздушных путей, улучшению распределения воздуха и повышению минутной вентиляции в покое. Однако ЛГИ приводит к следующим неблагоприятным последствиям:

- **Слабость дыхательной мускулатуры**. Происходит укорочение и уплощение диафрагмы, что делает её сокращения малоэффективными.
- **Ограничение нарастания дыхательного объёма при физической нагрузке**. У здоровых людей при нагрузке происходит увеличение минутного объёма дыхания за счет увеличения частоты и глубины дыхания. У больных ХОБЛ во время нагрузки увеличивается легочная гиперинфляция, так как увеличение ЧДД при ХОБЛ ведет к укорочению выдоха, и ещё большая часть воздуха задерживается в альвеолах. Увеличение «воздушной подушки» не позволяет значительно увеличить глубину дыхания.
- **Гиперкапния при физической нагрузке**. Вследствие снижения отношения ООЛ к ЖЁЛ за счёт уменьшения ЖЁЛ вследствие ЛГИ происходит увеличение $PaCO_2$ в артериальной крови.
- **Создание внутреннего положительного давления в конце** выдоха- PEEPi (intrinsic positive end-expiratory pressure). Вследствие роста «воздушной подушки» возникает давление эластической отдачи легких. В норме PEEPi равно нулю, у тяжелых больных ХОБЛ вне обострения – не более 7–9см вод. ст., а при острой дыхательной недостаточности достигает 20–22 см вод. ст. Это приводит к увеличению нагрузки на

дыхательные мышцы, начало сокращения дыхательных мышц не совпадает с началом дыхательного потока, он начинается только тогда, когда давление, развиваемое мышцами, превышает PEEPi, когда альвеолярное давление становится отрицательным, что необходимо для вдоха.

- **Повышение эластической нагрузки на лёгкие**.
- **Легочная гипертензия**. В конечном итоге ЛГИ приводит к лёгочной гипертензии.

Scharf и соавт. были получены данные о высокой частоте лёгочной гипертензии у больных с тяжелой ХОБЛ эмфизематозного типа. В исследовании участвовало 120 пациентов, среднее $ОФВ_1$составляет 27 %, ООЛ – 225 %. При проведении катетеризации центральных вен среднее давление в лёгочной артерии превышало 20 мм рт. ст. у 90,8 % больных, давление заклинивания более 12 мм рт. ст. было отмечено у 61,4 % больных. Развитие легочной гипертензии связано с компрессией сердца и внутригрудных сосудов вследствие ЛГИ.

- **Эмфизема легких (**ЭЛ**) –** необратимое увеличение воздушного пространства дистальнее терминальных бронхиол, сопровождающееся деструкцией стенок ацинуса, без сопутствующего их фиброза. ЭЛ – неотъемлемая часть структурных изменений при ХОБЛ.
- **Деструкция паренхимы** ведет к снижению эластической тяги лёгких, и поэтому имеет прямое отношение к ограничению скорости воздушного потока и увеличению сопротивления воздуха лёгких. Мелкие бронхи, теряя связь с альвеолами, до этого находившимися в расправленном состоянии, спадаются и перестают быть проходимыми.

Обструкция дыхательных путей, деструкция паренхимы и расстройства легочного кровотока уменьшают легочную способность к газообмену, что приводит сначала к гипоксемии, а затем к гиперкапнии. Корреляция между значениями функции легких и уровнем газов артериальной крови слабо определяется, но при $ОФВ_1$ более 1л редко возникают существенные изменения газового состава крови. На начальных стадиях гипоксемия возникает только при физической нагрузке, а по мере прогрессирования болезни – и в состоянии покоя.

- **Лёгочная гипертензия** развивается при тяжелом и крайне тяжёлом течении ХОБЛ (см стадии ХОБЛ), при гипоксемии (PaO_2 менее 8 кПа или 60 мм рт. ст.) и часто также гиперкапнии.

Это основное сердечно-сосудистое осложнение ХОБЛ связано с плохим прогнозом. Обычно у больных с тяжёлой формой ХОБЛ давление в лёгочной артерии в покое повышено умеренно, хотя может увеличиваться при нагрузке. Осложнение прогрессирует медленно, даже без лечения.

К развитию легочной гипертензии имеют отношение утолщение сосудистой стенки вследствие ремоделирования лёгочных артерий, деструкция лёгочных капилляров при эмфиземе, которая ещё больше увеличивает давление, необходимое для прохождения крови через лёгкие. Ремоделирование сосудов – одна из главных причин развития лёгочной гипертензии, а также дисфункция эндотелия, отвечающая за регуляцию сосудистого тонуса, в свою очередь происходит за счёт выделения факторов роста, маркера функции эндотелия – эндотелина- 1, или вследствие механического стресса при гипоксической вазоконстрикции.

Лёгочная гипертензия определяется как «гипертрофия правого желудочка» в результате заболеваний, поражающих функцию и/или структуру лёгких, за исключением тех расстройств лёгких, которые являются результатом заболеваний, первично поражающих левые отделы сердца, как при врожденных заболеваниях сердца». Распространённость и течение лёгочного сердца при ХОБЛ до сих пор неясны. Лёгочная гипертензия и редукция сосудистого ложа вследствие эмфиземы ведут к гипертрофии правого желудочка и его недостаточности лишь у части больных. Изменяется гемодинамика в малом круге кровообращения, что и создает предпосылки для формирования легочной гипертензии и легочного сердца.

При ХОБЛ наблюдается системное воспаление и дисфункция скелетной мускулатуры. Системное воспаление проявляется наличием системного окислительного стресса, повышенной концентрацией циркулирующих цитокинов и активацией клеток воспаления. Проявлением дисфункции скелетных мышц являются потеря мышечной массы и различные биоэнергетические расстройства. Эти проявления ведут к ограничению физических возможностей пациента, снижению уровня здоровья, ухудшению прогноза заболевания. В последние годы ХОБЛ рассматривается как системное расстройство с аутоиммунным компонентом, дисфункцией скелетной мускулатуры, снижением массы тела, остеопорозом ,развитием атеросклероза, сердечно-сосудистых нарушений.

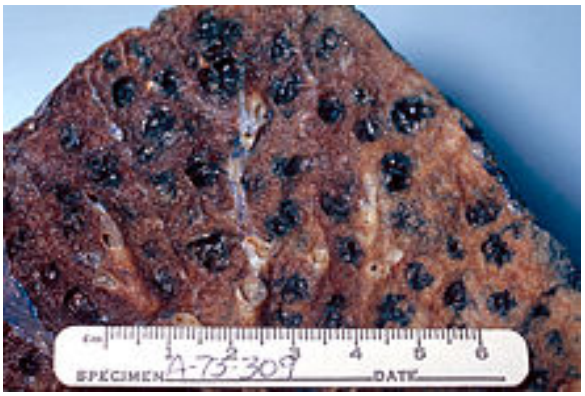

Рисунок 4. Центрилобулярная эмфизема при ХОБЛ, макропрепарат

Дисфункция дыхательных мышц и альвеолярная гиповентиляция приводят к хронической гиперкапнии, спазму сосудов, ремоделированию артерий легких с утолщением сосудистой стенки и уменьшением просвета сосудов. Прогрессирующие морфологические изменения легких и связанные с ним нарушения дыхательных функций приводят к развитию кашля, гиперсекреции мокроты, дыхательной недостаточности.

Клиническая картина

Основными диагностическим критериями являются клинические признаки (кашель, мокрота и одышка), анамнестические (наличие факторов риска-курение не менее 15-20 сигарет в день на протяжении 15-20 лет) и функциональные (снижение $ОФВ_1$ менее 80% после ингаляции бронходилататора от должного в сочетании со сниженным соотношением $ОФВ_1$/ФЖЁЛ менее 70 %)

Кашель – наиболее ранний симптом болезни. Он часто недооценивается пациентами, будучи ожидаемым при курении и воздействии поллютантов. На первых стадиях заболевания он появляется эпизодически, но позже возникает ежедневно, изредка – появляется только по ночам. Вне обострения кашель, как правило, не сопровождается отделением мокроты. Иногда кашель отсутствует при наличии спирометрических подтверждений бронхиальной обструкции.

Мокрота – относительно ранний симптом заболевания. В начальных стадиях она выделяется в небольшом количестве, как правило, по утрам, и имеет слизистый характер. Гнойная, обильная мокрота – признак обострения заболевания. По мере прогрессирования заболевания промежутки между обострениями укорачиваются.

Одышка возникает примерно на 10 лет позже кашля и отмечается вначале только при значительной и интенсивной физической нагрузке, усиливаясь при респираторных инфекциях. Одышка чаще смешанного типа, реже встречается экспираторная. На более поздних стадиях одышка варьирует от ощущения нехватки воздуха при обычных физических нагрузках до тяжелой дыхательной недостаточности, и со временем становится более выраженной. Она является частой причиной обращения к врачу.

Для оценки степени выраженности одышки предложена шкала одышки Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale — модификация шкалы Флетчера.

Таблица 2.

Шкала одышки Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка только при очень интенсивной нагрузке
1	Лёгкая	Одышка при быстрой ходьбе, небольшом подъёме
2	Средняя	Одышка заставляет идти медленнее, чем люди того же возраста
3	Тяжёлая	Одышка заставляет останавливаться при ходьбе примерно через каждые 100 метров
4	Очень тяжёлая	Одышка не позволяет выйти за пределы дома или появляется при переодевании

При объективном исследовании к жалобам на кашель,выделение мокроты, одышку присоединяется жалобы на свистящее дыхание, особенно на выдохе. Аускультативно в легких появляются сухие разнокалиберные хрипы.Изменяется форма грудной клетки по мере прогрессирования бронхиальной обструкции и нарастания эмфиземы легких.Перкуторно отмечается коробочный оттенок легочного звука,смещение нижней границы легких вниз. Подвижность диафрагмы ограничивается и изменяется аускультативная картина в легких: дыхание становится ослабленным,удлиняется выдох, уменьшается количество хрипов в легких.

При обследовании больных ХОБЛ выявляются 2 типа клинической картины эмфизематозный и бронхитический.

Таблица 3.

Клинические варианты ХОБЛ

Признак	Бронхитический тип	Эмфизематозный тип
Соотношение кашля и одышки	превалирует кашель	превалирует одышка
Обструкция бронхов	Выражена	менее выражена
Гипервентиляция легких	выражена слабо	выражена сильно
Цианоз	диффузный синий	розово-серый
Легочное сердце	в раннем возрасте	в пожилом возрасте
Полицитемия	Часто	очень редко
Кахексия	не характерна	часто
Летальный исход	в молодые годы	в пожилом возрасте

Степень тяжести ХОБЛ по классификации (GOLD 2011г.)

В рекомендациях GOLD впервые за много лет произошли качественные изменения, сформировавшие новые подходы к оценке тяжести и ведению больных ХОБЛ. В новой версии предлагается отказаться от термина «стадии» и пользоваться термином «степень» для определения тяжести заболевания. Цифровые границы по GOLD степени тяжести остаются прежними. Такие изменения связаны новыми представлениями о необратимости патологического процесса в бронхолегочной системе. По результатам последних научных

исследований доказано, что при современной терапии можно приостановить прогрессирование ХОБЛ и даже улучшить дыхательную функцию легких.
Поэтому нельзя говорить об изменении функции внешнего дыхания как о прогрессирующей стадии в сторону тяжести, а более корректно говорить о степени тяжести ХОБЛ. В соответствии с новой классификацией ХОБЛ (2011г.) интегральная оценка больного определяется выраженностью симптоматики и риском развития обострения. Выраженность симптоматики оценивается баллах по вопросникам CAT и mMRC.

Метод оценки ХОБЛ COPD Assessment Test (CAT) – заполненный пациентом опросник, служащий для оценки влияния ХОБЛ на состояние здоровья пациента, состоит из 8 пунктов и оценивается по 6- балльной системе от 0- до 5 баллов. Оценка тяжести одышки с помощью вопросника mMRC позволяет с помощью 5-балльной шкалы оценить возникновение одышки у больного в зависимости уровня физической активности от 0- до 4 баллов. Риск обострения оценивается по двум критериям: степенью тяжести ХОБЛ в соответствии с $ОФВ_1$, числом обострений в течение последнего года (наличие двух и более обострений в год говорит о высоком риске новых обострений).

Стратификация тяжести и степени активности ХОБЛ

В основе стратификации тяжести ХОБЛ лежит два критерия: клинический, включающий кашель, образование мокроты и одышку, и функциональный, учитывающий степень необратимости/частичной обратимости обструкции дыхательных путей, то есть степень тяжести оценивается по показателям бронхиальной проходимости и после ингаляции бронходилататора:

I. Лёгкая степень активности

- $ОФВ_1$/ФЖЕЛ менее 70 % от должного
- $ОФВ_1$ > 80 % от должного,
- Возможно наличие кашля, мокроты
- Наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота)

II. Умеренная степень активности

- $ОФВ_1$/ФЖЕЛ <70 % от должного

50% <ОФВ1 < 80 % от должного,

- Наличие кашля, мокроты, одышки.

III. Тяжёлая степень активности

- $ОФВ_1$/ФЖЕЛ менее 70% от должного
- 30% <$ОФВ_1$< 50% от должного
- Наличие кашля одышки, мокроты, нарастание одышки**.**

IV. Крайне-тяжёлая степень активности

- $ОФВ_1$/ФЖЕЛ < 70% от должного
- $ОФВ_{1<}$ 30% от должного или< 50% в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью или симптомами легочного сердца.

Обострение диагностируется на основе совокупности критериев. Anthonisen et al. выделяют также 3 типа обострения ХОБЛ: кашель, одышка, мокрота.

- обострение I типа – сочетание всех трёх больших критериев;
- обострение II типа – наличие двух из трёх больших критериев;
- обострение III типа – сочетание одного большого критерия с одним или несколькими малыми критериями.

Было доказано, что при ежегодной оценке числа обострений в течение трех лет мощным прогностическим фактором, определяющим вероятность обострений в следующем году, является не $ОФВ_1$, а число обострений за предыдущий год. Все это говорит о том, что частота обострений коррелирует со степенью тяжести ХОБЛ по $ОФВ_1$ и определяет вероятность новых обострений в последующем.

Диагностика ХОБЛ

Методы диагностики:

- оценка анамнеза и выявление физикальных признаков болезни;
- исследование функции внешнего дыхания (оценка ОФВ1, ЖЕЛ, ОФВ1/ЖЕЛ,
- МОС 25,50 и 75%, по показаниям – с пробами);
- пикфлоуметрия (оценка ПСВ — пиковой скорости выдоха);
- рентгенография грудной клетки;
- фибробронхоскопия по показаниям
- исследование газов артериальной крови, электрокардиография;
- анализ крови (клинический и биохимический — сиаловые кислоты, АсАТ, общий
- белок и фракции, СРБ);
- анализ мокроты общий, микробиологический посев с подсчетом колоний (поиск АК,КУБ, респиратороного патогена).

При сборе анамнеза необходимо уделить внимание анализу индивидуальных факторов риска, так как при сочетании факторов риска прогрессирование болезни ускоряется.

Для оценки курения как фактора риска используется **индекс курильщика** (ИК), выраженный в пачках/лет:

ИК (пачка/лет) = (число выкуриваемых сигарет в сутки × стаж курения (годы)/20

Если ИК более 10 пачек/лет является достоверным фактором риска развития ХОБЛ

Оценивается перкуторная и аускультативная картина в легких.По возможности определяется клинический вариант тяжелой ХОБЛ: эмфизематозный или бронхитический.

Пациенты с бронхитическим типом ХОБЛ тучные, с диффузным цианозом, влажным кашлем с мокротой и массой разнокалиберных хрипов в легких. Пациенты с эмфизематозым типом ХОБЛ худощавые, серо-розовые, одышка мало выражена, кашель малопродуктивный, редкий. Аускультативно в легких хрипов мало или вовсе не выслушиваются. Возможен смешанный тип ХОБЛ с преобладанием одного из типов.

Исследование функции внешнего дыхания

Ограничение скорости воздушного потока определяется методом спирометрии, спирографии, позволяющих определить вентиляцию легких, статические объемы легких, емкость, и упругие свойства легких и грудной клетки. Динамические исследования легких характеризуют количество поступающего и выводящегося из легких воздуха за единицу времени, а также исследуются динамические потоки и объемы при форсированном дыхании.

Наиболее важные спирометрические показатели – объём форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), МОС25, МОС50, МОС75%.

$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду, характеризующих вентиляцию легких. Чаще всего он снижается при обструктивных нарушениях вентиляции легких за счет замедления форсированного выдоха и отражает скорость выдоха в начальной и средней его части и не зависит от форсированного выдоха в конце. При рестриктивном типе дыхания идет уменьшение всех легочных объемов и в меньшей степени $ОФВ_1$.

По мере развития патологического процесса, что проявляется утолщением стенки дыхательных путей и потерей альвеолярного растяжения эластической тяги легких, снижаются показатели $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ, превосходя возрастные темпы снижения этих значений. Часто до этих изменений снижается отношение $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ (индекс Тиффно). Это соотношение снижается при обструктивном типе нарушений, так как при

нем скорость выдоха замедляется – уменьшается ОФВ1 – при относительно незначительном снижении ЖЕЛ. Также вследствие снижения эластической тяги легких и преждевременного закрытия дыхательных путей растет функциональная остаточная емкость (ФОЕ).

МОС 25 – максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 25% ФЖЕЛ

МОС50 – максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 50% ФЖЕЛ

МОС75 – максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 75% ФЖЕЛ.

Степень снижения МОС по мере выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ отражает динамику сопротивления, оказываемого аппаратом вентиляции дыханию. Эти показатели имеют значение при диагностике начальных нарушений бронхиальной проходимости. Нижний предел нормы показателей потока принимается 60 % от должной величины.

При легочной гипервентиляции происходит увеличение функциональной остаточной емкости легких (ФОЕЛ), остаточного объёма легких (ООЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ = ОЕЛ – (ООЛ).

ПОС выд – объемная скорость выдоха при выполнении пробы ФЖЕЛ.

Спирометрический метод исследования позволяет определить значение основных объемов и емкостей, оценить вышеперечисленные скоростные показатели дыхательного акта.

Широкое применение нашла пневмотахометрия (ПТМ) форсированного выдоха, когда повышается внутригрудное давление и лучше выявляются обструктивные нарушения. На ПТМ можно оценить пиковые скорости вдоха и выдоха, средние скорости этих фаз. С этой целью исследуется ФЖЕЛ, и результаты представляются кривой «поток – объем». Наиболее вариабельны показатели потоков в начале форсированного выдоха, более стабильны показатели средней части кривой «поток-объем» на участке выдоха 25-75% ФЖЕЛ. Исследование потока форсированного вдоха не является основным и исследуется по показаниям

Обструктивный тип нарушения характеризуется затруднением выдоха, когда просвет воздухопроводящих путей на выдохе меньше, чем на вдохе. ЖЕЛ долгое время остается нормальным, и снижается только при тяжелой обструкции.

Рестриктивный тип нарушений характеризуется снижением ОЕЛ и пропорциональным уменьшением всех составляющих ее объемов.

Смешанный тип нарушений вентиляционной функции легких идентичен обструктивному варианту нарушений со снижением ЖЕЛ.

Границы нормы и градации отклонения показателей внешнего дыхания (по Л.Л. Шику, Н.Н. Канаеву, 1980г.)

Таблица 4.

Показатель	Норма	Условная норма	Отклонения показателя		
			умеренные	значительные	резкие
ЖЕЛ	≥ 90	85–90	70–84	50–69	< 50
ОФВ	≥ 85	75–85	55–74	35–54	< 35
ОФВ1/ЖЕЛ(%)	≥ 70	65–70	55–64	40–54	< 40
МВЛ	≥ 85	75–85	55–74	35–54	< 35
ОЕЛ	90–10	110–115 85–90	116–125 75–84	126–140 60–74	>140 < 60
ООЛ	90–125 85–89	126–140 85–89	141–175 70–84	176–225 50–69	> 225 < 50
ООЛ/ОЕЛ (%)	< +5	+5–+8	+9–+15	+16–+25	≥ +25

Характерные изменения легочной функции
при рестриктивных нарушениях различной тяжести

Таблица 5.

Показатель	Рестиктивные нарушения				
	отсутствуют	легкие	умеренные	тяжелые	крайне тяжелые
ЖЕЛ	> 80	60–80	50–60	30–50	< 35
ОФВ1/ЖЕЛ %	> 75	> 75	> 75	> 75	> 75
МВЛ %	> 80	> 80	> 80	60–80	< 60
ООЛ %	80–120	80–120	70–80	60–70	< 60
ДЛсо	N	↓Н	↓П	↓	↓↓
PaO_2	N	N	↓Н	↓	↓↓
$PaCO_2$	N	N	↓	↓	±↑
Одышка (тяжесть)	0	+	++	+++	++++

Характерные изменения легочной функции
при обструктивных нарушениях различной тяжести

Таблица 6.

Показатель	Обструктивные нарушения				
	отсутствуют	легкие	умеренные	тяжелые	крайне тяжелые
ЖЕЛ	> 80	> 80	> 80	↓	↓↓
ОФВ1/ЖЕЛ %	> 75	60–75	40–60	< 40	< 40
МВЛ %	> 80	70–79	50–69	36–50	< 35
ООЛ %	> 80	65–80	45–65	30–45	< 30
ДЛсо	80–120	120–150	150–175	> 200	> 200
PaO_2	N	N	N	↓	↓↓
$PaCO_2$	N	↓Н	↓	↓	↓↓
Одышка (тяжесть)	0	+	++	+++	++++

Особенности диагностики ХОБЛ у пожилых пациентов

Запоздалая диагностика ХОБЛ связана с поздней обращаемостью больных в лечебное учреждение. На прием к врачу они попадают чаще на стадии развернутых клинических проявлений болезни, когда к хроническому кашлю присоединяется одышка, существенно снижающая качество жизни. Следовательно, хронический обструктивный бронхит можно отнести к болезням зрелого возраста, хотя первые его проявления могли отмечаться несколькими десятилетиями ранее.

У пожилых больных диагностическая ценность основных симптомов ХОБЛ (кашля и одышки) снижается в силу ряда причин. Во-первых, возрастное снижение кашлевого рефлекса и наличие изменений со стороны центральной нервной системы у ряда больных с нарушением мозгового кровообращения, болезнью Альцгеймера, хроническими прогрессирующими заболеваниями сосудов головного мозга приводят к снижению выраженности кашля или его отсутствию. Во-вторых, более половины пожилых больных ХОБЛ, ограничивающей их обычную физическую активность, вообще не жалуются на одышку, что, вероятнее всего, связано с замедлением процессов адаптации и

самоограничением активной деятельности, возрастным снижением чувствительности дыхательного центра к гипоксии.

С другой стороны, кашель может быть проявлением других заболеваний и патологических состояний у пациентов пожилого и старческого возраста (туберкулез и рак легкого, бронхиальная астма, бронхоэктазы). Исследованиями последних лет доказано, что кашель может быть и внелегочным проявлением гастроэзофагеально-рефлюксной болезни – одной из самых частых патологий пищевода, частота которой в общей популяции составляет 29% и имеет тенденцию к увеличению. Наконец, он может возникать на фоне приема некоторых медикаментов (например, ингибиторов АПФ).

Одышка также может быть проявлением других заболеваний и сопровождать нередкие в пожилом возрасте сердечную недостаточность, анемии, альвеолиты, выпотной плеврит любой этиологии, ожирение и др.

Стертость клинической симптоматики, наличие “сопутствующей” патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, имеющей схожую клиническую картину, делает обязательным исследование функционального состояния легких всем пожилым больным, в том числе и не имеющим клинических признаков бронхиальной обструкции.

При выборе метода исследования кроме диагностических возможностей и информативности применяемой методики в гериатрической практике необходимо руководствоваться соображениями простоты и необременительности исследования для испытуемого, так как трудности контакта с пожилыми пациентами и зачастую невозможность выполнения ими функциональных исследований нередко затрудняют диагностику обструкции дыхательных путей. В этих условиях спирометрия является наиболее простым и безопасным для больного исследованием и противопоказаний для ее проведения нет. Основным функциональным показателем для выявления бронхиальной обструкции являются хорошо воспроизводимый в динамике $ОФВ_1$. По мере ухудшения когнитивных функций возможность исследования функции внешнего дыхания существенно снижается.

$ОФВ_1$ остаётся в пределах среднестатистической нормы, а отношение $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ становится ниже 70 % от должной величины. Этот показатель отражает раннее проявление бронхиальной обструкции, выявляемое методом спирографии. Он характеризует изменение структуры выдоха, то есть за 1-ю секунду форсированного выдоха пациент выдыхает показатель среднестатистической нормы, однако по отношению к ФЖЕЛ этот процент снижается до 70% от нормы, что выявляет индивидуальное нарушение функции внешнего дыхания.

Формулировка диагноза

Согласно международной программе GOLD (2011), у больных ХОБЛ нужно указывать фазу болезни и степень тяжести заболевания, вариант течения, состояние больного (обострение или ремиссия), а затем перечислять осложнения возникшие в ходе развития заболевания.

Пример формулировки диагноза:

ХОБЛ, преимущественно бронхитический тип, крайне тяжелое течение, (стадия IY) обострение, хронический гнойный бронхит, обострение. Хроническое декомпенсированное легочное сердце, Н III, ДН III.

Лечение ХОБЛ у пожилых пациентов

Цели лечения ХОБЛ следующие:

- предупреждение усугубления течения болезни,
- облегчение симптомов,
- улучшение переносимости физической нагрузки,

- предупреждение и терапия осложнений,
- предупреждение и терапия обострений,
- снижение смертности.

Фармакотерапия

Основой лечения уже сформировавшейся ХОБЛ является фармакотерапия. На нынешнем уровне развития медицины лекарственные препараты могут только предотвратить усугубление тяжести состояния и повысить качество жизни, но не способны полностью устранить морфологические изменения возникшие в ходе развития болезни.

Бронходилататоры

Базисной терапией является применение бронходилататоров: холинолитиков, β_2-агонистов и метилксантинов. Выбор препарата и объем лечения зависят от степени тяжести заболевания.

Применяются различные группы препаратов вызывающие расширение бронхов, преимущественно за счет расслабления гладкой мускулатуры их стенок:

- М-холиноблокаторы, ипратропия бромид (Атровент) короткого действия и тиотропия бромид (Спирива) длительного действия. Антихолинергические препараты являются основой лечения пациентов пожилого и старческого возраста. В основе механизма действия этих препаратов лежит блокада М1,М2 и М3 рецепторов. Тиотропия бромид пролонгированного действия имеет фармакокинетическую селективность к М3-М1- рецепторам, за счет чего и обеспечивается длительный брохолитический эффект более 22 часов, что достаточно одного приема в сутки. У пожилых пациентов возможно побочное действие в виде тахикардии, нарушения сердечного ритма, общего тремора.
- β_2-агонисты длительного действия: Сальметерол и Формотерол. При тяжелом обострении показаны β_2-агонисты короткого действия и кратность введения может быть назначена через каждые 30-60 минут до достижения эффекта.

Помимо базисной терапии применяются оксигенотерания, мукорегуляторные средства (амброксол, ацетилцистеин и др.), противоинфекционная терапия (антибактериальные препараты широкого спектра действия), коррекция дыхательной и сердечной недостаточности, немедикаментозные методы реабилитации.

Ступенчатое лечение ХОБЛ стабильного течения

Таблица 7.

<table>
<tr><td><u>Стадия I</u>
Легкое течение
ОФВ$_1$/ФЖЕЛ<70%
ОФВ$_1$≥80%</td><td><u>Стадия II</u>
Средней тяжести
ОФВ$_1$/ФЖЕЛ<70%
50%≤ ОФВ$_1$<80%</td><td><u>Стадия III</u>
Тяжелое течение
ОФВ$_1$/ФЖЕЛ<70%
30%≤ ОФВ$_1$<50%</td><td><u>Стадия IV</u>
Крайне тяжелое течение
ОФВ$_1$/ФЖЕЛ<70%
ОФВ$_1$<30%</td></tr>
<tr><td colspan="4">Элиминация факторов риска, вакцина от гриппа</td></tr>
<tr><td colspan="4">Добавить бронхолитик короткого действия «по потребности»</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td colspan="3">Добавить бронхолитик длительного действия, использовать реабилитацию</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">Добавить ИГКС (при повторных обострениях)</td></tr>
<tr><td></td><td>Оксигенотерапия хирургическое лечение (?)</td></tr>
</table>

Глюкокортикостероиды

При тяжелых обострениях ХОБЛ иногда приходится прибегать к назначению **глюкокортикостероидов**, которые применяются ингаляционно в виде ДАИ (дозированный аэрозольный ингалятор), перорально или внутривенно.

При обострениях заболевания используются как местные, так и системные глюкокортикостероиды. В случае выраженной дыхательной недостаточности купирование производится приемом преднизолона в таблетках в дозе 30-40 мг в сутки или путем введения аналогичной дозы внутривенно в течение 10-14 дней (лучше пероральный прием).

Небулайзерная терапия с будесонидом каждые 20-30 минут в течение часа.

Доза должна подбираться индивидуально с учетом ответа на проводимую бронхолитическую терапию и наличия противопоказаний к применению стероидов. При использовании ингаляционных глюкокортикоидов важно предупредить больного о необходимости полоскания рта обычной водой после каждой ингаляции, чтобы избежать развития кандидоза полости рта.

При использовании системных глюкокортикостероидов следует помнить о их побочных эффектах на организм. После купирования обострения их необходимо плавно отменить и перевести больного на ингаляционные препараты стероидных гормонов.

Ошибки пожилых людей при пользовании ингалятором

Таблица 8.

Грубые ошибки	Незначительные ошибки
Не могут привести в действие ингалятор	Не задерживают дыхание
Не делают глубокий вдох	Немного запаздывают с началом ингаляции
Оказывают экспираторное противодействие	Не производят встряхивание ингалятора
Отсутствует необходимая скоординированность	Производят двойное включение
Забывают снимать колпачок с ингалятора	Не делают предварительный выдох
Держат ингалятор далеко от рта	

Антибактериальная терапия у пожилых пациентов

Антибиотики являются необходимым компонентом лекарственной терапии при обострении заболевания. Исходя из патогенеза мы знаем, что возникает эмфизема, затрудняется отток слизи и, как следствие, возникает её застой. Накопившееся в легких отделяемое является благоприятной средой для роста бактерий и закономерного развития бронхитов, а в некоторых случаях – пневмонии. Для профилактики подобных осложнений пациентам назначают группы антибиотиков, преимущественно действующих на типичную для лёгких бактериальную флору. К ним относятся защищенные клавулановой кислотой пенициллины, цефалоспорины 2 поколения, в случае выраженной бактериальной агрессии допускается применение респираторных фторхиголонов, макролидов (азитромицина, кларитромицина, клиндамицина). Введение препаратов может производиться различными способами: через рот, внутривенно, внутримышечно, ингаляционно (через небулайзер).

Показана в случаях инфекционного характера обострений ХОБЛ, так как нередко причинами обострения заболевания могут быть и неинфекционные факторы: повышение уровня аэрополлютантов, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, гемодинамические нарушения в малом круге кровообращения. Одним из значимых факторов обострения ХОБЛ у пожилых является длительная медикаментозная терапия сопутствующих хронических заболеваний лекарственными препаратами, снижающими мукоцилиарный клиренс (цитостатики, седативные), вызывающими бронхоконстрикцию (β-блокаторы, амиодарон), угнетающими дыхательный центр (транквилизаторы, седативные, наркотические анальгетики) и др.

Свидетельством инфекционной природы обострения ХОБЛ является увеличение количества мокроты и изменение ее слизистого характера на гнойный, наличие признаков интоксикации. Однако у пожилых больных не всегда наблюдаются повышение температуры тела и изменения в периферической крови.

Наиболее частыми бактериальными патогенами при обострении ХОБЛ являются гемофильная палочка, пневмококки, моракселла, риновирусы и вирусы гриппа, парагриппа. У пожилых больных причиной обострения ХОБЛ может быть смешанная (грамположительная и грамотрицательная) флора.

Основное значение для лечения имеют антимикробные препараты групп β-лактамов, макролидов, фторхинолонов и цефалоспоринов II–III поколения. При смешанной флоре, что характерно для пожилых пациентов, можно назначать антибиотики группы линкозаминов: клиндамицин, обладающий большой антимикробной активностью и может проявлять как бактерицидные свойства, так и бактериостатичекие. При выборе антибиотика для лечения пожилых необходимо учитывать ряд факторов, наиболее важными из которых являются следующие: прием других медикаментов для лечения фоновой патологии, влияющих на фармакокинетику антибиотика, пути элиминации антимикробного препарата. При заболеваниях печени предпочтительно назначение антибиотиков с почечной элиминацией, а при заболеваниях почек – с утилизацией их в печени. Антибактериальная терапия проводится обычно в течение 7–14 дней. Длительное лечение антибиотиками и назначение их с целью профилактики не рекомендуется в связи с опасностью развития суперинфекции у пожилых.

В последнее время появились сообщения о положительном опыте применения иммуномодуляторов для профилактики и лечения обострений ХОБЛ, однако эта проблема требует дальнейшего изучения.

Муколитики

Гиперпродукция слизи при развитии ХОБЛ способствует её накоплению в дыхательных путях, в результате чего формируется благоприятная среда для развития бактериальной инфекции. Чтобы избежать этого используются муколитические препараты, которые приводят к разжижению слизи и облегчают её эвакуацию из бронхов.

Все муколитики условно разделяют на 2 группы: препараты прямого и непрямого действия. Муколитики непрямого действия влияют на секрецию в дыхательных путях, практически не взаимодействуя с уже выделившейся в просвет бронхов слизью. К таким препаратам относятся бромгексини амброксол, являющийся его метаболитом. В основе механизма действия этих препаратов лежит способность стимулировать синтезсурфактанта альвеолярными пневмоцитами (альвеолоцитами) II порядка, что приводит к фракционированию слизи и уменьшению её адгезивных свойств. К препаратам прямого действия относятся вещества, непосредственно воздействующие на секрет находящийся в бронхах. Как правило, это ферментные препараты, например, трипсин и химотрипсин. Вводятся они через дыхательные пути преимущественно путем ингаляции. Взаимодействие фермента со слизью приводит к её деградации и потере ей адгезивных свойств.

Не следует забывать, что во многом это разделение на 2 группы условно и многие муколитики сочетают в себе клинические эффекты обоих групп. Терапия муколитиками является вспомогательным мероприятием, направленным на повышение качества жизни больного, предотвращение развития бактериальной инфекции или в случае её наличия ускорение элиминации очага заражения.

Развитию обострений ХОБЛ и прогрессированию бронхиальной обструкции способствуют нарушения мукоцилиарного клиренса и реологии бронхиальной слизи. Применение муколитиков и мукорегуляторов является одним из звеньев патогенетической терапии обострений ХОБЛ.

Наиболее эффективными признаны **амброксол и N-ацетилцистеин**. Амброксол рекомендуется назначать по 1 таблетке 3 раза в день после еды, по 10 мл сиропа 3 дня, затем по 5 мл 3 раза в день или в виде ингаляций по 2–3 мл ингаляционного раствора 1–2 раза в день. Аброксол при необходимости может использоваться через небулайзер вместе с бронхолитиками. Назначение сиропов не рекомендуется больным с сопутствующим сахарным диабетом.

N-ацетилцистеин наряду с прямым муколитическим действием обладает и выраженной антиоксидантной активностью, что имеет особое значение для больных старших возрастных групп, у которых наблюдается снижение антиоксидантной активности сыворотки. Имеются сведения об уменьшении частоты и продолжительности обострений ХОБЛ при курсовом (3–6 мес) лечении N-ацетилцистеином. Препарат назначают внутрь в суточной дозе 600 мг или в ингаляциях через небулайзер по 150 мг 2 раза в день.

Другие препараты

Исходя из патогенеза ХОБЛ, в основе заболевания лежит хроническое воспаление, которое в итоге приводит к серьезным морфологическим изменениям в легочной ткани. Наиболее эффективно воспаление способны купировать глюкокортикостероиды, но помимо основного они имеют массу нежелательных побочных эффектов. Для их замены были созданы препараты являющиеся ингибиторами провоспалительных медиаторов или рецепторов к ним. Примером такого препарата является фенспирид (Эреспал). Механизм действия препарата с фармакологической точки зрения выглядит следующим образом: как и стероиды, он оказывает ингибирующее действие на активность фосфолипазы А2 (ФЛА2), при этом если кортикостероиды ингибируют активность ФЛА2 через индукцию синтеза специального белка-ингибитора, то фенспирид блокирует транспорт ионов Са2+, необходимых для активации ФЛА2. Следовательно, по точке приложения противовоспалительного действия и эффективности каскада арахидоновой кислоты фенспирид сопоставим с кортикостероидами и подобно им, прерывает формирование как простагландинов и тромбоксана, так и лейкотриенов. Однако при этом фенспирид не является стероидным гормоном, поэтому его применение не сопровождается характерными для стероидов побочными эффектами. Проведенные клинические исследования эффективности препарата показали, что регулярный прием фенсиприда приводил к уменьшению респираторной симптоматики и повышению качества жизни больных. Назначают по 1 таблетке (80 мг) 2 раза в день.

Метилксантины или теофиллины являлись препаратами выбора для устранения бронхоспазма на протяжении последнего полувека, несмотря на их относительно небольшой бронхолитический эффект, широкий спектр взаимодействия с другими лекарственными препаратами, узкий терапевтический диапазон и большое количество побочных реакций. В настоящее время препараты этой группы уступают свои позиции лекарственным средствам с более избирательным действием. Появление пролонгированных форм метилксантинов расширило их популярность. Немаловажной

причиной широкой распространенности препаратов данной группы является их невысокая стоимость.

Перекрывающие друг друга терапевтический и токсический эффекты при терапевтической концентрации теофиллина в сыворотке крови могут привести у пожилых людей к угрожающим жизни побочным реакциям. Известно, что эуфиллин обладает феноменом “обкрадывания”, когда быстро введенный внутривенно препарат, перераспределяя коронарный кровоток, может привести к развитию острого инфаркта миокарда или аритмий.

Препараты теофиллина целесообразно назначать с целью расширения объема бронхолитической терапии в случаях недостаточной эффективности предшествующей терапии, если отмечено их положительное влияние, а также при попытке уменьшить дозу стероидов, когда они используются внутрь в качестве базисной терапии или в связи с неэффективностью их ингаляционных форм. Чтобы избежать развития осложнений, не рекомендуется сочетать их быстродействующие и пролонгированные формы, а суточная доза теофиллина не должна превышать 600 мг.

Хирургическое лечение

В настоящее время хирургические операции при ХОБЛ являются преимущественно паллиативными. Чаще всего выполняется удаление крупных булл при буллезной эмфиземе в тех случаях, когда они вызывают выраженную одышку, кровохарканье, являются очагами персистирующих инфекций.

Тактика врача на амбулаторном и госпитальном этапе

В большинстве случаев больные с ХОБЛ первично обращаются к участковому терапевту с жалобами на кашель и одышку. При обращении такого больного участковому терапевту необходимо исключить острую патологию, такую как бронхит и пневмонию. В ряде случаев на ранних стадиях заболевания правильный диагноз выставить довольно затруднительно. Если после 7-14 дней от обращения больного не наблюдается положительной динамики, то следует отправить пациента на консультацию пульмонолога. Задачей пульмонолога на амбулаторном этапе является определение наличия и выраженности дыхательных нарушений, а также их коррекция. Основной задачей врача на амбулаторном этапе является подбор адекватной поддерживающей терапии и обеспечение регулярного диспансерного наблюдения. В настоящее время в качестве поддерживающей терапии рекомендуется использовать ингаляционные глюкокортикостероиды.

Доказано, что каждое обострение хронического бронхита усугубляет течение патологического процесса; ухудшает функцию легких и прогноз заболевания. В гериатрической практике в силу характерной для пожилых полиморбидности обострение одного из заболеваний отягощает течение других вплоть до развития декомпенсации сопутствующей патологии. Поэтому своевременное распознавание и лечение обострений ХОБЛ у пожилых особенно актуально.

Каких-либо специальных препаратов для лечения пожилых больных ХОБЛ не существует, оно проводится по общей схеме, но с учетом особенностей, свойственных пожилому возрасту.

Лечение обострений ХОБЛ у пожилых направлено на борьбу с бронхообструктивным синдромом, бактериальной инфекцией, осложнениями и контролем фоновой патологии.

Современная ингаляционная терапия является основным методом лечения обструкции дыхательных путей у пациентов любого возраста. В ряде работ показана невысокая эффективность дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) у пожилых, что объясняется трудностями в выполнении ими методики ингаляции из-за физической

слабости, невозможности достаточно скоординировать движение рук и дыхательные движения, задержать дыхание на уровне максимального вдоха. Наиболее частые ошибки в пользовании ДАИ у пожилых больных приведены в табл. 2.

Нередко пожилые люди совершают одновременно несколько подобных ошибок, что приводит к значительному ослаблению лечебного эффекта или полному исключению поступления лекарственного препарата в дыхательные пути.

Профилактические мероприятия

Отказ от курения

Придание статуса некурящих школам, местам массового пребывания людей, местам работы должно поддерживаться правительством, организаторами здравоохранения и вообще всем обществом. Отказ от курения называют наиболее экономически выгодным способом уменьшить действия факторов развития ХОБЛ.

По мнению ВОЗ, «прекращение курения – самый важный шаг в направлении уменьшения риска для здоровья. Исследования показали, что 75—80 % курильщиков хотят бросить курить, причем 1/3 из них делала по крайней мере 3 серьёзные попытки прекратить курение.

По данным исследований, средства, вложенные в антитабачные компании, оправдывают себя увеличением продолжительности жизни. Антитабачные мероприятия включают:

- использование накожных аппликаторов в качестве никотинзамещающей терапии,
- консультации врачей и других медицинских работников,
- групповые программы и программы самопомощи,
- формирование общественного мнения в пользу отказа от курения.

Борьба с профессиональными факторами

Борьба с профессиональными факторами вредности, приводящими к развитию поражения дыхательных путей, состоит из мероприятий по обеспечению индивидуальной защиты органов дыхания и снижению концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны за счет различных технологических мероприятий

Реабилитационные мероприятия

Реабилитацию пациента с ХОБЛ определяют как систему мероприятий, направленных на улучшение качества жизни, ее продолжительности и максимальной адаптации его в обществе. Важное значение приобретает дыхательная реабилитация, направленная на тренировку дыхательной мускулатуры, обеспечивающей вентиляцию сохранных участков легочной ткани. Дыхательная реабилитация может назначаться на любой стадии заболевания и значение реабилитационных мероприятий возрастает с прогрессированием дыхательной недостаточности. Детренированость и ограничение физической нагрузки ведет к нарастанию одышки, слабости дыхательной мускулатуры, снижению эффективности кашля и удаления мокроты.

В основе реабилитации больных с ХОБЛ лежат физические тренировки. Следует отметить, что основной проблемой, снижающей качество жизни у таких больных, остается выраженная одышка и низкая переносимость физической нагрузки. Для устранения данных недостатков был разработан комплекс специальных аэробных нагрузок, направленных на повышение эффектности работы опорно-двигательного аппарата и дыхательной системы. Однако следует отметить, что данные меры реабилитации эффективны лишь в сочетании с адекватной медикаментозной терапией и их эффективность относительно невелика.

Меры профилактики предусматривают отказ от курения, исключение других факторов риска ХОБЛ, раннее выявление заболевания, адекватное лечение и диспансерное наблюдение. В программу социально-трудовой реабилитации при ХОБЛ входит определение трудовой рекомендации, составление индивидуальной программы реабилитации для первично признанных инвалидами, своевременное рациональное трудоустройство.

Образовательные программы

Существенным компонентом легочной реабилитации является информированность пожилых людей о процессах старения и связанных с ними физического и психического состояния организма, о реальных возможностях и способах коррекции нарушений бронхолегочной системы. Пожилой пациент должен знать о своей болезни, природе ее возникновения, недопустимости и вреде курения, роли лекарственной и нелекарственной терапии, о возможных осложнениях.

Литература

1. Абросимов В.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и пневмосклероз – еще один фенотип// Пульмонология.- 2012.-№4.-С95-99.
2. Авдеев С.Н. Терапия обострения хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. — 2003. — Т. 11. — № 4.
3. Авдеев С.Н. Лёгочная гиперинфляция у больных ХОБЛ //Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8. — № 3.
4. Авдеев С.Н. Роль тиотропия в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: новые данные (по материалам 14-го конгресса Европейского респираторного общества, Глазго, 2004) //Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6. — № 10.
5. Аверьянов А.В. Роль beta2-агонистов длительного действия в лечении хронической обструктивной болезни легких // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8. — № 10.
6. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Новые принципы диагностики хронической обструктивной болезни легких // Фарматека.-2012.-№15. С.62-67.
7. Белевский А.С. Реабилитация в пульмонологии // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8. — № 10.
8. Глобальная инициатива по Хронической Обструктивной Болезни Лёгких = Global initiative for chronic Obstructive puLmonary Disease. — Москва: Атмосфера, 2003.
9. Дворецкий Л.И. Инфекционное обострение ХОБЛ. Стратегия и тактика антибактериальной терапии // Русский медицинский журнал.- 2005.- Т.13 -№14. С.917-923.
10. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Пожилой больной и инфекция. Руководство для врачей «ГЭОТАР–Медиа», Москва, 2008г. 262с.
11. Емельянов А.В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких Русский медцинский журнал.–2005. –т.13, №4. –с.183–189.
12. Зарембо И.А. Ведение больных хронической обструктивной болезнью легких// РМЖ. Пульмонология. –2004.–т.12.–№24 с.1362–1367.
13. Илькович М.М., Игнатьев В.А.. ХОБЛ: нозологическая форма или группа заболеваний?// МЕДИНФА. Проверено 21 декабря 2008.
14. Клинический протокол диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких. Общие положения. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5.07.2012 №768.
15. Клячкина И.Л. Муколитические препараты при продуктивном кашле у больных хронической обструктивной болезнью легких // Consilium Medicum. — 2007. — Т. 9. — № 3.
16. Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., и др.Сосудистые нарушения в легких при хронической обструктивной болезни легких как мишень для терапевтического воздействия//Пульмонология.-2012.-№4.-С.71-77.
17. Лещенко И.В., Овчаренко С.И. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких //РМЖ. — 2003. — Т. 4. — № 11.
18. Лицкевич Л.В. Эффективность программ медицинской реабилитации при хронической обструктивной болезни легких// Здравоохранение. –2012.–№9. – с.51–55
19. Овчаренко С.И, Капустина В.А. Бронхолитическая терапия в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких //Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8. — № 10.
20. Синопальников А.И., Воробьев А.В. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких: глюкокортикостероиды // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8. — № 3.
21. Синопальников А.И., Романовских А.Г. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких// Атмосфера. Пульмонология и аллергология. –2006. –№3. – С.15–22
22. Смирнова М.С. Бронхолитическая терапия хронической обструктивной болезни легких у пожилых// Клиническая геронтология. –2006. –№8.–с.36–44.

23. Татарский А.Р., Бабак С.Л., Кирюхин А.В., Баскаков А.В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких //CONSILIUM MEDICUM. — 2004. — Т. 6. — № 4.
24. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни. Болезни дыхательных путей. Болезни почек, мочевыводящих путей / А.И Синопальникова. — Москва: Медицина, 1995. — Т. 6. — 416 р. — ISBN 5-225-066-23-х
25. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей/ под ред. А.Г. Чучалина.//М.:ООО «Колор и т студио», 2004. –64с.
26. Цветкова О. А., Воронкова О.О. Лечение больных хронической обструктивной болезнью лёгких beta2-агонистами длительного действия // CONSILIUM MEDICUM. — 2004. — Т. 6.
27. Чучалин А.Г., Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Цой А.Н., Безлепко А.В., Айсанов З.Р., Шмелева Н.М. , Федорова Т.А. Эффективность фенспирида у больных хронической обструктивной болезнью легких // Consilium Medicum. — 2005. — Т. 7. — № 10.
28. Шмелев Е.И., Нефедова М.Н., Куницына Ю.Л. Возможности ингаляционной антибактериальной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких // Consilium Medicum. — 2005. — Т. 7. — № 10.
29. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких // Consilium Medicum. — 2005. — Т. 7. — № 4.
30. Шмелев Е.И. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6. — № 10.

Учебное издание

Кузнецова Нонна Борисовна

Хроническая обструктивная болезнь легких в гериатрической практике

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н.Б. Кузнецова

Подписано в печать 23. 05. 2013. Формат 60x84/16. Бумага потребительская.
Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».
Печ. л. 1,81. Уч.- изд. л. 1,31. Тираж 100 экз. Заказ 146.
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013,г. Минск, ул.П. Бровки, 3.