

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ГУ “РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ”**

Аляви Б.А., Аляви А.Л., Рахимова Д.А., Абдусаматов А.Х.

**ХРОНИЧЕСКИЕ ОБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К
ДИАГНОСТИКЕ, ТЕРАПИИ И ЭТАПАМ РЕАБИЛИТАЦИИ.**

Учебное пособие

Область знаний: 900000 – Здоровоохранение и социальные вопросы

Область образования: 910000 – Здоровоохранение

Область образования: 60910200 – Общая медицина

Ташкент – 2026 год

Авторы:

Аляви Б.А. – Ташкентский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа, д.м.н., профессор.

Аляви А.Л. – ГУ “Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации”, руководитель научного отделения кардиологии, академик АН РУз.

Рахимова Д.А. – ГУ “Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации”, руководитель научного отделения пульмонологии, д.м.н., профессор.

Абдусаматов А.Х. – ГУ “Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации”, базовый докторант.

Рецензенты:

Хамраев А.А. – Профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой «Внутренние болезни 2», Ташкентский государственный медицинский университет

Убайдуллаева Н.Н. - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пульмонологии с курсом клинической аллергологии, Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

Учебное пособие максимально полно и систематически отражает современное состояние дел в диагностике заболеваний дыхательной системы и их осложнений. В нем также описаны этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, методы лечения и реабилитации. Их правильная интерпретация позволяет не только поставить точный современный клинический диагноз, но и выбрать адекватные индивидуальные оптимальные методы лечения. Достижения современной медицины, широкое применение проверенных медицинских принципов в клинической практике и расширение арсенала современных лекарственных препаратов в лечении в определенной степени требуют от врача хорошего знания фармакодинамики основных групп препаратов, применяемых при заболеваниях сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем.

Список сокращений

ACOS	— синдром перекрёста бронхиальной астмы и ХОБЛ
БА	— бронхиальная астма
БАЛ	— бронхоальвеолярный лаваж
БАЛЖ	— бронхоальвеолярная жидкость
ВКМ	— внеклеточный матрикс
DLSO	— диффузионная способность лёгких по монооксиду углерода
ДИ	— дозированный ингалятор
ЗББ	— затяжной бактериальный бронхит
КТ	— компьютерная томография
ЛАМ	— лимфангиолейомиоматоз
ЛГ	— лёгочная гипертензия
LTB ₄	— лейкотриен В ₄
МНУП	— мозговой натрийуретический пептид
НЭ	— нейтрофильная эластаза
ОО	— остаточный объём
ПББ	— протяжённый бактериальный бронхит
ПЖ	— правый желудочек
СН	— сердечная недостаточность
SLPI	— секреторный ингибитор лейкопротеазы
FVC	— форсированная жизненная ёмкость лёгких
ФЖЕЛ	— форсированная жизненная ёмкость лёгких
ФНО- α	— фактор некроза опухоли- α
ФОЕ	— функциональная остаточная ёмкость
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХЛС	— хроническое лёгочное сердце
ЭР	— эндоплазматический ретикулум
ОФВ ₁	— объём форсированного выдоха за первую секунду
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	— индекс Тиффно

ЖЕЛ — жизненная ёмкость лёгких

ПСВ (PEF) — пиковая скорость выдоха

SpO₂ — сатурация кислорода периферической крови

PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови

PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

ИГКС (ICS) — ингаляционные глюкокортикостероиды

СГКС — системные глюкокортикостероиды

КДБА (SABA) — короткодействующие β_2 -агонисты

ДДБА (LABA) — длительно действующие β_2 -агонисты

КДХЛ (SAMA) — короткодействующие холинолитики

ДДХЛ (LAMA) — длительно действующие холинолитики

FeNO — фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе

mMRC — модифицированная шкала одышки

САТ — тест оценки ХОБЛ

Содержание

Авторы	2
Список сокращений	3
Содержание	5
Введение	6
Хронический бронхит	14
Обострения хронического бронхита	32
Диагностика	34
Лечение	37
ХОБЛ	44
Патогенез	52
Клиническая картина	55
Диагностическая оценка	61
Дифференциальная диагностика	74
Оценка тяжести	81
Тестовые вопросы	90
Ситуационные задачи	97
Контрольные вопросы	101
Список литературы	102

Введение

Хронические обструктивные болезни лёгких (ХОБЛ), включающие хронический бронхит, эмфизему лёгких, занимают одно из ведущих мест в структуре хронической неинфекционной патологии и являются значимой причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности трудоспособного населения.

Согласно материалам Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, хроническая обструктивная болезнь лёгких продолжает занимать одно из ведущих мест среди причин летальности в мире. Для данного заболевания характерны неуклонное прогрессирование, наличие системного воспалительного процесса, а также частое сочетание с сопутствующими заболеваниями. В соответствии с рекомендациями Global Initiative for Asthma, бронхиальная астма рассматривается как гетерогенная патология, включающая различные клинические фенотипы, что обуславливает необходимость индивидуализированного выбора терапии [1].

Современные представления рассматривают хроническую обструктивную патологию дыхательных путей не только как локальное воспалительное поражение бронхиального дерева, но и как системное заболевание, сопровождающееся: хроническим воспалительным ответом, эндотелиальной дисфункцией, нарушением микроциркуляции, ремоделированием миокарда, развитием лёгочной гипертензии, формированием хронического лёгочного сердца и сердечной недостаточности.

Кардиореспираторные взаимодействия при ХОБЛ и бронхиальной астме приобретают ключевое прогностическое значение, что подчёркивается рекомендациями European Society of Cardiology. Наличие коморбидной сердечно-сосудистой патологии существенно ухудшает течение обструктивных заболеваний лёгких, увеличивает частоту госпитализаций и летальность.

Несмотря на существование международных клинических рекомендаций, в отечественной литературе отсутствует комплексный фундаментальный труд, объединяющий: молекулярные и клеточные механизмы бронхиальной обструкции, морфофункциональные изменения дыхательной и сердечно-сосудистой систем, клинические фенотипы хронического бронхита, бронхиальной астмы и ХОБЛ, синдром перекрёста астмы и ХОБЛ (ACOS), кардиометаболические аспекты хронической обструктивной патологии, роль биомаркеров в стратификации риска и прогнозировании исходов [2,3].

Особую актуальность приобретает изучение системного воспаления и процессов кардиореспираторного ремоделирования, что имеет принципиальное значение для формирования персонализированного подхода к ведению пациентов в практике врача внутренних болезней.

В связи с этим разработка междисциплинарного учебного пособия, интегрирующего современные данные пульмонологии, кардиологии и внутренней медицины, является научно обоснованной и клинически значимой задачей.

Согласно результатам исследований, проведённых Всемирным банком и ВОЗ, к 2020 году среди всех заболеваний болезни лёгких занимают 5-е место по заболеваемости и 3-е место в структуре смертности. В США зарегистрировано, что приблизительно 14 миллионов человек страдают болезнями лёгких, бронхиальной астмой в мире страдают около 300 миллионов человек. По данным Европейского респираторного общества, смертность от осложнений хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) в Европе занимает третье место и составляет от 2,3 до 41,1 на 100 тысяч населения, от бронхиальной астмы в мире ежегодно умирают 250 000 человек [4,5].

Лёгочная гипертензия, связанная с болезнями лёгких и интерстициальными заболеваниями лёгких, протекающая с хроническим лёгочным сердцем (ХЛС), вследствие широкой распространённости и высокой смертности является медико-социальной проблемой. По данным

исследований «Национального института заболеваний» (NIH, US), проведённых совместно с экспертами Всемирной организации здравоохранения, основными причинами развития лёгочной артериальной гипертензии (ЛГ) и хронического лёгочного сердца являются ХОБЛ и тяжёлая бронхиальная астма, которые составляют 50 % в структуре формирования ХЛС [1,4].

По данным специализированных центров — «Национального института сердца, лёгких и крови» (США), «Респираторная медицина», а также Национального медицинского исследовательского университета России (Российская Федерация), тяжесть течения и прогноз ХОБЛ и БА определяются экстрапульмональными проявлениями заболевания. Одной из причин развития хронического лёгочного сердца является структурно-функциональное ремоделирование правого желудочка (ПЖ). Несмотря на многочисленные исследования, посвящённые ранней диагностике и прогнозу хронического лёгочного сердца, механизмы развития ремоделирования правого желудочка у больных ХОБЛ и БА остаются неясными. ХЛС не только резко ухудшает качество жизни пациентов, но и часто предопределяет неблагоприятный исход заболевания. Течение, лечение и программы профилактики ХЛС во многом зависят от своевременного начала эффективной тактики ведения пациентов [6].

Согласно данным медицинской статистики Института «Саломатлик» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, в 2013 году среди впервые диагностированных заболеваний бронхо-лёгочная патология составила 30 %. Рост распространённости и смертности от ХОБЛ и БА в Узбекистане обусловлен гиподиагностикой и поздним выявлением хронического лёгочного сердца.

В связи с этим поиск универсальных диагностических маркеров лёгочной артериальной гипертензии и ремоделирования правого желудочка сердца, участвующих в патогенетических механизмах формирования хронического лёгочного сердца у больных ХОБЛ и БА, имеющих значение в ранней

диагностике, контроле терапии и прогноза, определяет необходимость данного учебного пособия. Одной из актуальных медико-социальных проблем системы здравоохранения Узбекистана является высокая смертность вследствие хронического лёгочного сердца, которая развивается вследствие прогрессирования таких бронхолёгочных патологий как ХОБЛ, хронический бронхит и бронхиальная астма, которая приводит к росту инвалидности и повторных госпитализаций, что приводит к увеличению расходов на лечение. В качестве примера: первичная инвалидность вследствие данного заболевания занимает высокую позицию и за последние 10 лет ещё более увеличилась. В 2009 году в Узбекистане причинами смертности на 100 тысяч населения были: заболевания системы кровообращения — 287,6 (1-е место), онкологические заболевания — 36,5 (2-е место), заболевания органов дыхания — 32,2 (3-е место) [7,8].

В настоящее время специфической терапии лёгочной гипертензии, связанной с ХОБЛ и интерстициальными заболеваниями лёгких, не существует. Показано, что длительное применение O_2 частично снижает прогрессирование лёгочной гипертензии при ХОБЛ. При интерстициальных заболеваниях лёгких влияние длительного применения O_2 на развитие ЛГ изучено недостаточно. Медико-социальная значимость гипоксии при лёгочной гипертензии в последние годы возрастает. Хронические лёгочные заболевания и другие гипоксические нарушения создают предпосылки для развития кардиоваскулярной патологии.

Это подтверждается не только сочетанием респираторной и сердечно-сосудистой патологии, но и существованием кардиореспираторного континуума, в котором заболевания лёгких играют важную роль в развитии ЛАГ и формировании хронического лёгочного сердца. В основе их развития лежит комплексное воздействие патогенетических механизмов — прямое поражение органов-мишеней или опосредованное повреждение сосудистой стенки и развитие эндотелиальной дисфункции. К таким факторам относятся

гипоксемия в покое или при физической нагрузке, курение, оксидативный стресс, маловыраженное системное воспаление [9,10].

Тяжёлым осложнением лёгочных заболеваний является развитие лёгочной гипертензии и хронического лёгочного сердца. Наряду с резким снижением качества жизни развитие ЛГ и ХЛС считается неблагоприятным исходом заболевания [11,12].

По сведениям ВОЗ и Всемирного банка, к 2020 году хроническая обструктивная болезнь лёгких вошла в число наиболее значимых медико-социальных проблем, занимая 5-е место по распространённости и 3-е место среди причин смертности населения. В США количество пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ достигает 14 миллионов человек. По данным European Respiratory Society, летальность, обусловленная осложнениями ХОБЛ, занимает третье место в структуре смертности и колеблется от 2,3 случая на 100 тысяч населения в Греции до 41,1 случая в Венгрии.

В Узбекистане данная проблема характеризуется ещё большей актуальностью. Болезни органов дыхания занимают лидирующую позицию в структуре общей заболеваемости населения, а среди причин смертности уступают только сердечно-сосудистой патологии [8]. В последние годы в стране значительно возрос интерес к изучению функционального состояния правых и левых отделов сердца, а также к вопросам диагностики систолической и диастолической дисфункции у пациентов с лёгочной гипертензией и хроническим лёгочным сердцем [13,15].

Особое значение в современной клинической практике приобретает проблема кардиореспираторных взаимодействий. Развитие хронической гипоксии, гиперкапнии, увеличение внутригрудного давления и структурная перестройка сосудов малого круга кровообращения способствуют формированию лёгочной гипертензии и хронического лёгочного сердца. Возникающие нарушения диастолической функции миокарда, повышение давления в правых камерах сердца и дальнейшее прогрессирование сердечной

недостаточности существенно ухудшают клиническое течение заболевания и прогноз для пациента.

В рекомендациях European Society of Cardiology подчёркивается, что сочетание ХОБЛ с сердечной недостаточностью сопровождается более высоким риском неблагоприятных исходов и требует комплексного междисциплинарного подхода к лечению. Эффективность профилактики, диагностики и терапии лёгочной гипертензии и хронического лёгочного сердца во многом определяется своевременным выявлением патологических изменений и ранним назначением адекватной терапии. Течение, лечение и профилактика ЛГ и ХЛС тесно связаны с ранней диагностикой и своевременным применением адекватной терапии. По статистическим данным, только в 25 % случаев диагноз ХЛС устанавливается своевременно. Рост распространённости и смертности от лёгочных заболеваний и ХЛС в Узбекистане обусловлен поздним выявлением. Для организации ранней диагностики, адекватного лечения и профилактики ЛГ и ХЛС необходимо определить патогенез заболевания и факторы, утяжеляющие его течение [8].

Одновременно ведущие учёные [14,15] отмечают, что механизм ремоделирования правого желудочка при лёгочных заболеваниях до настоящего времени неясен. Не разработаны критерии прогноза развития лёгочного сердца и преждевременной смерти у пациентов с лёгочными заболеваниями и/или гипоксией. Для ответа на эти проблемные вопросы в рамках патогенетической концепции сердечно-сосудистого ремоделирования при лёгочных заболеваниях необходимо продолжение исследований.

Основным патогенетическим механизмом формирования лёгочной гипертензии при ХОБЛ и БА является хроническая альвеолярная гипоксия, вызывающая вазоконстрикцию лёгочных артерий (механизм Эйлера–Лильестранда), ремоделирование сосудистой стенки и развитие эндотелиальной дисфункции.

Длительное существование гипоксемии приводит к гипертрофии гладкомышечных клеток сосудистой стенки, утолщению интимы и меди,

снижению просвета сосудов и повышению лёгочного сосудистого сопротивления.

В результате формируется перегрузка правого желудочка давлением, развивается его гипертрофия, затем дилатация и прогрессирующая диастолическая и систолическая дисфункция.

Ремоделирование правого желудочка рассматривается как адаптационный процесс, направленный на поддержание сердечного выброса в условиях повышенного лёгочного сосудистого сопротивления. Однако при прогрессировании заболевания компенсаторные механизмы истощаются, что приводит к формированию хронического лёгочного сердца.

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что начальные признаки нарушения диастолической функции правого желудочка могут определяться ещё на доклинических стадиях формирования хронического лёгочного сердца.

Существенное значение в механизмах развития данной патологии имеют нейрогуморальные изменения, включая активацию симпатoadреналовой и ренин–ангиотензин–альдостероновой систем. Указанные процессы способствуют прогрессированию структурно-функциональной перестройки миокарда и усугублению сердечной дисфункции.

Кроме того, доказано участие системного воспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции в развитии лёгочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности.

Своевременная диагностика лёгочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ и БА имеет принципиальное значение, поскольку позволяет начать терапию на ранних стадиях и замедлить прогрессирование заболевания.

Таким образом, формирование лёгочной гипертензии при хронических заболеваниях лёгких является сложным многофакторным процессом, включающим гипоксическую вазоконстрикцию, структурное ремоделирование сосудов, нейрогуморальную активацию и дисфункцию правого желудочка.

Ранняя идентификация данных нарушений, комплексная оценка функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также коррекция психо-вегетативного дисбаланса позволяют повысить эффективность лечения и улучшить прогноз пациентов.

Хронический бронхит

Согласно определению World Health Organization и современным клиническим рекомендациям, хронический бронхит рассматривается как длительно протекающее воспалительное заболевание дыхательных путей, основным проявлением которого является постоянный продуктивный кашель, сохраняющийся не менее трёх месяцев в году на протяжении двух последовательных лет при исключении иных причин заболевания.

Хронический бронхит относится к числу наиболее распространённых заболеваний респираторной системы и встречается приблизительно у 6–12% взрослого населения старше 20 лет. Ведущим этиологическим фактором развития как хронического бронхита, так и хронической обструктивной болезни лёгких, остаётся воздействие табачного дыма [17–19]. Распространённость патологии среди курящих лиц значительно выше и возрастает почти в шесть раз — с 6,3% у некурящих до 40% у активных курильщиков [20]. При этом установлена прямая зависимость между интенсивностью табачного воздействия и вероятностью формирования хронического бронхита [19].

К независимым факторам риска также относят низкий социально-экономический уровень, тяжёлые или часто рецидивирующие инфекции дыхательных путей в детском возрасте, а также длительное воздействие загрязнённого воздуха и производственной пыли [18,21].

Патогенетической основой заболевания является избыточная продукция слизи вследствие гиперплазии бокаловидных клеток бронхиального эпителия. Нарушение мукоцилиарного клиренса в сочетании с гиперсекрецией способствует поддержанию хронического воспалительного процесса, развитию структурной перестройки бронхиального дерева и формированию бронхиальной обструкции.

Клинические проявления хронического бронхита включают длительный кашель с выделением мокроты, а при прогрессировании заболевания —

одышку, эпизоды свистящего дыхания и повышенную утомляемость. Несмотря на частое сочетание с Chronic Obstructive Pulmonary Disease, хронический бронхит может развиваться и как самостоятельная патология, способствуя снижению функции лёгких и ограничению воздушного потока.

В педиатрической практике аналогичное состояние нередко рассматривается как затяжной бактериальный бронхит, характеризующийся хроническим влажным кашлем продолжительностью более четырёх недель, обусловленным персистирующим нейтрофильным воспалением на фоне бактериальной инфекции. Диагностическим критерием считается исчезновение симптоматики после двухнедельного курса антибактериальной терапии [16].

Хронический бронхит, сформировавшийся в детском возрасте, способен сохраняться во взрослом периоде жизни и при отсутствии адекватного лечения может приводить к развитию бронхоэктазов, бронхиальной астмы и стойких нарушений функции лёгких [16].

Кроме того, результаты современных исследований показывают, что хронический продуктивный кашель у лиц молодого возраста ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смертности, что связывают с системным воспалительным ответом организма [12]. Также установлено, что наличие бронхиальной астмы и аллергических заболеваний в детском возрасте увеличивает вероятность формирования хронического бронхита у взрослых.

Для пациентов с хроническим бронхитом характерна выраженная клиническая неоднородность: сроки появления симптомов и особенности течения заболевания могут существенно различаться. У одних больных продуктивный кашель с выделением мокроты развивается при отсутствии признаков бронхиальной обструкции, тогда как у других нарушения бронхиальной проходимости возникают ещё до появления выраженной мокроты [22].

В настоящее время продолжается обсуждение вопроса о том, следует ли рассматривать хронический бронхит исключительно как один из фенотипов Chronic Obstructive Pulmonary Disease либо как самостоятельную нозологическую форму. Несмотря на частое сочетание хронической гиперсекреции слизи и бронхиальной обструкции, данные состояния во многом являются независимыми патологическими процессами [23]. Это объясняется тем, что гипертрофия бронхиальных желёз, характерная для хронического бронхита, преимущественно локализуется в крупных бронхах [24], тогда как необратимая обструкция воздушного потока формируется главным образом в периферических и мелких дыхательных путях [25].

Хотя хронический бронхит часто выявляется у пациентов с ХОБЛ, он может существовать и как изолированное заболевание, как с наличием обструкции дыхательных путей, так и без неё [26]. Вместе с тем даже при отсутствии установленной ХОБЛ пациенты с хроническим бронхитом имеют повышенный риск последующего формирования бронхиальной обструкции, ускоренного снижения функции лёгких, развития обострений и увеличения как лёгочной, так и общей смертности [25–27].

У взрослых наиболее значимым причинным фактором считается курение табака. Однако значительная часть случаев заболевания наблюдается и у лиц, никогда не куривших, что свидетельствует о роли дополнительных этиологических факторов. К ним относят профессиональные вредности, связанные с воздействием промышленной пыли, газов и химических аэрозолей, включая работу в горнодобывающей промышленности, строительстве тоннелей, производстве цемента и сельском хозяйстве. Существенное значение также имеет длительное воздействие продуктов сгорания биотоплива у населения сельской местности.

Этиология хронического бронхита связана с продолжительным воздействием раздражающих агентов, вызывающих повреждение дыхательных путей и хроническое воспаление. Среди активных курильщиков совокупная 30-летняя заболеваемость достигает 42%. Тем не менее от 4% до

22% пациентов с хроническим бронхитом никогда не имели табачного анамнеза, что подтверждает мультифакторный характер заболевания [28].

Результаты исследований показывают, что воздействие минеральной пыли, токсических газов, паров и органических растворителей способно приводить к развитию хронического бронхита даже при отсутствии ХОБЛ [27,28]. Использование биотоплива — древесины, навоза и растительных остатков — для приготовления пищи, особенно в сельских регионах, также ассоциировано с повышенным риском возникновения хронического бронхита и ХОБЛ [29].

Важная роль отводится и генетической предрасположенности. Установлена связь хронической гиперсекреции слизи с отдельными однонуклеотидными полиморфизмами на хромосоме 3, а также выявлен генетический локус 11p15.5, ассоциированный с развитием ХОБЛ и хронического бронхита [14]. Дополнительными факторами риска считаются бронхиальная астма, загрязнение атмосферного воздуха, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рецидивирующие инфекции дыхательных путей, хроническая аспирация и аллергические заболевания [15–17].

В детском возрасте основой затяжного бактериального бронхита является хроническое инфицирование дыхательных путей такими микроорганизмами, как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Развитию воспалительного процесса способствуют нарушение мукоцилиарного клиренса и структурная несостоятельность дыхательных путей [28].

Морфологические изменения при хроническом бронхите

Для хронического бронхита характерен комплекс структурных и воспалительных изменений дыхательных путей, сопровождающихся избыточной продукцией слизи, гипертрофией слизистых желёз бронхиального дерева и хроническим воспалительным процессом в бронхах и бронхиолах. В

дальнейшем в стенке дыхательных путей формируется инфильтрация различными воспалительными клетками.

Длительное воспаление бронхиального эпителия способствует развитию плоскоклеточной метаплазии, сопровождающейся уменьшением количества реснитчатых клеток и нарушением мукоцилиарного клиренса. При продолжительном воздействии табачного дыма метаплазированный эпителий может подвергаться диспластическим изменениям с последующей трансформацией в злокачественный процесс, включая развитие плоскоклеточного рака бронхов.

Одним из наиболее ранних патологических проявлений хронического бронхита считается респираторный бронхиолит, поражающий мелкие дыхательные пути диаметром менее 2 мм. Эти изменения формируются в ответ на длительное воздействие сигаретного дыма и других токсических факторов окружающей среды. Повреждение стенок бронхиол и разрушение эластических структур лёгочной паренхимы приводят к снижению прочности дыхательных путей. В сочетании с гиперсекрецией слизи это создаёт условия для формирования бронхиолярной обструкции.

Поскольку количество мелких бронхиол чрезвычайно велико, клинические проявления заболевания возникают лишь при распространённом поражении значительной части дыхательных путей. Исследования показывают, что морфологические изменения развиваются задолго до появления первых симптомов заболевания [30].

Утолщение эпителиального слоя и плоскоклеточная метаплазия могут выявляться ещё до развития клинически значимой бронхиальной обструкции. При этом установлена взаимосвязь между толщиной эпителия дыхательных путей и степенью тяжести Chronic Obstructive Pulmonary Disease [25]. Однако выраженность указанных изменений существенно варьирует у разных

пациентов, даже при одинаковой степени нарушения бронхиальной проходимости [31].

Гипертрофия и метаплазия слизистых желёз формируются под влиянием воспалительных медиаторов, присутствующих в дыхательных путях больных ХОБЛ [32], и вносят значительный вклад в развитие бронхиальной обструкции [33]. Хроническое воздействие компонентов табачного дыма также вызывает гипертрофию и ремоделирование гладкомышечных клеток бронхиальной стенки [33].

При морфологическом исследовании у пациентов с хроническим бронхитом нередко выявляется увеличение массы гладкой мускулатуры дыхательных путей [34], что сопровождается утолщением бронхиальной стенки, сужением просвета бронхов, повышением сопротивления воздушному потоку и ухудшением эвакуации бронхиального секрета [35].

Воспалительные изменения при хроническом бронхите затрагивают как средние бронхи диаметром 2–4 мм, так и мелкие бронхи и бронхиолы с внутренним диаметром менее 2 мм. Патологический процесс распространяется на слизистую оболочку, выводные протоки и слизистые железы дыхательных путей.

Бронхиальный секрет и его защитная роль

Секрет дыхательных путей является важнейшим компонентом местной системы защиты респираторного тракта. В стенке трахеи располагается около 4000 подслизистых желёз, обеспечивающих продукцию слизи [36], а также ряда биологически активных веществ, участвующих в иммунной защите дыхательных путей.

К числу таких компонентов относятся антибактериальные белки, включая лизоцим [37] и лактоферрин [38], секреторный компонент, обеспечивающий

транспорт иммуноглобулина А (IgA) [39], а также антипротеиназные соединения, в частности секреторный ингибитор лейкопротеазы (SLPI) [40]. Эти вещества играют важную роль в поддержании антимикробной защиты и регуляции воспалительного процесса в бронхиальном дереве.

Подслизистые железы состоят из центрального ацинарного отдела, сформированного серозными клетками, и выводных канальцев, выстланных слизистыми клетками. Кроме того, в структуре желез присутствуют плазматические клетки, отвечающие за синтез иммуноглобулина А [41].

Основной объём бронхиального секрета образуется серозными и слизистыми клетками бронхиальных желёз. Существенный вклад в продукцию секрета также вносят бокаловидные клетки эпителия дыхательных путей, а также серозные клетки и клетки Клара, участвующие в поддержании нормального функционирования слизистой оболочки бронхов. Секрет дополнительно разбавляется сурфактантом альвеол и транссудатом плазменной жидкости [42]. Бронхиальная слизь состоит из непрерывного водянистого слоя, покрывающего бронхиальный эпителий, в котором движутся реснички, и более вязкого гелевого слоя, расположенного на кончиках ресничек. Слой золь имеет глубину 5–10 мкм и образуется из клеток Клара эпителия дыхательных путей на уровне бронхиол с некоторым вкладом транссудата жидкости. Слой золь позволяет ресничкам перемещать гелевый слой по своей поверхности и имеет фундаментальное значение для мукоцилиарного клиренса. Слизистый гелеобразный слой образуется из нескольких источников, включая бокаловидные и серозные клетки эпителия дыхательных путей, клетки Клара на уровне бронхиол [43] и подслизистые железы [44]. Золь-фаза бронхиального секрета содержит растворимые белки бронхиального происхождения и белковые компоненты сыворотки крови, тогда как гелевая фаза представлена преимущественно муциновыми гликопротеинами, связанными с ними белками и рядом сывороточных белков [45].

Бронхиальная слизь выполняет ряд важных физиологических функций. Она способствует снижению потерь влаги через дыхательные пути, формирует защитный слой над эпителием бронхов и обеспечивает удаление ингалируемых частиц и микроорганизмов благодаря мукоцилиарному транспорту. Кроме того, слизистый секрет служит средой для иммуноглобулинов и других факторов местной иммунной защиты, участвующих в поддержании нормального функционирования дыхательной системы.

У здоровых людей секрет дыхательных путей перемещается к ротовой полости благодаря действию ресничек в мукоцилиарном эскалаторе. Реснитчатые клетки находятся преимущественно в трахеобронхиальном эпителии, хотя они также присутствуют в бронхиолах [44 , 46]. В каждой клетке примерно 200–300 ресничек; каждая имеет длину 4–6 мкм и диаметр 0,1–0,2 мкм. Реснички эпителия дыхательных путей совершают около 1000 колебательных движений в минуту, причём у здорового человека их работа синхронизирована как внутри одной клетки, так и между соседними клетками эпителия [47]. Цикл движения ресничек включает две последовательные фазы: эффективный толчок в направлении гортани и последующий обратный восстановительный ход, при котором реснички изгибаются и отделяются от слоя слизи [48]. Между ресничками располагаются микроворсинки, участвующие в поддержании необходимой толщины перилимфатического жидкостного слоя.

Эффективность удаления бронхиального секрета определяется активностью ресничек, кашлевым механизмом, количеством слизи, а также её вязкоэластическими и адгезивными свойствами по отношению к эпителию дыхательных путей [49]. Мукоцилиарный транспорт осуществляется в две фазы. Первая представляет собой быстрое очищение, обеспечиваемое ресничным аппаратом и кашлем, и у здоровых лиц завершается в течение

нескольких часов. Вторая фаза характеризуется более медленным альвеолярным клиренсом, продолжающимся неделями или месяцами [50,51].

При хроническом бронхите развивается нарушение мукоцилиарного клиренса. Причинами данного процесса являются повреждение эпителия, воздействие бактериальных факторов, а также угнетение активности ресничек под действием протеолитических ферментов, в частности нейтрофильной эластазы, выделяемой мигрирующими в лёгкие нейтрофилами [52,53]. Воспалительный экссудат подавляет нормальные механизмы очищения дыхательных путей, вследствие чего происходит накопление секрета. Избыточное количество бронхиального содержимого выводится в виде мокроты, состоящей из бронхиального секрета, клеточных элементов, микроорганизмов, клеточного детрита и слюны. Именно эти процессы лежат в основе хронического продуктивного кашля, характерного для хронического бронхита.

Муциновые гликопротеины синтезируются бокаловидными и слизистыми клетками дыхательных путей. Под влиянием активированных факторов транскрипции усиливается экспрессия генов семейства MUC. Образующиеся транскрипты подвергаются трансляции на рибосомах с последующим включением белков в эндоплазматический ретикулум. Процессы гликозилирования муцинов происходят в аппарате Гольджи, после чего зрелые муцины накапливаются в секреторных гранулах и выделяются на апикальную поверхность клетки под действием стимулов секреции [54].

У пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей, включая хронический бронхит и Chronic Obstructive Pulmonary Disease, наблюдается гиперпродукция муцинов. Постоянная секреция требует усиленного синтеза новых муциновых молекул, что сопровождается повышением экспрессии генов MUC. В нормальной ткани дыхательных путей экспрессируются восемь основных генов данного семейства: MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC5B,

MUC7, MUC8 и MUC13 [54]. Их базальная активность необходима для поддержания физиологического мукоцилиарного клиренса, однако при воспалении и инфекции экспрессия данных генов значительно возрастает.

При хроническом бронхите усиление экспрессии генов MUC связано с воздействием нейтрофильной эластазы, воспалительных медиаторов, включая IL-8 [55] и LTB₄ [56], а также с развитием окислительного стресса [57]. Предполагается, что хроническое воспаление, повторные инфекции и длительная вирусно-бактериальная колонизация дыхательных путей приводят к чрезмерной активации синтеза муцинов и гиперплазии бокаловидных клеток. В связи с этим регуляция активности генов MUC рассматривается как одно из перспективных направлений патогенетической терапии хронического бронхита.

Иммунологические и воспалительные механизмы хронического бронхита

Воспалительный процесс при хроническом бронхите отличается сложностью и включает взаимодействие врождённых и адаптивных механизмов иммунной системы. Поддерживающееся воспаление способствует дальнейшей активации иммунного ответа и формированию самоподдерживающегося патологического процесса. Основным фактором риска развития заболевания считается воздействие табачного дыма, однако даже после прекращения курения у пациентов нередко сохраняются клинические симптомы, признаки воспаления и прогрессирующее снижение функции лёгких [58,59].

Хронический бронхит сопровождается миграцией лейкоцитов в лёгочную ткань, усиленной продукцией медиаторов воспаления и высвобождением протеолитических ферментов, способных повреждать структуры дыхательных путей. Морфологическое исследование бронхиальных биоптатов у пациентов с хроническим бронхитом выявляет увеличение количества воспалительных

клеток по сравнению как с некурящими лицами, так и с курильщиками без симптомов гиперсекреции слизи [26].

Клеточный состав воспалительного инфильтрата может различаться, однако наиболее часто в нём преобладают нейтрофилы, макрофаги и CD8⁺ Т-лимфоциты. В меньшем количестве выявляются CD4⁺ Т-клетки, часть которых может иметь моноклональный характер и локализоваться преимущественно в лимфоидных фолликулах лёгочной ткани [60,61].

Особое значение в патогенезе хронического бронхита и Chronic Obstructive Pulmonary Disease придаётся нейтрофильному воспалению. У пациентов отмечается увеличение содержания нейтрофилов в секрете проксимальных дыхательных путей и бронхоальвеолярной жидкости по сравнению с бессимптомными курильщиками [62–64]. По мере прогрессирования заболевания количество нейтрофилов возрастает [65,66]. Даже у пациентов с хроническим бронхитом без выраженной бронхиальной обструкции выявляется повышение числа нейтрофилов, хотя оно менее выражено, чем при наличии ХОБЛ [67].

Повышенная нейтрофилия мокроты ассоциируется с более быстрым снижением объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) [68]. При этом прекращение курения сопровождается уменьшением количества нейтрофилов в дыхательных путях [69], что подтверждает важность отказа от табака для замедления прогрессирования заболевания.

Нейтрофилы являются наиболее многочисленной популяцией циркулирующих лейкоцитов. Под воздействием компонентов табачного дыма усиливаются процессы их дифференцировки и созревания, что способствует развитию периферического лейкоцитоза [70,71]. Выраженность этих изменений коррелирует со степенью бронхиальной обструкции [72]. После выхода из костного мозга нейтрофилы циркулируют в крови ограниченное

время, а затем мигрируют в ткани, где подвергаются апоптозу и удаляются макрофагами [73,74]. Данный механизм предотвращает неконтролируемое высвобождение цитотоксических компонентов клеток.

Миграция нейтрофилов в лёгкие осуществляется под влиянием провоспалительных медиаторов и хемоаттрактантов, включая TNF- α , IL-1 β , IL-8, лейкотриен B₄ и компонент комплемента C5a. Нейтрофилы выявляются как в бронхиальном дереве, так и в альвеолярной ткани, что свидетельствует об их поступлении как из бронхиального, так и из лёгочного кровотока.

Процесс миграции нейтрофилов включает несколько последовательных этапов: захват клеток эндотелием, их перекачивание вдоль сосудистой стенки, прочную адгезию и последующую трансэндотелиальную миграцию. Эти процессы обеспечиваются взаимодействием селектинов, интегринов и молекул межклеточной адгезии эндотелия [75–79]. После прохождения сосудистой стенки нейтрофилы взаимодействуют с компонентами внеклеточного матрикса и перемещаются в очаг воспаления.

Попав в воспалённую ткань, нейтрофилы выполняют защитную функцию посредством фагоцитоза, продукции активных форм кислорода и выделения цитотоксических белков и протеиназ. Наиболее изученной протеиназой является нейтрофильная эластаза, обладающая выраженной бактерицидной активностью [83]. Кроме того, нейтрофилы выделяют дефенсины — антимикробные пептиды, способные усиливать синтез муцинов за счёт активации генов MUC [84,85].

В физиологических условиях протеиназы высвобождаются преимущественно внутри фаголизосом, однако при их выходе во внеклеточное пространство возникает выраженное повреждающее действие на ткани. Нейтрофильная эластаза способна разрушать компоненты внеклеточного матрикса, включая

эластин, коллаген и фибронектин, что приводит к ремоделированию дыхательных путей и повреждению лёгочной ткани [86].

Считается, что нейтрофильная эластаза играет ключевую роль в патогенезе хронического бронхита. Её высвобождение происходит во время миграции нейтрофилов, фагоцитоза и клеточной гибели. Помимо разрушения тканей, эластаза стимулирует гиперсекрецию слизи и считается одним из наиболее мощных индукторов продукции муцинов [36].

Протеиназы нейтрофилов также оказывают множество дополнительных патологических эффектов: нарушают функцию ресничек бронхиального эпителия [68,98], усиливают окислительный стресс [99], индуцируют апоптоз эпителиальных клеток [100], способствуют их отслоению от внеклеточного матрикса [101] и усиливают воспалительную реакцию за счёт стимуляции продукции IL-8 и LTB₄ [103]. Кроме того, они способны снижать активность иммуноглобулинов, активировать систему комплемента и нарушать процессы репарации тканей [104–106].

Несмотря на ведущую роль нейтрофилов, в патогенезе хронического бронхита участвуют и другие иммунные клетки. Увеличение количества CD8⁺ лимфоцитов в бронхиальной ткани связано со снижением ОФВ₁ [109]. Эти клетки способны повреждать лёгочную ткань как непосредственно, так и посредством активации макрофагов через секрецию интерферона-γ.

Макрофаги являются наиболее многочисленными клетками бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ, а их количество коррелирует с тяжестью заболевания [110,111]. Макрофаги участвуют в ремоделировании тканей посредством продукции матриксных металлопротеиназ и активных форм кислорода.

В настоящее время продолжаются исследования, направленные на выявление ключевых воспалительных биомаркеров и иммунологических механизмов,

определяющих риск развития хронического бронхита и ХОБЛ у курильщиков, вероятность частых обострений и склонность к бактериальной колонизации дыхательных путей. Выявление подобных маркеров может способствовать более ранней диагностике заболевания и разработке таргетных методов терапии.

Таблица 1.

Обзор воспалительных последствий действия нейтрофильных протеиназ, имеющих отношение к развитию и прогрессированию хронического бронхита и ХОБЛ.

Уничтожение бактерий	Внутриклеточное: бактерицидное действие после поглощения организмов фагосомой.
	Внеклеточный механизм: нацеливание на факторы вирулентности бактерий и их расщепление в высвобождаемых гранулярных белках.
Вызывает миграцию воспалительных клеток	Комплексы NE/альфа-1-антитрипсин обладают хемотаксическим действием на нейтрофилы. Модификация экспрессии ICAM1 усиливает адгезию.
Деградация путем протеолиза	Расщепляет все компоненты внеклеточного матрикса. Расщепляет цистатин. Расщепляет ингибиторы протеиназ. Расщепляет поверхностный антиген Т-лимфоцитов.
Активация протеиназ посредством посттранскрипционных модификаций	Активирует протеиназы, включая ММР-2, ММР-3, ММР-9 и катепсин В.

Модификация воспалительных медиаторов, усиливающая воспаление.	Усиливает эпителиальную секрецию ИЛ-8; усиливает секрецию ЛТБ4 макрофагами; подавляет клеточный ответ на ингибиторы воспалительных медиаторов, например, ФНО- α ; продлевает период полураспада воспалительных медиаторов, включая ФНО- α ; увеличивает экспрессию альфа1-АТ моноцитами и альвеолярными макрофагами.
Усиливает апоптоз клеток	Усиливает апоптоз эпителиальных и эндотелиальных клеток.
Изменение клеточной функции	Разрушение и отслоение эпителиальных клеток; снижение биения ресничек столбчатого эпителия; усиление окислительного стресса; увеличение выработки муцина; повышение адгезии и колонизации бактерий на эпителии.

***Условные обозначения. Ссылки приведены в тексте.**

Бактериальная колонизация при хроническом бронхите

Примерно у четверти пациентов с хроническим бронхитом даже в период клинической стабильности в бронхиальном секрете выявляются потенциально патогенные микроорганизмы. Такое состояние рассматривается как бактериальная колонизация дыхательных путей [112]. Наиболее часто у данных пациентов обнаруживаются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus viridans* и *Streptococcus pneumoniae* [113]. Кроме того, могут выделяться представители рода *Neisseria* и *Proteus mirabilis*.

Особый интерес представляет тот факт, что указанные микроорганизмы сохраняются в нижних дыхательных путях несмотря на наличие специфических антител в сыворотке крови и мокроте [114], а также после проведения курсов адекватной антибактериальной терапии [115]. Это свидетельствует о высокой устойчивости сформировавшейся бактериальной колонизации и сложности её полного устранения.

К основным факторам риска колонизации относятся курение и повторные бактериальные инфекции, возникающие во время обострений заболевания [113,116]. Воздействие табачного дыма нарушает мукоцилиарный клиренс нижних дыхательных путей, снижая частоту биения ресничек [117]. Дополнительную роль играет хроническое нейтрофильное воспаление, характерное для хронического бронхита, которое способствует сохранению и размножению микроорганизмов в бронхиальном дереве [118].

Бактериальная колонизация сопровождается повышением уровня воспалительных медиаторов в мокроте, включая IL-8, лейкотриен B₄ и нейтрофильную эластазу [48]. Наличие микроорганизмов в дыхательных путях даже в стабильной фазе заболевания, по-видимому, способствует увеличению частоты обострений Chronic Obstructive Pulmonary Disease, особенно у пациентов с хроническим бронхитом [119].

Частые обострения ассоциированы с более быстрым ухудшением функции лёгких [120] и снижением качества жизни пациентов [121]. Это позволяет предполагать важную роль бактериальной колонизации в прогрессировании заболевания, хотя прямой связи с уменьшением показателей ОФВ₁ выявлено не было [122].

Выраженность воспалительной реакции зависит не только от наличия бактерий, но и от уровня бактериальной нагрузки. У пациентов с концентрацией микроорганизмов в мокроте более 10⁶ КОЕ/мл отмечается

значительно более выраженное воспаление по сравнению с больными с меньшей степенью бактериальной контаминации [68].

Экспериментальные исследования показывают, что небольшое количество бактерий может эффективно устраняться макрофагами и другими компонентами врождённого иммунитета без выраженной воспалительной реакции. Однако при увеличении бактериальной нагрузки возникает необходимость активации нейтрофильного воспаления и включения механизмов адаптивного иммунного ответа [123].

Макрофаги и дендритные клетки принимают активное участие в элиминации микроорганизмов. Они способны мигрировать в регионарные бронхиальные лимфатические узлы, преимущественно в Т-клеточные зоны, где происходит презентация антигена и активация специфических клонов Т-лимфоцитов [124]. В дальнейшем цитокины, продуцируемые Т-клетками, усиливают фагоцитарную и антимикробную активность макрофагов, повышая эффективность иммунного ответа [125].

Клинические проявления у взрослых

Наиболее характерным клиническим проявлением хронического бронхита является продуктивный кашель с выделением мокроты. У пациентов с сопутствующей Chronic Obstructive Pulmonary Disease дополнительно могут наблюдаться одышка, свистящее дыхание, чувство стеснения в грудной клетке, повышенная утомляемость и эпизоды синкопальных состояний.

Снижение толерантности к физической нагрузке нередко приводит к уменьшению двигательной активности и последующему увеличению массы тела. В то же время у части пациентов развивается потеря веса, обусловленная повышенными энергетическими затратами на дыхание и затруднением приёма пищи вследствие выраженной одышки. Заболевание также часто

сопровождается психоэмоциональными нарушениями, включая тревогу и депрессивные расстройства.

Мокрота при хроническом бронхите чаще имеет слизистый характер и прозрачный либо беловатый цвет. Появление гнойной мокроты может свидетельствовать о присоединении инфекционного процесса, например острого бронхита, синусита или бронхоэктазов. У пациентов с ХОБЛ симптомы хронического бронхита способны возникать как до формирования ограничения воздушного потока, так и после его развития.

При физикальном обследовании изменения обычно становятся выраженными при тяжёлом течении заболевания или в период обострения. На ранних стадиях могут определяться единичные сухие хрипы и удлинение фазы выдоха. У пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением выявляются признаки гипервоздушности лёгких: коробочный перкуторный звук, ослабление дыхательных шумов, приглушённость сердечных тонов и наличие базальных хрипов [63].

На терминальных стадиях ХОБЛ наблюдается участие вспомогательной дыхательной мускулатуры в акте дыхания, втяжение нижнебоковых отделов грудной клетки на вдохе (симптом Гувера), дыхание через сомкнутые губы, цианоз, набухание шейных вен и увеличение печени вследствие правожелудочковой недостаточности. При выраженной гиперкапнии может определяться астериксис [64].

Утолщение концевых фаланг пальцев («барабанные палочки») не является типичным признаком ХОБЛ и требует исключения других заболеваний, включая рак лёгкого, бронхоэктазы и интерстициальные заболевания лёгких.

Острые обострения хронического бронхита могут варьировать от незначительного усиления симптомов до развития тяжёлой дыхательной недостаточности. Обычно отмечают усиление кашля, увеличение количества мокроты, нарастание одышки, тахикардия и тахипноэ. У

пациентов с тяжёлыми обострениями и сопутствующей ХОБЛ возможно развитие дыхательной недостаточности с гипоксемией и острым респираторным ацидозом. Нарушение сознания рассматривается как возможный признак гипоксии или гиперкапнии, тогда как появление астериксиса чаще свидетельствует о значительном повышении уровня углекислого газа в крови.

Клинические проявления у детей

У детей с ПББ наблюдается постоянный влажный кашель, длящийся не менее 4 недель. Как правило, у пораженных детей отсутствуют признаки заболеваний верхних дыхательных путей, таких как отит или синусит, а также признаки, связанные с хроническими заболеваниями легких, например, утолщение пальцев или деформация грудной клетки. Родители могут сообщать об истории свистящего дыхания, которое редко выявляется при осмотре. Чаще врачи выслушивают грубые дыхательные шумы или хрипы [38].

Обострения хронического бронхита

Течение хронического бронхита характеризуется чередованием периодов относительной клинической стабильности и эпизодов обострения. В современной литературе существует несколько вариантов определения обострения [126,127], однако наиболее распространённым считается усиление по сравнению с исходным состоянием одного или нескольких хронических симптомов заболевания, включая учащение кашля, увеличение объёма мокроты, изменение её гнойного характера и нарастание одышки [67].

Обострения могут классифицироваться по степени тяжести или по этиологическому фактору — бактериальному, вирусному, экологическому либо неуточнённому.

Считается, что около 30% обострений связаны с вирусной инфекцией [128]. Среди вирусных возбудителей наиболее часто выявляются вирусы гриппа (около 30%), парагриппа (25%), риновирусы (20%) и коронавирусы

(15%) [57]. При тяжёлых обострениях, требующих проведения искусственной вентиляции лёгких, вирусные инфекции обнаруживаются значительно реже — примерно в 15% случаев, причём у половины пациентов одновременно выявляется бактериальная инфекция [129]. Это позволяет предполагать меньшую роль вирусов при наиболее тяжёлых вариантах течения заболевания.

Патогенные бактерии выявляются у 50–80% пациентов во время обострения [130,131]. Наиболее распространёнными возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae*, нетипируемый *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [39,132]. Реже обнаруживаются грамотрицательные микроорганизмы, включая *Pseudomonas aeruginosa* [133].

Ранее существовали дискуссии относительно того, отражает ли выявление бактерий в мокроте истинную инфекцию либо только колонизацию дыхательных путей. Однако современные исследования показали, что во время обострения концентрация бактерий в мокроте возрастает как минимум на один логарифм по сравнению со стабильным периодом заболевания [27].

Бактериальные обострения сопровождаются выраженным усилением воспалительной реакции в лёгких, активацией нейтрофильного воспаления и увеличением количества нейтрофилов в дыхательных путях. Одним из характерных признаков бактериального обострения считается появление гнойной мокроты [134], которая обычно исчезает после купирования симптомов [135].

Оценка характера мокроты рассматривается как простой и информативный метод дифференциальной диагностики бактериальных и небактериальных обострений хронического бронхита [79]. Это позволяет более рационально назначать антибактериальную терапию, ограничивая применение антибиотиков пациентами, которым они действительно необходимы, и снижая риск необоснованного лечения и развития побочных эффектов.

Частота обострений возрастает по мере прогрессирования бронхиальной обструкции и снижения показателей ОФВ1. У пациентов со среднетяжёлым и

тяжёлым течением заболевания медианная частота обострений составляет приблизительно 2–3 эпизода в год. Более частые обострения ассоциированы с ускоренным снижением функции лёгких [134].

Также установлена связь между выраженностью бронхиальной обструкции и спектром микроорганизмов, выделяемых из мокроты. У пациентов с ОФВ1 менее 35% от должного уровня чаще выявляются *Pseudomonas* spp. и представители семейства *Enterobacteriaceae* [136], хотя остаётся неясным, являются ли эти микроорганизмы причиной тяжёлого течения заболевания или следствием выраженного нарушения функции лёгких.

Обострения хронического бронхита и Chronic Obstructive Pulmonary Disease являются важной причиной заболеваемости и смертности. Увеличение частоты обострений связано с ухудшением клинических исходов, снижением переносимости физических нагрузок и ухудшением качества жизни пациентов [137]. Даже после клинического разрешения эпизода у больных могут длительно сохраняться респираторные, физические, эмоциональные и социальные нарушения [138].

Считается, что прогрессирующее ухудшение состояния связано с длительно сохраняющимся воспалением дыхательных путей, повышенной миграцией иммунных клеток в лёгочную ткань, усиленным высвобождением протеиназ и продолжающимся повреждением тканей [139]. В связи с этим профилактика обострений и их своевременное лечение рассматриваются как одна из ключевых задач в замедлении прогрессирования заболевания.

Диагностика хронического бронхита

Диагностическое обследование пациентов с хроническим бронхитом должно начинаться с детального сбора анамнеза и тщательного физикального осмотра. Особое внимание следует уделять наличию лихорадки, ночной потливости и снижению массы тела, поскольку подобные симптомы могут указывать на хроническую инфекцию либо системное ревматологическое заболевание.

Характер мокроты имеет важное диагностическое значение. Появление гнойной мокроты может свидетельствовать о наличии инфекции дыхательных путей или околоносовых пазух, тогда как кровохарканье требует исключения новообразований лёгких, инфекционных процессов и аспирации инородного тела. Одышка нередко указывает на наличие бронхиальной обструкции либо поражения лёгочной паренхимы.

У пациентов с иммунодефицитными состояниями вероятность инфекционных причин хронического кашля значительно возрастает, что требует расширенного диагностического поиска.

При сборе анамнеза необходимо учитывать сведения о течении беременности и родов, семейной предрасположенности, эпизодах удушья, наличии бронхиальной астмы в детском возрасте, повторных респираторных инфекциях, а также перенесённых заболеваниях, включая Human Immunodeficiency Virus Infection, туберкулёз и пневмонию. Важное значение имеют данные о курении и воздействии профессиональных или бытовых вредностей — химических веществ, пыли, паров и продуктов сгорания биотоплива.

Следует учитывать и лекарственный анамнез, поскольку некоторые препараты способны вызывать или усиливать кашель. Пациентам, принимающим ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, рекомендуется отмена препарата не менее чем на 4 недели до проведения полноценного обследования. Кроме того, бисфосфонаты и блокаторы кальциевых каналов могут способствовать усилению проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сопровождающейся хроническим кашлем.

Кашель продолжительностью более 8 недель у взрослых и более 4 недель у детей является показанием к выполнению рентгенографии органов грудной клетки, за исключением пациентов с установленной бронхиальной астмой и

синдромом кашля верхних дыхательных путей, связанным с постназальным затеканием, острым синуситом или аллергическим ринитом [37].

При выявлении изменений на рентгенограмме либо при подозрении на патологию лёгких при нормальных рентгенологических данных показано проведение компьютерной томографии органов грудной клетки. Особенно важна КТ при подозрении на рак лёгкого и другие структурные изменения дыхательной системы.

Функциональные исследования лёгких, включая спирометрию с бронходилатационным тестом, позволяют оценить наличие Chronic Obstructive Pulmonary Disease и бронхиальной астмы у детей старше 3 лет и взрослых пациентов [37,75].

Диагноз затяжного бактериального бронхита у детей преимущественно основывается на клинических критериях. К основным диагностическим признакам относятся:

- наличие хронического влажного кашля продолжительностью не менее 4 недель;
- отсутствие признаков альтернативного заболевания при обследовании;
- нормальные показатели спирометрии и рентгенографии грудной клетки (допускается умеренное перибронхиальное усиление лёгочного рисунка);
- исчезновение кашля после двухнедельного курса адекватной антибактериальной терапии [66].

Проведение бронхоскопии не считается обязательным для подтверждения диагноза затяжного бактериального бронхита при отсутствии атипичных симптомов или подозрения на аспирацию инородного тела. Однако некоторые специалисты предпочитают выполнять бронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем и бактериологическим исследованием материала для подбора

антибактериальной терапии, особенно у детей с длительным кашлем или недостаточным эффектом от первоначального лечения антибиотиками.

Детям с частыми рецидивами заболевания (более трёх эпизодов в год) требуется углублённое обследование для выявления факторов, предрасполагающих к инфекциям дыхательных путей. Диагностическая программа может включать бронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем, компьютерную томографию высокого разрешения, потовый тест и оценку состояния иммунной системы [77].

Лечение хронического бронхита

Основные цели лечения хронического бронхита — снижение чрезмерного образования слизи, уменьшение гиперсекреции слизи за счет минимизации воспаления, улучшение ресничного транспорта для лучшего отхождения слизи, снижение вязкости слизи и поддержание эффективных механизмов кашля. Своевременная и адекватная терапия хронического бронхита имеет важное значение ввиду его связи с длительным нарушением функции дыхательной системы, развитием осложнений и повышением общей смертности. Основой лечения считается устранение факторов риска, прежде всего полный отказ от курения и снижение воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды.

Прекращение курения и исключение пассивного воздействия табачного дыма способствуют восстановлению мукоцилиарного клиренса, уменьшают воспалительное повреждение дыхательных путей и снижают гиперплазию бокаловидных клеток [38]. По данным длительных наблюдений, совокупная 30-летняя частота хронического бронхита составляет около 42% среди активных курильщиков, 26% среди бывших курильщиков и 22% среди лиц, никогда не куривших [10].

Муколитическая терапия

Вопрос о применении муколитиков, включая N-ацетилцистеин, карбоцистеин и эрдостеин, остаётся предметом дискуссии. Данные препараты способствуют уменьшению вязкости бронхиального секрета и улучшению его эвакуации.

American College of Chest Physicians не рекомендует рутинное применение муколитиков, бронходилататоров и антибиотиков у пациентов со стабильным хроническим бронхитом и хроническим кашлем [39]. Также не поддерживается использование некоторых немедикаментозных методов, включая положительное давление в конце выдоха.

В то же время рекомендации Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease указывают, что муколитическая терапия способна умеренно уменьшать частоту обострений и улучшать качество жизни пациентов. Согласно данным GOLD, применение муколитиков может снижать частоту обострений примерно на один эпизод в течение трёх лет наблюдения.

Лечение обострений

Основу терапии острых обострений составляют короткодействующие бронходилататоры, в частности альбутерол, применяемый через небулайзер или дозированный ингалятор каждые 20 минут в течение первых 2–3 ингаляций, а затем по необходимости каждые 2–4 часа. Эффективность небулайзерной терапии и дозированных ингаляторов считается сопоставимой, однако пациентам с тяжёлой Chronic Obstructive Pulmonary Disease нередко легче использовать небулайзер. При необходимости возможно комбинированное применение альбутерола с антихолинергическим препаратом ипратропия бромидом. Ипратропий обычно назначается каждые 4–6 часов, однако из-за более медленного начала действия редко применяется как монотерапия при острых состояниях.

Пациентам со среднетяжёлыми и тяжёлыми обострениями показано назначение системных глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 40 мг преднизолона в сутки, курсом около 5 дней.

Антибактериальная терапия рекомендуется при наличии трёх основных признаков обострения:

- усиление одышки;
- увеличение объёма мокроты;
- появление или усиление гнойного характера мокроты [40,41].

Назначение антибиотиков также оправдано при наличии двух перечисленных симптомов, если одним из них является гнойная мокрота.

Антибактериальная терапия

Выбор антибактериального препарата определяется локальными особенностями антибиотикорезистентности, факторами риска неблагоприятного течения и вероятностью колонизации *Pseudomonas aeruginosa*.

Для пациентов со средним риском предпочтение отдают макролидам либо цефалоспорином II–III поколения, таким как цефуроксим или цефподоксим.

У пациентов высокого риска рекомендуется применение амоксициллина/клавуланата либо респираторных фторхинолонов, включая левофлоксацин и моксифлоксацин. К факторам высокого риска относятся:

- возраст 65 лет и старше;
- два и более обострения ХОБЛ за предыдущий год;
- госпитализация по поводу ХОБЛ в течение последних 12 месяцев;
- ОФВ1 менее 50% от должного значения;
- наличие сердечной недостаточности или ишемической болезни сердца;
- необходимость постоянной кислородотерапии [42–44].

При подозрении на инфекцию, вызванную *Pseudomonas aeruginosa*, препаратом выбора считается ципрофлоксацин с обязательным

бактериологическим исследованием мокроты. Риск колонизации *Pseudomonas* особенно высок у пациентов с ранее подтверждённой колонизацией, тяжёлым снижением ОФВ1 (<30%), бронхоэктазами по данным КТ, недавним применением антибиотиков широкого спектра действия и длительным использованием системных глюкокортикостероидов.

Согласно рекомендациям GOLD, стандартная продолжительность антибактериальной терапии составляет 5 дней с обязательной повторной оценкой состояния пациента. Более длительные курсы в большинстве случаев не демонстрируют дополнительных преимуществ [40,41,45,46].

Дополнительные методы терапии

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4, например рофлумиласт, способны уменьшать частоту обострений у пациентов с тяжёлой ХОБЛ и хроническим бронхитом. Их действие связано с подавлением воспалительной активности и расслаблением гладкой мускулатуры дыхательных путей за счёт предотвращения распада циклического аденозинмонофосфата.

Рекомендации GOLD предлагают рассматривать назначение рофлумиласта пациентам с хроническим бронхитом, ОФВ1 менее 50% от должного значения и хотя бы одной госпитализацией по поводу обострения в течение последнего года.

Лёгочная реабилитация

Важной частью комплексного лечения является лёгочная реабилитация продолжительностью не менее 6 недель. Программа должна включать регулярные физические тренировки, обучение самоконтролю и психосоциальную поддержку.

Лёгочная реабилитация способствует повышению переносимости физических нагрузок, уменьшению одышки, улучшению общего самочувствия и

снижению частоты госпитализаций. Кроме того, пациенты часто отмечают уменьшение выраженности тревоги и депрессивных проявлений [47,48].

Затяжной бактериальный бронхит

Американские и европейские рекомендации предполагают назначение детям с затяжным бактериальным бронхитом как минимум двухнедельного курса антибактериальной терапии с возможным продлением ещё на две недели при сохранении кашля [7,8].

Рекомендации British Thoracic Society предусматривают более длительное лечение — в течение 4–6 недель [9].

Препаратом первой линии обычно является амоксициллин/клавуланат. Возможными альтернативами считаются пероральные цефалоспорины II–III поколения, триметоприм/сульфаметоксазол и макролиды, за исключением азитромицина, использование которого ограничивается ростом резистентности *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*.

Детям с частыми рецидивами заболевания необходимо обследование для исключения бронхоэктазов, хронических гнойных заболеваний лёгких, муковисцидоза, первичной цилиарной дискинезии, иммунодефицитных состояний и аспирации инородного тела. В подобных случаях показаны бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем, компьютерная томография органов грудной клетки, потовый тест и иммунологическое обследование.

Вакцинопрофилактика

Пациентам с хроническими заболеваниями лёгких рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа.

Кроме того, взрослым старше 19 лет показана вакцинация против пневмококковой инфекции с использованием современных конъюгированных и полисахаридных вакцин в соответствии с действующими международными

рекомендациями. Актуальные схемы вакцинации и ревакцинации представлены в рекомендациях Centers for Disease Control and Prevention [49].

Вакцину от COVID-19 следует вводить.

- Вакцину против столбняка, дифтерии и коклюша (Tdap) следует вводить в соответствии с плановой программой вакцинации взрослых.
- Лицам старше 60 лет, а также лицам с хроническими заболеваниями сердца или легких следует сделать прививку от респираторно-синцитиального вируса.
- Пациентам с ХОБЛ в возрасте 50 лет и старше следует делать прививку от опоясывающего герпеса [50,51,52].

Прогноз

Хронический бронхит оказывает выраженное отрицательное влияние на функциональное состояние дыхательной системы и ассоциирован с повышенным риском смертности. Заболевание сопровождается прогрессированием бронхиальной обструкции, ухудшением функции лёгких и увеличением общей летальности, особенно среди пациентов моложе 50 лет, включая лиц, никогда не куривших [30].

Предполагается, что одной из причин неблагоприятного прогноза является системное воспаление, характерное для хронического бронхита. У таких пациентов нередко выявляется повышение уровня интерлейкина-8 и С-реактивного белка в сыворотке крови, что может отражать наличие хронической воспалительной активности.

На прогноз заболевания влияют степень тяжести бронхиальной обструкции, возраст пациента, генетическая предрасположенность, длительность и интенсивность курения, наличие сопутствующих заболеваний, а также доступность и качество медицинской помощи.

У пациентов с клиническими проявлениями хронического бронхита вероятность формирования новой обструкции дыхательных путей примерно в два раза выше по сравнению с лицами без симптомов заболевания. Кроме того, приблизительно у половины курильщиков с хроническим бронхитом в дальнейшем развивается Chronic Obstructive Pulmonary Disease [58].

Хронический бронхит существенно ухудшает качество жизни пациентов и сопровождается более высокой частотой госпитализаций. У больных с данным заболеванием количество дней стационарного лечения, связанных с ХОБЛ, примерно в два раза превышает аналогичный показатель у пациентов без хронического бронхита [48,59].

Снижение интенсивности курения и полный отказ от табака способствуют улучшению прогноза и могут увеличивать продолжительность жизни в среднем на несколько лет [10].

Прогноз при затяжном бактериальном бронхите у детей в большинстве случаев благоприятный при своевременном лечении. Однако отсутствие адекватной терапии может приводить к развитию бронхоэктазов, сопровождающихся значительной заболеваемостью и повышением риска неблагоприятных исходов [60].

Результаты пятилетнего наблюдения детей с затяжным бактериальным бронхитом показали, что примерно две трети пациентов продолжают сохранять клинические симптомы, а почти у 10% впоследствии формируются бронхоэктазы [61]. Эти данные подчёркивают необходимость длительного динамического наблюдения и участия пульмонолога в ведении таких пациентов.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХОБЛ представляет собой одно из наиболее распространённых хронических заболеваний дыхательной системы, для которого характерны стойкие респираторные симптомы, включая кашель, одышку и ограничение воздушного потока [82]. Распространённость заболевания среди лиц старше 40 лет составляет около 10%, при этом частота ХОБЛ существенно варьирует в различных странах и увеличивается с возрастом [82–85].

ХОБЛ стабильно входит в число ведущих причин смертности как в United States, так и во всём мире. Ежегодно в США заболевание становится причиной более 120 000 летальных исходов [86,87], а в глобальной структуре смертности занимает третье место [88]. Высокая распространённость и хроническое прогрессирующее течение обуславливают значительные экономические затраты, частые обращения за медицинской помощью, повторные госпитализации по поводу обострений и необходимость длительной поддерживающей терапии [89].

Своевременная диагностика ХОБЛ имеет важное клиническое значение, поскольку адекватное лечение позволяет уменьшить выраженность симптомов, прежде всего одышки, снизить частоту и тяжесть обострений, повысить переносимость физических нагрузок, улучшить качество жизни и увеличить продолжительность жизни пациентов [90].

Следует учитывать, что у лиц пожилого возраста кашель и одышка могут быть проявлениями различных заболеваний, поэтому наличие респираторных симптомов не должно автоматически расцениваться как проявление ХОБЛ без полноценного клинико-функционального обследования.

Определение ХОБЛ

ХОБЛ следует рассматривать в тесной взаимосвязи с другими хроническими заболеваниями дыхательных путей, такими как хронический бронхит, эмфизема и хроническая обструктивная астма, поскольку они формируют перекрывающийся спектр патологий дыхательной системы.

Согласно определению Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, инициированной National Heart, Lung, and Blood Institute и World Health Organization, ХОБЛ представляет собой гетерогенное заболевание лёгких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами — одышкой, кашлем, выделением мокроты и обострениями — обусловленными патологическими изменениями дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеолярной ткани (эмфизема), приводящими к стойкому, обычно прогрессирующему ограничению воздушного потока [82,91].

На практике диагноз ХОБЛ предполагает наличие следующих критериев:

- хронические респираторные симптомы (кашель, одышка, продукция мокроты);
- наличие соответствующих факторов риска, прежде всего табакокурения;
- стойкое ограничение воздушного потока, сохраняющееся после применения бронходилататоров.

Хронический бронхит

Хронический бронхит определяется как хронический продуктивный кашель, сохраняющийся не менее трёх месяцев в году на протяжении двух последовательных лет при исключении других причин хронического кашля, например бронхоэктазов [82].

Хронический бронхит может как предшествовать развитию бронхиальной обструкции, так и формироваться уже после её появления [82,92,93]. Несмотря на условность временных критериев, данное определение широко используется в клинических исследованиях и практической медицине.

У курящих лиц признаки хронического бронхита могут возникать уже к 35–40-летнему возрасту и сопровождаться периодическими обострениями даже при отсутствии объективных признаков ограничения воздушного потока [94].

Эмфизема

Эмфизема характеризуется патологическим расширением воздушных пространств, расположенных дистальнее терминальных бронхиол, в

сочетании с разрушением альвеолярных стенок [95]. Данные морфологические изменения часто выявляются у пациентов с ХОБЛ.

Клинически эмфизема проявляется ослаблением дыхательных шумов, признаками гипервоздушности лёгких при физикальном обследовании и изменениями, выявляемыми при лучевых методах диагностики. Одним из ведущих симптомов является прогрессирующая одышка.

Классическим признаком эмфиземы считается отсутствие выраженного макроскопического фиброза. Хотя эмфизематозные изменения могут встречаться и у лиц без значимого ограничения воздушного потока, наиболее часто они выявляются при среднетяжёлой и тяжёлой бронхиальной обструкции [82,96–98].

Выделяют несколько морфологических вариантов эмфиземы, включая проксимально-ацинарную, панацинарную и дистально-ацинарную формы.

Стойкое ограничение воздушного потока — физиологически ограничение воздушного потока определяется как аномально сниженная способность эффективно выдыхать. Оно определяется при проведении функциональных легочных тестов с использованием объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV₁) и общего объема форсированного выдоха (также известного как форсированная жизненная емкость [FVC]); соотношение FEV₁ / FVC <0,7 или ниже нижней границы нормы является показателем ограничения воздушного потока.

Ограничение воздушного потока может быть фиксированным или изменяться в ответ на внешние факторы (например, воздействие окружающей среды, температура и лекарственные препараты). «Стойкое» или «необратимое» ограничение воздушного потока определяется как низкое значение ОФВ₁ / ФЖЕЛ после применения бронходилататора короткого действия. У многих пациентов может наблюдаться частичное улучшение ОФВ₁ / ФЖЕЛ при применении бронходилататора (например, улучшение с 0,5 до 0,6), но ограничение воздушного потока считается стойким, если оно полностью не

нормализуется. Предпочтительное пороговое значение ОФВ1 / ФЖЕЛ обсуждается ниже.

Для постановки диагноза ХОБЛ необходимо продемонстрировать стойкое ограничение воздушного потока, тогда как обратимое ограничение воздушного потока (т.е. ограничение воздушного потока, которое нормализуется после острого применения бронходилататоров) больше соответствует астме.

Астма — Глобальная инициатива по астме (GINA) дает следующее определение астмы: «Астма — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое приводит к повторяющимся эпизодам свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди и кашля. Эти эпизоды связаны с распространенной, но вариабельной обструкцией дыхательных путей, которая часто обратима либо спонтанно, либо при лечении» [1]. Эпизодический характер симптомов и обратимость обструкции дыхательных путей являются клиническими признаками, которые помогают отличить астму от ХОБЛ. Однако у взрослых с длительно протекающей астмой может развиваться стойкое ограничение воздушного потока. Отличить этих пациентов от пациентов с ХОБЛ сложно, особенно в контексте дополнительных факторов риска ХОБЛ.

Хронический бронхит и эмфизема ранее рассматривались как основные компоненты Chronic Obstructive Pulmonary Disease [99,100]. Клинические проявления этих состояний во многом перекрываются с симптомами бронхиальной астмы и других хронических заболеваний дыхательных путей, что длительное время создавало сложности при классификации пациентов с респираторными симптомами и факторами риска ХОБЛ.

В настоящее время считается, что пациенты с эмфиземой или хроническим бронхитом, у которых после применения бронходилататоров сохраняется стойкое ограничение воздушного потока, соответствуют диагностическим критериям ХОБЛ. При этом хронический бронхит, эмфизема и

постбронходилатационная бронхиальная обструкция часто сочетаются у одного и того же пациента [101].

Пациенты с бронхиальной астмой, у которых обструкция дыхательных путей носит полностью обратимый характер и исчезает после применения бронходилататоров, не относятся к категории больных ХОБЛ. В подобных случаях ограничение воздушного потока рассматривается как проявление астмы без признаков хронической необратимой обструкции.

Вместе с тем у части пациентов с бронхиальной астмой формируется стойкое ограничение воздушного потока, особенно при наличии дополнительных факторов риска, таких как пожилой возраст, длительный стаж курения или воздействие профессиональных вредностей. В подобных ситуациях нередко рассматривается сочетание астмы и ХОБЛ.

Предполагается, что механизмы развития ХОБЛ у пациентов с бронхиальной астмой могут отличаться от патогенеза заболевания у лиц без астматического компонента. Для обозначения состояний, сочетающих признаки астмы и ХОБЛ, были предложены термины «перекрёст астмы и ХОБЛ» (Asthma-COPD Overlap, АСО) и «ХОБЛ-А». Однако вопросы классификации и диагностических критериев подобных состояний остаются предметом научных дискуссий.

Единого, общепринятого определения не существует. Ключевыми моментами большинства предложенных определений являются возраст >40 лет, наличие астмы в молодом возрасте, стойкая обструкция дыхательных путей после применения бронходилататора и наличие признаков частичной обратимости бронходилатационного эффекта.

Для точного определения того, как следует адаптировать алгоритмы лечения к этим пациентам, потребуется дальнейшее изучение этой взаимосвязи [102,103]. Развивающаяся литература предполагает дифференцированные реакции на ингаляционные глюкокортикоиды у пациентов с повышенным или нормальным уровнем циркулирующих эозинофилов [104,105]. Периферическая эозинофилия рекомендуется GOLD и нашими авторами для

клинического использования в качестве ориентира для фармакотерапии у всех пациентов с ХОБЛ.

У некоторых подгрупп пациентов с ХОБЛ и эозинофилией может наблюдаться клиническое улучшение при применении биологических препаратов, показавших свою эффективность при астме.

Пациенты без подтверждённой бронхиальной обструкции — лица с признаками хронического бронхита, эмфиземы, респираторными симптомами или изменениями по данным визуализирующих методов исследования, но без стойкого ограничения воздушного потока, формально не соответствуют диагностическим критериям Chronic Obstructive Pulmonary Disease согласно традиционным подходам, применяемым в клинической практике на протяжении многих лет.

Тем не менее у данной категории пациентов нередко наблюдаются респираторные нарушения в течение последующего наблюдения, а риск формирования ХОБЛ в дальнейшем остаётся высоким [106–109].

Для обозначения лиц с респираторными симптомами, ранними функциональными изменениями лёгких или характерными рентгенологическими признаками при наличии факторов риска ХОБЛ, но без установленной бронхиальной обструкции ($\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} \geq 0,7$), некоторые авторы используют термин «пред-ХОБЛ».

Данное состояние рассматривается как потенциально ранний этап формирования ХОБЛ, требующий динамического наблюдения, устранения факторов риска и своевременного проведения профилактических мероприятий. Одним из недостатков этого термина является то, что эти пациенты представляют собой гетерогенную группу, включающую: 1) пациентов со значительной эмфиземой и хроническим бронхитом, но с сопутствующим рестриктивным процессом, 2) пациентов с ранними патологическими изменениями, вызванными воздействием на дыхательные пути, которые не достигли физиологического порога для диагностики ХОБЛ, и 3) пациентов с альтернативными этиологиями их легочных симптомов и/или

результатов визуализации (например, бронхоэктазия, бронхиолит, астма, болезни сердца). В настоящее время отсутствует единое общепринятое мнение относительно точных критериев определения группы пациентов с так называемым «пред-ХОБЛ». Основной задачей остаётся выявление лиц, имеющих наиболее высокий риск последующего развития Chronic Obstructive Pulmonary Disease и других неблагоприятных респираторных исходов. В литературе предложены различные диагностические подходы и критерии оценки данной категории пациентов [82,110,111,112].

Эпидемиологические исследования, посвящённые анализу респираторных симптомов и данных визуализирующих методов у курящих и бывших курильщиков, показывают, что почти у половины таких лиц при отсутствии подтверждённой бронхиальной обструкции сохраняются клинические проявления со стороны дыхательной системы.

Указанные симптомы ассоциированы со снижением переносимости физических нагрузок, наличием эмфизематозных изменений и утолщением стенок дыхательных путей по данным лучевых методов исследования, а также с показателями функции лёгких, находящимися на нижней границе нормальных значений [98,99].

У курильщиков в возрасте от 30 до 45 лет часто наблюдается относительно высокая выраженность симптомов (оценка по шкале оценки ХОБЛ >10) и выявляемые рентгенологические отклонения, включая эмфизему, задержку воздуха, утолщение стенок дыхательных путей, затемнение по типу «матового стекла» и выраженность бронховаскуляризации [[113](#)]. У пациентов с более выраженными респираторными симптомами или структурными изменениями по данным лучевых методов исследования отмечалось более быстрое ежегодное снижение показателей ОФВ₁ по сравнению с лицами без подобных признаков.

В исследованиях, включавших пациентов старших возрастных групп, установлено, что наличие пограничного ограничения воздушного потока (ОФВ₁/ФЖЕЛ $<0,75$), длительный стаж курения и хронический бронхит

ассоциированы с повышенной вероятностью последующего формирования Chronic Obstructive Pulmonary Disease [114].

•Клинически значимые исходы у пациентов с подозрительными симптомами и результатами визуализации – В одном исследовании среди пациентов когорты COPDGene без обструкции дыхательных путей у тех, у кого были множественные подозрительные симптомы или результаты визуализации, указывающие на хронический бронхит или эмфизему наблюдалось приблизительно двукратное увеличение риска смертности от всех причин и респираторных обострений. У данной категории пациентов также выявлено увеличение смертности от респираторных заболеваний примерно в 3,5 раза в течение медианного периода наблюдения продолжительностью 10 лет по сравнению с участниками, не имевшими респираторных симптомов или патологических изменений по данным визуализирующих методов исследования [110].

Сходное повышение риска респираторных обострений было продемонстрировано и в других когортных исследованиях с применением аналогичных методов оценки.

При этом у пациентов, имевших лишь функциональные признаки бронхиальной обструкции без клинических симптомов и без структурных изменений по данным визуализации, достоверного увеличения риска смертности или частоты обострений в динамике наблюдения выявлено не было. Хотя в вышеупомянутом исследовании была определена группа пациентов с повышенным риском смертности и обострений респираторных заболеваний, у тех, кто соответствовал диагностическим критериям ХОБЛ (спирометрическая обструкция и симптомы) в той же когорте, был выявлен еще более высокий риск этих неблагоприятных исходов.

•Отсутствие вариантов лечения – Хотя многие из этих пациентов без стойкой обструкции дыхательных путей лечатся бронходилататорами или ингаляционными глюкокортикоидами вне зарегистрированных показаний, одно крупное исследование не показало улучшения респираторных

симптомов или качества жизни при двойной терапии длительно действующими бронходилататорами (индакатерол-гликопирролат) по сравнению с плацебо в этой популяции [115]. Следовательно, имеющиеся данные не подтверждают целесообразность применения ингаляционных бронходилататоров у симптоматических пациентов без ограничения проходимости дыхательных путей. Необходимы дополнительные исследования для определения соответствующих профилактических и поддерживающих методов лечения для этой популяции.

●**Другие заболевания дыхательных путей** – Пациенты, у которых ограничение воздушного потока обусловлено заболеваниями с установленной этиологией или специфическими морфологическими изменениями, как правило, не относятся к категории больных Chronic Obstructive Pulmonary Disease. К таким заболеваниям относятся муковисцидоз, бронхоэктазы, облитерирующий бронхиолит и ряд других патологий дыхательной системы. Тем не менее границы между данными состояниями и ХОБЛ остаются недостаточно чётко определёнными, поскольку у отдельных пациентов возможно сочетание признаков нескольких заболеваний, а клинические и функциональные проявления могут существенно перекрываться [116].

Патогенез

Гистологическое исследование не относится к рутинным методам диагностики Chronic Obstructive Pulmonary Disease и, как правило, не проводится в рамках стандартного обследования пациентов. Основные патологические изменения при ХОБЛ локализуются в дыхательных путях, однако патологический процесс также затрагивает лёгочную паренхиму и сосудистое русло лёгких.

Характер морфологических изменений у конкретного пациента определяется преобладающим вариантом заболевания (хронический бронхит, эмфизема, дефицит альфа-1-антитрипсина), генетическими особенностями и степенью тяжести патологического процесса [82].

Хотя лучевые методы диагностики не позволяют получить гистологическую детализацию тканей, высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ) предоставляет возможность оценить состояние лёгочной паренхимы [117], дыхательных путей [118] и лёгочных сосудов [119].

Патологические изменения дыхательных путей при ХОБЛ

Для ХОБЛ характерно хроническое воспаление дыхательных путей, сопровождающееся увеличением числа бокаловидных клеток, гиперплазией слизистых желёз, развитием фиброза, а также сужением и постепенной утратой мелких дыхательных путей.

Дополнительным механизмом нарушения бронхиальной проходимости является коллапс дыхательных путей, возникающий вследствие утраты альвеолярной поддержки при эмфизематозном разрушении межальвеолярных перегородок [97].

У пациентов с хроническим бронхитом и выраженной гиперсекрецией слизи обычно выявляются гиперплазия бокаловидных клеток и увеличение размеров подслизистых желёз.

Хроническое воспаление при хроническом бронхите и эмфиземе преимущественно характеризуется инфильтрацией CD8⁺ Т-лимфоцитами, нейтрофилами и CD68⁺ моноцитами/макрофагами [120,121,122,123,124].

В отличие от этого, воспалительный процесс при бронхиальной астме чаще ассоциирован с преобладанием CD4⁺ Т-лимфоцитов, эозинофильной инфильтрацией и повышенной продукцией интерлейкинов IL-4 и IL-5 [125,126,127].

Однако эти данные не являются диагностическими, поскольку у отдельных пациентов может наблюдаться значительное совпадение этих воспалительных фенотипов дыхательных путей.

Поражение лёгочной паренхимы при эмфиземе

Эмфизема затрагивает структуры, расположенные дистальнее терминальных бронхиол, включая респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, альвеолярные мешочки и альвеолы. Совокупность этих анатомических

образований формирует ацинус — основную функциональную единицу лёгкого. Лёгочная паренхима включает ацинусы, связанные с ними капилляры и интерстициальную ткань. Морфологический вариант эмфиземы определяется тем, какая часть ацинуса подвергается необратимому расширению и деструкции.

Проксимально-ацинарная, или центролобулярная, эмфизема характеризуется преимущественным расширением и разрушением респираторных бронхиол, расположенных в центральной части ацинуса. Данный вариант эмфиземы наиболее часто ассоциирован с длительным курением и типичен для пациентов с Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Она часто связана с курением и является наиболее распространенным подтипом эмфиземы у пациентов с ХОБЛ. Центрилобулярная эмфизема также встречается при пневмокониозе шахтеров.

- Панацинарная эмфизема — это увеличение или разрушение всех частей ацинуса. Диффузная панацинарная эмфизема характерна для дефицита альфа-1-антитрипсина, хотя она может наблюдаться в сочетании с проксимальной ацинарной эмфиземой у других пациентов с ХОБЛ.

- При дистальной ацинарной (также известной как парасептальная) эмфиземе преимущественно поражаются альвеолярные протоки. Дистальная ацинарная эмфизема может возникать изолированно или в сочетании с проксимальной ацинарной и панацинарной эмфиземой. При изолированном возникновении обширная субплевральная парасептальная эмфизема может быть связана со спонтанным пневмотораксом, но в остальном она имеет незначительное клиническое значение.

Патологические изменения сосудистой системы лёгких при Chronic Obstructive Pulmonary Disease включают гиперплазию интимы сосудов, а также гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Считается, что данные изменения преимущественно связаны с хронической гипоксической вазоконстрикцией мелких лёгочных артерий [128]. Длительное повышение сосудистого сопротивления приводит к

ремоделированию лёгочного сосудистого русла, формированию лёгочной гипертензии и последующему увеличению нагрузки на правые отделы сердца.

Клиническая картина

Основными клиническими симптомами Chronic Obstructive Pulmonary Disease являются одышка, хронический кашель и выделение мокроты. Наиболее ранним и частым проявлением заболевания обычно становится одышка при физической нагрузке. К менее специфическим симптомам относятся свистящее дыхание и ощущение стеснения в грудной клетке. При этом выраженность и сочетание симптомов могут значительно различаться у разных пациентов, а отдельные проявления способны возникать независимо друг от друга.

Основные клинические варианты течения ХОБЛ

У пациентов с ХОБЛ могут наблюдаться различные варианты клинического течения заболевания. Пациенты с низкой физической активностью и минимальными жалобами. У части больных заболевание длительное время сопровождается небольшим количеством субъективных жалоб. Такие пациенты постепенно ограничивают физическую активность, избегая ситуаций, вызывающих одышку, нередко не осознавая выраженности своих функциональных ограничений. В подобных случаях ведущими жалобами могут быть общая слабость и повышенная утомляемость.

Пациенты с прогрессирующей одышкой и хроническим кашлем

Для данного варианта характерно постепенное нарастание одышки. На ранних этапах она появляется только при физической нагрузке, однако со временем начинает возникать при минимальной активности или даже в покое.

Хронический кашель обычно развивается постепенно и сопровождается продукцией мокроты, первоначально преимущественно в утренние часы. По мере прогрессирования заболевания кашель может сохраняться в течение всего дня. Суточный объём мокроты чаще не превышает 60 мл. В стабильной фазе мокрота обычно имеет слизистый характер, тогда как во время обострений становится более густой и гнойной.

Пациенты с периодическими респираторными симптомами и обострениями

У некоторых пациентов на ранних стадиях заболевания симптомы выражены минимально, однако периодически возникают эпизоды кашля, появления гнойной мокроты, свистящего дыхания, одышки и повышенной утомляемости. По мере прогрессирования ХОБЛ интервалы между обострениями становятся короче.

Подобное течение нередко затрудняет диагностику вследствие сходства с другими хроническими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Например, сочетание свистящего дыхания и эпизодической одышки может ошибочно трактоваться как бронхиальная астма. С другой стороны, сердечная недостаточность, бронхоэктазы или бронхолит иногда ошибочно расцениваются как обострение ХОБЛ.

Вариабельность симптомов

Примерно у 62% пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой ХОБЛ наблюдаются суточные или еженедельные колебания выраженности симптомов, включая одышку, кашель, продукцию мокроты, свистящее дыхание и чувство стеснения в грудной клетке [130]. Наиболее выраженные симптомы обычно отмечаются в утренние часы.

Системные проявления и сопутствующие симптомы

У пациентов с ХОБЛ возможно как увеличение массы тела вследствие снижения физической активности, так и снижение веса, связанное с повышенными энергетическими затратами на дыхание и затруднением приёма пищи из-за выраженной одышки. Потеря массы тела чаще наблюдается при тяжёлом течении заболевания и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. Заболевание может сопровождаться ограничением физической активности, включая сексуальную активность, эпизодами кашлевых синкопальных состояний, а также тревожными и депрессивными расстройствами.

Сопутствующие заболевания

ХОБЛ часто сочетается с рядом сопутствующих патологических состояний, среди которых наиболее значимыми являются:

- рак лёгкого;
- бронхоэктазы;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- остеопороз;
- метаболический синдром;
- слабость скелетной мускулатуры;
- тревожные и депрессивные расстройства;
- когнитивные нарушения.

Кроме того, пациенты нередко сообщают о наличии хронических респираторных заболеваний, включая ХОБЛ, у родственников, что может свидетельствовать о роли наследственной предрасположенности [82,131,132,133,134,135].

Факторы риска, включая курение и ингаляционное воздействие — Для пациентов с респираторными симптомами крайне важно оценить генетические, связанные с развитием и экологические факторы риска, которые могут предрасполагать к развитию ХОБЛ [82,111,137]. Растущее понимание этих различных факторов риска, помимо одного лишь курения, привело к предложению таксономии «этиотипов» ХОБЛ. Понимание преобладающей этиологии заболевания у конкретного пациента может позволить более целенаправленно снижать риск. Более полное обсуждение факторов риска ХОБЛ и способов снижения риска можно найти в другом месте. Наиболее распространенным фактором риска ХОБЛ является курение сигарет. Другие факторы, включая пассивное курение и использование биотоплива, также играют значительную роль во всем мире [82,138,139].

●**История курения** – количество и продолжительность курения влияют на тяжесть заболевания [82,140,141,142]. Таким образом, одним из наиболее важных этапов обследования пациентов с подозрением на Chronic Obstructive Pulmonary Disease является оценка стажа курения, выраженного в показателе «пачко-лет» — количестве пачек сигарет, выкуриваемых в сутки, умноженном на число лет курения.

При сборе анамнеза необходимо уточнять возраст начала курения и возраст отказа от него, поскольку пациенты нередко недооценивают фактическую продолжительность табакокурения.

Установлено, что при достаточно длительном и интенсивном воздействии табачного дыма у большинства курильщиков развивается клинически значимое снижение функции лёгких [91]. Несмотря на существование общей зависимости между объёмом курения и ухудшением лёгочной функции, выраженность заболевания существенно варьирует у разных людей.

У некоторых пациентов тяжёлое течение заболевания формируется даже при относительно небольшом количестве пачко-лет, тогда как у других при длительном стаже курения симптомы остаются минимальными либо отсутствуют [91].

Пороговая интенсивность и продолжительность курения, приводящие к развитию ХОБЛ, индивидуальны и зависят от особенностей организма. В одном из популяционных исследований было показано, что у 23% взрослых лиц среднего возраста без исходной бронхиальной обструкции, имевших стаж курения менее 10 пачко-лет, в течение пятилетнего периода наблюдения сформировалось ограничение воздушного потока, соответствующее диагностическим критериям ХОБЛ [143].

Для сравнения, обструкция дыхательных путей развилась у 39 процентов тех, у кого история курения составляла ≥ 40 пачко-лет. Дополнительные генетические/экологические/профессиональные предрасположенности, предположительно, ответственны за наблюдаемую гетерогенность в развитии ХОБЛ; курение матери является одним из таких предполагаемых факторов риска развития и прогрессирования ХОБЛ [144].

●История воздействия дыма и пыли – Сбор экологического и профессионального анамнеза имеет важное значение при обследовании пациентов с подозрением на Chronic Obstructive Pulmonary Disease, поскольку позволяет выявить дополнительные факторы риска заболевания.

К таким факторам относятся длительное воздействие дыма, а также органической и неорганической пыли, включая продукты сгорания бытовой биомассы, используемой для приготовления пищи и отопления помещений. Подобные ингаляционные воздействия рассматриваются как одна из основных причин развития ХОБЛ у лиц, никогда не куривших [140,145,146].

●**Другие факторы риска** – Известно, что некоторые легочные и системные инфекции вызывают необратимые структурные изменения в легких, которые предрасполагают к ХОБЛ. В частности, пневмония в детстве, туберкулез и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) связаны с высоким риском развития ХОБЛ в более позднем возрасте [147]. Аналогично, преждевременные роды и астма в раннем детстве могут повлиять на развитие легких и увеличить риск ХОБЛ. Важно также выяснить наличие в анамнезе астмы, поскольку плохо контролируемая астма во взрослом возрасте может прогрессировать до стойкого ограничения воздушного потока [145.147]. Сильная семейная история ХОБЛ или других хронических респираторных заболеваний, особенно в раннем возрасте, может указывать на генетическую предрасположенность к ХОБЛ. Наконец, данные свидетельствуют о том, что загрязнение воздуха не только усугубляет ХОБЛ, но и хроническое воздействие твердых частиц диаметром $\leq 2,5$ микрометра (PM2.5) также может способствовать развитию ХОБЛ [148].

Физическое обследование — Результаты физического обследования грудной клетки различаются в зависимости от тяжести ХОБЛ

●**Легкая форма заболевания** – При легкой форме заболевания физическое обследование может быть в норме. К неочевидным признакам относятся удлиненное время выдоха и слабые свистящие хрипы в конце выдоха при форсированном выдохе.

●**Заболевание средней и тяжелой степени** – По мере увеличения тяжести обструкции дыхательных путей при физическом осмотре могут выявляться

гипервентиляция (например, усиление резонанса при перкуссии), ослабление дыхательных звуков, свистящее дыхание, хрипы в основаниях легких и/или приглушенные сердечные звуки [149]. Признаки тяжелого заболевания включают увеличение передне-заднего диаметра грудной клетки («бочкообразная» грудная клетка) и опущение диафрагмы с ограниченной подвижностью при перкуссии грудной клетки.

●**Терминальная стадия заболевания и хроническая дыхательная недостаточность** – У пациентов с тяжёлым течением Chronic Obstructive Pulmonary Disease нередко формируются характерные положения тела, уменьшающие выраженность одышки. Наиболее типичной является поза с наклоном туловища вперёд и опорой на выпрямленные руки, ладони или локти. О длительном использовании подобной позы могут свидетельствовать мозоли или отёчные синовиальные сумки на разгибательных поверхностях предплечий.

При физикальном обследовании также могут выявляться участие вспомогательной дыхательной мускулатуры шеи и плечевого пояса в акте дыхания, выдох через сомкнутые губы и парадоксальное втяжение нижних межрёберных промежутков во время вдоха (симптом Гувера) [150,151].

К другим признакам тяжёлого течения заболевания относятся цианоз, астериксис при выраженной гиперкапнии, а также увеличение и болезненность печени, связанные с развитием правожелудочковой недостаточности. У некоторых пациентов наблюдается набухание шейных вен, особенно во время выдоха, что обусловлено повышением внутригрудного давления.

Дополнительным признаком длительного и интенсивного курения являются желтоватые пятна на пальцах, возникающие вследствие воздействия никотина и табачных смол [152].

Утолщение концевых фаланг пальцев («барабанные палочки») нехарактерно для ХОБЛ даже при наличии хронической гипоксемии. Выявление данного

признака требует исключения сопутствующих заболеваний, таких как рак лёгкого, интерстициальные заболевания лёгких или бронхоэктазы.

Диагностическая оценка

Обследование на наличие ХОБЛ рекомендуется проводить взрослым пациентам с хроническими респираторными симптомами, особенно при наличии факторов риска заболевания, включая табакокурение и длительное воздействие дыма от сгорания биомассы в бытовых условиях [82,142]. Клинический поиск случаев заболевания целесообразен для обследования пациентов высокого риска на предмет невыявленных и хорошо компенсированных симптомов [153]. Взрослым без каких-либо симптомов не следует проходить обследование на ХОБЛ.

●**Пациенты с симптомами** – Взрослые старше 35 лет с одышкой, хроническим кашлем или хроническим выделением мокроты, а также те, у кого наблюдается постепенное снижение уровня активности, должны пройти обследование на ХОБЛ, особенно при наличии каких-либо факторов риска ХОБЛ или распространенных сопутствующих заболеваний. У пациентов с симптомами, соответствующими ХОБЛ, которые не курят, мы тщательно оцениваем другие факторы риска, включая воздействие факторов окружающей среды и профессиональных вредностей, воздействие биотоплива, детские инфекции, недоношенность и генетическую предрасположенность. Любое необъяснимое неотложное обследование по поводу дыхательной недостаточности также должно стать поводом для обследования на ХОБЛ в этой группе пациентов.

●**Клинический поиск случаев для выявления скрытых симптомов у лиц из группы риска** – Некоторые пациенты с симптоматической ХОБЛ не сообщают об этих симптомах врачам. Мы согласны с Глобальной инициативой по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) в том, что она выступает за активный поиск случаев среди лиц из группы риска [82].

•Группы населения, требующие активного выявления случаев заболевания – Мы проводим активное выявление случаев заболевания в следующих группах:

-Люди среднего и пожилого возраста с факторами риска ХОБЛ

-Пациенты, которым показано обследование на рак легких в соответствии с установленными национальными или международными рекомендациями

-Взрослые среднего и пожилого возраста с выявленными при визуализационных исследованиях признаками, подозрительными на ХОБЛ.

У этих групп вероятность развития симптоматической обструктивной болезни легких выше, чем у населения в целом. В ходе оценки более 18 000 участников Национального исследования скрининга рака легких обструкция дыхательных путей была выявлена у 35 процентов лиц, более двух третей из которых не сообщили о наличии у себя диагноза ХОБЛ [154]. В одной из когорт пациентов, проходивших скрининг рака лёгкого с более подробной клинической характеристикой, примерно у половины лиц с выявленным ограничением воздушного потока, но без ранее установленного диагноза Chronic Obstructive Pulmonary Disease, отмечались респираторные симптомы, включая кашель и одышку [155].

Эмфизематозные изменения, выявляемые при визуализирующих методах исследования, также тесно ассоциированы как с диагностированной, так и с ранее нераспознанной ХОБЛ в популяциях, проходящих скрининг рака лёгкого. В одном из исследований было показано, что среди пациентов с признаками эмфиземы по данным лучевой диагностики примерно у 50% одновременно присутствовали бронхиальная обструкция и клинические респираторные симптомы [156].

Инструменты для выявления заболевания

Для раннего выявления недиагностированных случаев ХОБЛ в первичной медицинской практике широко применяются специализированные опросники. Одним из наиболее используемых инструментов является анкета CAPTURE (COPD Assessment in Primary Care To Identify Undiagnosed Respiratory Disease

and Exacerbation Risk) [157,158]. (Данный опросник предназначен для выявления пациентов с вероятной ХОБЛ и повышенным риском обострений, требующих дальнейшего клинико-функционального обследования).

Ее можно комбинировать с измерениями пиковой скорости выдоха для повышения чувствительности у пациентов с **более** легкими симптомами.

В одном крупном исследовании, оценивавшем опросник CAPTURE как инструмент скрининга клинически значимой ХОБЛ в популяции пациентов первичной медицинской помощи, его чувствительность составила 48 процентов, специфичность — 89 процентов, а положительная прогностическая ценность — 10 процентов; число пациентов, которых необходимо обследовать, составило 82 [159].

Существуют и другие проверенные инструменты для выявления случаев, такие как опросник по респираторным заболеваниям Святого Георгия (SGRQ) [160], но они более длинные и менее практичные для использования в клинической практике.

•Интерпретация результатов и дальнейшие действия – Пациентам со значительными симптомами, выявленными с помощью валидированного опросника, следует пройти спирометрию.

В условиях, когда спирометрия может быть недоступна, оценка обструкции дыхательных путей с помощью портативных устройств, таких как пикфлоуметры, может быть полезна для повышения или понижения подозрения на ХОБЛ у лиц со слабopоложительными результатами по валидированным опросникам, как обсуждалось выше [161].

•Обоснование поиска случаев – Активный поиск случаев помогает выявить пациентов со скрытыми симптомами, которым, вероятно, поможет терапия ХОБЛ, и которые, следовательно, могут быть кандидатами на диагностическое обследование с помощью спирометрии [153].

Важность активного выявления случаев с соответствующей диагностической оценкой обструктивных заболеваний легких была продемонстрирована в исследовании по выявлению случаев в Канаде, которое показало, что у 21

процента лиц со значительными респираторными симптомами (оценка по скрининговому опроснику астмы ≥ 6 или оценка по диагностическому опроснику ХОБЛ ≥ 20) наблюдалась обструкция дыхательных путей при спирометрии [162]. Более половины участников, которым был поставлен новый диагноз ХОБЛ, имели существенное улучшение респираторных симптомов (снижение по тесту оценки ХОБЛ на ≥ 2) и качества жизни, связанного с дыхательной системой (снижение по SGRQ на ≥ 4 балла) в течение периода наблюдения [163], предположительно благодаря соответствующему лечению ХОБЛ.

Ограничения применения спирометрии у бессимптомных пациентов

Современные клинические рекомендации не поддерживают проведение массового скрининга бессимптомных взрослых на наличие Chronic Obstructive Pulmonary Disease с использованием спирометрии [164,165].

Это связано с тем, что выявление лёгкой бессимптомной бронхиальной обструкции, как правило, не требует специфического лечения [141,165].

Кроме того, у бессимптомных некурящих пациентов с незначительным ограничением воздушного потока и отсутствием анамнеза бронхиальной астмы обычно не наблюдается выраженного прогрессирующего ухудшения функции лёгких, характерного для пациентов с аналогичной степенью обструкции, но имеющих респираторные симптомы или продолжающих курить [166].

Как проводить обследование — Симптоматические пациенты, подверженные риску развития ХОБЛ, должны быть обследованы с помощью спирометрии; мы также обычно проводим лабораторные исследования на одышку (например, общий анализ крови, определение уровня тиреотропного гормона, N-концевого прогормона мозгового натриуретического пептида [BNP]) и рентгенографию грудной клетки для оценки наличия других сердечно-сосудистых и легочных заболеваний.

Спирометрия — Спирометрия необходима для установления диагноза ХОБЛ. При обследовании пациента на предмет возможной ХОБЛ мы обычно

проводим спирометрию до и после применения бронходилататора, чтобы определить наличие ограничения воздушного потока и его стойкость. Однако допустимо также использовать только пребронходилататорное тестирование для исключения диагноза, поскольку у пациентов без ограничения воздушного потока по данным пребронходилататорной спирометрии крайне маловероятно наличие ХОБЛ. Сохраняющееся после лечения бронходилататором ограничение воздушного потока является определяющим физиологическим признаком ХОБЛ.

● **Интересующие нас показатели спирометрии** – наиболее важными показателями, измеряемыми во время спирометрии, являются объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Постбронходилататорное соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ определяет наличие стойкого ограничения воздушного потока [1]; постбронходилататорное процентное прогнозируемое значение ОФВ₁ определяет тяжесть ограничения воздушного потока. Некоторая степень бронходилататорного ответа (как показано улучшением ОФВ₁ и /или ФЖЕЛ) характерна для ХОБЛ и не позволяет отличить астму от других обструктивных заболеваний легких. Соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ не используется для определения тяжести ограничения воздушного потока, поскольку ФЖЕЛ часто снижается с увеличением обструкции из-за задержки воздуха или преждевременного прекращения выдоха.

● **Использование пребронходилатационной спирометрии для первоначального тестирования** – В условиях, когда постбронходилатационная спирометрия представляет логистические трудности, пребронходилатационная спирометрия может быть выполнена отдельно; этот подход рекомендуется Научным комитетом GOLD [167].

Хотя традиционно считалось, что аномальное соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ после применения бронходилататора более надежно, чем измерения до применения бронходилататора, несколько когортных исследований показали, что значения до применения бронходилататора воспроизводимы [168], и что

обструкция, обнаруженная только при измерениях после применения бронходилататора (из-за преимущественной реакции ФЖЕЛ на бронходилататор), встречается реже [169]. Мы согласны с GOLD в том, что соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ до применения бронходилататора само по себе может приемлемо использоваться в качестве первоначального теста для определения наличия ограничения воздушного потока [82]. У тех, у кого нет ограничения воздушного потока при тестировании до применения бронходилататора, маловероятно наличие ХОБЛ, и им не требуется применение бронходилататора для дальнейшего исключения диагноза. Напротив, тем, у кого есть ограничение воздушного потока до применения бронходилататора, следует пройти тестирование после применения бронходилататора для установления диагноза ХОБЛ.

● Управление применением длительно действующих бронходилататоров – Пациентам не обязательно прекращать прием каких-либо длительно действующих бронходилататоров или противовоспалительных препаратов для проведения постбронходилатационного тестирования при установлении диагноза ХОБЛ [82]. Стойкое ограничение воздушного потока (измеряемое по показателю ОФВ1 / ФЖЕЛ) устанавливает диагноз ХОБЛ независимо от того, использовались ли длительно действующие бронходилататоры; наоборот, нормальный показатель ОФВ1 / ФЖЕЛ независимо от использования бронходилататоров по существу исключает диагноз. Однако, если необходимо определить тяжесть ХОБЛ и/или исключить другие обструктивные заболевания легких, которые имеют обратимое ограничение воздушного потока (например, астма), то прием длительно действующих бронходилататоров следует прекратить перед тестированием.

● Пациенты с различающимися результатами спирометрии до и после применения бронходилататоров — лица с длительным стажем курения и сниженным соотношением ОФВ1/ФЖЕЛ до проведения бронходилатационного теста, у которых после ингаляции бронходилататора

данный показатель нормализуется, формально не соответствуют диагностическим критериям Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Тем не менее такие пациенты относятся к группе повышенного риска последующего развития ХОБЛ и требуют динамического наблюдения, контроля факторов риска и периодической оценки функции лёгких.

Такие пациенты составляли 6 процентов бывших или нынешних заядлых курильщиков в одной когорте [170]. По сравнению с курильщиками без обструкции до применения бронходилататора, у этих пациентов была более высокая вероятность прогрессирования до ХОБЛ (отношение рисков [OR] 6,2, 95% ДИ 4,6-8,3), при этом 61 процент (против 14 процентов) прогрессировали до ХОБЛ в течение пяти лет [170]. Мы повторно оцениваем эту группу пациентов с помощью повторной спирометрии через год или раньше, если у них наблюдается ухудшение симптомов.

●Порог ограничения воздушного потока – Идеальный порог для установления ограничения воздушного потока при диагностике ХОБЛ эмпирически не определен. Мы согласны с рекомендациями GOLD, которые поддерживают простое и хорошо зарекомендовавшее себя использование показателя FEV1/FVC после применения бронходилататора $< 0,7$ в качестве порога для стойкого ограничения воздушного потока [82].

Следует учитывать, что показатель соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ физиологически снижается с возрастом. В связи с этим часть специалистов предлагает использовать для диагностики Chronic Obstructive Pulmonary Disease и других обструктивных заболеваний лёгких не фиксированное значение ОФВ1/ФЖЕЛ $< 0,7$, а нижнюю границу нормы (НГН), соответствующую пятому процентилю распределения данного показателя в популяции. Эквивалентом такой границы считается z-показатель $-1,645$. Использование возрастных нормативов позволяет снизить вероятность гипердиагностики бронхиальной обструкции у пожилых пациентов и более точно интерпретировать результаты спирометрии [171,172,173,174,175,176]. На практике неблагоприятные последствия гипердиагностики ХОБЛ у

пожилых людей с использованием фиксированного соотношения несколько смягчаются проверкой спирометрии только у пациентов с симптомами и факторами риска ХОБЛ, но недодиагностика у молодых людей с аномальным для возраста потоком воздуха остается проблемой.

Одно крупное исследование, объединившее данные почти 25 000 взрослых в популяционных когортах, показало, что фиксированный порог 0,7 был почти оптимальным для определения лиц с повышенным риском госпитализации или смерти от ХОБЛ, демонстрируя несколько лучшие результаты, чем LLN [177]. Однако анализ нынешних и бывших курильщиков с ограничением воздушного потока на основе критериев GOLD, но нормальной функцией легких на основе LLN показал, что у этих пациентов были нормальные показатели многих других респираторных фенотипов, включая эмфизему и задержку газа, измеренные с помощью КТ [178].

Данные, полученные в ходе исследования одной группы людей среднего возраста, когда-либо куривших, показали, что у чернокожих участников без обструкции дыхательных путей были непропорционально более низкие значения ФЖЕЛ (и, следовательно, более высокие значения соотношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$), чем у белых участников того же возраста и пола без обструкции дыхательных путей, что коррелировало с более выраженными симптомами, несмотря на отсутствие ХОБЛ, определяемой спирометрически [179].

В качестве альтернативы традиционному показателю форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) может использоваться форсированный объём выдоха за 6 секунд ($ОФВ_6$, FEV6). Данный показатель определяется при прекращении выдоха через шесть секунд, а не после полного завершения воздушного потока [180,181,182,183,184].

Соотношение $ОФВ_1 / ОФВ_6$ рассматривается как приемлемая альтернатива классическому соотношению $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ при диагностике Chronic Obstructive Pulmonary Disease и других обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Использование FEV6 обладает рядом практических преимуществ:

- уменьшает дискомфорт и утомление пациента во время исследования;
- облегчает выполнение теста медицинскому персоналу;
- снижает вероятность развития синкопальных состояний;
- сокращает продолжительность исследования;
- обеспечивает более высокую воспроизводимость результатов.

При этом применение данного показателя не сопровождается существенным снижением чувствительности или специфичности спирометрической диагностики. При использовании нижний предел нормы (LLN) для FEV1 / FEV6 из Третьего национального исследования здоровья и питания (NHANES III) является разумным порогом для диагностики ограничения воздушного потока. Уравнения спирометрии Глобальной инициативы по функции легких (GLI) не включают референтные значения FEV6, поэтому этот метод нельзя использовать с программным обеспечением спирометрии, которое основано на этих уравнениях.

Дополнительные исследования — При наличии хронических респираторных симптомов и соответствующих факторов риска спирометрия является единственным необходимым методом диагностики ХОБЛ. Дополнительные исследования направлены на исключение альтернативных диагнозов.

● **Лабораторные исследования** – У пациентов с одышкой мы проводим лабораторные исследования в рамках комплексного обследования для выявления потенциальных причин. Часто это включает общий анализ крови для оценки анемии, оценку электролитного баланса и функции почек, определение уровня тиреотропного гормона, а также концентрации BNP или N-концевого про-BNP (NT-proBNP) в плазме в рамках оценки предполагаемой сердечной недостаточности (CH)

● **Рентгенография грудной клетки** – У пациентов с подозрением на ХОБЛ обычно проводят рентгенографию грудной клетки для оценки альтернативных паренхиматозных процессов и сопутствующих заболеваний

легких. Обычные рентгенограммы грудной клетки обладают низкой чувствительностью для выявления ХОБЛ. Например, при использовании стандартной рентгенографии органов грудной клетки выявляется лишь около половины пациентов со среднетяжёлым течением Chronic Obstructive Pulmonary Disease, что соответствует чувствительности метода примерно 50%.

Несмотря на то что рентгенологическая картина при ХОБЛ нередко остаётся без выраженных изменений, особенно на ранних стадиях заболевания, при прогрессировании патологического процесса могут выявляться характерные признаки.

К типичным рентгенологическим проявлениям относятся:

- быстрое истончение сосудистого рисунка лёгких;
- повышенная прозрачность лёгочных полей;
- уплощение куполов диафрагмы;
- удлинённая и узкая сердечная тень на прямой рентгенограмме.

На боковой рентгенограмме могут определяться уплощение диафрагмы и увеличение ретростерального воздушного пространства. Подобные изменения связаны с развитием гипервоздушности лёгких.

Буллы представляют собой участки повышенной рентгенопрозрачности диаметром более 1 см, ограниченные тонкими дугообразными стенками. Они формируются вследствие локально выраженного разрушения лёгочной ткани и могут сочетаться как с распространённой эмфиземой, так и встречаться изолированно.

При прогрессировании ХОБЛ с развитием лёгочной гипертензии и хронического лёгочного сердца возможно появление расширенных сосудистых теней в области корней лёгких и смещение сердечной тени к ретростеральному пространству [185,186].

Увеличение размеров сердца нередко становится заметным только при сравнении текущих рентгенограмм с ранее выполненными исследованиями.

● **Компьютерная томография для альтернативных диагнозов или в случае недоступности спирометрии** – В некоторых случаях КТ грудной клетки доступна и проводится регулярно, тогда как спирометрическое исследование может быть затруднено. КТ обладает большей чувствительностью и специфичностью, чем стандартная рентгенография грудной клетки, для выявления эмфиземы. Это особенно верно для высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ; т.е. коллимация от 1 до 2 мм) [187,188,189,190,191]. Сканирование на выдохе, особенно в сочетании со сканированием на вдохе, может помочь оценить неэмфизематозную задержку воздуха как косвенный показатель аномалий мелких дыхательных путей [192].

При отсутствии других признаков, обнаруженные с помощью КТ эмфизема, задержка воздуха и ремоделирование дыхательных путей, затрагивающие значительную часть легких, весьма убедительно свидетельствуют о ХОБЛ, и некоторые предлагают использовать эти данные в качестве альтернативного диагностического пути [137]. Поскольку спирометрия играет более важную роль в определении стадии заболевания, является более экономически эффективной и позволяет избежать ненужного облучения, мы не отдаем предпочтение этому подходу, если спирометрию невозможно провести.

Компьютерная томография также может быть выполнена, если симптомы или результаты физического осмотра указывают на потенциальное осложнение ХОБЛ (например, пневмонию, пневмоторакс, гигантские буллы), подозревается альтернативный диагноз (например, тромбоэмболическое заболевание) или показан скрининг на рак легких [82].

Некоторые особенности компьютерной томографии позволяют более детально охарактеризовать морфологический вариант эмфиземы, выделяя центриацинарную (центрилобулярную), панацинарную и парасептальную формы. Однако подобная анатомическая классификация обычно не оказывает существенного влияния на повседневную клиническую тактику ведения пациентов [190,193].

Центриацинарная, или центролобулярная, эмфизема преимущественно локализуется в верхних долях лёгких и характеризуется формированием участков разрушения в центральных отделах вторичных лёгочных долек.

Стенки эмфизематозных полостей чаще всего плохо визуализируются, тогда как центрально расположенные сосуды могут сохранять отчётливость на компьютерных томограммах. Данный вариант эмфиземы наиболее тесно связан с длительным табакокурением и часто выявляется у пациентов с Chronic Obstructive Pulmonary Disease. В отличие от этого, стенки кист при легочном гистиоцитозе Лангерганса, другом кистозном заболевании легких у курильщиков

- Панацинарная эмфизема преимущественно локализуется в нижних отделах лёгких и характеризуется поражением всей вторичной лёгочной доли. Для данного варианта эмфиземы типично диффузное уменьшение сосудистого рисунка вследствие выраженного разрушения лёгочной паренхимы.

У пациентов с дефицитом Alpha-1 Antitrypsin именно панацинарная форма эмфиземы встречается наиболее часто.

- Парасептальная (дистально-ацинарная) эмфизема сопровождается образованием небольших субплевральных воздушных полостей, располагающихся по периферии вторичной лёгочной доли.

Данный вариант эмфиземы рассматривается как возможный предшественник формирования булл и чаще локализуется в субплевральных отделах лёгких.

Более новые компьютерные томографы с более высоким разрешением и новыми аналитическими методами позволяют определять размеры дыхательных путей, хотя клиническое значение этих измерений не определено [190,194,195,196,197]. Аналогично, сканирование с высоким разрешением может выявлять обрезку дистального сосудистого русла, которая возникает в результате разрушения альвеол и связанных с ними капиллярных сетей из-за эмфиземы [37]. Количественные параметры, основанные на плотности легких, утолщении стенок дыхательных путей, расширении дыхательных путей и обрезке сосудов, были установлены для оценки тяжести эмфиземы,

заболеваний дыхательных путей и патологии легочных сосудов соответственно, но они использовались в основном в качестве исследовательских инструментов и пока не получили широкого распространения.

Диагностика ХОБЛ

Наличие симптомов, характерных для Chronic Obstructive Pulmonary Disease, таких как одышка в покое или при физической нагрузке, хронический кашель, выделение мокроты и прогрессирующее снижение переносимости физической активности, позволяет предположить наличие заболевания, особенно при наличии факторов риска в анамнезе.

К наиболее значимым факторам риска относятся табакокурение, воздействие производственной пыли, длительное вдыхание дыма от сгорания биомассы в бытовых условиях, семейный анамнез хронических заболеваний лёгких, а также наличие сопутствующей патологии дыхательной системы.

Диагноз ХОБЛ считается подтверждённым при наличии всех следующих критериев [82,188]:

- характерные хронические респираторные симптомы, включая одышку, хронический кашель, постоянное выделение мокроты или повторные респираторные обострения;
- стойкое ограничение воздушного потока, определяемое как снижение отношения постбронходилатационного ОФВ₁ к ФЖЕЛ менее 0,7 либо ниже нижней границы нормы (LLN);
- отсутствие альтернативного заболевания, способного полностью объяснить клинические симптомы и выявленную бронхиальную обструкцию [82].

Пациенты с подозрительными симптомами и рентгенологическими признаками, но не соответствующие диагностическим критериям, имеют повышенный риск неблагоприятных исходов со стороны дыхательной системы и должны находиться под пристальным наблюдением на предмет возможного развития ХОБЛ в промежуточный период.

Дифференциальная диагностика ХОБЛ

У пациентов среднего и пожилого возраста, предъявляющих жалобы на одышку, кашель и выделение мокроты, спектр заболеваний для дифференциальной диагностики достаточно широк. В него входят сердечная недостаточность, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, интерстициальные заболевания лёгких, тромбоэмболические поражения лёгочных сосудов и другие патологические состояния.

Наличие стойкого ограничения воздушного потока по данным функциональных исследований лёгких при отсутствии рентгенологических признаков сердечной недостаточности или интерстициального поражения лёгких позволяет сузить круг вероятных диагнозов. В подобных случаях дифференциальную диагностику проводят прежде всего между ХОБЛ, хронической обструктивной астмой, бронхоэктазами, туберкулёзом, констриктивным бронхиолитом и диффузным панбронхиолитом [82].

Следует учитывать, что перечисленные заболевания не всегда являются взаимоисключающими и могут сочетаться у одного пациента. Например, у больных бронхиальной астмой возможно развитие ХОБЛ, а у пациентов с ХОБЛ нередко выявляются бронхоэктазы.

Хроническая обструктивная астма

У пациентов пожилого возраста с длительным анамнезом бронхиальной астмы возможно формирование стойкого ремоделирования дыхательных путей и фиксированной бронхиальной обструкции.

При отсутствии факторов риска ХОБЛ подобное состояние обычно расценивается как хроническая обструктивная астма. Однако у пациентов с факторами риска ХОБЛ, прежде всего длительным курением, провести чёткое разграничение между хронической обструктивной астмой и ХОБЛ зачастую невозможно.

Например, у пациента с atopической бронхиальной астмой, существующей с детства, и многолетним стажем курения к зрелому возрасту может

сформироваться сочетание астмы и ХОБЛ. Распознавание подобного сочетания имеет принципиальное значение, поскольку терапевтическая тактика должна учитывать оба патологических процесса.

Хронический бронхит при нормальной спирометрии

У части курящих пациентов наблюдается хронический продуктивный кашель, сохраняющийся не менее трёх месяцев в году на протяжении двух последовательных лет, однако при этом показатели функции внешнего дыхания остаются нормальными и признаки ограничения воздушного потока отсутствуют.

Такие пациенты формально не соответствуют диагностическим критериям ХОБЛ, хотя при продолжении курения риск последующего развития заболевания остаётся высоким.

● **Центральная обструкция дыхательных путей** – Центральная обструкция дыхательных путей может быть вызвана многочисленными доброкачественными и злокачественными процессами и может имитировать ХОБЛ с медленно прогрессирующей одышкой при физической нагрузке, за которой следует одышка при минимальной активности. Могут присутствовать монофонические хрипы или стридор. Симптомы минимально улучшаются при применении ингаляционных бронходилататоров, если вообще улучшаются. Необходима высокая степень настороженности, поскольку обычные рентгенограммы грудной клетки редко дают диагностические результаты. Хотя и нечувствительные, петли поток-объем могут показать характерные изменения центральной обструкции дыхательных путей, часто до того, как будут отмечены отклонения в спирометрических объемах [199]. Высокорастворяющая компьютерная томография (ВРКТ) с трехмерной реконструкцией может быть полезна. Золотым стандартом диагностики является прямая визуализация.

● **Бронхоэктазы** представляют собой хроническое заболевание, характеризующееся патологическим расширением бронхов на фоне длительного или рецидивирующего инфекционно-воспалительного процесса.

Данное состояние имеет ряд общих клинических признаков с Chronic Obstructive Pulmonary Disease, включая хроническое воспаление дыхательных путей, склонность к их спадению, бронхиальную обструкцию и повторные обострения, сопровождающиеся усилением одышки и увеличением продукции мокроты.

Подозрение на бронхоэктазы возникает при наличии выраженного кашля с ежедневным выделением слизисто-гнойной мокроты. Диагноз обычно подтверждается на основании характерной клинической картины и данных компьютерной томографии органов грудной клетки, выявляющей утолщение стенок бронхов и расширение их просвета.

- **Сердечная недостаточность** является одной из наиболее частых причин одышки у пациентов среднего и пожилого возраста. У некоторых больных перегрузка жидкостью может сопровождаться ощущением стеснения в грудной клетке и свистящим дыханием.

Хотя при сердечной недостаточности иногда возможно выявление бронхиальной обструкции, значительно чаще наблюдаются рестриктивные нарушения вентилиации. В пользу сердечной недостаточности свидетельствуют мелкопузырчатые влажные хрипы в базальных отделах лёгких, кардиомегалия и признаки отёка лёгких по данным рентгенографии. Уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) при сердечной недостаточности обычно повышен, однако его увеличение возможно и при перегрузке правого желудочка вследствие хронического лёгочного сердца.

- **Туберкулёз** рассматривается не только как самостоятельное заболевание, но и как важный фактор риска формирования ХОБЛ. В регионах с высокой распространённостью туберкулёза частота бронхиальной обструкции у пациентов с перенесённым туберкулёзом значительно выше по сравнению с лицами без туберкулёзного анамнеза [200,201].

Установленная связь сохраняется даже после учёта других факторов риска, включая курение, воздействие дыма и пыли, а также респираторные заболевания детского возраста. Таким образом, туберкулёз может

одновременно выступать как причиной хронических изменений дыхательных путей, так и сопутствующим заболеванием при ХОБЛ [82].

- **Констриктивный бронхиолит**, также известный как облитерирующий бронхиолит, характеризуется развитием фиброза подслизистого слоя и перибронхиолярной ткани, приводящего к концентрическому сужению просвета бронхиол.

Наиболее часто данная патология развивается после ингаляционного повреждения дыхательных путей, трансплантации костного мозга или лёгких, а также при ревматоидном поражении лёгких и воспалительных заболеваниях кишечника.

Клинические проявления включают постепенно прогрессирующие кашель и одышку, нередко сопровождающиеся гипоксемией как в покое, так и при физической нагрузке. У части пациентов выслушиваются хрипы.

Функциональные исследования лёгких выявляют необратимое прогрессирующее ограничение воздушного потока. Компьютерная томография органов грудной клетки может демонстрировать центролобулярное утолщение стенок бронхов, расширение бронхиол, симптом «дерево в почках» и мозаичный тип изменений по типу «матового стекла».

- **Диффузный панбронхиолит** – Диффузный панбронхиолит преимущественно встречается у некурящих мужчин восточноазиатского происхождения. Почти у всех наблюдается хронический синусит. При исследовании функции легких часто выявляется обструктивное нарушение, хотя может наблюдаться и смешанный обструктивно-рестриктивный тип. Рентгенография грудной клетки и КТ высокого разрешения показывают диффузные центрилобулярные узловые и линейные затемнения, соответствующие утолщенным и расширенным стенкам бронхиол с внутрипросветными слизистыми пробками.

- **Лимфангиолейомиоматоз** – Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) встречается преимущественно у молодых женщин детородного возраста.

Функциональные легочные исследования часто выявляют умеренную обструкцию дыхательных путей, хотя может наблюдаться и смешанный обструктивно-рестриктивный тип. Компьютерная томография (КТ) обычно демонстрирует небольшие тонкостенные кисты, которые иногда можно спутать с эмфиземой. Однако воздушные пространства при эмфиземе на самом деле не являются кистами, а образуются в результате разрушения альвеолярных стенок и постоянного расширения дистальных воздушных пространств, поэтому «стенки» обычно незаметны.

Последиагностическое обследование

После постановки диагноза ХОБЛ могут потребоваться дополнительные обследования для оценки тяжести заболевания и определения оптимальной начальной терапии.

Этиологическое обследование, включая определение уровня альфа-1-антитрипсина — Если этиологическое обследование не проводилось ранее, установление диагноза Chronic Obstructive Pulmonary Disease должно сопровождаться поиском возможных причин и факторов, способствующих развитию заболевания.

У большинства пациентов основным этиологическим фактором является длительное табакокурение. Однако необходимо также оценивать наличие сопутствующей бронхиальной астмы и других неблагоприятных воздействий, включая профессиональный контакт с пылью и химическими веществами, а также длительное воздействие дыма от сгорания биотоплива в бытовых условиях. Устранение или уменьшение влияния подобных факторов может способствовать замедлению прогрессирования заболевания.

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется проведение обследования на дефицит Alpha-1 Antitrypsin, включающего определение уровня ААТ в сыворотке крови и генотипирование [82,192,193].

Оценка лёгочных объёмов при снижении жизненной ёмкости лёгких

При выявлении снижения форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) по данным спирометрии после бронходилатационного теста проводится дополнительная оценка лёгочных объёмов методом бодиплетизмографии.

Данное исследование позволяет определить, связано ли уменьшение ФЖЕЛ с задержкой воздуха, гипервоздушностью лёгких или сопутствующим рестриктивным нарушением вентиляции.

Метод бодиплетизмографии считается предпочтительным для оценки лёгочных объёмов, поскольку методы газового разведения обладают меньшей чувствительностью при выявлении задержки воздуха.

Снижение инспираторной ёмкости и жизненной ёмкости лёгких в сочетании с увеличением общей ёмкости лёгких (ОЕЛ), функциональной остаточной ёмкости (ФОЕ) и остаточного объёма лёгких (ООЛ) свидетельствует о гипервоздушности лёгких.

Повышение ФОЕ или ООЛ при нормальной ОЕЛ указывает на задержку воздуха без выраженной гипервентиляции.

Рестриктивные нарушения вентиляции характеризуются снижением общей ёмкости лёгких, а при интерстициальных заболеваниях лёгких дополнительно уменьшаются показатели ФОЕ и остаточного объёма лёгких.

Оценка переносимости физических нагрузок и газообмена при более тяжелых формах заболевания — Пациентам с более тяжелой ХОБЛ следует провести дополнительную оценку переносимости физических нагрузок и газообмена (диффузионная способность по монооксиду углерода [DLCO] и анализ газового состава артериальной крови). Это включает пациентов с умеренным или тяжелым ограничением воздушного потока (объем форсированного выдоха за одну секунду [FEV₁] ≤ 50% от прогнозируемого значения или z-балл ≤ -2,5), пограничной сатурацией кислорода в состоянии покоя [O₂Sat₁] (O₂Sat₁ ≤ 92 %), гипоксией при физической нагрузке (O₂Sat < 90%) или тяжелой одышкой (модифицированный балл Медицинского исследовательского совета [mMRC] ≥ 2).

● **Физическая работоспособность** – Объективно измеренное нарушение физической активности является важным показателем общего состояния здоровья и предиктором прогноза при ХОБЛ [204,205,206]. У пациентов с более тяжелым течением заболевания мы проводим формальный шестиминутный тест ходьбы с амбулаторной оксиметрией. Это позволяет оценить физическую работоспособность, а также определить газообмен во время физической нагрузки. Пациентам с гипоксией при физической нагрузке следует провести дополнительную оценку газообмена.

Тесты ходьбы на время позволяют оценить степень нарушения функции легких и выявить ранее нераспознанные тяжелые заболевания у пациентов со сниженной чувствительностью к одышке или малоподвижным образом жизни. Тестирование с физической нагрузкой также является стандартной частью предварительной оценки перед началом программы легочной реабилитации, которая рекомендуется пациентам с ХОБЛ, страдающим одышкой или имеющим в анамнезе обострения.

● **Диффузионная способность по монооксиду углерода (DLCO)** – Хотя DLCO снижается пропорционально тяжести эмфиземы у большинства пациентов с ХОБЛ, ее нельзя использовать для выявления легкой эмфиземы, поскольку она не является ни чувствительным, ни специфическим тестом. Однако снижение DLCO связано с усилением симптомов, ухудшением состояния здоровья и повышенным риском смерти независимо от обструкции дыхательных путей и других клинических проявлений [207,208,209]. Снижение DLCO, непропорциональное ограничению воздушного потока, может указывать на сопутствующее рестриктивное заболевание легких или легочную гипертензию, что требует дальнейшего обследования.

● **Анализ артериальной крови на газы** – Показатель парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) ≤ 55 мм рт. ст. (7,33 кПа) в состоянии покоя является показанием к непрерывной дополнительной оксигенотерапии. Аналогично, наличие хронического респираторного ацидоза должно привести

к обследованию на предмет нарушений дыхания во сне и возможной ночной неинвазивной вентиляции легких.

●**КТ-исследование** – Хотя КТ грудной клетки не рекомендуется всем пациентам, мы согласны с рекомендациями глобальной инициативы по обструктивным заболеваниям легких, которые предполагают проведение КТ-исследования в следующих случаях: пациенты с постоянными обострениями; симптомы, несоразмерные тяжести заболевания по результатам функционального тестирования легких; ОФВ1 менее 45 процентов от прогнозируемого значения при значительной гипервентиляции (что является основанием для рассмотрения вопроса об установке эндобронхиального клапана); пациенты, соответствующие критериям для хирургического уменьшения объема легких; и пациенты, соответствующие критериям для скрининга рака легких [82].

Оценка тяжести

Для оценки течения Chronic Obstructive Pulmonary Disease, выбора лечебной тактики и определения прогноза заболевания предложено несколько систем классификации пациентов. Ранее основное значение при стратификации ХОБЛ придавалось преимущественно спирометрическим показателям, отражающим степень ограничения воздушного потока. Однако в настоящее время всё большее внимание уделяется и другим характеристикам заболевания.

Установлено, что выраженность клинических симптомов, частота и риск обострений, а также наличие сопутствующих заболеваний существенно влияют как на качество жизни и субъективное восприятие пациентом своего состояния, так и на долгосрочный прогноз заболевания [82,210].

Системы классификации на основе спирометрии — Наиболее широко используемый и распространенный подход к классификации тяжести ХОБЛ заключается в оценке степени обструкции дыхательных путей, которая

достаточно хорошо коррелирует с госпитализациями и смертностью от ХОБЛ.

• **Классификация на основе ОФВ1** – Несмотря на то что стратегия Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease рекомендует устанавливать диагноз Chronic Obstructive Pulmonary Disease при наличии характерных респираторных симптомов в сочетании со снижением отношения объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) менее 0,7, степень тяжести бронхиальной обструкции определяется по величине ОФВ1 в процентах от должных значений. Согласно классификации GOLD, выделяют четыре степени тяжести ограничения воздушного потока:

- GOLD 1 (легкая форма заболевания): $\text{ОФВ1} \geq 80$ процентов от прогнозируемого значения
- GOLD 2 (заболевание средней тяжести): ОФВ1 от 50 до 80 процентов от прогнозируемого значения
- GOLD 3 (тяжелая форма заболевания): ОФВ1 от 30 до 50 процентов от прогнозируемого значения
- GOLD 4 (очень тяжелое заболевание): $\text{ОФВ1} < 30$ процентов от прогнозируемого значения

Эта система оценки тяжести спирометрического поражения важна благодаря своей простоте и последующему использованию во многих клинических испытаниях и наблюдательных исследованиях; однако ее прогностическая способность в отношении смертности невелика [211]. Использование расово-нейтральных спирометрических уравнений и z-баллов для определения тяжести обструкции (пороговые значения z-FEV1 -1,645, -2,5 и -4), как рекомендовано Американским торакальным обществом, улучшает прогностическую способность этой системы, основанной на FEV1, в отношении физической работоспособности, выживаемости, обострений и госпитализаций из-за ХОБЛ [212,213,214].

● **Классификация на основе ОФВ1 / ФЖЕЛ** – Другие группы предложили потенциальные альтернативы системе GOLD, основанные на спирометрии. Например, схема классификации тяжести обструкции дыхательных путей по соотношению (STAR) была разработана с использованием приблизительно 25-го, 50-го и 75-го перцентилей соотношения ОФВ1 / ФЖЕЛ из когортного исследования COPDGene и подтверждена с помощью COPDGene и второй независимой когорты [155]. Как и GOLD, эта классификация делит пациентов с ХОБЛ на 4 стадии: стадия STAR 1 определяется соотношением ОФВ1 / ФЖЕЛ от 0,6 до 0,7; стадия STAR 2 – соотношением ОФВ1 / ФЖЕЛ от 0,5 до 0,6; стадия STAR 3 – соотношением ОФВ1 / ФЖЕЛ от 0,4 до 0,5; и стадия STAR 4 – соотношением ОФВ1 / ФЖЕЛ <0,4.

Системы GOLD и STAR обеспечивают аналогичную дифференциацию смертности и успешно разделяют пациентов в наблюдательных когортах по одышке, качеству жизни, связанному с дыханием, и результатам визуализационных исследований заболевания [215,216,217,218]. Одно из различий между системами заключается в том, что STAR группирует пациентов с более тяжелой обструкцией дыхательных путей (по критериям ОФВ1) и более высокой смертностью в самую легкую стадию. Например, в одном анализе, включавшем приблизительно 1500 человек с ХОБЛ, 59 процентов пациентов, классифицированных как стадия 2 по GOLD, были переклассифицированы системой STAR как стадия 1 [216]. Хотя это приводит к значительному увеличению смертности в группе STAR 1 по сравнению со стадией 0 по STAR (разница, не наблюдаемая между пациентами GOLD 1 и GOLD 0), клиническая значимость этой переклассификации остается неопределенной. ОФВ1 и ОФВ1 / ФЖЕЛ, по-видимому, содержат некоторую независимую прогностическую информацию, которая хуже отражается в системе, основанной преимущественно на другом показателе [219]. Общая дискриминационная способность каждой системы в отношении одышки и смертности была практически одинаковой во всех анализах.

Потенциальным преимуществом системы STAR является то, что она не зависит от прогнозируемого размера легких на основе возраста, роста или расы/этнической принадлежности. Однако она зависит от получения качественной спирометрии (например, плато выдоха в последнюю секунду выдоха или время выдоха ≥ 15 секунд) [220]. Система STAR требует дальнейшей валидации в популяционных когортах, прежде чем ее можно будет широко внедрить.

Мы согласны со стратегией GOLD по ежегодному мониторингу спирометрии после применения бронходилататоров для отслеживания показателей спирометрии, что может помочь выявить пациентов, у которых заболевание прогрессирует быстрее обычного. Последующая спирометрическая оценка также может быть полезна при принятии терапевтических решений с учетом множества потенциальных причин ухудшения одышки. Наконец, спирометрические показатели остаются важным компонентом при принятии решений о рефрактерной хронической обструктивной болезни легких и трансплантации легких.

Классификация на основе анамнеза и симптомов (ABE) — Хотя классификация Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease отражает степень тяжести бронхиальной обструкции на основании спирометрических показателей, для выбора стартовой терапии GOLD рекомендует использовать отдельную систему оценки — инструмент ABE.

Система ABE учитывает не только функциональные показатели лёгких, но и выраженность клинических симптомов, а также риск обострений. Для оценки симптоматики применяются модифицированная шкала одышки Медицинского исследовательского совета (mMRC) и тест оценки ХОБЛ (CAT). Полученные данные в сочетании с анамнезом обострений используются для определения оптимальной тактики фармакотерапии [82]. Многомерная система оценки GOLD ABE позволяет более полно охарактеризовать состояние пациента и в настоящее время рассматривается

как важный инструмент персонализированного подхода к лечению Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Индекс BODE

Индекс BODE представляет собой комплексную прогностическую шкалу, предназначенную для оценки тяжести ХОБЛ и прогнозирования течения заболевания.

Название индекса образовано из первых букв его основных компонентов:

- **В** — индекс массы тела (Body Mass Index, BMI);
- **О** — степень ограничения воздушного потока (Obstruction), оцениваемая по ОФВ1;
- **Д** — выраженность одышки (Dyspnea) по шкале mMRC;
- **Е** — переносимость физической нагрузки (Exercise capacity), определяемая по дистанции шестиминутной ходьбы.

Индекс BODE обеспечивает более точную прогностическую оценку по сравнению с изолированным анализом ОФВ1 и может использоваться для оценки эффективности медикаментозной терапии, лёгочной реабилитации и других лечебных вмешательств.

Краткое изложение рекомендации

Согласно определению Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease представляет собой гетерогенное заболевание лёгких, проявляющееся хроническими респираторными симптомами, обусловленными патологическими изменениями дыхательных путей и/или альвеолярной ткани, приводящими к стойкому, часто прогрессирующему ограничению воздушного потока.

ХОБЛ имеет значительное клиническое и патогенетическое перекрытие с другими заболеваниями, сопровождающимися бронхиальной обструкцией, включая эмфизему, хронический бронхит, бронхиальную астму, бронхоэктазы и бронхиолит.

Клинические проявления

Клиническая картина ХОБЛ отличается значительной вариабельностью. У пациентов могут наблюдаться постоянные респираторные симптомы, такие как кашель и одышка при физической нагрузке, рецидивирующие обострения с усилением кашля, свистящего дыхания, утомляемости и одышки, а также выраженное ограничение физической активности при минимальном количестве жалоб.

При сборе анамнеза необходимо уточнять наличие активного курения и показатель пачко-лет, учитывать другие ингаляционные воздействия, перенесённый туберкулёз, ВИЧ-инфекцию, инфекции дыхательных путей в детском возрасте, наличие бронхиальной астмы и семейный анамнез хронических заболеваний лёгких.

Физикальные изменения со стороны органов дыхания зависят от степени тяжести заболевания и при лёгком течении могут отсутствовать.

Диагностическое обследование

Спирометрия с проведением теста до и после применения бронходилататора рекомендуется всем взрослым пациентам, имеющим сочетание таких симптомов, как одышка, хронический кашель или постоянное выделение мокроты, особенно при наличии факторов риска ХОБЛ.

К основным факторам риска относятся:

- табакокурение;
- воздействие производственной пыли;
- вдыхание дыма от сгорания биомассы;
- семейный анамнез хронических заболеваний лёгких;
- сопутствующая патология дыхательной системы.

Проведение спирометрического скрининга бессимптомным взрослым пациентам не рекомендуется.

У лиц с факторами риска, но без явных респираторных жалоб, для выявления скрытой симптоматики могут использоваться валидизированные опросники, включая CAPTURE (COPD Assessment in Primary Care To Identify Undiagnosed Respiratory Disease and Exacerbation Risk). Особенно целесообразно

применение подобных инструментов у пациентов, проходящих скрининг рака лёгкого.

Спирометрия до и после бронходилататора

Диагноз ХОБЛ подтверждается при наличии стойкого ограничения воздушного потока у пациента с соответствующими клиническими симптомами. Диагностическим критерием считается снижение отношения постбронходилатационного ОФВ₁ к ФЖЕЛ менее 0,7 либо ниже нижней границы нормы при отсутствии альтернативного объяснения выявленных симптомов и бронхиальной обструкции.

Дополнительные методы исследования

Пациентам с подозрением на ХОБЛ обычно выполняются рентгенография органов грудной клетки и лабораторные исследования, позволяющие исключить другие сердечно-сосудистые и лёгочные заболевания.

Дополнительное обследование может включать:

- общий анализ крови;
- определение тиреотропного гормона;
- исследование уровня N-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Компьютерная томография органов грудной клетки проводится при наличии изменений на рентгенограмме, подозрении на осложнения ХОБЛ (например, тромбоэмболические осложнения или рак лёгкого), а также при планировании хирургического уменьшения объёма лёгких, эндобронхиальной клапанной терапии или трансплантации лёгких.

Дифференциальная диагностика

У пациентов среднего и пожилого возраста с кашлем, одышкой и выделением мокроты дифференциальная диагностика включает широкий спектр заболеваний, среди которых сердечная недостаточность, интерстициальные заболевания лёгких, тромбоэмболические поражения лёгочных сосудов и другие патологические состояния.

Обследование после подтверждения диагноза

После установления диагноза ХОБЛ нередко требуется дополнительная оценка степени тяжести заболевания и определение оптимальной тактики лечения.

Этиологическая оценка и дефицит альфа-1-антитрипсина

Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется обследование на дефицит Alpha-1 Antitrypsin с определением уровня ААТ в сыворотке крови и проведением генотипирования.

Дополнительные исследования при тяжёлом течении заболевания

У пациентов с выраженным ограничением воздушного потока ($\text{ОФВ1} \leq 50\%$ от должных значений или z -показатель $\leq -2,5$), пограничной сатурацией кислорода в покое, гипоксемией при нагрузке или тяжёлой одышкой рекомендуется дополнительная оценка физической работоспособности и газообмена.

Формальный шестиминутный тест ходьбы с амбулаторной оксиметрией позволяет оценить переносимость физической нагрузки и степень нарушения оксигенации при физической активности.

Исследование лёгочных объёмов и параметров газообмена помогает выявить гипервоздушность лёгких, задержку воздуха, сопутствующие рестриктивные нарушения или признаки лёгочной гипертензии.

Оценка тяжести и стадирование ХОБЛ

Первоначальная система стадирования GOLD основывалась преимущественно на показателях ОФВ1 после бронходилатационного теста. Несмотря на широкое применение, данный подход подвергался критике из-за недостаточного учёта клинических симптомов, риска обострений и сопутствующих заболеваний.

Пересмотренная система GOLD ABE использует комплексную оценку симптомов пациента, частоты обострений и госпитализаций, связанных с ними, что позволяет более точно определить риск прогрессирования заболевания и подобрать терапию.

Дополнительно применяются многомерные шкалы, включая индекс BODE, объединяющий показатели функции лёгких, выраженность одышки, индекс массы тела и переносимость физических нагрузок. Подобные системы могут использоваться как для прогностической оценки, так и для мониторинга течения заболевания.

Тестовые вопросы

1. Какое определение наиболее точно характеризует ХОБЛ?

- A) Острый воспалительный процесс дыхательных путей
- B) Хроническое заболевание, характеризующееся обратимой бронхиальной обструкцией
- C) Хроническое заболевание лёгких с персистирующим ограничением воздушного потока
- D) Аллергическое заболевание дыхательных путей

Правильный ответ: C

2. Основным фактором риска развития ХОБЛ является:

- A) Наследственность
- B) Курение табака
- C) Ожирение
- D) Гиподинамия

Правильный ответ: B

3. Какой метод является «золотым стандартом» диагностики ХОБЛ?

- A) Рентгенография грудной клетки
- B) Спирометрия
- C) Компьютерная томография
- D) Бронхоскопия

Правильный ответ: B

4. Диагностическим критерием ХОБЛ после бронходилататора является:

- A) $ОФВ_1 < 50\%$
- B) $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$
- C) $ФЖЕЛ < 80\%$
- D) $ОФВ_1 > 80\%$

Правильный ответ: В

5. Основной симптом ХОБЛ:

- A) Кровохарканье
- B) Одышка
- C) Боль в грудной клетке
- D) Потеря массы тела

Правильный ответ: В

6. Какой симптом наиболее характерен для хронического бронхита?

- A) Кашель с мокротой более 3 месяцев в году в течение 2 лет
- B) Приступы удушья
- C) Высокая температура
- D) Боль в груди

Правильный ответ: А

7. Какой препарат относится к длительно действующим β_2 -агонистам (LABA)?

- A) Сальбутамол
- B) Формотерол
- C) Ипратропий
- D) Преднизолон

Правильный ответ: B

8. Какой препарат относится к длительно действующим антихолинергическим препаратам (LAMA)?

- A) Тиотропий
- B) Сальбутамол
- C) Будесонид
- D) Преднизолон

Правильный ответ: A

9. Какой препарат относится к ингаляционным глюкокортикостероидам?

- A) Будесонид
- B) Сальбутамол
- C) Теофиллин
- D) Ипратропий

Правильный ответ: A

10. Какое осложнение часто развивается при тяжёлой ХОБЛ?

- A) Лёгочная гипертензия

- В) Панкреатит
- С) Гломерулонефрит
- Д) Аппендицит

Правильный ответ: А

11. Хроническое лёгочное сердце развивается вследствие:

- А) Повышения давления в лёгочной артерии
- В) Снижения артериального давления
- С) Анемии
- Д) Инфаркта миокарда

Правильный ответ: А

12. Что является наиболее частой причиной обострения ХОБЛ?

- А) Вирусные инфекции
- В) Аллергия
- С) Травмы
- Д) Отравления

Правильный ответ: А

13. Основная цель лечения ХОБЛ:

- А) Полное излечение заболевания
- В) Устранение всех симптомов
- С) Замедление прогрессирования и улучшение качества жизни
- Д) Только устранение кашля

Правильный ответ: С

14. Какой показатель оценивается при помощи шкалы САТ?

- А) Степень гипоксии
- В) Качество жизни пациента
- С) Функция печени
- Д) Уровень глюкозы

Правильный ответ: В

15. Шкала mMRC используется для оценки:

- А) Кашля
- В) Одышки
- С) Лихорадки
- Д) Боли

Правильный ответ: В

16. Какое исследование позволяет оценить газовый состав крови?

- А) Спирометрия
- В) Газовый анализ артериальной крови
- С) КТ лёгких
- Д) Бронхоскопия

Правильный ответ: В

17. Что рекомендуется всем пациентам с ХОБЛ независимо от стадии заболевания?

- A) Приём антибиотиков
- B) Отказ от курения
- C) Приём гормонов
- D) Постельный режим

Правильный ответ: B

18. Какой метод лечения применяется при тяжёлой гипоксемии?

- A) Оксигенотерапия
- B) Физиотерапия
- C) Диета
- D) Массаж

Правильный ответ: A

19. Какой показатель используется для оценки тяжести бронхиальной обструкции?

- A) ОФВ₁
- B) ЧСС
- C) Температура
- D) Уровень гемоглобина

Правильный ответ: A

20. Что является важным компонентом немедикаментозного лечения ХОБЛ?

- A) Физическая реабилитация
- B) Голодание
- C) Ограничение жидкости
- D) Полный покой

Правильный ответ: A

Ситуационные задачи

Задача 1

Мужчина 59 лет, стаж курения 35 лет, жалуется на хронический кашель с мокротой и прогрессирующую одышку при физической нагрузке. При спирометрии после ингаляции бронходилататора соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ составляет 0,64.

Вопрос: Какой наиболее вероятный диагноз?

Ответ: Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ).

Задача 2

Пациент 62 лет с установленным диагнозом ХОБЛ отмечает усиление кашля, увеличение количества мокроты и нарастание одышки в течение последних трёх дней. Мокрота стала гнойной.

Вопрос: Какое состояние развилось у пациента?

Ответ: Обострение ХОБЛ.

Задача 3

Пациент 65 лет, длительно страдающий ХОБЛ, жалуется на выраженную одышку даже при незначительной физической нагрузке. Врач решил оценить степень выраженности одышки.

Вопрос: Какая шкала применяется для оценки одышки у пациентов с ХОБЛ?

Ответ: Шкала mMRC.

Задача 4

У пациента с ХОБЛ при спирометрии выявлено снижение объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) до 48% от должных значений.

Вопрос: Какой степени тяжести соответствует данное снижение показателя?

Ответ: Тяжёлая степень бронхиальной обструкции.

Задача 5

Пациент 64 лет с длительным течением ХОБЛ жалуется на появление отёков нижних конечностей, тяжесть в правом подреберье и усиление одышки. При обследовании выявлено увеличение печени.

Вопрос: Какое осложнение наиболее вероятно?

Ответ: Хроническое лёгочное сердце.

Задача 6

Пациент 60 лет с ХОБЛ продолжает курить несмотря на рекомендации врача.

Вопрос: Какое вмешательство является наиболее эффективным для замедления прогрессирования заболевания?

Ответ: Полный отказ от курения.

Задача 7

Пациенту с ХОБЛ назначена поддерживающая терапия препаратом длительного действия из группы антихолинергических средств.

Вопрос: Назовите препарат из этой группы, применяемый при ХОБЛ.

Ответ: Тиотропий.

Задача 8

Пациент с тяжёлой формой ХОБЛ поступил в стационар с выраженной гипоксемией.

Вопрос: Какой метод лечения показан для коррекции гипоксемии?

Ответ: Оксигенотерапия.

Задача 9

Врач планирует оценить влияние ХОБЛ на повседневную активность пациента и качество жизни.

Вопрос: Какой опросник чаще всего используется для этой цели?

Ответ: CAT (COPD Assessment Test).

Задача 10

У пациента с ХОБЛ наблюдаются частые обострения заболевания. Врач рассматривает возможность добавления ингаляционных глюкокортикостероидов к терапии.

Вопрос: С какой целью назначаются ингаляционные глюкокортикостероиды?

Ответ: Для снижения частоты обострений заболевания.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение хронической обструктивной болезни лёгких.
2. Назовите основные факторы риска развития ХОБЛ.
3. Какие основные патофизиологические механизмы лежат в основе развития ХОБЛ?
4. Перечислите основные клинические симптомы ХОБЛ.
5. Какие методы используются для диагностики ХОБЛ?
6. Какое значение имеет спирометрия в диагностике ХОБЛ?
7. Назовите диагностический критерий ХОБЛ по данным спирометрии.
8. Какие показатели используются для оценки степени тяжести бронхиальной обструкции?
9. Как классифицируется ХОБЛ по степени тяжести?
10. Какие шкалы применяются для оценки симптомов и качества жизни пациентов с ХОБЛ?
11. Перечислите основные группы лекарственных препаратов, применяемых при лечении ХОБЛ.
12. Назовите препараты короткого и длительного действия, применяемые при бронходилатационной терапии.
13. Каковы показания для назначения ингаляционных глюкокортикостероидов при ХОБЛ?
14. Какие немедикаментозные методы лечения применяются у пациентов с ХОБЛ?
15. Что относится к профилактическим мероприятиям при ХОБЛ?
16. Какие факторы могут провоцировать обострение ХОБЛ?
17. Назовите основные клинические признаки обострения ХОБЛ.
18. Какие осложнения могут развиваться при длительном течении ХОБЛ?
19. В каких случаях показана длительная оксигенотерапия?
20. Какова роль реабилитации и физической активности в лечении пациентов с ХОБЛ?

Список литературы

1. Zhang J, Wurzel DF, Perret JL, Lodge CJ, Walters EH, Dharmage SC. Chronic Bronchitis in Children and Adults: Definitions, Pathophysiology, Prevalence, Risk Factors, and Consequences. J Clin Med. 2024 Apr 20;13(8)
2. Feng W, Zhang Z, Liu Y, Li Z, Guo W, Huang F, Zhang J, Chen A, Ou C, Zhang K, Chen M. Association of Chronic Respiratory Symptoms With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: Findings From the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. Chest. 2022 Apr;161(4):1036-1045
3. Mejza F, Gnatiuc L, Buist AS, Vollmer WM, Lamprecht B, Obaseki DO, Nastalek P, Nizankowska-Mogilnicka E, Burney PGJ., BOLD collaborators. BOLD study collaborators. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study. Eur Respir J. 2017 Nov;50(5)
4. Putcha N, Drummond MB, Connett JE, Scanlon PD, Tashkin DP, Hansel NN, Wise RA. Chronic productive cough is associated with death in smokers with early COPD. COPD. 2014 Aug;11(4):451-8.
5. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. Thorax. 1990 Aug;45(8):579-85.
6. Pérez-Padilla R, Ramirez-Venegas A, Sansores-Martinez R. Clinical Characteristics of Patients With Biomass Smoke-Associated COPD and Chronic Bronchitis, 2004-2014. Chronic Obstr Pulm Dis. 2014 May 06;1(1):23-32.
7. Ubaydullaev A.M, Alyavi A.L, Raximova D.A. Surunkali o'pka obstruktiv kasalligi bo'lgan bemorlarda o'pka yuragi asoratini prognozlovchi omillar, oldini olish va davolash usullari. Uslubiy qo'llanma. 2010. 35 b.

8. O'pka yuragi rivojlanishi oldini olish uchun skrininglash usullari.// Alyavi A.L, Raximova D.A. / Uslubiy tavsiyalar. 2010. 26 b.
9. O'Grady KF, Mahon J, Arnold D, Grimwood K, Hall KK, Goyal V, Marchant JM, Phillips N, Acworth J, King A, Scott M, Chang AB. Predictors of the Development of Protracted Bacterial Bronchitis following Presentation to Healthcare for an Acute Respiratory Illness with Cough: Analysis of Three Cohort Studies. J Clin Med. 2021 Dec 07;10(24)
- 10.26. Nadel JA. Role of epidermal growth factor receptor activation in regulating mucin synthesis. Respir Res. 2001;2(2):85-9.
- 11.6. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, Janson C, Sunyer J, Jarvis D, Chinn S, Vermeire P, Svanes C, Ackermann-Liebrich U, Gislason T, Heinrich J, Leynaert B, Neukirch F, Schouten JP, Wjst M, Burney P. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Jan 01;175(1):32-9.
- 12.18. Gallucci M, Pedretti M, Giannetti A, di Palma E, Bertelli L, Pession A, Ricci G. When the Cough Does Not Improve: A Review on Protracted Bacterial Bronchitis in Children. Front Pediatr. 2020;8:433.
- 13.Chuchalin A.G. Xronicheskaya obstruktivnaya bolezn legkix i soputstvuyuschie zabolevaniya. M.-2018. 25 s.
- 14.Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC)/ Antman EM, HandM, Armstrong PW, Bates ER, Circulation 2019; 117:XXX–XXX.
- 15.Yurak o'ng qorincha diastola disfunktsiyasi rivojlanishi va bronx-o'pka tizimi ventilyatsiya - perfuziya funksionalo'zgarishlarining bog'liq kechishi. // Alyavi A.L., Raximova D.A./Uzbekiston Terapiya axborotnomasi. 2013 y. №1. S. 5-10
- 16.Gaude GS. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. Ann Thorac Med. 2009 Jul;4(3):115-23.

17. Menezes A. M. B. Victora C. G. Rigatto M. Prevalance and risk factors for chronic bronchitis in pelotas, rs, brazil: A population-based study. *Thorax* 49 1994 1217 1221 .
18. Barker D. J. P. Godfrey K. M. Fall C. Osmond C. Winter P. D. Shaheen S. O. Relation of birth weight and childhood respiratory infections to adult lung function and death from chronic obstructive lung disease. *BMJ* 303 1991 671 675 .
19. Demoly P. Simony-Lafontaine J. Chanez P. Pujol J. L. Lequeux N. Michel F. B. Cell proliferation in the bronchial mucosa of asthmatics and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 150 1994 214 217 .
20. Hogg J.C. Chu F. Utokaparch S. Woods R. Elliott W. Buzatu L. Cherniack R. M. Rogers R. M. Sciurba F. C. Coxon O. R. et al. The nature of small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350 2004 2645 2653 .
21. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000 385s.
22. Hill A. T. Bayley D. Stockley R. A. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 160 1999 893 898 .
23. Stockley R. A. O'Brien C. O. Pye A. Hill S. L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of copd. *Chest* 117 2000 1638 1645 .
24. Hill A. T. Campbell E. J. Hill S. L. Bayley D. Stockley R. A. Association between airway bacterial load and markers of airways inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 109 2000 288 295 .
25. Kim V. Criner G. J. Abdallah H. Y. Graughan J. P. Furukawa S. Solomides C. C. Small airways morphometry and improvement in pulmonary function after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 171 2005 40 47 .

26. Williams O. W. Sharafkhaneh A. Kim V. Dickey B. F. Evans C.
M. Airway mucus. from production. to secretion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 34 2006 527 536 .
27. Baraldo S. saetta M. Cosio M. G. Pathophysiology of small airways *Semin Respir Crit Care Med* 24 2003 465 472 .
28. Nagai A. West W. W. Thurlbeck W. M. The National Institute of
29. Puchelle E. Girod de Bentzmann. S. Higenbottam T. Airway secretions and lung liquids. In brewis, r.A.L., editor. *Respiratory Medicine* 1995 London:97 111 .
30. Shimura S. Takishima T. Airway submucosal gland secretion. In shimura, s., editor. *Airway secretion, physiological basis for the control of mucous hypersecretion* 1994 Decker. New York:23 35 .
31. Kim W. D. Lung mucus. A. clinician's view. *European Respiratory Journal*.10 1997 1914 1917 .
32. Widdicombe JH, Widdicombe JG. Regulation of human airway surface liquid. *Respir Physiol* 99 1995 3 12 .
33. Callaghan Rose. M. Voynow J. A. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiological Review* 88 2006 245 278 .
34. Bautista M. Chen Y. VS Ivanova Rahimi. M. K. Watson A.
M. Rose M. 8 Il-8 regulates mucin gene expression at the post-transcriptional level in lung epithelial cells. *J Immunol* 2009;13 2159 2166 .
35. Miyahara N. Takeda K. Miyahara S. Matsubara S. Koya T. Joetham A. Krishnan E. K. Dakhama A. Haribabu B. Gelfand E. W. Requirement for leukotriene b4 receptor 1 in allergen-induced airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;175 161 167 .
36. Takeyama K. Dabbagh K. Jeong-Shim J. Dao-Pick T. Ueki I. F. Nadel J. A. Oxidative stress causes mucin synthesis via transactivation of epidermal growth factor receptor: Role of neutrophils. *J Immunol* 164 2000 1546 1552 .
37. Retamales I. Elliot M. W. Meshi B. Coxon H. O. Pare P. D. Sciurba F. C. Rogers R. M. Hayashi S. Hogg J. C. Amplification of inflammation in

- emphysema and its association with latent adenoviral infection. 2001 *Am J Respir Crit Care Med*;469 473 .
38. Rutgers S. R. DS Postma ten. Hecken N. H. Kauffman H. F. van der Mark T. W. Koeter G. H. Timens W. Ongoing airway inflammation in patients with copd who do not smoke. *Thorax* 55 2000 12 18 .
39. Sullivan AK, Simonian PL, Falta MT, et al. Oligoclonal 4 t cells in the lungs of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172 590 596 .
40. Rutgers S. R. Timens W. Kaufmann H. F. van der Mark T. W. Koeter G. H. DS Postma Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in copd. *Eur Respir J* 15 2000 109 115 .
41. Lacoste J. Y. Bousquet J. Chanez P. Van Vyve T. Simony-Lafontaine J. Lequeu N. Vic P. Enander I. Godard P. Miche F. B. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 92 1993 537 548 .
42. O'Shaughnessy T. Ansari T. W. Barnes N. C. Jeffery P. K. Inflammatory cells in the airway surface epithelium of bronchitis smokers with and without airflow obstruction. *Eur Respir J* 1996 (Abstract).
43. Donaldson G. C. Seemungal T. A. Patal I. S. Bhowmik A. Wilkinson T. M. Hurst J. R. Mac Callum. P. K. Wedzicha J. A. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with copd. *Chest* 128 2005 1995 2004 .
44. Rennard S. I. Daughton D. M. Fujita J. Oehlerking M. B. Dobson J. R. Stahl M. G. Robbins R. A. Thompson A. B. Short-term smoking reduction is associated with reduction in measures of lower respiratory tract inflammation in heavy smokers. *Eur Respir J* 3 1990 752 759 .
45. Van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J* 15 2000 915 921 .

46. Burnett D. Neutrophils and the pathogenesis of COPD in stockley, R.A., editor. Pulmonary defences 1997 Chichester.:113 126 .
47. Wagner JG, Roth RA. Neutrophil migration mechanisms with an emphasis on pulmonary vasculature. Pharmacological Review 52 2000 349 374 .
48. Williams MA, Solomkin JS. Integrin mediated signaling in human neutrophil functioning. J Leuk Biol 65 1999 725 736 .
49. Yadav R. Larbi K. Y. Young R. E. Nourshargh S. Migration of leukocytes through the vessel wall and beyond. Thromb Haemost 90 2002 598 606 .
50. Shang XZ, Issekutz AC. α 2 (CD18) and β 1 (CD29) integrin mechanisms in migration of human polymorphonuclear leucocytes and monocytes through lung fibroblast barriers. Shared and distinct mechanisms. Immunol 1997;92 527 535 .
51. Shang X. Z. Yednock T. Issekutz A. C. β 1 integrin is expressed on human neutrophils and contributes to neutrophil migration through human lung and synovial fibroblast barriers. J Leuk Biol 1999;66 809 816 .
52. Foxman EF, Kundel EJ, Butcher EC. Integrating conflicting chemotactic signals; the role of memory in leukocyte navigation. J Cell Biol 147 1999 577 587 .
53. Belaaouaj A. Neutrophil elastase-mediated killing of bacteria: Lessons from targeted mutagenesis. Microbes and Infection 4 2002 1259 1264 .
54. Aarbiou J. Verhoosel R. M. Van Wetering S. De Boer W. I. Van Krieken J. H. Litinov S. V. Rabe K. F. Hiemstra P. S. Neutrophil defensins enhance lung epithelial wound closure and mucin gene expression in vitro. Am J Resp Cell Mol Biol 30 2004 193 201 .
55. Owen CA, Campbell MA, Sannes PL, Boukedes SS, Campbell EJ. Cell surface bound elastase and cathepsin G on human neutrophils; a novel, non-oxidative mechanism by which neutrophils focus and preserve catalytic activity of serine proteinases. J Cell Biol 131 1995 775 789 .

56. Campbell EJ, Campbell MA, Owen CA. Bioactive proteinase three on the cell surface of human neutrophils; quantification, catalytic activity and susceptibility to inhibition. *J Immunol* 165 2000 3366 3374 .
57. Owen CA, Campbell MA, Boukedes SS, Campbell EJ. Cytokines regulate membrane-bound leucocytes elastase on neutrophils, a novel mechanism for effector activity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 385 1997 L393.
58. Clayton A. Evans R. A. Pettit E. Hallett M. JD Williams Steadman. R. Cellular activation through the ligation of intracellular adhesion molecule 1 *J Cell Sci* 1998;111 443 453 .
59. Liou TG, Campbell EJ. Quantum proteolysis resulting from release of single granules by human neutrophils; a novel, non oxidative mechanism of extra cellular proteolytic activity. *J Immunol* 157 1996 2624 2631 .
60. Campbell EJ, Campbell MA, Boukedes SS, Owen CA. Quantum proteolysis by neutrophils; implications for pulmonary emphysema in alpha 1 anti-trypsin deficiency. *J Clin Invest* 104 1999 337 344 .
61. Fadok V. A. Bratton D. L. Guthrie L. Henson P. M. Differential effects of apoptotic versus lysed cells on macrophage production of cytokines: Role of proteases. *J Immunol* 166 6847 6854 2001
62. Aoshiba K. Yasuda K. Yasui S. Tamaoki J. Nagai A. Serine proteinases increase oxidative stress in lung cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 556 2001 L564.
63. Nakajoh M. Fukushima T. Suzuki K. Yamaya M. Nakayama K. Sekizawa K Sasaki H. Retinoic acid inhibits elastase-induced injury in human lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 28 2002 296 304 .
64. Rickard K. Rennard S. Neutrophil elastase causes detachment of bronhial epithelial cells from extracellular matrix. *Am Rev Respir Dis* 1989
65. Tudor R. M. Zhen L. Cho C. Y. Taraseviciene-Stewart L. Kasahara Y. Salvemini D. Voelkel N. F. Flores S. C. Oxidative stress and apoptosis interact and cause emphysema due to vascular endothelial growth factor receptor blockade. *Am J Respir Cell Mol Biol* 29 88 97 2003

66. Vogt W. Cleavage of the fifth component of complement and generation of a functionally active c5b6-like complex by human leukocyte elastase. *Immunobiology* 201 2000 470 477 .
67. Ashcroft G. S. Lei K. Jin W. Longenecker G. Kulkarni A. B. Greenwell-Wild T. Hale-Donze H. Mc Grady G. Song X. Y. Wahl S. M. Secretory leukocyte protease inhibitor mediates non-redundant functions necessary for normal wound healing. *Nat Med* 6 2000 1147 1153 .
68. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies 8 subjects with chronic bronchitis: Inverse relationship of cd8+ t lymphocytes with fev1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155 852 857 .
69. Snoeck-Strobard J. B. Lapperre T. S. MM Gosman Boezen. H. M. Timens W. ten Hacken. N. H. Sont J. K. Sterk P. Hiemstra P. S. Chronic bronchitis sub-phenotype within copd; inflammation in sputum and biopsies. *Eur Respir J* 31 2008 70 77 .
70. Mac Nee. W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2 2005 258 266 .
71. Jeffery PK. Structural and inflammatory changes in copd: A comparison with asthma. *Thorax* 53 129 136 1998
72. Groeneveld K. Van Alphen L. Eijk P. P. Visschers G. Jansen H. M. Zanen H. C. Endogenous and exogenous reinfections by haemophilus influenzae in pateints with chronic obstructive pulmonary disease: The effect of antibiotis treatment on persistence. *J Infect Dis* 161 1990 512 517 .
73. Patel I. S. Seemungal T. A. R. Wilks M. Lloyd-Owen S. J. Donaldson G. C. Wedzicha J. A. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character and severity of copd exacerbations. *Thorax* 57 2002 759 764 .
74. Donaldson G. C. Seemungal T. A. Bhowmik A. Wedzicha J. A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructiv pulmonary disease. *Thorax* 57 2002 847 852 .

- 75.Skerrett SJ, Martin TR. Intratracheal interferon gamma augments pulmonary defenses in experimental legionellosis. *Am J Respir Crit Care Med* 149 1994 50 58 .
- 76.Anthonisen N. R. Manfreda J. CP Warren Hershfield. E. S. Harding G. K. Nelson N. A. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 106 1987 196 204 .
- 77.Burge S. Wedzicha J.Copd exacerbations. Definitions classification *Eur. Respir J.* 2003 53s.
- 78.Guasti L. Marino F. Cosentino M. Maio R. Rasini E. Ferrari M. Castiglioni L. Klersy C. Gaudio G. Grandi A. M. et al. Prolonged statin-associated reduction in neutrophil reactive oxygen species and angiotensin ii type 1 receptor expression: 1 year follow up. *Eur Heart J* 2008;29 1118 1126 .
- 79.Muzio M. Chinnaiyan A.M. Kischkel F. O'Rourke K. Shevchenko A. Ni J. Scaffidi C. JD Bretz Zhang. M. Gentz R. et al. Flice a. novel fadd-homologous. ice/ced-3-like protease. is recruited. to 95 cd95 (fas/apo-1) death-inducing signalling complex. *Cell* 1996;85 817 827 .
- 80.Muller WA. The role of 1 in leukocyte emigration. Studies in vitro and in vivo. *J Leuk Biol* 1995;66 698 704 .
- 81.Soler N. Torres A. Ewig S. et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of copd requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 157 1998 1498 1505 .
- 82.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2026 Report. www.goldcopd.org (Accessed on November 18, 2025).
- 83.QuickStats: Percentage* of Adults Aged ≥ 18 Years with Diagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease,[†] by Urbanization Level[§] and Age Group - National Health Interview Survey, United States, 2019¶. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:959.

84. Sullivan J, Pravosud V, Mannino DM, et al. National and State Estimates of COPD Morbidity and Mortality - United States, 2014-2015. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2018; 5:324.
85. Trends in the Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Adults Aged ≥ 18 Years — United States, 2011–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023; 72:1250.
86. Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Arias E. Mortality in the United States, 2016. *NCHS Data Brief* 2017; 293. <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db293.pdf> (Accessed on July 16, 2019).
87. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA* 2021; 325:1829.
88. GBD 2023 Causes of Death Collaborators. Global burden of 292 causes of death in 204 countries and territories and 660 subnational locations, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet* 2025; 406:1811.
89. 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; 370:741.
90. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; 367:1216.
91. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207:819.
92. Elbehairy AF, Raghavan N, Cheng S, et al. Physiologic characterization of the chronic bronchitis phenotype in GOLD grade IB COPD. *Chest* 2015; 147:1235.
93. Mejza F, Gnatiuc L, Buist AS, et al. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2017; 50.
94. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, et al. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive

- Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:662.
95. Rennard SI. COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest* 1998; 113:235S.
 96. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365:1567.
 97. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; 374:1811.
 98. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1539.
 99. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77.
 100. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398.
 101. Obstructive lung disease. *Med Clin North Am* 1990; 74:547.
 102. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:1241.
 103. Maselli DJ, Hardin M, Christenson SA, et al. Clinical Approach to the Therapy of Asthma-COPD Overlap. *Chest* 2019; 155:168.
 104. 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 Respir Crit Care Med* 2015; 192:523.
 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; 3:435.
106. Rosenbloom J, Campbell EJ, Mumford R, et al. Biochemical/immunologic markers of emphysema. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 624 Suppl:7.
 107. Petty TL, Silvers GW, Stanford RE. Mild emphysema is associated with reduced elastic recoil and increased lung size but not with air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:867.
 108. Çolak Y, Lange P, Vestbo J, et al. Susceptible Young Adults and Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Later in Life. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 210:607.
 109. COPDGene 2025 Diagnosis Working Group and CanCOLD Investigators, Bhatt SP, Abadi E, et al. A Multidimensional Diagnostic Approach for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA* 2025; 333:2164.
 110. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206:1317.
 111. Han MK, Agusti A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203:414.
 112. Ritchie AI, Donaldson GC, Hoffman EA, et al. Structural Predictors of Lung Function Decline in Young Smokers with Normal Spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209:1208.
 113. Divo MJ, Liu C, Polverino F, et al. From pre-COPD to COPD: a Simple, Low cost and easy to IMplement (SLIM) risk calculator. *Eur Respir J* 2023; 62.
 114. Han MK, Ye W, Wang D, et al. Bronchodilators in Tobacco-Exposed Persons with Symptoms and Preserved Lung Function. *N Engl J Med* 2022; 387:1173.

115. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55:635.
116. Castaldi PJ, San José Estépar R, Mendoza CS, et al. Distinct quantitative computed tomography emphysema patterns are associated with physiology and function in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1083.
117. Hersh CP, Washko GR, Estépar RS, et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir Res* 2013; 14:42.
118. Estépar RS, Kinney GL, Black-Shinn JL, et al. Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:231.
119. Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 27:35.
120. Baraldo S, Turato G, Badin C, et al. Neutrophilic infiltration within the airway smooth muscle in patients with COPD. *Thorax* 2004; 59:308.
121. Sutherland ER, Martin RJ. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: comparisons with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:819.
122. Turato G, Zuin R, Miniati M, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:105.
123. Cosio MG, Sassetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2445.
124. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364:709.

125. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645.
126. Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Giles F. Filley Lecture. *Chest* 2000; 117:251S.
127. Harkness LM, Kanabar V, Sharma HS, et al. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29:144.
128. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002; 20:799.
129. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; 37:264.
130. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127:1952.
131. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. COPD as a systemic disease: impact on physical functional limitations. *Am J Med* 2008; 121:789.
132. Kjensli A, Falch JA, Ryg M, et al. High prevalence of vertebral deformities in COPD patients: relationship to disease severity. *Eur Respir J* 2009; 33:1018.
133. Puente-Maestu L, Pérez-Parra J, Godoy R, et al. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients. *Eur Respir J* 2009; 33:1045.
134. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:1165.
135. Swallow EB, Barreiro E, Gosker H, et al. Quadriceps muscle strength in scoliosis. *Eur Respir J* 2009; 34:1429.

136. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022; 400:921.
137. Oh YM, Bhome AB, Boonsawat W, et al. Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease patients in the pulmonology clinics of seven Asian cities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8:31.
138. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015; 70:822.
139. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139:752.
140. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155:179.
141. Bhatt SP, Kim YI, Harrington KF, et al. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax* 2018; 73:414.
142. Çolak Y, Løkke A, Marott JL, et al. Low smoking exposure and development and prognosis of COPD over four decades: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2024; 64.
143. Rojas-Quintero J, Faner R, Chiu CY, et al. Maternal Smoking and CC-16: Implications for Lung Development and COPD Across the Lifespan. *Am J Respir Crit Care Med* 2025.
144. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; 160:1683.

145. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, et al. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 2003; 58:388.
146. Bui DS, Walters HE, Burgess JA, et al. Childhood Respiratory Risk Factor Profiles and Middle-Age Lung Function: A Prospective Cohort Study from the First to Sixth Decade. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15:1057.
147. Shin S, Bai L, Burnett RT, et al. Air Pollution as a Risk Factor for Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. A 15-Year Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203:1138.
148. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993; 94:188.
149. Lemyze M, Bart F. Hoover sign. *CMAJ* 2011; 183:E133.
150. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Frequency of Hoover's sign in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2006; 60:514.
151. NCBI PubChem. Nicotine. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=89594#x27> (Accessed on January 02, 2014).
152. Aaron SD, Montes de Oca M, Celli B, et al. Early Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Costs and Benefits of Case Finding. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209:928.
153. Hopkins RJ, Duan F, Chiles C, et al. Reduced Expiratory Flow Rate among Heavy Smokers Increases Lung Cancer Risk. Results from the National Lung Screening Trial-American College of Radiology Imaging Network Cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14:392.
154. Ruparel M, Quaife SL, Dickson JL, et al. Prevalence, Symptom Burden, and Underdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Lung Cancer Screening Cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17:869.

155. Balkan A, Bulut Y, Fuhrman CR, et al. COPD phenotypes in a lung cancer screening population. *Clin Respir J* 2016; 10:48.
156. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:748.
157. Quezada WA, Whippo BA, Jellen PA, et al. How Well Does CAPTURE Translate?: An Exploratory Analysis of a COPD Case-Finding Method for Spanish-Speaking Patients. *Chest* 2017; 152:761.
158. Martinez FJ, Han MK, Lopez C, et al. Discriminative Accuracy of the CAPTURE Tool for Identifying Chronic Obstructive Pulmonary Disease in US Primary Care Settings. *JAMA* 2023; 329:490.
159. Checkley W, Yang M, Robertson NM, et al. Population-Based Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using the St. George's Respiratory Questionnaire in Resource-Limited Settings. *Am J Respir Crit Care Med* 2025; 211:779.
160. Haroon S, Jordan R, Takwoingi Y, Adab P. Diagnostic accuracy of screening tests for COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5:e008133.
161. Aaron SD, Vandemheen KL, Whitmore GA, et al. Early Diagnosis and Treatment of COPD and Asthma - A Randomized, Controlled Trial. *N Engl J Med* 2024; 390:2061.
162. Tardif A, Whitmore GA, Vandemheen KL, et al. Patient Factors and Clinical Efficacy of Early Identification and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2025; 211:2053.
163. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016; 315:1378.

164. Webber EM, Lin JS, Thomas RG. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2022; 327:1812.
165. de Marco R, Accordini S, Antò JM, et al. Long-term outcomes in mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease in the European community respiratory health survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:956.
166. Singh D, Stockley R, Anzueto A, et al. GOLD Science Committee recommendations for the use of pre- and post-bronchodilator spirometry for the diagnosis of COPD. *Eur Respir J* 2025; 65.
167. Enright PL, Beck KC, Sherrill DL. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:235.
168. Fortis S, Eberlein M, Georgopoulos D, Comellas AP. Predictive value of prebronchodilator and postbronchodilator spirometry for COPD features and outcomes. *BMJ Open Respir Res* 2017; 4:e000213.
169. Buhr RG, Barjaktarevic IZ, Quibrera PM, et al. Reversible Airflow Obstruction Predicts Future Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development in the SPIROMICS Cohort: An Observational Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206:554.
170. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932.
171. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J* 2007; 30:232.
172. Vaz Fragoso CA, Gill TM, McAvay G, et al. Use of lambda-mu-sigma-derived Z score for evaluating respiratory impairment in middle-aged persons. *Respir Care* 2011; 56:1771.
173. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, et al. Respiratory impairment and COPD hospitalisation in older persons: a competing risk analysis. *Eur Respir J* 2012; 40:37.

174. Vaz Fragoso CA, Gill TM, McAvay G, et al. Respiratory impairment in older persons: when less means more. *Am J Med* 2013; 126:49.
175. Malinovschi A, Zhou X, Andersson A, et al. Consequences of Using Post- or Prebronchodilator Reference Values in Interpreting Spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208:461.
176. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al. Discriminative Accuracy of FEV1:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA* 2019; 321:2438.
177. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of normal spirometry in an aging population. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:817.
178. Regan EA, Lowe ME, Make BJ, et al. Use of the Spirometric "Fixed-Ratio" Underdiagnoses COPD in African-Americans in a Longitudinal Cohort Study. *J Gen Intern Med* 2023; 38:2988.
179. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319.
180. Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, et al. FEV(6) is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:917.
181. Demir T, Ikitimur HD, Koc N, Yildirim N. The role of FEV6 in the detection of airway obstruction. *Respir Med* 2005; 99:103.
182. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, et al. FEV1/FEV6 and FEV6 as an alternative for FEV1/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. *Chest* 2005; 127:1560.
183. Bhatt SP, Kim YI, Wells JM, et al. FEV(1)/FEV(6) to diagnose airflow obstruction. Comparisons with computed tomography and morbidity indices. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:335.
184. Matthay RA, Niederman MS, Wiedemann HP. Cardiovascular-pulmonary interaction in chronic obstructive pulmonary disease with special

- reference to the pathogenesis and management of cor pulmonale. *Med Clin North Am* 1990; 74:571.
185. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, et al. CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD. *Chest* 2014; 145:824.
186. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, et al. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992; 182:817.
187. Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology* 1999; 211:541.
188. Mair G, Miller JJ, McAllister D, et al. Computed tomographic emphysema distribution: relationship to clinical features in a cohort of smokers. *Eur Respir J* 2009; 33:536.
189. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2015; 277:192.
190. Pompe E, Strand M, van Rikxoort EM, et al. Five-year Progression of Emphysema and Air Trapping at CT in Smokers with and Those without Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the COPDGene Study. *Radiology* 2020; 295:218.
191. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012; 18:1711.
192. Smith BM, Austin JH, Newell JD Jr, et al. Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD study. *Am J Med* 2014; 127:94.e7.

193. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1309.
194. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, et al. Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking. *Eur Respir J* 2009; 34:858.
195. Diaz AA, Wang W, Orejas JL, et al. Suspected Bronchiectasis and Mortality in Adults With a History of Smoking Who Have Normal and Impaired Lung Function : A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2023; 176:1340.
196. Bodduluri S, Nakhmani A, Kizhakke Puliyakote AS, et al. Airway tapering in COPD. *Eur Respir J* 2024; 64.
197. Rennard S, Thomashow B, Crapo J, et al. Introducing the COPD Foundation Guide for Diagnosis and Management of COPD, recommendations of the COPD Foundation. *COPD* 2013; 10:378.
198. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, et al. Detection of upper airway obstruction with spirometry results and the flow-volume loop: a comparison of quantitative and visual inspection criteria. *Respir Care* 2009; 54:474.
199. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; 30:1180.
200. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010; 15:623.
201. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2016; 3:668.
202. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017; 50.

203. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005.
204. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, et al. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:1269.
205. Puhan MA, Mador MJ, Held U, et al. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:637.
206. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; 42:616.
207. de-Torres JP, O'Donnell DE, Marín JM, et al. Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD. *Chest* 2021; 160:872.
208. Balasubramanian A, Putcha N, MacIntyre NR, et al. Diffusing Capacity and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2023; 20:38.
209. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:975.
210. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015; 3:443.
211. Al Sa'idi L, Berton DC, Neder JA. The 2022 ERS/ATS z-score classification to grade airflow obstruction: relationship with exercise outcomes across the spectrum of COPD severity. *Eur Respir J* 2024; 64.

212. Brems JH, Balasubramanian A, Raju S, et al. Changes in Spirometry Interpretative Strategies: Implications for Classifying COPD and Predicting Exacerbations. *Chest* 2024; 166:294.
213. Schiavi E, Ryu MH, Martini L, et al. Application of the European Respiratory Society/American Thoracic Society Spirometry Standards and Race-Neutral Equations in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 210:1317.
214. Bhatt SP, Nakhmani A, Fortis S, et al. FEV1/FVC Severity Stages for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208:676.
215. Backman H, Vanfleteren LEGW, Mannino DM, Ekström M. Severity of Airflow Obstruction Based on FEV1/FVC Versus FEV1 Percent Predicted in the General U.S. Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 210:1308.
216. Bertels X, Riemann S, Vauterin D, et al. All-Cause Mortality of Staging of Airflow Obstruction by Ratio-categorized Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease among the General Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 210:1374.
217. Bhatt SP, Nakhmani A, Fortis S, et al. STAR Has Better Discrimination for Mortality than ERS/ATS Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity Classification. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 210:1376.
218. Backman H, Lahousse L, Vanfleteren L, et al. Reclassification of Airflow Limitation: A STAR with a GOLD Lining. *Am J Respir Crit Care Med* 2025; 211:877.
219. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022; 60.
220. Celli BR. Change in the BODE index reflects disease modification in COPD: lessons from lung volume reduction surgery. *Chest* 2006; 129:835.