

Хронічні обструктивні захворювання легень у людей літнього віку. Лікування загострень

В.Ю. Приходько

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Серед захворювань легень у людей літнього віку одним з найбільш поширених є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). ХОЗЛ – хвороба, якій притаманне не повністю зворотне обмеження прохідності дихальних шляхів, що прогресує і пов'язане із запальною відповіддю легень на шкідливі подразники (паління, забруднення атмосфери, професійні шкідливості). Частота виявлення ХОЗЛ зростає з року в рік (у 2009 році було зареєстровано 377 267 випадків, у 2010 – 420 083), а ВООЗ передбачає, що до 2020 року ця патологія з 12-го місця найпоширеніших у світі захворювань посяде 5-е місце, як причина смертності – з 6-го підніметься на 3-є (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2003). На ХОЗЛ хворіє до 22% людей віком понад 40 років. За даними ВООЗ, щорічно у всьому світі від ХОЗЛ помирають 10 млн курців, що майже вдвічі більше, ніж від раку легень. Більше 50% пацієнтів з ХОЗЛ звертаються до фахівців на пізніх стадіях захворювання, що зумовлює високий рівень ускладнень та летальності. Причинами великої поширеності ХОЗЛ і високого рівня смертності від нього є недостатня інформованість людей про причини, симптоми і наслідки захворювання, несвоєчасна діагностика його лікарями, недостатнє оснащення лікарень та поліклінік спірометричним обладнанням. До 30% людей, які насправді хворіють на ХОЗЛ, можуть навіть не підозрювати про наявність у них хвороби (Європейське респіраторне товариство – ЄРТ), хоча саме на ранніх стадіях профілактика прогресування є найбільш дієвою. ЄРТ також інформує, що рання діагностика ХОЗЛ складає не більше 25% випадків захворювання. Для України окремо така статистика не представлена, проте можна стверджувати, що навіть при своєчасній діагностиці українському лікарю дуже важко переконати малосимптомного пацієнта з ХОЗЛ кинути палити. Слід звернути увагу, що стимулювання пацієнтів з ХОЗЛ до припинення паління є одним з найбільш ефективних компонентів терапії. Усі пацієнти з ХОЗЛ, які продовжують палити, незалежно від віку повинні заохочуватися до припинення паління. Саме тривале паління (як активне, так і пасивне) є головним фактором ризику розвитку ХОЗЛ. Потужний фактор – індекс паління 10–20 пачко-років. Довказано, що у курців набагато скоріше розвиваються незворотні зміни дихальних шляхів. Паління збільшує на 85% ризик розвитку ХОЗЛ. У Копенгагському дослідженні захворювань серця (Copenhagen City Heart Study) розраховано, що ОФВ₁ додатково знижується на 7,4 мл на кожний пачкорік у жінок, які палять, та на 6,3 мл – у чоловіків, які палять. Іншими факторами ризику розвитку ХОЗЛ є забруднення повітря шкідливими відходами виробництва, продуктами згорання палива, вихлопними газами. Професійними факторами ризику є органічний пил (бавовняний, мучний, паперовий та ін.), неорганічний пил (вугільний, кварцовий, цементний та ін.), тривалий вплив токсичної пари і газів (аміак, хлор). Найбільш шкідливим є пил, що містить кадмій і кремній. Звичайно, не всі курці або люди, що мешкають у несприятливих екологічних умовах, хворіють на ХОЗЛ. Хвороба перш за все вражає генетично схильних до неї людей зі спадковим дефіцитом альфа-1-антитрипсину. Факторами, що спричиняють розвиток ХОЗЛ, є також різні вроджені вади розвитку легень, часті респіраторні інфекції,

бронхіальна астма, бронхіальна гіперреактивність. До факторів ризику розвитку ХОЗЛ також належать особливості клімату в зоні проживання людини – підвищена вологість та тумани. Це впливає на сезонність загострень. Кожне загострення пришвидшує прогресування хвороби, тому частота загострень визначає прогноз ХОЗЛ. Загострення ХОЗЛ може бути зумовлене як неінфекційними, так і інфекційними (пневмококк, гемофільна паличка, риновіруси та ін.) чинниками. Ключовою ланкою патогенезу ХОЗЛ є хронічне запалення повітряпроводних шляхів, яке поширюється на паренхіму легень і судинне русло. Хронічне запалення виникає і підтримується за рахунок дії шкідливих часток і газів у повітрі (частіше під час паління). Чим довше діє подразник, тим вірогідніше розвиток запалення. Хронічне запалення дихальних шляхів призводить до гіперсекреції слизу, набряку слизової оболонки, метаплазії та дисфункції в'язкого епітелію. Поступово розвивається гіперплазія м'язової і сполучної тканини у бронхах з одночасною дегенерацією хряща. Пошкодження бронхіальної стінки, утворення рубців, патологічне ремоделювання звуку просвіту бронхів, що зумовлює незворотну бронхообструкцію. Хворим на ХОЗЛ притаманна емфізема з поступовим розвитком деструкції паренхіми легень. Цей процес зумовлений як ураженням бронхів, так і дисбалансом протеаз і антипротеаз (генетично зумовленим). Судини, що утворюють капілярну сітку в альвеолах, також відповідають на хронічне запалення розвитком ендотеліальної дисфункції, гіперплазією гладком'язових клітин і ремоделюванням, що зумовлює погіршення газообміну в альвеолах і поступове підвищення тиску в системі легеневої артерії. Можлива емфізематозна деструкція капілярного ложа. Таким чином, при ХОЗЛ запальний процес уражає не тільки периферійні дихальні шляхи, але й паренхіму легень і судини. Периферійна бронхообструкція, пошкодження альвеол, судинне ремоделювання і емфізематозна деструкція капілярів порушують співвідношення вентиляція/перфузія з розвитком гіпоксемії, а на пізніх стадіях – і гіперкапнії. Як і при будь-якому захворюванні, пов'язаному із функціональною недостатністю системи, спочатку порушення проявляються при навантаженнях, а надалі – і в стані спокою. Легенева гіпертензія спостерігається на пізніх стадіях ХОЗЛ і призводить до розвитку «легеневого серця». У людей літнього віку у разі значної тривалості хвороби на тлі «легеневого серця» маніфестує серцева недостатність.

Діагностика ХОЗЛ

Перший контакт лікаря із хворим дозволяє виявити симптоми, притаманні ХОЗЛ:

1. Хронічний кашель є найбільш раннім симптомом, який іноді упереджує задишку. Частіше турбує у денний час, рідше – в нічний. Не завжди супроводжується виділенням мокротиння.
2. Мокротиння, як правило, виділяється у невеликій кількості після кашлю.
3. Задишка турбує хворого щоденно і має тенденцію до посилення з роками. Спочатку турбує під час фізичного навантаження, а в подальшому і в спокої. Може посилюватися під час респіраторних інфекцій.

Класифікація ХОЗЛ: керівництва 2004-2010 років

Постбронходи- латацийний ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	ОФВ ₁ від належ- ного, %	NICE 2004 р.	АТС/ЄРС 2004 р.	GOLD 2008 р.	NICE 2010 р.
		Ступінь бронхіальної обструкції			
			Постбронхидила- тацийний% ОФВ ₁	Постбронхидила- тацийний% ОФВ ₁	Постбронхидила- тацийний% ОФВ ₁
< 0,7	> 80		Легкий	Легкий – стадія 1	Легкий – стадія 1*
< 0,7	50-79	Легкий	Середній	Середній – стадія 2	Середній – стадія 2
< 0,7	30-49	Середній	Важкий	Важкий – стадія 3	Важкий – стадія 3
< 0,7	< 30	Важкий	Дуже важкий	Дуже важкий – стадія 4**	Дуже важкий – стадія 4**

Примітки: * – повинні супроводжуватися респіраторними симптомами; ** – або ОФВ₁ < 50% з дихальною недостатністю.

Таблиця 2

Модифікована шкала для оцінювання тяжкості задишки – мМДК, бали

0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні.
1	Задишка при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі під гору.
2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі у своєму темпі по рівній місцевості.
3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості.
4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні і роздяганні.

4. Тривалий тяжкий перебіг ХОЗЛ характеризується позалегеновими проявами: втрата маси тіла, м'язові атрофії, анорексія, «легеневе серце» з набряками кінцівок, тривожно-депресивні розлади.

Важливим фактором, який дозволяє лікарю визначитися з можливим діагнозом ХОЗЛ, є анамнестичні вказівки на тривалий стаж паління, професійні шкідливості (пил, хімікати, продукти згорання біоорганічного палива).

Адаптована клінічна настанова, базуючись на даних NICE Clinical Guideline #101 (2010), рекомендує наступний алгоритм діагностики захворювання:

1. Діагноз ХОЗЛ повинен розглядатися як достовірний у пацієнтів віком понад 35 років, у яких є чинники ризику (паління) і які мають утруднене дихання, хронічний кашель, регулярне виділення мокротиння, частий бронхіт у зимовий період або аускультативні зміни (хрипи).

2. Наявність обструкції повітропровідних шляхів має бути підтверджена постбронхидилатацийною спірометрією. Усі лікарі, які обстежують пацієнтів з ХОЗЛ, повинні мати доступ до спірометрії і бути компетентними в інтерпретації результатів.

Таким чином, попередній клінічний діагноз, який встановлює лікар загальної практики, має бути підтвердженим функціональними методами дослідження – спірометрією з бронхидилатацийним тестом. Спірометрія – єдиний точний метод для вимірювання бронхообструкції у пацієнтів з ХОЗЛ. За допомогою спірографічного дослідження можна оцінити як статичні легеневі об'єми, які надають дані щодо життєвої ємкості легенів (ЖЄЛ), ємкості вдиху, так і динамічні легеневі об'єми: форсовану життєву ємкість легенів – ФЖЄЛ, об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, піковий об'єм видиху, миттєві об'єми видиху на рівнях 25%, 50%, 75% ФЖЄЛ.

У визначенні ХОЗЛ застосовуються поняття:

1. Обструкцію повітропровідних шляхів визначають на підставі зменшення співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ < 0,7.

2. Якщо ОФВ₁ ≥ 80% від належного, діагноз ХОЗЛ може бути встановлений при наявності дихальних симптомів – задишки або кашлю.

Згідно з GOLD 2011 діагноз ХОЗЛ за допомогою спірометрії встановлюють при наявності зменшення ОФВ₁/ФЖЄЛ < 0,7 після вживання бронхолітика (400 мкг

сальбутамола). Звертають увагу, що у людей літнього віку без типових симптомів ХОЗЛ з ОФВ₁/ФЖЄЛ < 0,7; та у людей молодого віку з симптомами ХОЗЛ та ОФВ₁/ФЖЄЛ > 0,7 мають бути розглянуті альтернативні діагнози. На сьогодні безпосереднє діагностичне значення мають: співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ (зменшення якого після вживання бронхолітика нижче 0,7 свідчить про наявність бронхообструкції та верифікує діагноз ХОЗЛ) та ОФВ₁, зменшення якого (значення після вживання бронхолітика) свідчить про тяжкість бронхообструкції (лежить в основі спірометричної класифікації ступеня тяжкості бронхообструктивних порушень). У клінічній постанові (проект 2012) приведено класифікацію ХОЗЛ за ступенем важкості, яка базується на різних міжнародних рекомендаціях і керівництвах (табл. 1).

Діагностування ХОЗЛ має проводитися у пацієнтів, вік яких перевищує 35 років, і у тих, які мають чинники ризику (звичай паління), а також один або більше наведених симптомів:

- задишка під час фізичного навантаження;
- хронічний кашель;
- хронічне виділення мокротиння;
- часті «бронхіти» взимку;
- свистячі хрипи.

Пацієнтам, у яких є підозра на ХОЗЛ, необхідно поставити також запитання про наявність наступних чинників:

1. Чи була втрата маси тіла?
2. Чи є непереносимість фізичних навантажень?
3. Чи прокидається вночі (з причини респіраторних симптомів)?
4. Чи є набряки нижніх кінцівок?
5. Чи є підвищена втомлюваність?
6. Чи є професійні ризики (пил, загазованість повітря та ін.)?
7. Чи є біль у грудній клітці?
8. Чи є кровохаркання?

Два останніх симптоми не характерні для ХОЗЛ і при їхній наявності зростає вірогідність іншого захворювання.

Одним з основних симптомів ХОЗЛ є задишка. Медичним дослідницьким консиліумом (МДК) розроблена шкала задишки відповідно до якої ступінь утруднення дихання (задишки) визначається величиною зусилля, яке потрібно прикласти, щоб вона виникла (табл. 2):

У людей літнього віку, оцінюючи задишку, слід пам'ятати про можливу наявність серцевої недостатності (на тлі

Тест з оцінювання ХОЗЛ (САТ)

БАЛИ		
Я взагалі не кашляю	0 1 2 3 4 5	Я кашляю постійно
У мене у грудях зовсім немає мокротиння (слизу)	0 1 2 3 4 5	Мої груди повністю заповнені мокротинням
У мене зовсім не тисне у грудях	0 1 2 3 4 5	У мене дуже сильно тисне у грудях
Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки	0 1 2 3 4 5	Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку
Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень	0 1 2 3 4 5	Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями
Виходячи з дому, я почувуюся впевнено, незважаючи на захворювання легень	0 1 2 3 4 5	Виходячи з дому, я почувуюся невпевнено через захворювання легень
Я міцно сплю	0 1 2 3 4 5	Я погано сплю через захворювання легень
У мене багато енергії	0 1 2 3 4 5	У мене зовсім немає енергії

Схема комплексного оцінювання стану хворого

При оцінюванні ризику вибирати треба найбільший ризик несприятливих подій, виходячи із спірометричної класифікації або анамнезу загострень					
Ризик GOLD класифікація обмеження прохідності дихальних шляхів	4	C	D	≥2	Ризик Анамнез загострень за попередній рік
	5				
	4	A	B	1	
	1			0	
	мМКД <2	≥			
	ТОХ <10	≥			
	Симптоми				

Примітки: група А – низький ризик несприятливих подій, мало симптомів, група В – низький ризик несприятливих подій, багато симптомів, група С – високий ризик несприятливих подій, мало симптомів, група D – високий ризик несприятливих подій, багато симптомів.

ІХС, артеріальної гіпертензії, «легеневого серця»). Тому цей симптом може відображати не тільки важкість ХОЗЛ, а й загальний стан поліморбідного хворого літнього віку.

Для оцінювання загального статусу пацієнта використовують тест з оцінювання ХОЗЛ (ТОХ) – COPD Assessment Test (САТ), що містить 8 пунктів, за якими вимірюють погіршення статусу здоров'я. Загальний рахунок знаходиться у межах від 0 до 40 (табл. 3).

Загальний рахунок за тестом з оцінювання ХОЗЛ визначається як сума балів відповідей на кожне з восьми запитань. Оцінка задишки ≥2 та загальна сума балів ≥10 свідчать про вираженість симптомів ХОЗЛ.

У людей літнього віку відповіді за тестом з оцінювання ХОЗЛ можуть залежати не тільки від вираженості основного захворювання, а й від загального стану. Астенічні прояви, порушення сну, зменшення толерантності до фізичного навантаження притаманні старості і підсилюються за наявності супутньої патології – АГ, ІХС, остеоартрозу. Кашель у людини літнього віку може бути спровокований і вживання ІАПФ з приводу АГ або серцевої недостатності. Якщо лікар не попередив хворого про цей можливий побічний ефект ІАПФ, хворий може розцінити його як ознаку загострення ХОЗЛ. Тому оцінювання важкості ХОЗЛ у людини літнього віку може давати завищені результати, що призведе до більш агресивного лікування (системні глюкокортикостероїди, великі дози інгаляційних препаратів, невиправдана антибіотикотерапія).

Клінічна оцінка стану хворого має бути підкріплена спірометричним дослідженням. Вимірювання постбронходилатаційного ОФВ₁/ЖЄЛ використовується для підтвердження діагнозу, ОФВ₁ – для оцінювання тяжкості ХОЗЛ, ступеня зворотності обмеження потоку повітря (зміна ОФВ₁ після вживання бронходилататора або глюкокортикостероїда) та прогнозування відповіді на довгострокове застосування бронходилататорів або глюкокортикостероїдів.

Для комплексного оцінювання стану хворого, прогнозування ризику загострень, ускладнень і смерті GOLD (2011) рекомендована наступна схема, яка включає дані спірометрії (ОФВ₁ характеризує ступінь бронхообструкції), вираженість задишки (мМКД), загальну оцінку статусу хворого за тестом оцінювання ХОЗЛ (ТОХ) та частоту загострень за попередній рік (схема):

Для оцінювання ризику несприятливих подій обов'язково слід урахувувати наявність у хворого супутньої патології: серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, метаболічного синдрому, остеопорозу, тривожно-депресивних розладів та ін. Коморбідність суттєво погіршує прогноз хворого на ХОЗЛ і потребує ретельного контролю як основного, так і супутніх захворювань, що зумовлює збільшення кількості вживаних ліків і ризику медикаментозної взаємодії. Саме ураховуючи поліморбідність хворого літнього віку з ХОЗЛ можна очікувати віднесення його до групи D, тим більше що вираженість клінічної симптоматики (задишка, обмеження фізичного навантаження, загальна слабкість, астения, порушення сну) може бути зумовлена супутніми захворюваннями. Фактично хворий літнього віку – це не просто хворий на ХОЗЛ, це хвора людина із взаємообтяжувальними захворюваннями (ІХС, АГ, ХОЗЛ), які вимагають комплексних лікувальних підходів.

Підходи до лікування хворого на ХОЗЛ залежать від клінічної групи, до якої він належить. Але в усіх випадках найбільш важливим чинником є відмова пацієнта від паління. Припинення паління уповільнює рівень зниження ОФВ₁, що приводить до уповільнення прогресування симптомів та підвищення виживаності.

Сімейному лікарю слід урахувувати певні особливості перебігу ХОЗЛ у людей літнього віку. Людям літнього віку з тривалим перебігом ХОЗЛ притаманна втрата вільної жирової маси (кахексія) і зменшення скелетної м'язової маси. Це пов'язане з активацією апоптозу на тлі хронічного за-

пального процесу і меншою фізичною активністю хворих (Гаврисюк В.К., 2009). Досить загрозливим станом для людей літнього віку (особливо жінок) є остеопороз – зменшення щільності кісткової тканини. У хворих на ХОЗЛ значно збільшується ризик виникнення остеопорозу і кісткових переломів. Причому частота остеопорозу зростає у міру збільшення ступеня тяжкості захворювання. Причини швидкого прогресування остеопорозу при ХОЗЛ – хронічний запальний процес з підвищенням рівня прозапальних цитокінів і протеолітичних ферментів, які порушують метаболізм кісткової тканини, застосування системних глюкокортикостероїдів, зменшення фізичної активності, кахексія, недостатнє харчування, паління тощо. ХОЗЛ належить до хронічних запальних процесів, яким притаманний розвиток «анемії хронічного захворювання». Якщо на початку захворювання гіпоксія зумовлює стимуляцію синтезу еритропоєтинів у нирках, що підтримує кровотворення, то у людей літнього віку з великим «стажем» хвороби може розвиватися цитокін-індукована анемія, рефрактерна до лікування. На тлі супутньої патології (ІХС, серцева недостатність) анемія посилює гіпоксію тканин і спричинює погіршення симптомів основного захворювання. У частини хворих з тяжкою легеневою недостатністю можна спостерігати не анемію, а компенсаторний еритроцитоз унаслідок стимулювального впливу гіпоксії на вироблення еритропоєтину. Еритроцитоз може зумовити порушення реологічних властивостей крові та розлади мікроциркуляції, що погіршує перебіг супутньої ІХС (Гаврисюк В.К., 2009). Таким чином, ХОЗЛ у людини літнього віку має дуже виражений негативний вплив на перебіг серцево-судинних захворювань, зумовлюючи їхнє прогресування. Системні прояви ХОЗЛ пов'язані перш за все з функцією серцево-судинної системи. Система дихання і система кровообігу взаємопов'язані не тільки анатомічно, але і функціонально. Газообмін і доставка тканинам кисню – це єдина функція обох систем. У зв'язку з цим, якщо настає збій у роботі однієї з систем, інша переходить у стан гіперфункції. Наприклад, при серцевій недостатності розвивається гіпервентиляція, яка суб'єктивно сприймається як задишка. При ХОЗЛ унаслідок порушень легеневої вентиляції виникає компенсаторна гіперфункція серця за рахунок збільшення частоти і сили скорочень міокарда. Мета гіперфункції – це збільшення хвилинного обсягу кровообігу, за рахунок чого частково компенсується неолік кисню у крові. Слід підкреслити, що тахікардія при ХОЗЛ – це компенсаторна реакція і, як правило, не вимагає будь-яких спеціальних медикаментозних втручань. Виняток становлять випадки тахікардії, коли надмірно висока частота серцевих скорочень (110–120 на 1 хв) є додатковим фактором порушення діастолічної функції серця. Така тахікардія спостерігається у хворих з тяжкою гіпоксемією, коли є прямі показання для довготривалої оксигенотерапії. Застосування бета-адреноблокаторів у таких хворих може спричинити погіршення бронхообструкції. Серед бета-блокаторів слід віддавати перевагу препаратам високоселективним (небіволол і бісопролол) або з додатковими властивостями (карведілол). Пульмонологи звертають увагу ще на одне компенсаторне явище з боку серцево-судинної системи при ХОЗЛ. Це – гіпоксична вазоконстрикція, спрямована на підвищення тиску в малому колі кровообігу. Для підтримання нормального газового складу крові необхідна чітка відповідність обсягу кровотоку рівню вентиляції. При недостатній функції легень у вентиляцію включаються резервні зони, які в нормі не функціонують. Для того щоб у цих зонах газообмін був ефективний, потрібен достатній обсяг кровотоку. Для функціонування резервних зон необхідний приріст тиску, який саме і забезпечує легенева

гіпертензія. Тому і виникає компенсаторна гіпоксична вазоконстрикція з легеневою гіпертензією. Але як будь-яке компенсаторне явище, вона має і риси патології, збільшуючи навантаження на правий шлуночок і призводячи до його гіпертрофії і декомпенсації (з симптомами «легеневого серця»). Наявність у хворого «легеневого серця» свідчить про вкрай важкий перебіг ХОЗЛ і вимагає поряд з лікуванням ХОЗЛ стандартного лікування серцевої недостатності.

Лікування ХОЗЛ спрямоване, в першу чергу, на покращання якості життя пацієнтів за рахунок зменшення вираженості симптомів (задишки, кашлю) та зменшення частоти і важкості загострень хвороби. На жаль, на сьогоднішній день немає певних доказів, що призначене медикаментозне лікування може покращити прогноз у вигляді уповільнення погіршення функції легень (уповільнення зменшення ОФВ₁).

Відмова від паління

Першим кроком у схемі лікування ХОЗЛ має бути повна відмова від паління. Припинення паління уповільнює рівень зменшення ОФВ₁, що приводить до уповільнення прогресування симптомів та підвищення виживаності. У Копенгагському дослідженні захворювань серця (Copenhagen City Heart Study) розраховано, що ОФВ₁ додатково зменшується на 7,4 мл на кожний пачко-рік у жінок, які палять, та на 6,3 мл – у чоловіків, які палять. У дослідженні Kanner R.E. та співавторів (1999) було встановлено, що симптоми ХОЗЛ (хронічний кашель, виділення мокротиння, хрипи, задишка) були достовірно менш вираженими у групах хворих, які не палили, порівняно із курцями. Під час оцінювання симптомів через 5 років після припинення паління було відзначено, що ті курці, які покинули палити, мали достовірно менше респіраторних симптомів, ніж ті, хто продовжував палити. Відмова від паління впливає не тільки на вираженість симптомів ХОЗЛ, а й сприяє покращанню прогнозу у вигляді уповільнення зменшення ОФВ₁. Так, у дослідженнях Anthonisen N.R. та співавторів (1994) і Scanlon P.D. (2000) доведено, що ті, хто відмовився від паління, мали значно менше зниження ОФВ₁ порівняно з тими, хто продовжував палити. У курців за 5 років показник ОФВ₁ зменшився на 267 мл, а у тих, хто не палив, – на 209 мл (на 184 при використанні бронходилататора), що було достовірно. Таким чином, хворий має бути попереджений, що продовження паління при встановленому діагнозі ХОЗЛ зводить до мінімуму ефективність медикаментозної терапії. А само по собі припинення паління є досить ефективним методом зменшення симптомів і покращання прогнозу.

Медикаментозна терапія хворих на ХОЗЛ

У лікуванні ХОЗЛ зі стабільним перебігом використовуються наступні препарати

1. **Бета-2-агоністи.** Ці препарати діють на гладенькі м'язи бронхів і призводять до бронходилатації. У цій групі представлені як препарати короткої дії, які можна використовувати хворим з найменш вираженими симптомами «за потреби», так і препарати пролонгованої дії, які використовуються для регулярного лікування. До бета-2-агоністів короткої дії належать сальбутамол і фенотерол. Тривалість дії препаратів – 4–6 год. Використовуються інгалятори з дозою 100 мкг на вдих. Дослідження ефективності бета-2-агоністів короткої дії встановили істотне зменшення задишки і втоми, а також покращання ОФВ₁. Бета-2-агоністи короткої дії можуть застосовуватися при будь-якій важкості ХОЗЛ у якості «швидкої допомоги» за потребою. Бета-2-агоністи тривалої дії працюють 12 год і більше (сальбутерол і формотерол). Новий представник цієї групи інда-

каторол має тривалість дії 24 год. Препарати суттєво покращують якість життя хворих з ХОЗЛ, достовірно збільшують ОФВ₁ та легеневі об'єми, зменшують задишку і частоту загострень. При значній симптоматичній дії препарати, між тим, не зменшують смертності і не уповільнюють швидкості погіршення функції легенів.

2. Блокатори мускаринових рецепторів (холінолітики). Препарати мають бронхолітичну дію, пов'язану зі зменшенням впливу блукаючого нерва на тонус бронхів. Зменшують секрецію бронхіальних залоз. Попереджають звуження бронхіального просвіту, яке виникає під час вдихання цигаркового диму, холодного повітря та інших бронхоконстрикторних речовин. Ця група представлена холінолітиками короткої дії (іпратропію бромід) та тривалої дії (тіотропію бромід). Застосування іпратропію броміду сприяє збільшенню ОФВ₁, зменшенню задишки, хоча не всі дослідження підтверджують ефективність препарату у порівнянні з плацебо. Більша ефективність притаманна холінолітиці тривалої дії тіотропію броміду. Тривалість дії препарату складає 24 год, що дозволяє призначати його 1 раз на добу. Лікування тіотропієм призводить до збільшення ОФВ₁ та легеневих ФЖЄЛ, поліпшенню якості життя, зменшенню задишки та частоти загострень. Препарати тривалої дії мають значні клінічні переваги над препаратами короткої дії.

NICE Clinical Guideline N12 рекомендує наступний підхід для призначення бронходилаторів: пацієнтам, у яких зберігаються симптоми ХОЗЛ, для збільшення ефективності лікування слід застосовувати бронходилатори тривалої дії або комбінацію бета-2-агоніста короткої дії і холінолітика короткої дії (фенотерол+іпратропію бромід). Бронходилатори тривалої дії мають застосовуватися у хворих, у яких бронходилатори короткої дії не ефективні. Бронходилатори тривалої дії слід застосовувати у пацієнтів, які мають два або більше загострень протягом року.

3. Інгаляційні кортикостероїди (ІКС). Регулярне застосування цих препаратів покращує функцію легень, якість життя, зменшує задишку і частоту загострень у хворих з ОФВ₁ менше 60% від належних значень. Припинення терапії ІКС може призвести до загострення в окремих хворих. Але препарати мають симптоматичну дію, бо не зменшують смертність у хворих на ХОЗЛ і не уповільнюють прогресування погіршення функції легень. ІКС представлені наступними препаратами: беклометазон, будесонід, флутиказон, які можуть використовуватися як окремо, так і в комбінації з бета-2-агоністами пролонгованої дії. ІКС рекомендовано призначати хворим із суттєвим погіршенням функції легень: ОФВ₁ менше 50% від належного. У цих хворих використання ІКС сприяє зменшенню частоти загострень. Так, у дослідженні P.S. Burge та співавторів (2000) при використанні флутиказону спостерігалось зменшення частоти загострень на 25% порівняно із плацебо. Саме хворі із ОФВ₁ менше 50% від належного мають найбільші клінічні переваги від застосування ІКС. Це може бути пов'язано із відносно більшою частотою загострень у цих хворих.

4. Системні глюкокортикостероїди (преднізолон, метилпреднізолон). Експертами МОЗ було відзначено, що під час загострення у пацієнтів з легкою або середньою важкістю ХОЗЛ вживання пероральних кортикостероїдів є більш переважним і ефективним, ніж застосування ІКС. А при тяжкому загостренні ефективним є парентеральне застосування кортикостероїдів. При адекватній відповіді на введення кортикостероїдів у перші 48 год рекомендується перейти на преднізолон для перорального вживання в дозі 30–50 мг на добу. Після виписки вживання кортикосте-

роїдів слід продовжити: преднізолон в дозі 25–37,5 мг протягом 7–14 днів з подальшою відміною препарату. Якщо хворий вживав препарат більше 3 тижнів, відміна має бути поступовою.

5. Комбіновані препарати. Комбінація ІКС і бета-2-агоністів тривалої дії більшою мірою покращують загальний стан хворих та функцію легень у хворих із середньої важкості та дуже тяжким ХОЗЛ, ніж окремі препарати. У якості комбінацій в одному флаконі використовуються сальметерол+флутиказон і формотерол+будесонід. Комбінована терапія добре переноситься хворими, хоча і супроводжується дещо більшим ризиком розвитку пневмонії. При недостатньому контролі симптомів у хворих, що отримують комбінацію бета-2-агоністів тривалої дії і ІКС, до лікування можна додати холінолітики тривалої дії (тіотропію бромід). Це сприятиме зменшенню загострень і поліпшенню якості життя.

6. Метилксантини (теофілін, доксофілін). Ці препарати застосовуються у якості альтернативної терапії у хворих на ХОЗЛ, у яких не досягається адекватний контроль симптомів при використанні інгаляційних бронходилаторів. Використання цих препаратів сприяє покращанню якості життя, проте збільшення концентрації у крові, особливо у пацієнтів літнього віку, зменшує співвідношення користь/ризик. Теофілін впливає на метаболізм макролітів і фторхінолонів, тому при одночасному застосуванні цих препаратів доза теофіліну має бути зменшена. Слід обережно і обмежено застосовувати ліки у геріатричних хворих.

7. Інгібітори фосфодіестерази-4. Представником цієї групи є рофлуміласт. Препарат сприяє зменшенню запалення шляхом пригнічення внутрішньоклітинної цАМФ. Препарат не має бронходилаторної дії, але на 15–20% зменшує частоту загострень у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ. Рофлуміласт можна додавати до бронходилаторів тривалої дії або кортикостероїдів. Експерти МОЗ вважають за доцільне включати рофлуміласт у лікування хворих на ХОЗЛ при ОФВ₁ менше 50% від належного значення та з двома і більше загостреннями хвороби протягом останнього року за недостатньої ефективності препаратів першого вибору.

8. Фенспірид – протизапальний засіб, який має бронходилаторний ефект. Ефект препарату зумовлений антагоністичною дією до медіаторів запалення (гістамін, серотонін, брадикінін), блокуванням Н1-рецепторів, міотропною спазмолітичною дією, пригніченням цитокінів та ФНП-6. Препарат призначається у якості альтернативної терапії хворим груп А і В (при ОФВ₁ більше 50% від належного значення).

Фармакологічне лікування ХОЗЛ спрямоване на зменшення симптомів захворювання і має призначатися диференційовано залежно від того, до якої клінічної групи належить хворий (А,В,С,Д) і наскільки в нього виражені симптоми та знижена функція легень. Початкове лікування медикаментозно ХОЗЛ представлено у наказі МОЗ № 555 від 27 червня 2013 року (табл. 4). Відповідно до рекомендацій у хворих з ОФВ₁ більше за 50% від належного та з мало вираженими симптомами (незначне погіршення загального стану, задишка під час швидкої ходи або підйомі вгору) препаратами першого вибору мають бути бронхолітики короткої дії за потребою. До бронхолітиків короткої дії належать бета-2-агоністи короткої дії (сальбутамол, фенотерол) і холінолітики короткої дії (іпратропію бромід). Ці препарати рекомендується використовувати тільки за потребою («на вимогу» організму) у разі посилення симптомів. Тривалість дії інгаляційних сальбутамола і фенотерола складає 4–6 год, а іпратропію броміду – 6–8 год. Препаратами другого вибору у цієї групи хворих є бронхолітики пролон-

Вибір початкової терапії у хворих на ХОЗЛ

Характеристика пацієнтів, група	Перший вибір	Другий вибір	Альтернативний вибір
A Низький ризик, симптоми менше виражені (мМКД <2, TOX <10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 1-2	Бронхолітики короткої дії за потребою: бета-2-агоніст короткої дії або холінолітик короткої дії	Бронхолітики пролонгованої дії: бета-2-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії або бета-2-агоніст короткої дії + холінолітик короткої дії	Теофілін Доксофілін Фенспірид
B Низький ризик, симптоми більше виражені (мМКД ≥2, TOX ≥10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 1-2	Бронхолітики пролонгованої дії: бета-2-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії	Бета-2-агоніст пролонгованої дії та холінолітик пролонгованої дії	Бета-2-агоніст короткої дії та/або холінолітик короткої дії Доксофілін Теофілін Фенспірид
C Високий ризик, симптоми менше виражені (мМКД <2, TOX <10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 3-4	ІКС+ бета-2-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії	Бета-2-агоніст пролонгованої дії та холінолітик пролонгованої дії	Бета-2-агоніст короткої дії та/або холінолітик короткої дії Теофілін Доксофілін Інгібітор фосфодіестерази-4
D Високий ризик, симптоми більше виражені (мМКД ≥2, TOX ≥10), ступінь бронхообструкції згідно з GOLD 3-4	ІКС+ бета-2-агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії	ІКС+ бета-2-агоніст пролонгованої дії або комбінація бета-2-агоніст пролонгованої дії + ІКС + холінолітик пролонгованої дії або комбінація бета-2-агоніст пролонгованої дії + ІКС + інгібітор фосфодіестерази-4 або Бета-2-агоніст пролонгованої дії + холінолітик пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії + інгібітор фосфодіестерази-4	Бета-2-агоніст короткої дії та/або холінолітик короткої дії Теофілін Карбоцистеїн

гованої дії, до яких належать: бета-2-агоністи пролонгованої дії (сальметерол, формотерол, індакатерол), холінолітик пролонгованої дії (тіотропію бромід). Також може використовуватися комбінація бета-2-агоніста короткої дії і холінолітика короткої дії. Препарати альтернативного вибору, до яких належить теофілін, доксофілін і фенспірид, можуть застосовуватися окремо або додаватися до препаратів першого і другого вибору.

У хворих з ОФВ₁ більше за 50% від належного, але більш вираженими симптомами (задишка при звичайному фізичному навантаженні, яка суттєво обмежує працездатність хворого, значне погіршення загального стану здоров'я), препаратами першого вибору є бронхолітики пролонгованої дії, до яких належать бета-2-агоністи пролонгованої дії (сальметерол, формотерол та індакатерол) і холінолітик пролонгованої дії тіотропію бромід. Ці препарати рекомендується використовувати регулярно для контролю симптомів захворювання. Тривалість дії сальметерола та формотерола складає 12 год і більше, тобто хворий може використовувати препарати 1–2 рази на день. Тривалість дії тіотропію броміду складає 24 год, що дозволяє використовувати його 1 раз на добу. На тлі регулярного лікування бронхолітиками пролонгованої дії хворий може «на вимогу» використовувати і бронхолітики короткої дії (сальбутамол, фенотерол, іпратропію бромід). Також інга-

ляційна терапія може поєднуватися з препаратами альтернативного вибору (теофілін, доксофілін, фенспірид).

У хворих з високим ризиком загострень (2 і більше за останній рік) і суттєвим погіршенням функції легень (ОФВ₁ менше 50% від належного), як при мало виражених симптомах (група C), так і при виражених симптомах: задишка при незначному навантаженні, загальне погіршення стану здоров'я (група D), препаратами першого вибору є комбінації інгаляційного кортикостероїда з бета-2-агоністом пролонгованої дії. Комбінація може бути представлена у вигляді комбінованого препарату (сальметерол+флутиказон, формотерол+будесонід), а може складатися із окремих препаратів. До інгаляційних глюкокортикостероїдів належать беклометазон, будесонід, флутиказон. У терапії найбільш важких хворих на ХОЗЛ розширюється і перелік альтернативних препаратів, включаючи інгібітор фосфодіестерази-4 рофлуміласт і карбоцистеїн.

У кожному конкретному клінічному випадку рішення про призначення препарату або його заміну чи додавання іншого приймає лікуючий лікар на підставі оцінки клінічного стану хворого та даних спірометрії.

Пацієнтам зі стабільним ХОЗЛ, які мають утруднене дихання або загострення незважаючи на використання бронходилататорів короткої дії за потребою, необхідно запропонувати наступну підтримувальну терапію:

- якщо $ОФВ_1 \geq 50\%$ розрахункового, призначається або бета-2-агоніст тривалої дії, або антагоніст мускаринових рецепторів (холінолітик) тривалої дії;
- якщо $ОФВ_1 < 50\%$ розрахункового, призначається або бета-2-агоніст тривалої дії у комбінації з ІКС або антагоніст мускаринових рецепторів (холінолітик) тривалої дії.

Якщо у хворого зі стабільним перебігом ХОЗЛ на тлі вживання комбінації бета-2-агоніста тривалої дії та ІКС залишається задишка або триває загострення, йому слід запропонувати антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії додатково до призначеної раніше комбінації незалежно від показників $ОФВ_1$. Так само, якщо у хворого, який вже отримує терапію холінолітиком тривалої дії, зберігається задишка або триває загострення, то незалежно від значень $ОФВ_1$, слід додати до лікування комбінацію бета-2-агоніста тривалої дії з ІКС.

У разі застосування інгаляційних препаратів хворого треба навчити користуватися пристроями, і перше використання препарату слід виконувати під наглядом лікаря.

Призначення протикашльових препаратів, антибіотиків хворим зі стабільним перебігом ХОЗЛ поза загостренням не є профілактикою загострень і не впливає на якість життя пацієнтів.

Загострення ХОЗЛ – це стійке посилення інтенсивності симптомів у порівнянні із зазвичай стабільним станом, при якому мінливість симптоматики перевищує повсякденну і, особливо, гостру на початку. Найчастіше спостерігається збільшення задишки, кашель, збільшення кількості мокротиння та зміна його кольору і характеру, наявність хрипів. Зміна інтенсивності цих симптомів часто вимагає корекції лікування. Пацієнтів, у яких загострення виникають ≥ 2 разів на рік, називають «хворі із частими загостреннями». Причинами загострення ХОЗЛ можуть бути вірусні або бактеріальні інфекції, загальні забруднювачі повітря (мікрочастки, діоксин азоту, діоксин сірки). У 30% випадків причина загострення залишається нестановленою. Якщо під час загострення з'явилось гнійне мокротиння, це є свідченням бактеріальної інфекції і показанням до застосування антибіотиків. Найбільш поширені чинники загострень ХОЗЛ – це *Nemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, а у хворих із $ОФВ_1 < 50\%$ навіть *Pseudomonas aeruginosa*.

Загострення ХОЗЛ проявляється наступними симптомами: посиленням задишки, збільшенням кількості мокротиння, появою гнійного мокротиння, підсиленням кашлю, посиленням хрипів, відчуттям стискання у грудях, зниження фізичної активності, втомою, появою набряків. Симптоми неспецифічні і притаманні іншим захворюванням дихальної і серцево-судинної системи.

У людини літнього віку за загострення ХОЗЛ можуть приймати такі клінічні стани:

Серцева недостатність. Декомпенсація може відбутися на тлі низької прихильності до лікування, відмови від сечогінних препаратів, у разі розвитку пароксизму миготливої аритмії. Тому у хворого слід контролювати ЕКГ і зробити ЕхоКГ з оцінюванням скоротливої здатності міокарда.

Аритмія. Особливо це стосується пароксизму або переходу в постійну форму фібриляції передсердь. Посилення задишки, зниження толерантності до навантаження і поява кашлю у зв'язку із застійними явищами в легенях можуть імітувати загострення ХОЗЛ.

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА). Цьому стану притаманний гострий початок з болем у грудях, задишкою і кашлем. При тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії у хворого може бути відсутнє кровохаркання. У разі

підозри на ТЕЛА слід визначити рівень D-димеру, зробити рентгенографію легень.

Випіт у плевральну порожнину. Він може бути проявом серцевої недостатності або пухлини легені.

Негоспітальна пневмонія. Наявність у хворого ХОЗЛ не виключає можливість захворіти на негоспітальну пневмонію. Поряд з кашлем, задишкою, болем у грудях для пневмонії характерні локальні клінічні ознаки (притуплення перкуторного звуку, бронхіальне дихання, крепітувальні хрипи, шум тертя плеври) і локальні рентгенологічні ознаки (сегментарні і часткові затемнення).

Нерідко причиною нападу кашлю і задухи у людей літнього віку може стати трахеобронхіальна дискінезія, або функціональний експіраторний стеноз трахеї, – синдром, який характеризується патологічною растяжимістю і слабкістю мембранозної стінки трахеї з її пролабуванням у просвіт трахеї і частковим або повним перекриттям (експіраторний колапс) (Палеев Н.Р., Черейская Н.К., 2006). Кашель і задуха при цьому синдромі частіше виникають під час сміху, гучного мовлення. Цей стан треба диференціювати із бронхіальною астмою. Невідповідність скарг і фізичних даних, відсутність ефекту пробної терапії бронхоспазмолітиками і ГКС, патологічна рухливість мембранозної стінки трахеї при трахеоскопії дозволяють уточнити діагноз. При трахеобронхіальній дискінезії поява кашлю і задухи не пов'язана зі збільшенням кількості і гнійності мокротиння. Також не спостерігається погіршення загального стану хворого.

Причиною кашлю у людей літнього віку може бути гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), позаяк це захворювання пов'язано з віком. У разі підозри на зв'язок кашлю і бронхоспазму з ГЕРХ показані ендоскопічне дослідження, проведення добової рН-метрії і тест з інгібіторами протонної помпи (омепразоловий тест) паралельно з моніторингом бронхіальної прохідності методом пікфлоуметрії. Легеневі прояви ГЕРХ можуть бути спровоковані вживанням лікарських засобів (спазмолітики, нітрати, антагоністи кальцію, теофілін, препарати м'яги перцевої та ін.) або продуктами харчування.

Лікування загострення ХОЗЛ

Загострення характеризується збільшенням ступеня порушення дихання, тому вимагає збільшення доз бронходилататорів короткої дії. Використовуються бета-2-агоністи короткої дії – салбутамол і фенотерол у дозованих аерозольних інгаляторах (ДАІ) і небулайзерах. Салбутамол і фенотерол в ДАІ призначаються по 2–4 вдихи кожні 30 хв протягом першої години, потім кожні 1–4 год «на вимогу». У слабких хворих літнього віку, яким важко синхронізувати вдих з роботою ДАІ, краще використовувати небулайзери. Можна використовувати комбіновані препарати фенотеролу та іпратропію броміду по 2–4 вдихи кожні 30 хв протягом першої години, далі кожні 1–4 год «на вимогу».

Небулайзерна терапія: небулайзер – пристрій, який перетворює розчин лікарського засобу на аерозоль, чим полегшує потрапляння терапевтичних доз лікарського засобу в дихальні шляхи. Цей пристрій має переваги в наступних клінічних ситуаціях:

- потрібна швидка дія препарату;
- потрібна тривала інгаляція препарату;
- вдихання великих доз препарату;
- літній вік хворого;
- загальний стан хворого не дозволяє використовувати дозовані інгалятори (післяінсультний стан, сильно ослаблений хворий);
- хворі у післяопераційний період;
- хворі на штучній вентиляції легень.

Застосування небулайзера дозволяє створити високу концентрацію препарату в дихальних шляхах, зменшити його загальну дозу, уникнути системного ефекту. До того ж засіб дуже легко використовувати, не треба синхронізувати вдих із вприскуванням лікарського засобу і аерозоль не містить пропелентів. Якщо препарат треба розчиняти, то використовується натрію хлорид 0,9%, оскільки інші розчини можуть спричинити бронхоспазм. В Україні випускаються готові розчини препаратів для небулайзерів: салбутамол по 2 і 2,5 мл у небулах, іпратропію бромід по 2 мл, беклометазон по 2 мл, флутиказон по 2 мл, мометазон по 2 мл. У якості муколітиків можна використовувати сода-буфер у флаконах, ацетилцистеїн в ампулах. Час доставки лікарського засобу у дихальні шляхи не має перевищувати 10 хв. Залежності від препарату до 80% його загальної дози потрапляє в органи дихання у перші 5 хв інгаляції.

При загостренні ХОЗЛ кортикостероїди застосовуються системно: преднізолон по 30–40 мг на добу протягом 7–14 днів. Це зменшує строки видужування, гіпоксемію і ризик раннього повторення загострення. Альтернативою преднізолону є застосування ІГКС будесоніду і флутиказону у небулайзерній терапії. Пацієнти літнього віку, які мають часті загострення і вживають системні пероральні ГКС, потребують призначення препаратів для профілактики остеопорозу.

Антибіотики показані хворим із загостренням ХОЗЛ при наявності наступних симптомів: збільшення задишки, збільшення обсягу мокротиння та поява гнійності мокротиння (доказовість В). Також антибіотики слід призначати

хворим, які мають 2 кардинальних симптоми, якщо один з них – збільшення гнійності мокроти (доказовість С), або потребують механічної вентиляції (інвазивної або неінвазивної) (доказовість В). Рекомендована тривалість антибіотикотерапії 5–10 днів. Для початкового емпіричного лікування необхідно застосовувати захищені амінопеніциліни, макроліди, цефалоспорины II або III покоління, респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин). При цьому фторхінолони є препаратами резерву. Під час проведення емпіричного лікування антибіотиками необхідно урахувати перелік можливих найбільш поширених збудників, кількість попередніх загострень (за рік), попереднє застосування антибіотиків, супутні захворювання.

Багатоцентрові дослідження застосування антибіотиків при загостреннях ХОЗЛ продемонстрували зменшення ризику смерті і невдач лікування. Тому сімейний лікар має відповідально підходити до діагностики загострення ХОЗЛ і своєчасно (але не передчасно) застосовувати сучасну антибіотикотерапію. Залежно від загального стану хворого, тяжкості загострення і наявності супутніх захворювань сімейний лікар приймає рішення про місце лікування хворого – у лікарні або вдома.

У хворих з частими загостреннями, важкою бронхообструкцією, необхідністю у механічній вентиляції легень при загостренні слід досліджувати мокротиння на наявність грамнегативної флори (*Pseudomonas species*) і визначати чутливість флори до антибіотиків.

Сведения об авторе

Приходько Виктория Юрьевна – Кафедра терапії і геріатрії Національної медичної академії післядипломного освіти імені П.Л. Шупика, 04114, г. Київ, ул. Вышгородская, 67. E-mail: prokhdoko@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011).
2. NICE Clinical Guideline No 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010.
3. Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention. Revised 2011.
4. www.goldcopd.org
5. Наказ МОЗ від 27.06.2013 р. № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, хронічне захворювання легень».

Статья поступила в редакцию 14.12.2015