

Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемные вопросы клинической эпидемиологии, факторов риска и базисной терапии (обзор литературы)

И.В.Лещенко[✉], И.И.Баранова

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ООО Медицинское объединение «Новая больница». 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, д. 29

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – серьезная медицинская проблема. По данным исследования Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD), распространенность ХОБЛ в популяции 15,3%. Установлены внешние и внутренние факторы риска ХОБЛ. Для пациентов с ХОБЛ существенным является влияние болезни на их повседневную деятельность, так как болезнь часто сопровождается одним или более сопутствующими заболеваниями и/или системными эффектами. Повышенные маркеры воспаления значимо ассоциируются с повышением смертности от любых причин среди больных ХОБЛ, а увеличение физической активности снижает уровень системного воспаления. Отмечается, что значение пищевых волокон также может быть связано с их противовоспалительным и антиоксидантным действием. В статье подчеркивается, что клинические фенотипы ХОБЛ могут быть сложносоставными, поскольку могут меняться под влиянием терапии и/или вследствие обычного течения заболевания. При выраженных симптомах ХОБЛ стартовая терапия должна состоять из длительно действующих β_2 -агонистов и М-холинolitikов. Вопрос о дополнительном назначении ингаляционных глюкокортикостероидов и ингибиторов фосфодиэстеразы-4 решается в зависимости от особенностей дальнейшего течения ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эпидемиология, факторы риска, базисная терапия.

[✉]leshchenkoiv@mail.ru

Для цитирования: Лещенко И.В., Баранова И.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемные вопросы клинической эпидемиологии, факторов риска и базисной терапии (обзор литературы). Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 8–18.

Chronic obstructive pulmonary disease: clinucal issues, epidemiology, risk factors and the basic therapy (review)

I.V. Leshchenko[✉], I.I. Baranova

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Repina, d. 3; Medical Association «Novaya Bolnitsa». 620109, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Zavodskaja, d. 29

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a serious medical problem. Based on the research Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD), the prevalence of COPD in the population to 15.3%. Installed external and internal risk factors of COPD. For patients, COPD is a significant impact of the disease on their daily activities and is often accompanied by one or more concomitant diseases and/or systemic effects. Elevated inflammatory markers significantly associated with increased all-cause mortality among COPD patients, and increased physical activity reduces systemic inflammation. It is noted that the value of dietary fiber may also be related to their anti-inflammatory and antioxidant effects. The article emphasizes that the clinical phenotypes of COPD can be a composite, because they can change under the influence of therapy and/or as a result of the usual course of the disease. At the expressed symptoms of COPD starting treatment should be their long-acting beta-2-agonists and M-holinolytics. The issue of supplemental inhaled corticosteroids and phosphodiesterase-4 inhibitors is solved according to the features of the further course of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, epidemiology, risk factors, basic therapy.

[✉]leshchenkoiv@mail.ru

For citation: Leshchenko I.V., Baranova I.I. Chronic obstructive pulmonary disease: clinucal issues, epidemiology, risk factors and the basic therapy (review). Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 8–18.

Проблемные вопросы эпидемиологии хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – серьезная медицинская проблема, поскольку является третьей причиной смертности после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и инсультов в мире [1, 2]. В исследованиях показано, что при диагностике ХОБЛ на основании данных спирометрии от 5 до 15% взрослого населения в индустриальных странах страдают этим заболеванием [3]. Основным фактором, вызывающим ХОБЛ, является табачный дым (в результате потребления табака или вдыхания вторичного табачного дыма). Ввиду высокой распространенности табакокурения среди населения ожидалось, что к 2020 г. ХОБЛ займет пятое место среди смертоносных заболеваний [3]. За 15 лет многое сделано для профилактики и уменьшения бремени тяжелых последствий болезни. Благодаря деятельности Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2003 г. государства – члены ВОЗ приняли рамочную конвенцию по борьбе против табака с целью защиты миллиардов людей от вредного воздействия табачного дыма. В России в 2013 г. утвержден «антитабачный» закон, ограничивающий употребление табака населением. Тем не менее, по данным исследований 2010 г., ХОБЛ к 2030 г. займет третье место по причине смертности среди всех заболеваний после сердечно-сосудистой патологии и cerebro-

васкулярных болезней, унося каждый год 3 млн человеческих жизней [1]. По результатам 20-летнего обсервационного исследования смертность среди женщин, связанная с ХОБЛ, увеличилась более чем в 2 раза [4], а расходы средств на лечение обострений заболевания увеличились с 50 до 75% от общей стоимости ХОБЛ [5].

В 2010–2011 г. в России выполнено исследование Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases, целью которого было выявление распространенности хронических респираторных симптомов и факторов их развития у жителей Российской Федерации. Анкетирование проводилось в 12 регионах страны среди 7164 жителей [6, 7]. Использовался стандартизованный опросник для оценки респираторных симптомов. Средний возраст опрошенных составил 43,4 года, из них 57,2% были женщины. По полученным результатам и на основании спирометрических данных ХОБЛ зарегистрирована у 21,8% респондентов. Диагноз был установлен согласно критериям диагностики ХОБЛ как отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)/форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 0,7 после ингаляции короткодействующего бронходилататора. Это исследование, несомненно, имеет большое значение в изучении распространенности ХОБЛ, так как является первым в РФ статистическим популяционным эпидемиологическим исследованием в репрезентативной

Таблица 1. Классификация факторов риска ХОБЛ в зависимости от их значимости

Вероятность значения факторов	Внешние факторы	Внутренние факторы
Установленная	Курение. Профессиональные вредности (кадмий, кремний)	Дефицит α_1 -антитрипсина
Высокая	Загрязнение окружающего воздуха (особенно SO ₂ , NO ₂ , O ₃). Другие профессиональные вредности. Бедность, низкое социально-экономическое положение. Пассивное курение в детском возрасте	Недоношенность. Высокий уровень иммуноглобулина E. Бронхиальная гиперреактивность. Семейный характер заболевания
Возможная	Аденовирусная инфекция. Дефицит витамина C	Генетическая предрасположенность – группа крови A (II), отсутствие иммуноглобулина A

выборке с использованием стандартизированной методологии. Распространенность ХОБЛ с респираторными симптомами в общей исследуемой популяции на основе экстраполяции данных составила 15,3% [6, 7]. При оценке данных масштабных международных эпидемиологических исследований Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) и Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) можно сделать вывод, что сегодня в мире насчитывается приблизительно 600 млн больных ХОБЛ [8, 9].

Распространенность и экономическое бремя ХОБЛ достаточно высоки, при этом болезнь часто выявляется на поздних стадиях, лечение назначается несвоевременно, его эффективность недостаточная. Почему так происходит и как это изменить? Согласно международным и национальным рекомендациям диагностика ХОБЛ основана на симптомах заболевания, анамнестических сведениях о безусловных факторах риска (курение и профессиональные вредности) и определении спирометрических показателей [10–12]. При этом существует альтернативное мнение, что критерием ХОБЛ должен быть не модифицированный индекс Тиффно $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$, а Lower limit of normal (LLN) – нижняя граница нормальных значений $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ [13, 14]. Нормальные показатели функции внешнего дыхания (ФВД) – это значения, которые встречаются у 95% здоровых людей в популяции. Авторы предлагают считать критерием ХОБЛ $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ниже LLN, поскольку в обратном случае происходят недооценка заболеваемости в молодом возрасте и переоценка в возрасте старше 45 лет, при этом у здоровых лиц старше 80 лет в 75–80% случаев определяется ложноположительный результат [14, 15]. Таким образом, порог $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, который нужно использовать для подтверждения ограничения воздушного потока, неоспоримый. К настоящему времени нет данных по сравнению проявлений заболевания у пациентов, которым диагноз ХОБЛ установлен на основании $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ниже LLN. Не совсем ясно, насколько эффективна спирометрическая диагностика в молодом возрасте (например, до 40 лет) у больных с симптомами ХОБЛ для своевременного установления диагноза [16]. Для получения сравнимых данных в эпидемиологических исследованиях о распространенности заболевания в разных странах и регионах, заболеваемости и тех негативных последствиях, которые связаны с ХОБЛ, важно изучить другие факторы риска развития ХОБЛ, их степень влияния на прогрессирование болезни.

ХОБЛ и качество жизни

Мы ориентируемся на спирометрические показатели при постановке диагноза ХОБЛ, но пациенты с ХОБЛ значительно отличаются друг от друга, несмотря на схожие значения $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$, поэтому сформировалось устойчивое мнение, что очень важны пациент-ориентированные параметры – это симптомы, частота и тяжесть обострений, переносимость физических нагрузок, качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), общее состояние здоровья [17]. Не всегда имеется корреляция между динамикой $ОФВ_1$ и одышкой, физической выносливостью или

КЖСЗ, поскольку на одышку могут оказывать влияние другие факторы, например динамическая гиперинфляция легких или депрессия, повышенная тревожность [18]. Пациент-ориентированные показатели при ХОБЛ важно учитывать при оценке эффективности терапии, они более чувствительны в сравнении со спирометрическими параметрами. Функциональный статус характеризует объем повседневной деятельности больного. Из-за одышки пациенты с ХОБЛ ограничены в некоторых видах своих ежедневных дел, которые они хотели бы осуществлять, при этом больные по-разному оценивают свое здоровье и благополучие [19]. К настоящему моменту имеются стандартизированные методы оценки данных параметров. Создано множество опросников для объективной характеристики состояния здоровья и КЖСЗ больных ХОБЛ. Существуют опросники, оценивающие состояние здоровья в целом без связи с конкретным заболеванием, например опросник Short-Form Health Survey-36 (SF-36) [20], который характеризует физическое и ментальное состояние пациента и выявляет нарушения в данных сферах. Другие опросники валидизированы специально для больных с респираторными заболеваниями и конкретно с ХОБЛ. Наиболее известен респираторный вопросник Госпиталя святого Георгия (St. George Respiratory Questionnaire, SGRQ). Есть и другие, например, вопросник хронических респираторных заболеваний (Chronic Respiratory Questionnaire, CRQ) [20], вопросник КЖ при респираторных заболеваниях (Quality of Life for Respiratory Illness Questionnaire, QoL-RIQ), последний также применяется у пациентов с бронхиальной астмой (БА) [21]. Особое значение имеют опросники для количественной оценки одышки у больных ХОБЛ как при повседневной деятельности, так и при физической нагрузке. Наиболее распространенной является модифицированная шкала одышки Медицинского исследовательского совета (Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC), исходного индекса одышки, транзитного индекса одышки [22]. Однако шкала одышки mMRC нечувствительна при оценке эффективности фармакотерапии по изменению одышки [23], так как имеет большие интервалы между уровнями шкалы и не отражает минимальные изменения одышки. Для оценки одышки при физической нагрузке используется 10-балльная шкала Борга и визуальная аналоговая шкала, в которых словесным описаниям одышки соответствуют цифровые значения [24].

Если для врача постановка диагноза ХОБЛ связана с анализом клинико-лабораторных показателей, то для пациентов наиболее существенным является влияние болезни на их повседневную деятельность, при этом использование шкал одышки и опросников для оценки КЖ направлено на индивидуальный подход к оценке функционального статуса больного.

Факторы риска ХОБЛ

ХОБЛ характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с выраженным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей на действие патогенных

Таблица 2. Гены-кандидаты ХОБЛ и их потенциальные функциональные механизмы

Ген1	Локус	Функциональные исследования
<i>CHRNA3/5</i>	15q25	Отвечает за формирование никотиновой зависимости. Активируется воздействием табака
<i>IREB2</i>	15q25	Широко представлен в пораженной ХОБЛ ткани легкого. Повреждение приводит к клеточной дисфункции
<i>HHIP</i>	4q31	Экспрессия снижена в пораженной ХОБЛ ткани легкого. Участвует в регуляции внеклеточного матрикса и активации лимфоцитов
<i>FAM13A</i>	4q22	Активирует сигнальный путь Wnt
		Akt регулирует цитоплазматическую секвестрацию FAM13A
<i>AGER</i>	6p21	Ухудшает альвеолярный морфогенез
		Увеличивает альвеолярный апоптоз
		Дестабилизирует альвеолы

Примечание. *CHRNA3/5* – холинергический никотиновый рецептор а 3/5, *IREB2* – регулирующий железосвязывающий протеин 2, *HHIP* – hedgehog-взаимодействующий белок, *FAM13A* – семейство с гомологической схожестью 13, member A, *AGER* – рецептор конечного продукта полного гликозилирования.

частиц или газов [10]. Своевременное назначение лечения и предотвращение прогрессирования болезни связано с четким пониманием факторов риска данного заболевания. В табл. 1 приведена классификация факторов риска ХОБЛ в зависимости от их значимости [10].

Табачный дым считается наиболее распространенным фактором риска развития ХОБЛ [25], но все большее признание получают другие факторы (например, органическое топливо или недостаток α_1 -антитрипсина). Например, авторами установлено, что от 25% до 45% пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ никогда не курили [26]. В течение 10–20 лет среди населения отмечается уменьшение табакокурения, а заболеваемость и смертность при ХОБЛ продолжают увеличиваться. В 2009 г. проводилось популяционное кросс-секционное исследование по изучению распространенности ХОБЛ среди 1506 некурящих жителей городов и сельской местности в странах Юго-Восточной Азии (Вьетнам, Индонезия). Было показано, что у некурящих лиц ХОБЛ встречается в 6,9% случаев, причем распространенность среди мужчин в 3 раза выше. При сравнении городского населения Вьетнама и Индонезии в первом случае ХОБЛ среди некурящих выявляется в 2 раза чаще.

Влияние генетической патологии на развитие ХОБЛ

В исследованиях установлено, что генетическая патология, связанная с недостатком α_1 -антитрипсина у пациентов, способствует развитию ХОБЛ, эта группа больных составляет всего лишь 1% среди всех заболевших ХОБЛ [27]. Гипотеза о роли генетических факторов в развитии ХОБЛ изучается на протяжении последних 10 лет [28]. В доказательство данной гипотезы выявлено несколько комбинаций генов, связанных с риском развития ХОБЛ в разных популяциях [29].

В табл. 2 представлены гены-кандидаты для ХОБЛ и их потенциальные функциональные механизмы в патогенезе ХОБЛ [30].

В двухэтапном исследовании «случай–контроль» оценивалась взаимосвязь между генетическими комбинациями кодирующих областей кластера никотиновых холинергических рецепторных генов (*CHRNA3-CHRNA5-CHRN4*) и риском ХОБЛ в Китае. В исследовании идентифицировали один генетический вариант (Ser140Gly of *CHRN4*) и валидизировали два уже выявленные ранее (Tyr215Tyr of *CHRNA3* и Asp398Asn of *CHRNA5*), показав, что эти генетические комбинации повышают риск развития ХОБЛ в данной популяции [31]. Количество генотипов повышенного риска ХОБЛ было связано с дозозависимым риском и коррелировало с низкой функцией легких. N.Hogita и соавт. провели метаанализ, который оценивал корреляцию между генами витамин D-связывающего белка и риском развития ХОБЛ. Получилось, что GC-1F-аллель витамин D-связывающего белка повышает риск ХОБЛ при рецессивном положении [32].

При сравнении с GC-1S, GC1F-аллель и GC-2-аллель ассоциировались с риском ХОБЛ; при сравнении с 1S–1S-генотипом, 1F–1F-генотип также показал повышенный риск развития ХОБЛ.

Еще в одном исследовании популяции острова Тайвань анализировалось, какие варианты генов, отвечающих за сурфактантный протеин D (SP-D), связаны с манифестацией ХОБЛ и ее исходами. По полученным данным, уровень SP-D имел значимую взаимосвязь с исходным уровнем ограничения воздушного потока и частотой обострений за период наблюдения (не менее 3 лет). Ассоциативный анализ гаплотипов показал, что гаплотип G-G-C-A SFTPD-гена свидетельствует о низком риске ХОБЛ [33]. Протеин 5 A1330V в генотипе пациентов с ХОБЛ, связанный с рецепторами липопротеинов низкой плотности, также отвечает за развитие остеопороза в общей популяции. S.Chubachi и соавт. провели исследование в Японии и обнаружили, что генетическое влияние полиморфизма протеина липопротеиновых рецепторов 5 A1330V на минеральную плотность костей у больных ХОБЛ не зависит от степени эмфиземы или других проявлений ХОБЛ [34].

Сопутствующие заболевания оказывают значительное влияние на течение ХОБЛ. N.Negewo и соавт. [35] в своем обзоре исследований ХОБЛ и сопутствующих заболеваний сделали вывод, что необходимо более четкое понимание, как коморбидные заболевания проявляются клинически при сочетании с ХОБЛ, какие из них требуют более точной оценки, как их количественно оценивать и практически контролировать. Также важно понимать патогенетические механизмы, связывающие ХОБЛ и сопутствующие заболевания, для улучшения качества лечения пациентов и снижения затрат [35].

ХОБЛ часто сопровождается одним или более сопутствующими заболеваниями и/или системными эффектами. Некоторые авторы предлагают считать ХОБЛ легочным компонентом общего многофакторного заболевания, которое характеризуется хронической сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца – ИБС, хроническая сердечная недостаточность, рак легкого, остеопороз, депрессия) и системными эффектами, такими как потеря массы тела, мышечная слабость, которые нельзя полностью объяснить старением или другими общими факторами риска, такими как курение, диета, низкая физическая активность, стиль жизни [36–38]. Хронические сопутствующие заболевания вносят значительный вклад в клинические проявления тяжести ХОБЛ, поскольку они часто влияют на пациент-ориентированные показатели. ИБС – распространенная патология, которая ухудшает общее самочувствие и функциональные возможности пациентов с ХОБЛ, повышает риск более длительных обострений, влияет на выраженность одышки [39] и снижает выживаемость больных ХОБЛ [40].

ХОБЛ также ассоциируется с более частой заболеваемостью раком легкого [41]. Также при ХОБЛ чаще встречается сахарный диабет (СД), гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания. В исследовании TOWARDS a Revolution in COPD Health (TORCH), в котором принимали участие пациенты со среднетяжелым и тяжелым ограничением воздушного потока, было показано, что среди причин смертности больных ХОБЛ 26% составляют сердечно-сосудистые заболевания, 21% – рак легкого, и лишь 35% смертей связаны непосредственно с ХОБЛ [42]. Среди пациентов с ограничением воздушного потока легкой степени тяжести рак легкого является причиной смерти в 50% случаев, а заболевания сердечно-сосудистой системы – в 20% [42].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что некоторые сопутствующие заболевания можно рассматривать в совокупности с ХОБЛ, поскольку они потенциально имеют общие патофизиологические механизмы развития [43]. Также многие исследования показывают, что острые проявления респираторных симптомов у больных ХОБЛ могут быть вызваны внелегочными механизмами и обострением хронических сопутствующих заболеваний, например артериальной гипертензией, острой сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и тромбозом легочной артерии [44]. И, наоборот, обострение ХОБЛ повышает риск сердечно-сосудистых событий [45]. Несмотря на то что острые респираторные симптомы чаще возникают у больных ХОБЛ, они также являются довольно часто у курильщиков, которые не страдают этим заболеванием, поэтому можно предположить, что они не являются специфичными для ХОБЛ [46, 47]. Среди пациентов с ХОБЛ распространенность синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна такая же, как в общей популяции. Сочетание ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна – прогностически неблагоприятный признак для течения ХОБЛ. Наряду с базисным лечением эффективной является CPAP-терапия, которая позволяет снизить смертность в этой группе больных [48]. Конечно, при оценке распространенности ХОБЛ важно обращать внимание на наличие сопутствующей патологии у пациентов с ХОБЛ, ответ на лечение в разных группах больных. Из сопутствующих заболеваний при ХОБЛ часто встречается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). В исследовании Copenhagen City Heart Study проводилось наблюдение за пациентами в течение 5 лет, и было показано, что имеется взаимосвязь между ГЭРБ и повышенным риском обострений ХОБЛ, требующих медикаментозных вмешательств, но это касалось только тех больных, которые использовали антациды нерегулярно. Для оценки влияния регулярной терапии ГЭРБ на течение ХОБЛ требуются дополнительные исследования [49].

Дефицит витамина D

Среди механизмов снижения показателей ФВД у курящих лиц рассматривается дефицит витамина D, который обладает иммуномодулирующими и противовоспалительными эффектами, подавляемыми действием сигаретного дыма. Еще в 1995 г. в журнале «Thorax» публиковались данные исследования, проведенного в Ноттингеме, где приняли участие 2633 человека от 18 до 70 лет. Было выявлено, что употребление витамина D в суточной дозе 40,2 мг имеет положительную корреляцию с увеличением ОФВ₁ на 25 мл и ФЖЕЛ на 23 мл [50]. В 20-летнем исследовании продемонстрировано, что функция легких у курящих лиц с недостатком витамина D снижается быстрее, чем у лиц с нормальным уровнем содержания витамина D [51]. В другом исследовании показано высокое распространение дефицита витамина D – 66% в популяции курящих, страдающих ХОБЛ [52]. Более того, у больных с дефицитом витамина D имеется тенденция к снижению физической активности [53].

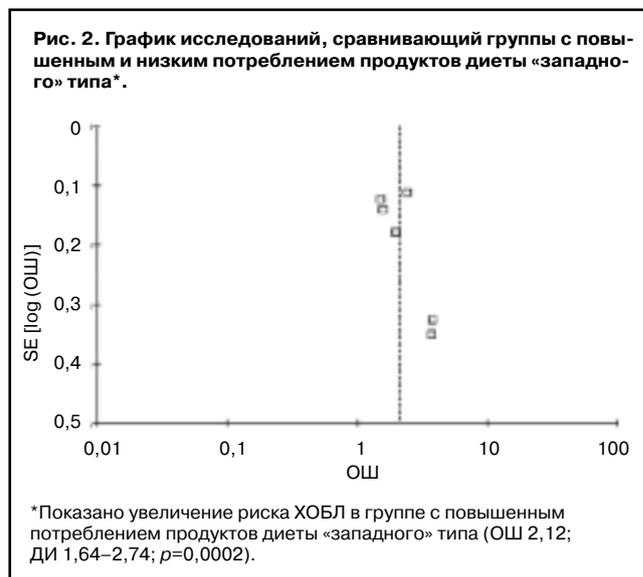
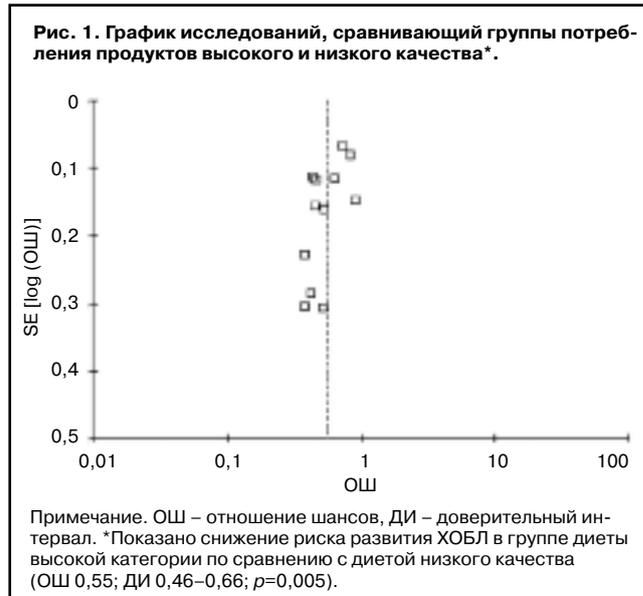
Остается неясным, как влияет применение витамина D у таких пациентов на течение болезни, что требует дальнейшего изучения.

ХОБЛ и системное воспаление

В настоящее время существует необходимость выявления надежных биомаркеров ХОБЛ, не требующих инвазивных вмешательств. Пациенты с обструктивными изменениями легочной функции, особенно с тяжелыми и среднетяжелыми нарушениями, имеют более высокий уровень лейкоцитов, фибриногена и С-реактивного белка в крови в сравнении со здоровыми лицами. Эти данные получены при изучении 1144 взрослых 40–79 лет в США. Более того, количество повышенных маркеров воспаления значимо ассоциировалось с повышением смертности от любых причин среди взрослых с обструктивными изменениями ФВД [54]. Для определения различных фенотипов и применения целевой терапии O.Eltboli и соавт. [55] провели одноцентровое наблюдательное исследование в Великобритании. В нем приняли участие 20 пациентов с ХОБЛ – это больные, которые перенесли резекцию легкого по поводу подтвержденного или подозреваемого рака легкого. При цитологическом исследовании было определено, что эозинофилия в периферической крови связана с эозинофилией подслизистого слоя бронхов и ремоделированием дыхательных путей, таким образом эозинофилия периферической крови является потенциально удобным для применения на практике биомаркером для назначения терапии при ХОБЛ. Результаты сравнивались с контрольной группой. В Японии проведено исследование, свидетельствующее, что у пациентов с ХОБЛ 8-недельные тренировки вызывают значительное повышение уровня иризина в сыворотке крови. Иризин улучшает утилизацию глюкозы клетками, его содержание в крови повышается при физических нагрузках, гормон открыт в 2012 г. [56]. Необходимы дальнейшие исследования для определения возможности использования иризина как биомаркера при ХОБЛ, также они нужны, чтобы оценить уровень воспалительных маркеров, который влияет на заболеваемость и смертность, это поможет определить риски разных нежелательных исходов у пациентов с ХОБЛ.

Роль физической активности в системном воспалении

У пациентов с ХОБЛ, даже при стабильных показателях ФВД, соответствующих диагнозу ХОБЛ легкой степени тяжести, повышен риск преждевременной смертности, они чаще госпитализируются в стационар по поводу обострений различных заболеваний и имеют более низкое КЖ из-за наличия заболевания в сравнении со здоровым контролем [57]. Многие больные на ранних стадиях болезни испытывают одышку при физической нагрузке [58], что частично объясняет снижение физической активности у этой категории пациентов. Популяция больных с легкими обструктивными нарушениями неоднородна, клинические проявления ХОБЛ в этой группе различны и зависят от причины и степени физиологических изменений, адаптивных возможностей дыхательной системы и поведенческой адаптации самого индивидуума (например, ограничение физической нагрузки). У больных с легкими обструктивными нарушениями при ХОБЛ различные физиологические механизмы способствуют развитию одышки: повышается сопротивление малых дыхательных путей, происходит раннее закрытие просвета бронхов, что приводит к нарушению вентиляции легких и газообмена, образованию воздушных ловушек, динамической гиперинфляции. Нарушения ФВД у больных ХОБЛ приводят к повышению интенсивности работы дыхательной мускулатуры и прогрессированию вентиляционных нарушений, одышки при нагрузках и снижению толерантности к нагрузкам [59]. Таким



образом, нарушение как вентиляции легких, так и механики дыхания может способствовать преждевременному «старению легких» и истощению физиологических возможностей организма при меньшей интенсивности нагрузок в сравнении со здоровым контролем [59]. Для того чтобы эффективно изменить объем физических нагрузок и увеличить ежедневную активность больного ХОБЛ, требуется изменение поведенческих привычек, т.е. необходимо разработать и внедрить программы физических тренировок под наблюдением специалиста.

Роль нутритивного статуса в системном воспалении

Известно, что дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами играет существенную роль в патогенезе ХОБЛ, а сигаретный дым содержит оксиданты, которые, способствуя образованию свободных радикалов кислорода, повреждают клеточные липиды, протеины и нуклеиновые кислоты [60]. Свободные радикалы участвуют в патогенезе ХОБЛ благодаря своей способности индуцировать оксидативную инактивацию антипротеиназ, повреждать ткань, разрушать нейтрофилы и запускать синтез медиаторов воспаления. Установлено, что 15–20% курящих болеют ХОБЛ, и только разница в количестве употребляемых сигарет не может объяснить наблюдаемые международные различия в смертности от ХОБЛ [61]. В то время как инди-

Таблица 3. Медикаментозная терапия при стабильном течении ХОБЛ [79]

Группа больного ХОБЛ и характеристика	Рекомендуемый выбор препаратов 1-го ряда	Альтернативные препараты	Другие возможные группы препаратов как монотерапия и возможное дополнение к препаратам 1-ряда или альтернативным препаратам
Группа А Риск обострений низкий Симптомы не выражены, ОФВ ₁ ≥ 50% от должной и/или в течение года обострений менее 2, госпитализации не было	КДАХ по требованию КДБА по требованию	ДДАХ ДДБА КДБА и КДАХ	Теofilлин медленного высвобождения
Группа В Риск обострений низкий Симптомы выражены, ОФВ ₁ ≥ 50% от должной и/или в течение года обострений менее 2, госпитализации не было	ДДАХ ДДБА	ДДАХ и ДДБА	КДБА и/или КДАХ Теofilлин медленного высвобождения
Группа С Риск обострений высокий Симптомы не выражены, ОФВ ₁ < 50% от должной и/или в течение года обострений 2 и более или 1 и более госпитализация	ИГКС+ДДБА ДДАХ	ДДАХ и ДДБА ДДАХ и ингибитор ФДЭ-4 ДДБА и ингибитор ФДЭ-4	КДБА и/или КДАХ Теofilлин медленного высвобождения
Группа D Риск обострений высокий Симптомы выражены, ОФВ ₁ < 50% от должной и/или в течение года обострений 2 и более или 1 и более госпитализация	ИГКС+ДДБА и/или ДДАХ	ИГКС+ДДБА и ДДАХ ИГКС+ДДБА и ингибитор ФДЭ-4 ДДАХ и ДДБА ДДАХ и ингибитор ФДЭ-4	Карбоцистеин N-ацетилцистеин КДБА и/или КДАХ Теofilлин медленного высвобождения

Примечание. КДАХ – короткодействующие антихолинергетики, КДБА – короткодействующие β₂-агонисты, ДДАХ – длительно действующие антихолинергетики, ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ФДЭ-4 – фосфодиэстераза-4.

видуальная восприимчивость у курильщиков почти наверняка имеет генетический компонент, недавние исследования установили защитные эффекты некоторых пищевых антиоксидантных витаминов и сопутствующих факторов.

В 2015 г. китайские ученые провели метаанализ эпидемиологических исследований, посвященных распространенности ХОБЛ, которые размещены в электронных базах MEDLINE и EBSCO с января 1990 по июнь 2015 г. В метаанализе акцент был сделан на такие ключевые слова, как «диета», «диетический паттерн», «диетические привычки», «пищевой паттерн», ХОБЛ. Авторы проанализировали 427 исследований, из них 13 соответствовали критериям включения в метаанализ, в которых содержались данные о взаимосвязи диетических паттернов питания и риска развития ХОБЛ. Показана взаимосвязь между диетическими особенностями и риском развития ХОБЛ. Результаты анализа данных исследований свидетельствуют, что «здоровая» диета способна снижать риск развития ХОБЛ. «Здоровая» диета заключается в употреблении большого количества овощей, фруктов, диетических волокон, рыбы, а употребление копченого и красного мяса, десертов, очищенного зерна является потенциальным риском развития ХОБЛ [62].

Взаимосвязь между паттерном «здоровой» диеты и ХОБЛ, отражающая результаты метаанализа с использованием модели случайной статистической выборки, представлена на рис. 1. Получены достоверные данные о снижении риска ХОБЛ при высокой приверженности здоровой пище в сравнении с категорией лиц, употребляющих здоровую пищу в минимальном объеме.

Так называемая нездоровая (западная) диета характеризуется высоким потреблением всех видов красного и/или обработанного мяса, очищенного зерна, сладостей, десертов и картофеля фри. Рис. 2 показывает взаимосвязь между паттерном «нездоровой» (западной) диеты и риском ХОБЛ. Риск развития ХОБЛ выше у лиц с максимальным употреблением «нездоровой» пищи в сравнении с группой минимального использования «западной» диеты.

Полученные данные свидетельствуют, что диетический паттерн является важным фактором профилактики развития ХОБЛ. Потенциальный защитный эффект овощей и

фруктов, возможно, связан с высокой концентрацией антиоксидантов (например, витаминов С, Е и других каротиноидов), а также витамина А [63]. В других исследованиях авторы предполагают, что витамин Е не только защищает полиненасыщенные жирные кислоты в клеточных мембранах от оксидативного повреждения, но и представляет основную антиоксидантную защиту мембран от повреждения [64]. При детальной оценке было показано, что большее употребление диетических волокон ассоциируется со снижением риска ХОБЛ [65].

Несмотря на то что механизм взаимосвязи между содержанием продуктов питания и риском ХОБЛ неясен, значение пищевых волокон может быть связано с их противовоспалительным и антиоксидантным действием [66]. Более ранние исследования предполагают, что употребление диетических волокон снижает уровень С-реактивного белка [67]. Кроме того, диетические волокна могут модулировать воспаление путем замедления всасывания глюкозы, снижая окисление липидов или повышая продукцию противовоспалительных цитокинов, оказывая влияние на формирование кишечной флоры [68]. Более того, некоторые исследования показали, что пищевые волокна, особенно водорастворимые (получаемые преимущественно из фруктов и овощей), также могут замедлить абсорбцию крахмала, при этом снижая сахарную нагрузку и, следовательно, предотвращая гиперинсулинемию [69], которая, в свою очередь, повышает риск развития ХОБЛ [70]. «Нездоровая» западная диета способствует повышению риска развития ХОБЛ. Такое заключение соответствует предыдущим данным, которые свидетельствуют, что употребление красного обработанного мяса связано с повышенным риском ХОБЛ [71]. Этому есть несколько возможных объяснений: во-первых, копченое или жареное мясо часто содержит большое количество нитратов, нитритов и нитрозаминов. Нитриты образуют реактивные нитрогенные соединения, которые могут усиливать воспалительный процесс в дыхательных путях и легочной паренхиме, вызывая повреждение ДНК, ингибируя митохондриальное дыхание, вызывая выработку нитротирозина и NO-зависимого оксидативного стресса, прогрессирование повреждения легочной функции [72]. Во-вторых, некоторые продукты

Таблица 4. Лекарственные препараты для длительной терапии больных ХОБЛ стабильного течения в соответствии с уровнями доказательности		
Класс препаратов	Применение препаратов (с уровнем доказательности)	Уровень доказательности и сила рекомендаций
ДДБД	Бронхолитические препараты являются основными средствами в лечении ХОБЛ. Ингаляционная терапия предпочтительнее	A, 1+
	Препараты назначаются либо «по потребности», либо систематически	A, 1++
	Преимущество отдается ДДБД	A, 1+
	Комбинации ДДБД повышают эффективность лечения, снижают риск побочных эффектов и оказывают большее влияние на ОФВ ₁ , чем каждый из препаратов в отдельности	B, 2++
ДДАХ	Тиотропия бромид, обладая 24-часовым действием, уменьшает частоту обострений и госпитализаций, улучшает симптомы и КЖ [80, 81], эффективность легочной реабилитации	A, 1++ B, 2++
	Гликопиррония бромид – продолжительность действия 24 ч, оказывает клинически значимый эффект на уровень ОФВ ₁ , снижает потребность в препаратах по потребности, позитивно оказывает влияние на гиперинфляцию и уменьшает риск развития обострений [82, 83]	B, 1+
	Аclidиния бромид – продолжительность действия 12 ч, показал значительное увеличение предозовой ОФВ ₁ , КЖ, снижение числа пациентов с обострением, потребовавшим госпитализации [84–86]	A, 1++
ДДБА	Формотерол и салметерол достоверно улучшают ОФВ ₁ и другие легочные объемы, КЖ, снижают выраженность симптомов и частоту обострений, не влияя на смертность и падение легочной функции	A, 1+
	Индакатерол позволяет значительно увеличить ОФВ ₁ , уменьшить выраженность одышки, частоту обострений и повысить КЖ [87]	A, 1++
ДДБА+ДДАХ	Тиотропий/олодатерол улучшает показатели ОФВ ₁ на протяжении 24 ч в большей степени, чем монотерапия тиотропием [88, 89]	B, 1+
	Гликопирроний/индакатерол характеризуется значительным приростом показателя through ОФВ, снижает уровень гиперинфляции, а также предотвращает развитие средних и тяжелых обострений ХОБЛ, в том числе по сравнению с салметеролом/флутиказоном [90–93]	B, 1+ C, 1+
	Умеклидиний/вилантерол улучшает показатели функции легких, одышки, КЖ и снижает уровень обострений ХОБЛ [94, 95]	A, 1+
	Аclidиний/формотерол уменьшает выраженность ночных и ранних утренних симптомов [96]	B, 1+
ИГКС	ИГКС положительно влияют на симптоматику заболевания, функцию легких, КЖ, уменьшают частоту обострений, не оказывая влияния на постепенное снижение ОФВ ₁ , не снижают общую смертность	A, 1+
Комбинации ИГКС с ДДБА	Комбинированная терапия ИГКС и ДДБА может снижать смертность у больных ХОБЛ	B, 2++
	Комбинированная терапия ИГКС и ДДБА повышает риск развития пневмонии, но не имеет других побочных явлений	A, 1+
	Флутиказон/вилантерол в отношении улучшения функции легких более эффективен, чем флутиказон/салметерол с более высоким риском развития пневмонии [97]	B, 1+ B, 1+
	Беклометазон/формотерол – для достижения сходных с другими комбинациями клинических улучшений требуется меньшая доза ИГКС [98]. Добавление к комбинации ДДБА с ИГКС тиотропия бромидом улучшает функцию легких, снижает уровень госпитализации по поводу ХОБЛ, улучшает КЖ, способно предотвратить повторные обострения [99]	A, 1+
	Добавление гликопиррония к ИГКС/ДДБА улучшает функцию легких и КЖ [100]	B, 1+
Ингибиторы ФДЭ-4	Рофлумиласт снижает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с бронхитическим вариантом ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения и обострениями в анамнезе [101]	A, 1++
	Рофлумиласт снижает риск тяжелых обострений и госпитализаций у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени тяжести, получающих как ИГКС/ДДБА, так и ИГКС/ДДБА+ДДАХ [102]	C, 1+
Метилксантин	При ХОБЛ теofilлин оказывает умеренный бронхолитический эффект по сравнению с плацебо	A, 1+
	Теofilлин в низких дозах уменьшает количество обострений у больных ХОБЛ, но не увеличивает постбронходилатационную функцию легких	B, 2++
Антиоксиданты	Препараты, такие как N-ацетилцистеин, способны проявлять антиоксидантные свойства и могут играть роль в лечении больных с повторяющимися обострениями ХОБЛ	B, 2++
	У пациентов с ХОБЛ, не получающих ингаляционные кортикостероиды, лечение карбоцистеином и N-ацетилцистеином может уменьшить число обострений [103, 104]	B, 2++

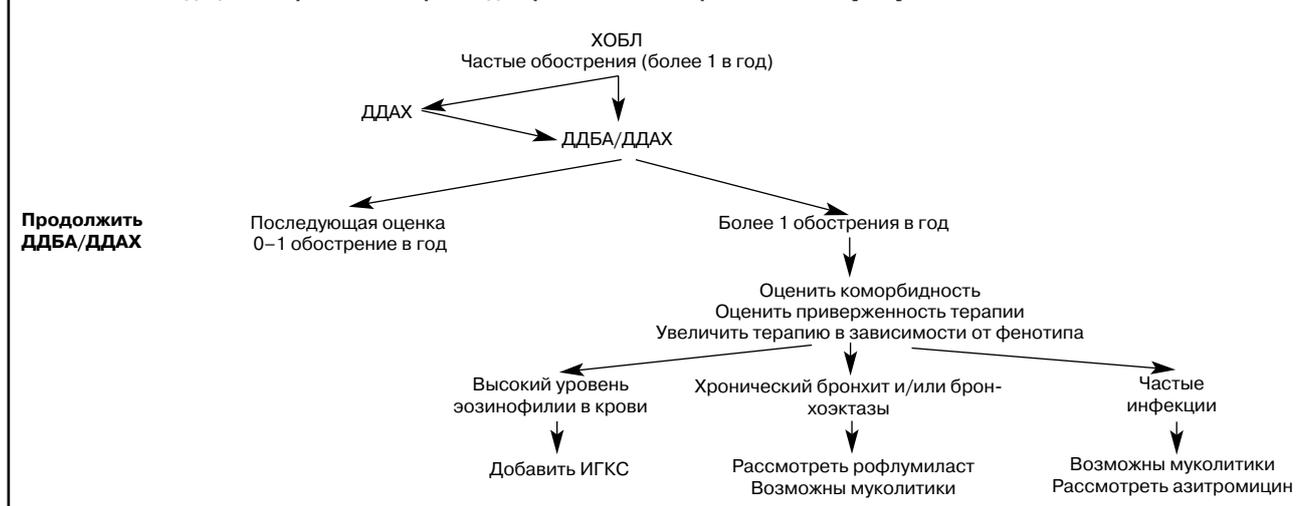
(такие как определенные зерновые или десерты) имеют высокий гликемический индекс. Предыдущие исследования показали, что гипергликемия связана с нарушением легочной функции, которая является основным критерием ХОБЛ [73]. Результаты исследований подчеркивают важность изменения диеты для первичной профилактики ХОБЛ. Сегодня быстро меняются привычки в питании во всем мире, хотя распространенность неинфекционных заболеваний, включая гипертоническую болезнь, СД – болезни, которые связаны с диетой, – быстро растет. Это дик-

тует необходимость дальнейших исследований зависимости неинфекционных заболеваний от различных паттернов питания.

Значение факторов риска ХОБЛ в формировании фенотипов

Влияют ли факторы риска развития ХОБЛ на формирование фенотипов болезни? В течение длительного времени было принято выделять всего два фенотипа среди больных с тяжелым/крайне тяжелым течением ХОБЛ: эмфизе-

Рис. 3. Рекомендации лекарственной терапии для фенотипа с обострениями ХОБЛ [109].

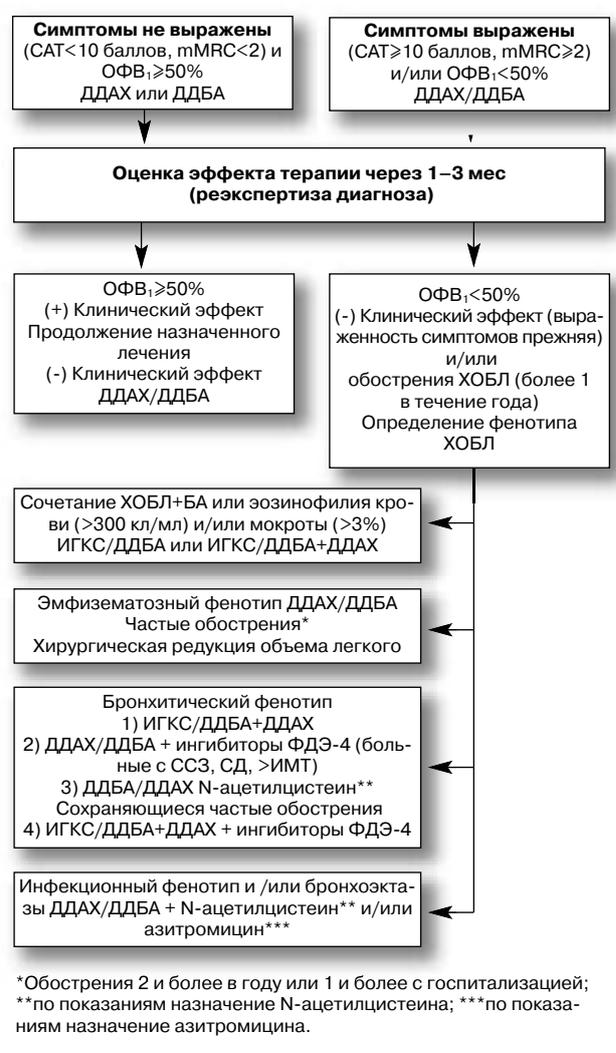


матозный («розовые пыхтельщики») и бронхитический («синие отечники»). Но у пациентов, страдающих ХОБЛ, часто есть проявления болезни, которые не укладываются в такие фенотипы или имеют черты того и другого фенотипа, а существующие классификации не дают возможности клиницистам использовать индивидуальный подход к выбору терапии.

Фенотип – наблюдаемые свойства (фенотипические черты) организма, которые определяются генотипом и изменяются под воздействием окружающей среды [74]. Фенотипы влияют на течение ХОБЛ. Клинический фенотип ХОБЛ определяется как один или несколько признаков болезни, которые характеризуют различия между больными ХОБЛ и относятся к клинически значимым проявлениям (например, симптомы, обострения, ответ на терапию, степень прогрессирования заболевания или смертность) [75].

За последние 10 лет о фенотипах написано множество научных работ, целью которых являются выделение новых фенотипов и систематизация проявлений болезни. Валидизировано только несколько фенотипов ХОБЛ. Они включают дефицит α_1 -антитрипсина, частые (2 в год или более) обострения, хронический бронхит и верхнедолевую эмфизему, низкую толерантность к физической нагрузке после реабилитации у пациентов с ограничением воздушного потока тяжелой степени. Описаны фенотипы с тяжелой гипоксемией, различной выраженностью симптомов, персистирующим системным воспалением, хронической бактериальной колонизацией дыхательных путей, преобладанием эмфиземы с легочной гипертензией, ранним формированием тяжелого ограничения воздушного потока (ранее 55 лет), ХОБЛ у некурящих, ХОБЛ и рак легкого, overlap-синдром (астма/ХОБЛ) [76]. В классификациях Global Obstructive Lung Disease (GOLD) начиная с 2011 г. предложено выделять 4 группы (А, В, С, D) больных ХОБЛ в зависимости от выраженности симптомов, тяжести бронхиальной обструкции и анамнестических сведений о частоте и тяжести обострений в течение последнего года. Даже если некоторые из этих фенотипов связаны с клинически значимыми проявлениями, многие эксперты считают, что исследования нужно сосредоточить на фенотипах ХОБЛ, которые характеризуют чувствительность к терапии. Необходимо более четко установить фенотипические черты заболевания с оценкой ответа на терапию, механизмов лечебного воздействия и исходов болезни (например, сочетание БА/ХОБЛ, дефицит α_1 -антитрипсина, бронхоэктазия). Такие доказательные данные помогут выявить типы пациентов, которые могут ответить на определенную терапию, что обеспечит предпосылки для развития персонализированной медицины. В 2015 г. по результатам известного 3-летнего обсервационного исследова-

Рис. 4. Поэтапная медикаментозная терапия ХОБЛ (алгоритм стартовой терапии для пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ).



ния The Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) был сделан кластерный анализ с целью определения фенотипов ХОБЛ (2164 пациента с ХОБЛ – ОФВ₁ < 80% к должному значению). Деление на кластеры осуществлялось с использованием таких показателей, как ОФВ₁, индекс массы тела (ИМТ), уровень одышки, число лейкоцитов в периферической крови, уро-

Таблица 5. Эффективность ИГКС у больных ХОБЛ в зависимости от содержания эозинофилов в периферической крови

Наименование лекарственных препаратов	Конечная точка	Эозинофилы крови	Результаты
Флутиказон фураат/вилантерол vs Вилантерол [105]	Обострения	≥2%	Значимый эффект ИГКС
Беклометазон/формотерол vs формотерол [106]	Обострения	>181,6/мкл	Значимый эффект ИГКС
Сальметерол/флутиказон пропионат vs гликопирроний/индакатерол [93]	Обострения	>300/мкл	Тренд эффективности ИГКС
Флутиказон пропионат vs плацебо [107]	Снижение ОФВ ₁	≥2%	Значимый эффект ИГКС
Сальметерол/флутиказон/тиотропий vs сальметерол/тиотропий [108]	Обострения	>400/мкл	Значимый эффект ИГКС

вень фибриногена. В результате выделено 5 подгрупп пациентов с ХОБЛ с разными клиническими проявлениями и прогнозом заболевания:

- 1) кластер А («среднетяжелые относительно стабильные») – больные с наилучшими показателями ФВД (среднее значение ОФВ₁ 55%) и наименьшим числом обострений за 3 года;
- 2) кластер В («функциональная эмфизема») – пациенты с промежуточными значениями ОФВ₁, умеренной эмфиземой и низким уровнем биомаркеров. В этой группе наблюдалось наиболее выраженное прогрессирование эмфиземы, но наилучшая выживаемость в сравнении с другими подгруппами, кроме кластера А;
- 3) кластер С («системное воспаление с сопутствующей патологией») – пациенты с множественными сопутствующими заболеваниями, выраженным системным воспалением и худшим прогнозом по выживаемости среди всех фенотипов;
- 4) кластер D («эмфизема с частыми обострениями») – пациенты с низкими показателями ФВД (среднее значение ОФВ₁ 38%), выраженной эмфиземой и частыми обострениями;
- 5) кластер E («смешанный») – наиболее гетерогенная группа, самая большая по численности (n=1117) [77].

Клинические фенотипы могут быть сложносоставными, поскольку некоторые фенотипы меняются под влиянием терапии и/или вследствие обычного течения заболевания. Хотя фенотипы ХОБЛ характеризуют различия между больными ХОБЛ, один пациент может иметь несколько фенотипов, два преобладающих заболевания способны сосуществовать (например, ХОБЛ и апноэ сна, БА и ХОБЛ, ХОБЛ и ИБС и т.д.). В 2014 г. A.Schols и соавт. опубликовали статью, где выделены три метаболических фенотипа ХОБЛ, отражающие влияние (эпигенетических, легочных) факторов и образа жизни на телосложение, а именно, структуру мышечной, костной и жировой ткани пациента с ХОБЛ [78]. Эти фенотипы предполагают оценку функциональных возможностей, кардиоваскулярного риска и дифференцированный подход к выбору персонализированной терапии, а также могут отражать влияние не только курения, но и иных факторов риска развития ХОБЛ.

Фенотип с кахексией часто связан с эмфиземой, гиперинфляцией, потерей скелетной мышечной массы, изменением структуры мышц, остеопорозом и уменьшением жировой массы.

Фенотип с ожирением связан с хроническим бронхитом, увеличением подкожного и висцерального жира, ригидностью артерий и повышением кардиоваскулярного риска.

Фенотип с саркопенией и скрытым ожирением характеризуется уменьшением мышечной массы, изменением структуры мышечной ткани с функциональными нарушениями, увеличением жировой ткани, ригидностью сосудов и повышенным кардиоваскулярным риском [78].

Вопросы базисной терапии

Медикаментозная терапия при стабильном течении ХОБЛ в соответствии с программой GOLD-2016 достаточно широко известна врачебной аудитории (табл. 3) [79].

Не будет преувеличением отметить, что предлагаемая экспертами GOLD медикаментозная терапия для больных ХОБЛ стабильного течения не в достаточной мере ориентирует лечащего врача в выборе того или иного лекарственного препарата или группы лекарственных средств. Прежде всего в каждой группе, чаще среди больных с тяжелым течением ХОБЛ (группы С или D), могут быть пациенты с ожирением или низкой массой тела, симптомами хронического бронхита или преобладанием эмфиземы легких, в том числе буллезной, сопровождаться выраженной эозинофилией в крови и/или мокроте, протекать с бронхоэктазами и пневмонией.

За последние годы опубликован ряд исследований, в которых представлены результаты лечения новыми комбинациями лекарственных препаратов для постоянной терапии ХОБЛ. В табл. 4 представлены лекарственные препараты для длительной терапии больных ХОБЛ стабильного течения в соответствии с уровнями доказательности и силой рекомендаций.

Длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) остаются до настоящего времени основными лекарственными препаратами для постоянной терапии ХОБЛ и назначаются больным независимо от тяжести течения заболевания, а ИГКС в комбинации с ДДБД рекомендуются только при наличии частых обострений [79]. Тем не менее решение вопроса о включении ИГКС в базисную терапию ХОБЛ неоднозначно. Данная ситуация с применением ИГКС при ХОБЛ связана, во-первых, с имеющимися сведениями об ИГКС как факторе риска пневмонии, во-вторых, публикации о преимущественной эффективности ИГКС у больных ХОБЛ касаются пациентов, у которых течение заболевания сопровождается повышенным содержанием эозинофилов в периферической крови и/или мокроте (табл. 5).

Авторы статьи не без основания обсуждали проблемы выбора того или иного лекарственного препарата или группы лекарственных средств с учетом особенностей течения ХОБЛ, фенотипов, эозинофилии, сопутствующих заболеваний. Безусловно, врача заинтересуют недавно опубликованные рекомендации лекарственной терапии ХОБЛ для фенотипа с обострениями (рис. 3) и поэтапная медикаментозная терапия ХОБЛ (рис. 4) [110].

Заключение

В настоящее время изучение эпидемиологии ХОБЛ с использованием дополнительных критериев оценки факторов риска обосновано, поскольку ХОБЛ рассматривается как заболевание с системными проявлениями. В этой связи подчеркивается роль физической активности в системном воспалении. Малоизученным является вопрос о роли генетических факторов, особенностях структуры питания у больных ХОБЛ, влияния нутритивных вмешательств и дефицита витамина D на течение болезни. Исследования свидетельствуют, что диетический паттерн является важным фактором профилактики развития ХОБЛ. Неоднозначны вопросы базисной терапии ХОБЛ, и в этом отношении для практикующего врача могут быть полезны алгоритмы лечения, составленные с учетом особенностей течения заболевания.

Литература/References

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.
- Minino AM, Xu J, Kochanek KD. Deaths: preliminary data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2010; 59: 1–52.
- Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *ERS J Ltd* 2001.
- Thun MJ, Carter BD, Feskanich D et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 351–64.
- Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK et al. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 235–45.
- Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD* 2014; 12: 963–74.
- Aisanov Z, Bai C, Bauerle O et al. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world. *Int J COPD* 2012; 7: 1–12.
- Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M et al. BOLD Collaborative Research Group, the EPI-SCAN Team, the PLATINO Team, and the PREPOCOL Study Group. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015; 148 (4): 971–85.
- Menezes AM, Perez-Padilla R, Hallal PC et al. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 709–12.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2016. www.goldcopd.com
- Vermeire P, Vestbo J, Viegi G et al. Recommendations for epidemiological studies on COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 1261–77.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014; 3: 15–61. / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–61. [in Russian]
- Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–65.
- Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117–22.
- Cerveri I, Corsico AG, Accordini S et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV₁/FVC < 70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008; 63: 1040–5.
- Celli BR, Decramer M et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J* 2015; 45: 879–905.
- Jones P, Lareau S, Mahler DA. Measuring the effects of COPD on the patient. *Respir Med* 2005; 99 (Suppl. 2): S11–S18.
- Arnold R, Ranchor AV, Koeter GH et al. Consequences of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: the relationship between objective and subjective health. *Soc Sci Med* 2005; 61: 2144–54.
- Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) project. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 903–12.
- Schunemann HJ, Goldstein R, Mador MJ et al. A randomised trial to evaluate the self-administered standardized chronic respiratory questionnaire. *Eur Respir J* 2005; 25: 31–40.
- Maille AR, Koning CJ, Zwinderman AH et al. The development of the "Quality-of-life for Respiratory Illness Questionnaire (QoL-RIQ)": a disease-specific quality-of-life questionnaire for patients with mild to moderate chronic nonspecific lung disease. *Respir Med* 1997; 91: 297–309.
- Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M et al. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1185–9.
- Mahler DA. Measurement of dyspnea: clinical ratings. In: Mahler DA, ed. *Dyspnea: Mechanisms, measurement and management*. 2nd ed. New York: Taylor & Francis Inc., 2005; p. 147–64.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377–81.
- Rostron BL, Chang CM, Pechacek TF. Estimation of cigarette smoking-attributable morbidity in the United States. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1922–8.
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733–43.
- Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 982–94.
- Lokke A, Lange P, Scharling H et al. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006; 61: 935–9.
- Pillai SG, Ge D, Zhu G et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000421.
- Kim WJ, Lee SD. Candidate genes for COPD: current evidence and research. *Int J COPD* 2015; 10: 2249–55.
- Zhao Z, Peng F, Zhou Y et al. Exon sequencing identifies a novel CHRNA3-CHRNA5-CHRNA4 variant that increases the risk for chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20: 790–8.
- Horita N, Miyazawa N, Tomaru K et al. Vitamin D binding protein genotype variants and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2015; 20: 219–25.
- Ou C-Y, Chen C-Z, Hsiue T-R et al. Genetic variants of pulmonary SP-D predict disease outcome of COPD in a Chinese population. *Respirology* 2015; 20: 296–303.
- Chubachi S, Nakamura H, Sasaki M et al. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD. *Respirology* 2015; 20: 286–95.
- Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: impact, measurement and mechanisms. *Respirology* 2015; 20: 1160–71.
- Drazen JM, Fabbri LM. Ageing and multimorbidity. *Eur Respir J* 2014; 44: 557.
- Faner R, Cruz T, Lopez-Giraldo A et al. Network medicine, multimorbidity and the lung in the elderly. *Eur Respir J* 2014; 44: 775–88.
- Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J* 2014; 44: 1055–68.
- Patel AR, Donaldson GC, Mackay AJ et al. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest* 2012; 141: 851–7.
- Mannino DM, Thorn D, Swensen A et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–9.
- Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR et al. Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction, and lung cancer in the Pittsburgh lung screening study. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1200–5.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–89.
- Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 728–35.
- Roca M, Verduri A, Corbetta L et al. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 510–21.
- Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137: 1091–7.
- Bowler RP, Kim V, Regan E et al. COPD Gene Investigators. Prediction of acute respiratory disease in current and former smokers with and without COPD. *Chest* 2014; 146: 941–50.
- Tan WC, Bourbeau J, Hernandez P et al. Can COLD Collaborative Research Group. Exacerbation-like respiratory symptoms in individuals without chronic obstructive pulmonary disease: results from a population-based study. *Thorax* 2014; 69: 709–17.
- Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 325–31.
- Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J et al. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20: 101–7.
- Jung JY, Kim YS, Kim SK et al. KOLD Study. Relationship of vitamin D status with lung function and exercise capacity in COPD. *Respirology* 2015; 20: 782–9.
- Lange NE, Sparrow D, Vokonas P, Litonjua AA. Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (7): 616–21.
- Kunisaki KM, Niewoehner DE, Singh RJ, Connett JE. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study. *Eur Respir J* 2011; 37 (2): 238–43.
- Britton JR, Pavord ID, Richards KA et al. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1383–7.
- Ford ES, Cunningham TJ, Mannino DM. Inflammatory markers and mortality among US adults with obstructive lung function. *Respirology* 2015; 20: 587–93.
- Eltbol O, Mistry V, Barker B. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20: 667–70.
- Ijiri N, Kanazawa H, Asai K et al. Irisin, a newly discovered myokine, is a novel biomarker associate with physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20: 612–7.
- Ferrer M, Alonso J, Morera J et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1072–9.
- Ofir D, Laveneziana P, Webb KA et al. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 622–9.
- Chin RC, Guenette JA, Cheng S et al. Does the respiratory system limit exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1315–23.
- MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117: 303–17S.
- Brown CA, Crombie IK, Tunstall-Pedoe H. Failure of cigarette smoking to explain international differences in mortality from chronic obstructive pulmonary disease. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48: 134–9.

62. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 2008; 133 (2): 343–9.
63. Kanervisto M, Vasankari T, Laitinen T et al. Low socioeconomic status is associated with chronic obstructive airway diseases. *Respir Med* 2011; 105 (8): 1140–6.
64. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest* 2002; 121 (2): 370–6.
65. Lamprecht B, Schimhofer L, Kaiser B et al. Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian BOLD study. *Respir Med* 2008; 102 (12): 1833–8.
66. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370 (9589): 741–50.
67. Eisner MD. Indoor air, passive smoking, and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (5): 426–7.
68. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374 (9691): 733–43; Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS et al. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region – results from the BOLD study in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117 (9): 402–10.
69. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest* 2007; 131 (6): 1817–24.
70. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax* 2000; 55 (1): 32–8.
71. Lee YK, Nam HS, Chuang LH et al. South Korean time trade-off values for EQ-5D health states: modeling with observed values for 101 health states. *Value Health* 2009; 12 (8): 1187–93.
72. Elkinington PT, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. *Thorax* 2006; 61 (3): 259–66.
73. Kim SH, Oh YM, Jo MW. Health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients in Korea. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 57.
74. Freimer N, Sabatti C. The human genome project. *Nat Genet* 2003; 34: 15–21.
75. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598–604.
76. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–65.
77. Barker BL, Brightling CE. Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Science* 2013; 124: 371–87 (Printed in Great Britain). DOI: 10.1042/CS20120340.
78. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement.
79. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2016. www.goldcopd.org/
80. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 22 (9). CD009552.
81. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7. CD009285. DOI: 10.1002/14651858.CD009285.pub3.
82. Ulrik C. Once-daily glycopyrronium bromide (Seebri BreezhalerR) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16 (17): 2653–9. DOI: 10.1517/14656566.2015.1100171.
83. Riario-Sforza GG, Ridolo E et al. Glycopyrronium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9 (1): 23–33. DOI: 10.1586/17476348.2015.996133.
84. Ni H, Soe Z, Moe S. Acclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 19 (9). CD010509. DOI: 10.1002/14651858.CD010509.pub2.
85. Zou Y, Xiao J, Yang DH et al. Efficacy and Safety of an Acclidinium Bromide Treatment for 12 Weeks or Longer in Patients with Moderate-To-Severe COPD: A Meta-Analysis. *COPD* 2016; 13 (4): 499–508.
86. Karabis A, Lindner L, MocarSKI M et al. Comparative efficacy of acclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 405–23. DOI: 10.2147/COPD.S48967.
87. Greake JB. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10 (1). CD010139.
88. Dhillon S. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD. *Drugs* 2016; 76 (1): 135–46. DOI: 10.1007/s40265-015-0527-2.
89. Ramadan WH, Kabbara WK, El Khoury GM, Al Assir SA. Combined bronchodilators (tiotropium plus olodaterol) for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 30 (10): 2347–56. DOI: 10.2147/COPD.S88246. eCollection 2015. Review.
90. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review 2014; 146 (2): 309–17. DOI: 10.1378/chest.13-2807.
91. Frampton JE. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2014; 74 (4): 465–88. DOI: 10.1007/s40265-014-0194-8.
92. Watz H, Mailknder C, Baier M, Kirsten A. Effects of indacaterol/glycopyrronium on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, crossover study (The MOVE Study). *BMC Pulm Med* 2016; 16 (1): 95. DOI: 10.1186/s12890-016-0256-7.
93. Wedzicha JA, Benerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374 (23): 2222–34.
94. Spyrtos D, Sichelidis L. Umeclidinium bromide/vilanterol combination in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 481–7. DOI: 10.2147/TCRM.S67491. eCollection 2015. Review.
95. Rodrigo GJ, Neff HA. Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD. *Chest* 2015; 148 (2): 397–407. DOI: 10.1378/chest.15-0084. Review.
96. Matera MG, Sanduzzi A, Cazzola M. Specific role of combination acclidinium: formoterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 73–9. DOI: 10.2147/COPD.S78000. eCollection 2016. Review.
97. McKeage K. Fluticasonefuroate/vilanterol: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2014; 74 (13): 1509–22. DOI: 10.1007/s40265-014-0269-6. Review.
98. Singh D, Corradi M, Spinola M et al. Extra fine beclometasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; 16 (26): 16030. DOI: 10.1038/npjpcrm.2016.30. Review.
99. Rojas Reyes M, Morales OMG, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long acting beta2 agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6 (6). CD008532.
100. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R et al. Glisten Study Group Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70 (6): 519–27. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206670.
101. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013. Issue 11. Art. No.: CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub4.
102. Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring U-M et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 857–66.
103. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (3): 187–94.
104. Cazzola M, Calzetta L, Clive Page C et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 451–61.
105. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3 (6): 435–42.
106. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2015; 192 (4): 523–5.
107. Barnes NC, Sharma R, Lettis S et al. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Resp J* 2016; 47 (5): 1374–82.
108. Watz H, Tetziuff K, Wouters FM et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Resp Med* 2016; 4 (5): 390–8.
109. Miravittles M, D'Urzo A, Singh DD, Kobzick V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir Res* 2016; 17: 112. DOI: 10.1186/s12931-016-0425-5.
110. Лещенко И.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии. *РМЖ*. 2016; 16: 1039–46. / Leshchenko I.V., Avdeev S.N. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh: indikatory kachestva, algoritm diagnostiki i terapii. *RMZh*. 2016; 16: 1039–46. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лещенко Игорь Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. физиотриии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, науч. рук. клиники ООО МО «Новая больница». E-mail: leshtcenkoiv@mail.ru

Баранова Илона Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. физиотриии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, врач-пульмонолог пульмонологической клиники ООО МО «Новая больница». E-mail: baranovaiona@gmail.com