

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: МЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ, ТРАДИЦИОННЫЕ МЕТОДЫ И НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ

П.А. Шотик¹; К.М. Бушма¹, к.м.н.; В.Т. Лыщик²

1 - УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 - УЗ «Гродненская областная клиническая больница»

Приведены литературные данные о хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), её этиологии, патогенезе. Освещено заболевание в социальном аспекте. Рассмотрены классические и новые перспективные направления в лечении.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, обструктивный синдром, заболевания дыхательной системы, интенсивная терапия в пульмонологии.

The article reviews the literature data on chronic obstructive pulmonary disease (COPD), its etiology and pathogenesis. The disease is described in the social aspect. Classical and new prospective trends in treatment are considered as well.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, obstructive syndrome, respiratory diseases, intensive therapy in pulmonology.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (далее ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся не полностью обратимым ограничением потока воздуха в дыхательных путях. Одним из пусковых механизмов ХОБЛ являются вредоносные частицы и газы, высокая концентрация которых наблюдается в крупных промышленных городах. Население в них наиболее уязвимо [2, 6]. В недавнем прошлом ХОБЛ включало в себя комплекс заболеваний дыхательной системы. Эти нозологические формы различались по патогенезу и клинике, но их объединял обратимый прогрессирующий обструктивный синдром. Сочетание большого количества этих заболеваний создавало проблему в поиске оптимального лечения ХОБЛ [3]. В настоящее время в понятие ХОБЛ входят множество нозологических форм, каждая из которых отражает особенности морфологических и функциональных изменений на разных стадиях ХОБЛ [5]. В данной работе хроническую обструктивную болезнь лёгких мы попытались рассмотреть не только как болезнь, но и как серьёзную социальную проблему, провели обзор традиционных методов лечения, современных подходов, рассмотрели перспективы.

Этиология

Наиболее предрасполагающими факторами возникновения заболевания являются курение, профзаболевание, генетическая предрасположенность [2].

В 80-90% случаев курение является главным фактором риска. При этом происходит снижение функции мерцательного эпителия бронхов □ оседание различного рода инородных агентов □ угнетение местного иммунитета □ развитие заболевания дыхательной системы. Потом присоединяется обратимая бронхообструкция, которая далее становится необратимой. Признаком «запущенности» болезни является одышка. Курящий человек ощущает её на 15 лет ранее, чем некурящий. Следует отметить, что в 21 веке растёт заболеваемость ХОБЛ во всём мире. Среди болеющих много курящих, следовательно, необходимо искоренять вредную привычку [2, 4].

Профессиональные факторы более опасны, чем курение. Наиболее вредные из них – кадмий и кремний. Очень вредна горнодобывающая промышленность. Курение обладает синергизмом по отношению к профессиональным факторам [2].

Также существенно повышает риск развития ХОБЛ

генетическая предрасположенность к заболеваниям органов дыхания, однако необходимы соответствующие условия для реализации генотипа [2].

Патогенез

Основными звеньями патогенеза заболевания являются: воспаление, дисбаланс в системе протеиназы-антипротеиназы, окислительный стресс.

Воспалительный процесс, затрагивая всю дыхательную систему, включая легочные сосуды, ведёт к необратимым изменениям. Дисбаланс ферментов и окислительный стресс являются следствием воспалительной реакции, действия окружающей среды и генетических факторов.

Клетки воспаления: имеют большое значение в патогенезе заболевания нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты, эозинофилы, эпителиальные клетки.

Наиболее существенные медиаторы воспаления: FNO-альфа – фактор некроза опухолей, ИЛ-8 – интерлейкин-8, ЛТВ-4 – лейкотриен-В₄. Они поддерживают воспаление, разрушают структуру лёгочной ткани. Разрушенная ткань выбрасывает хемотаксические пептиды из межклеточного матрикса, что стимулирует воспаление.

Дисбаланс в системе протеиназы-антипротеиназы: эластаза разрушает эластин стенки альвеол. Её много при дефиците альфа-1-антитрипсина, ингибирующего действие протеаз. Фрагменты эластина, воздействуя на макрофаги и нейтрофилы, поддерживают воспаление. Активность антипротеазной системы снижается при окислительном стрессе, воздействии табачного дыма.

Маркёры **окислительного стресса** обнаруживаются в жидкости на поверхности эпителия, в моче и в выдыхаемом воздухе у курящих, болеющих ХОБЛ – H₂O₂, NO. Последние образуются при воспалении на фоне курения. Перекись водорода появляется в воздухе на выдохе у больных с ремиссией и обострением. Оксид азота появляется также на выдохе, но только при обострениях. Изопропан F₂_{is}-III – биомаркёр окислительного стресса в лёгких in vivo также повышен в выдыхаемом воздухе и наблюдается в моче. Ещё большая концентрация изопропана при обострении. Известно, что оксиданты разрушают клетки. Окислительный стресс приводит к дисбалансу протеиназы-антипротеиназы. Оксиданты активируют NF-κB, экспрессирующий воспалительные гены. Окислительный стресс может вызывать обратимую обструкцию бронхов.

Течение патологического процесса включает в себя гиперсекрецию слизи, дисфункцию ресничного эпителия, бронхообструкцию, гиперинфляцию лёгких, деструкцию легочной паренхимы, эмфизему лёгких, расстройство газообмена, гипертензию в малом круге кровообращения, лёгочное сердце [1].

Как было сказано выше, воспалительный процесс лежит в основе болезни. Морфологически присутствует метаплазия эпителия, гибель ресничного эпителия, гипертрофия подслизистых желёз, пролиферация гладкой мускулатуры дыхательных путей, развитие фиброза, изменения в альвеолярно-капиллярной мембране. Происходит ремоделирование сосудистой стенки артерий лёгких. Прогрессирование данных изменений, возникновение нарушений дыхательной функции приводит к соответствующей клинике [5].

Социальные аспекты

Во всём мире число болеющих ХОБЛ значительно, болезнь прогрессирующая, приводит к инвалидности, есть смертельные случаи. В структуре летальности болезнь на 11 месте в мире. При данном заболевании больные дезадаптированы социально, физически и психологически, поэтому необходимо проведение реабилитационных мероприятий. Реабилитация предполагает обучение пациентов самоконтролю, самоведению. Наиболее актуальна для данной категории больных физическая, психологическая и социальная реабилитация. Реабилитация должна включать профилактику обострений, специфическую иммунотерапию, психологическую коррекцию больных. Особенно важна реабилитация тяжёлых больных. Рассматриваются вопросы кислородотерапии и применения ВИВЛ в домашних условиях.

Традиционные методы лечения включают: оценку и мониторинг течения болезни, контроль воздействия факторов риска, лечение ХОБЛ стабильного течения, борьбу с осложнениями. Лечение ХОБЛ 1 и 2 стадий: контроль факторов риска и рациональная фармакотерапия. Лечение тяжёлой и крайне тяжёлой формы (3 и 4 стадия) крайне затруднительно: используются различные терапевтические подходы. Цель лечения: облегчение симптомов, регрессия болезни, повышение устойчивости к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни, предотвращение осложнений, предупреждение обострений, снижение уровня смертности. Лечение представлено фармакологическими и нефармакологическими методами. В первую очередь уменьшают прогрессию болезни, только потом разрабатывают последующий план лечения. При появлении обострений как можно раньше их купировать. К сожалению, не существует стандартного протокола лечения. Конечно, в медицине известны методы лечения ХОБЛ, но их комбинации для каждого случая свои.

Новые направления принципов медикаментозного лечения ХОБЛ стабильного течения [8, 9, 10, 18] следующие:

- Объем лечения увеличивается по мере нарастания тяжести болезни.
- Медикаментозная терапия используется для предупреждения осложнений и уменьшения выраженности симптомов, частоты и тяжести обострений, повышения устойчивости к физической нагрузке и качества жизни больных.
- Ни одно из имеющихся лекарственных средств не влияет на темпы снижения бронхиальной проходимости.
- Бронхолитики уменьшают выраженность обратимого компонента обструкции бронхов.
- Эти средства используются в режиме «по требованию» или регулярно.

□ При тяжёлых и крайне тяжёлых формах используют ингаляционные глюкокортикоиды. Их используют и при обострениях ХОБЛ (курс 10-14 дней). Существенный вклад вносит комбинация ингаляционных кортикостероидов с β_2 -адреномиметиками длительного действия. Эти препараты предпочтительно назначать в ингаляционной форме, содержащей их фиксированные комбинации (салметерол/флутиказон пропионат, формотерол/будесонид).

□ Длительное использование таблетированных глюкокортикоидов не рекомендуется в связи с риском развития системных побочных эффектов.

□ На всех стадиях ХОБЛ высокой эффективностью обладают тренирующие программы, повышающие устойчивость к физической нагрузке и уменьшающие выраженность одышки и утомления.

Вакцины – важнейший метод профилактики многих заболеваний. Противогриппозная вакцина уменьшает риск обострения и смертность больных ХОБЛ на 50%. Пневмококковая вакцина недостаточно эффективна у больных ХОБЛ, но некоторые эксперты рекомендуют данную вакцину как метод профилактики пневмонии [8, 10].

Антибиотики применяют для предотвращения присоединения инфекций. Они удлиняют ремиссию, но не излечивают больного.

Кашель, как правило, плохо переносится пациентами, однако он имеет существенное защитное значение [15], поэтому постоянное применение противокашлевых препаратов не рекомендуется при стабильной ХОБЛ.

Антиоксиданты, например, N-ацетилцистеин, обладают антиоксидантной и муколитической активностью, снижают продолжительность и частоту обострений ХОБЛ. Этот препарат может использоваться у больных в течение длительного времени (3-6 мес.) в дозе 600 мг/сут внутрь.

Пероральные опиоиды – эффективное средство борьбы с одышкой и изнуряющим кашлем у больных с тяжёлыми формами ХОБЛ. Недостаточно данных об эффективности небулайзерных форм [16]. Доказана множественность побочных эффектов у морфина [11, 19, 21, 26, 27], в связи с чем его применение оправдано лишь при отеке лёгких и с целью синхронизации с ИВЛ в условиях реанимационного отделения.

Немедикаментозное лечение ХОБЛ стабильного течения включает короткую и длительную оксигенотерапию. Первая эффективна при обострениях ХОБЛ, вторая – при крайне тяжёлых формах болезни применяется постоянно или ситуационно – при физических нагрузках и во время сна. При этом насыщение гемоглобина кислородом (SpO_2) должно быть 90% и более в покое, при физической нагрузке и во время сна. При стабильном течении используют длительную оксигенотерапию [7, 12, 14].

Показания для длительной оксигенотерапии у больных ХОБЛ крайне тяжёлого течения (при $ОФВ_1 < 30\%$ от должного или менее 1,5 л):

- PaO_2 менее 55 mmHg, SpO_2 ниже 88% при наличии или отсутствии гиперкапнии;
- PaO_2 – 55-60 mmHg, SpO_2 – 89% при наличии лёгочной гипертензии, периферических отеков, связанных с декомпенсацией лёгочного сердца или полицитемии (гематокрит более 55%).

Параметры газообмена оцениваются только при стабильности процесса и не ранее месяца при оптимальной терапии. Решение о назначении оксигенотерапии должно основываться на показателях, полученных в покое и при выполнении физической нагрузки (например, на фоне 6-минутной ходьбы). Повторная оценка газов артериальной крови должна проводиться через 1-3 месяца от

начала оксигенотерапии. Длительное лечение кислородом следует проводить не менее 15 ч в день. Скорость потока газа обычно составляет 1-2 л/мин, при необходимости она может быть увеличена до 4 л/мин. Оксигенотерапия не должна назначаться алкоголикам и курящим в связи с риском развития прооксидантного эффекта. Источниками кислорода являются баллоны со сжатым газом, концентраторы кислорода и цилиндры с жидким кислородом. В домашних условиях безопаснее и эффективнее всего использовать концентраторы кислорода. Доставка больному кислорода осуществляется масками, назальными канюлями, трансрахеальными катетерами. Предпочтение отдаётся назальным канюлям. Через них подаётся смесь с содержанием кислорода 30-40%. Кислород поступает в альвеолы на ранней фазе вдоха. Газ, поступающий позднее, заполняет мёртвое пространство и не участвует в газообмене. Для усиления доставки существуют несколько типов кислородсберегающих устройств – резервуарные канюли, устройства для подачи газа на вдохе и др. У тяжёлых больных с дневной гиперкапнией комбинируют длительную оксигенотерапию с неинвазивной вентиляцией лёгких с постоянным положительным давлением (CPAP-терапия). Неинвазивная CPAP-ИВЛ приносит наилучшие результаты при интенсивной терапии тяжёлых обострений ХОБЛ.

Реабилитация включает мультидисциплинарную программу помощи больным ХОБЛ, которая направлена на улучшение их физической, психологической, социальной адаптации и автономии. Она состоит из физических тренировок, обучения больных, психотерапии, рационального питания. Продолжительность составляет 6-8 недель.

Хирургическое лечение представляется перспективным и находится в стадии разработок. Изучаются возможности буллэктоми, операций по уменьшению объёма лёгких, трансплантации лёгких. Результаты операции – уменьшение одышки, улучшение лёгочной функции [23]. Трансплантация лёгких улучшает качество жизни, функцию лёгких. Показана при ОФВ = 25% от должного, PaCO_2 более 55 мм рт. ст., прогрессирующей лёгочной гипертензии. Факторы, лимитирующие выполнение операции – проблема подбора донорского лёгкого, послеоперационные осложнения, высокая стоимость.

Обострения сопровождаются одышкой, кашлем, изменением объёма и характера мокроты. Классифицируются на лёгкие, средней степени и тяжёлые. В лечении чаще используются бронхолитики, глюкокортикоиды, антибиотики. Добавляют оксигенотерапию, респираторную поддержку. Увеличивают дозировку и кратность приёма бронхолитиков. Теофиллины рекомендуются как препараты «второго» ряда при недостаточной эффективности ингаляционных бронхолитиков. Кортикостероиды сокращают время выздоровления, быстро восстанавливают функцию лёгких. Назначаются в сочетании с бронхолитиками при ОФВ менее 50% от должного. Обычно назначают 30-40 мг преднизолона внутрь (либо эквивалентную дозу в вену на 1,5-2 недели). Более длительное применение его приводит к развитию побочных эффектов. Доказана эффективность применения ингаляционных глюкокортикоидов (будесонид) как альтернативы системным [25]. Антибактериальные препараты используются при инфекционных осложнениях. Преимущества этого вида терапии: сокращается длительность обострения, предупреждает госпитализацию больных ХОБЛ, уменьшает длительность временной нетрудоспособности, обеспечивает профилактику пневмонии, увеличивает продолжительность ремиссии. Антибиотики назначают на 1-2 недели [22].

Методы неинвазивной искусственной вентиляции (ИВЛ) при обострениях: оксигенотерапия назначается

при обострении средней тяжести и в тяжёлых случаях. Применяют носовые катетеры или маску Вентури. Оксигенацию и вентиляцию оценивают по газовому составу крови несколько раз в сутки. Если сохраняется ацидоз, гиперкапния – показана ИВЛ. После купирования обострений при наличии гипоксемии оксигенотерапию проводят через 1-3 месяца.

В тяжёлых случаях проводят инвазивную и неинвазивную ИВЛ. Они различаются по способу связи пациента и респиратора.

Неинвазивная ИВЛ проводится без интубации трахеи. Обогащённая кислородом смесь доставляется через специальную маску или загубник. При этом методе снижается риск механического травмирования полости рта и дыхательных путей, риск развития инфекционных осложнений, не требуется введение седативных препаратов, миорелаксантов и анальгетиков. Неинвазивная ИВЛ снижает летальность, сокращает время пребывания пациентов в стационаре и стоимость лечения. Она улучшает легочный газообмен, уменьшает выраженность одышки и тахикардии.

Показания для неинвазивной искусственной вентиляции лёгких [8]:

- тяжёлая одышка с участием вспомогательных мышц и парадоксальными движениями передней брюшной стенки;
- частота дыхания > 25 в 1 мин. с признаками физического истощения;
- ацидоз ($\text{pH } 7,3-7,35$) и гиперкапния ($\text{PaCO}_2 - 45-60$ мм рт. ст.).

Метод инвазивной ИВЛ при обострениях ХОБЛ предусматривает интубацию дыхательных путей либо наложение трахеостомы. Данные процедуры являются «золотым стандартом» обеспечения проходимости дыхательных путей, однако несут ряд рисков и осложнений.

Показания для инвазивной ИВЛ [8]:

- тяжёлая одышка с участием вспомогательных мышц и парадоксальными движениями передней брюшной стенки;
- частота дыхания > 35 в 1 мин.;
- тяжёлая гипоксемия ($\text{PaO}_2 < 50$ мм рт. ст.);
- тяжёлый ацидоз ($\text{pH} < 7,25$) и гиперкапния ($\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт. ст.);
- остановка дыхания, нарушение сознания;
- гипотония, нарушения сердечного ритма;
- наличие осложнений (пневмония, пневмоторакс, тромбоэмболия легочной артерии и др.).

Лечение ХОБЛ в отделении интенсивной терапии.

При тяжёлых обострениях ХОБЛ больные нередко подлежат госпитализации в отделение интенсивной терапии; показаниями для этого служат:

- тяжёлая одышка, не купируемая бронхолитиками;
- нарушение сознания, кома;
- прогрессирующая гипоксемия ($\text{PaO}_2 < 50$ мм рт. ст.), гиперкапния ($\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт. ст.) и/или респираторный ацидоз ($\text{pH} < 7,25$);
- необходимость проведения респираторной поддержки и мониторинга с применением специального оборудования.

Лечение тяжёлых обострений ХОБЛ в отделении неотложной терапии включает в себя следующие основные направления [8]:

- Оксигенотерапия.
- Вентиляционная поддержка (неинвазивная или инвазивная).
- Бронхолитики: □ -адреномиметик короткого действия и/или ипратропия бромид через дозированный ингалятор со спейсером большого объёма или через небу-

лайзер. При отсутствии эффекта – внутривенное введение эуфиллина.

□ Глюкокортикоиды. Преднизолон внутрь или внутривенно в течение 10-14 дней. Дозы подбираются индивидуально. Обсуждаются возможности назначения ингаляционных глюкокортикоидов через дозированный ингалятор или небулайзер (после завершения курса лечения системными стероидами).

□ Антибиотики (по показаниям).

□ Инфузионная терапия. Направлена на коррекцию водно-электролитных нарушений, детоксикацию, снижение вязкости мокроты.

□ Антикоагулянты и антиагреганты. Применяются с целью профилактики тромбоэмболических осложнений на фоне сниженной гепаринсинтезирующей функции легких.

□ Антациды и гастропротекторы – используются с целью предотвращения формирования стресс-язв у пациентов, находящихся в реанимационном стационаре.

Выводы

1. Хроническая обструктивная болезнь лёгких – заболевание, вызывающее утрату здоровья и часто приводящее к высокой летальности. Эта болезнь находится на 11 месте по причинам смерти в мире. Наблюдается тенденция к распространению ХОБЛ и увеличению смертности [17, 24].

2. Традиционные методы лечения представляются недостаточно эффективными. Сегодня разрабатываются методы, которые в комбинации с традиционными призваны улучшить эпидемиологическую картину болезни.

3. Разработанные новые направления в лечении имеют перспективу. Некоторые виды медикаментозной терапии тестируются и, может быть, встанут на первое место лечения ХОБЛ.

4. Особое внимание уделяется лечению тяжёлых форм заболевания и его обострений.

Литература

1. Авдеев, С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ / С.Н. Авдеев // *Consilium Medicum*. – 2006. – Т. 8. – № 3. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/06_03/75.shtml – Дата доступа: 20.05.2010.

2. Айсанов, З.Р. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа / З.Р. Айсанов [и др.] // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=318> – Дата доступа: 06.06.2010.

3. Илькович, М.М. ХОБЛ: нозологическая форма или группа заболеваний / М.М. Илькович, В.А. Игнатьев // МЕДИНФА. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/1174388> – Дата доступа: 17.02.2011.

4. Лещенко, И.В. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких / И.В. Лещенко, С.И. Овчаренко // РМЖ. – 2003. – Т. 4. – № 11. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=30825> – Дата доступа: 10.10.2010.

5. Татарский, А.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.Р. Татарский [и др.] // *CONSILIUM MEDICUM*. – 2004. – Т. 6. – № 4. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/04_04/259.shtml – Дата доступа: 15.01.2011.

6. Цветкова, О.А. Лечение больных хронической обструктивной болезнью легких beta2-агонистами длительного действия / О.А. Цветкова, О.О. Воронкова // *CONSILIUM MEDICUM*. – 2004. – Т. 6. – № 10. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/04_10/742.shtml – Дата доступа: 20.06.2011.

7. Bestall, J.C. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.C. Bestall [et al.] // *Thorax*. – 1999. – Vol. 54, № 7. – P. 581-586.

8. Burrows, B. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction / B. Burrows [et al.] // *Am Rev. Respir. Dis.* – 1965. – Vol. 91. – P. 665-678.

9. Calverley, P.M.A. Neuropsychological deficits in chronic obstructive pulmonary disease editorial / P.M.A. Calverley // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 1996. – Vol. 51, № 1. – P. 5-6.

10. Celli, B.R. Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction / B.R. Celli, J. Rassulo, B.J. Make // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314, № 23. – P. 1485-1490.

11. Eiser, N. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the «pink puffer» syndrome / N. Eiser [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1991. – Vol. 4, № 8. – P. 926-931.

12. Elliott, M.W. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease / M.W. Elliott [et al.] // *Am Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 144, № 4. – P. 826-832.

13. Guo, R. Herbal medicines for the treatment of COPD: a systematic review / R. Guo, M.H. Pittler, E. Ernst // *Eur. Respir. J.* – 2006 Aug. – Vol. 28, № 2. – P. 330-338.

14. Holguin, F. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001 / F. Holguin [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, № 4. – P. 2005-2011.

15. Irwin, R.S. [et al.] Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians / R.S. Irwin [et al.] // *Chest*. – 1998. – Vol. 114. – P. 133-181.

16. Jennings, A.L. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea / A.L. Jennings [et al.] // *Thorax*. – 2002. – Vol. 57, № 11. – P. 939-944.

17. Mannino, D.M. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination / D.M. Mannino, E.S. Ford, S.C. Redd // *Am J. Med.* – 2003. – Vol. 114, № 9. – P. 758-762.

18. Nishimura, K. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD / K. Nishimura [et al.] // *Chest*. – 2002. – Vol. 121, № 5. – P. 1434-1440.

19. Poole, P.J. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Poole, A.G. Veale, P.N. Black // *Am J. Respir. Crit Care Med.* – 1998. – Vol. 157, № 6. – P. 1877-1880.

20. Rennard, S.I. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease / S.I. Rennard [et al.] // *Am J. Respir. Crit Care Med.* – 2007 May 1. – Vol. 175, № 9. – P. 926-934.

21. Rice, K.L. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction / K.L. Rice [et al.] // *Br. J. Dis. Chest*. – 1987. – Vol. 81, № 3. – P. 287-292.

22. Schols, A.M. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease / A.M. Schols [et al.] // *Am J. Respir. Crit Care Med.* – 1998. – Vol. 157, № 6. – P. 1791-1797.

23. Schols, A.M. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation / A.M. Schols [et al.] // *Am Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147, № 5. – P. 1151-1156.

24. Simon, P.M. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath / P.M. Simon [et al.] // *Am Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 142, № 5. – P. 1009-1014.

25. Stockley, R.A. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD / R.A. Stockley [et al.] // *Chest*. – 2000. – Vol. 117, № 6. – P. 1638-1645.

26. Woodcock, A.A. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases / A.A. Woodcock [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1981. – Vol. 305, № 27. – P. 1611-1616.

27. Young, I.H. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease / I.H. Young, E. Daviskas, V.A. Keena // *Thorax*. – 1989. – Vol. 44, № 5. – P. 387-390.

Поступила 27.06.2011