

**ОТ ХРОНИЧЕСКОЙ ПНЕВМОНИИ К ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ЗАКОНОМЕРНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ ИЛИ
ДОБРОСОВЕСТНОЕ ЗАБЛУЖДЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПУЛЬМОНОЛОГОВ?**

М.А. Харитонов, С.Б. Шустов, В.А. Казанцев, К.В. Асямов, Ю.Р. Грозовский,
А.Б. Богомоллов, И.Г. Куренкова, А.В. Николаев, К.А. Рамазанова, В.В. Иванов,
Ю.С. Сорокина, Ю.В. Рудаков, М.С. Блэк, О.А. Мальцева, В.П. Середа
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6
+7 (911) 038-73-52, asyamovkonstantin@mail.ru

Аннотация: в статье представлено эволюционное развитие представлений о «хронической пневмонии». Данный диагноз долгие годы доминировал в терапии, когда речь шла о наличии у больного хронической бронхолёгочной патологии. Описан вклад видного отечественного ученого действительный член АМН СССР Н.С. Молчанова в области изучения хронической пневмонии, как одного из вариантов хронической неспецифической патологии легких в ходе формирования и становления отечественной школы пульмонологии. Последующее развитие пульмонологии как специализированной дисциплины, накопление клинических и инструментальных данных позволило преодолеть данное нозологическое заблуждение и установить, что в более чем в 90% случаев диагноз хронической пневмонии соответствовал другому заболеванию, а именно хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Описаны современные представления о хронической обструктивной болезни легких, последние рекомендации международного комитета GOLD по изучению проблемы ХОБЛ, текущие научно-исследовательские работы кафедры, проводимые сотрудниками научной школы Н.С. Молчанов.

Ключевые слова: хроническая пневмония; хронические неспецифические заболевания легких; хронические обструктивные заболевания легких; хроническая обструктивная болезнь легких.

FROM CHRONIC PNEUMONIA TO CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A LEGITIMATE EVOLUTION OF VIEWS OR A CONSCIENTIOUS DELUSION OF PULMONOLOGISTS?

M.A. Kharitonov, S.B. Shustov, V.A. Kazantsev, K.V. Asyamov, A.B. Bogomolov,
Y.R. Grozovsky, I.G. Kurenkova, A.V. Nikolaev, K.A. Ramazanova, V.V. Ivanov,
Y.S. Sorokina, Yu.V. Rudakov, M.S. Black, O.A. Maltseva, V.P. Sereda
S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract: The article presents the evolutionary development of the concept of “chronic pneumonia”. This diagnosis dominated the therapy for many years when it was a patient of chronic bronchopulmonary pathologies. The contribution of N.S. Molchanov in the study of chronic pneumonia as one of the variants of chronic nonspecific lung pathology in the course of the formation and development of the national school of pulmonology. The subsequent development of pulmonology as a specialized discipline, the accumulation of clinical and instrumental data made it possible to overcome this nosological delusion and to establish that in more than 90% of cases, the diagnosis of chronic pneumonia corresponded to another disease, namely chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Describes the modern understanding of chronic obstructive pulmonary disease, the latest recommendations of the international committee GOLD for the study of the problem COPD, the current research works of the department, conducted by members of the scientific school N.S. Molchanov.

Keywords: chronic pneumonia; chronic nonspecific pulmonary diseases; chronic obstructive pulmonary diseases; chronic obstructive pulmonary disease.

Введение. Медицинский термин «хроническая пневмония» в терминологический словарь врачей был введен французским клиницистом Gaspard Laurent Bayle в 1810 году, который увлекался изучением туберкулеза и выделял отдельную нозологическую единицу хроническая (нетуберкулезная) пневмония (ХП). В нашей стране с 1930-40 гг. ученые-медики придерживались взглядов о последовательно развивающемся процессе, начало которому дает пневмония, начинающаяся с острой и постепенно переходящей в хроническую. Ведущие врачи того времени считали, что ХП не излечима и постепенное ее прогрессирование способствовало тотальному поражению нижних дыхательных путей и легочной паренхимы с появлением бронхоэктатических расширений, эмфиземы, пневмофиброза и дыхательной недостаточности (И.В. Давыдовский, 1944; И.К. Есипова, 1956; Н.С. Молчанов, 1967; Ф.Г. Углов, 1976). Такое представление о хронической

нетуберкулезной пневмонии у врачей того времени складывалось в связи с не полным представлением (по современным представлениям) о разнообразии хронической неспецифической патологии легких и патофизиологических механизмах их формирования. В те тяжелые послевоенные годы бронхологические исследования (в т.ч. контрастные) были немногочисленны, анализ результатов этих исследований выполнялся единичными учеными. Морфологическая диагностика была представлена только в крупных лечебных учреждениях, да и резекционная биопсия в торакальной хирургии не имела тогда широкого распространения. Патоморфологическая диагностика в то время так же, как и все другие специальности испытывала нехватку специалистов. Для получения детального представления об этой патологии был необходим одновременный анализ клинических, рентгенологических, функциональных и морфологических данных, однако, в те далекие годы осуществить такой комплексный анализ не представлялось возможным.

Вклад Н.С. Молчанова в проблему «хронической пневмонии». Еще в конце 50-х годов одним из первых в нашей стране Н.С. Молчанов обратил внимание на наше отставание в научной разработке основных вопросов проблемы «хронической пневмонии». В числе первых в СССР Н.С. Молчанов начал серьезное изучение эпидемиологии хронической пневмонии. Впоследствии он руководил работой международного симпозиума по хроническим неспецифическим заболеваниям легких, организованного Всемирной Организацией Здравоохранения (Москва, 1962 г.). Высокий уровень симпозиума определялся составом его участников. Здесь были виднейшие пульмонологи из стран Западной и Восточной Европы (профессора Стюарт-Харрис, Орье, Мейер, Россье и др.). Председателем этого представительного форума был избран действительный член АМН СССР Н.С. Молчанов.

Симпозиумом были рассмотрены следующие вопросы:

- хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) – международная проблема здравоохранения, их эпидемиология и распространенность;
- этиология, патологическая анатомия;
- клиническая картина, функциональные нарушения;
- терминология, определения;
- профилактика и предупреждение.

Оживленная дискуссия, а порой острые дебаты, развернувшиеся на симпозиуме, не привели к унификации терминологии, если не считать того, что группу хронических заболеваний легких было решено назвать «ХНЗЛ». Дискуссия не склонила представителей нашей страны к отказу от научно обоснованного термина «хроническая пневмония» при полном признании существования самостоятельного заболевания «хронический бронхит».

Эти термины обосновывались проведенными в нашей стране глубокими морфологическими, клиническими, рентгенологическими и функциональными исследованиями (работы И.В. Давыдовского, А.И. Струкова, А.Т. Хазанова, И.М. Кодоловой, И.К. Есиповой, Г.К. Рубинштейна, К.Г. Никулина, А.Я. Цигельника). Признавая хроническую пневмонию как самостоятельную форму заболевания, Н.С. Молчанов отнюдь не пытался сузить понятие о хроническом бронхите. Известно, что как при одной, так и при другой форме заболевания в патологический процесс могут вовлекаться все структурные элементы легких. Вопрос, по мнению Н.С. Молчанова, должен решаться в зависимости от преимущественного поражения бронхов или паренхимы легких и, конечно, по клиническим проявлениям. Согласно современным воззрениям, хронической пневмонии весьма отводится скромная роль среди ХНЗЛ [1].

Признанием заслуг ученого в области пульмонологии явилось назначение его руководителем проблемной комиссии «Физиология и патология легких» при Ученом совете Министерства здравоохранения СССР и выделение ему президиумом АМН СССР персональной группы научных сотрудников (академическая группа) для дальнейшей разработки актуальных проблем легочной патологии. Такого уровня государственной поддержки в тяжелые послевоенные годы был удостоен далеко не каждый ученый. Данное обстоятельство свидетельствовало о том, что Н.С. Молчанов предвидел развитие медицинской науки и его мышление опережало на многие годы другие советские научные школы в области изучения ХП. Н.С. Молчанов описывал ХП как не изученную проблему, у которой видна лишь верхушка айсберга и которую необходимо кропотливо изучать.

Сотрудниками кафедры и академической группы Б.З. Дановичем, О.В. Коровиной, И.П. Смирновым, И.Ф. Рябининым, Н.А. Анисимовой, Г.П. Хлопотовой было проведено углубленное обследование рабочих и служащих одного из машиностроительных предприятий Ленинграда (8000 человек) и жителей одного из районов города (5000 человек), имевшее целью выяснить частоту, структуру и этиологические факторы ХП. Полученные, впервые, в нашей стране материалы свидетельствовали о высокой заболеваемости людей работоспособного возраста – хроническая пневмония выявлена у 12,7% обследованных. Установлена прямая зависимость хронического бронхита и хронической пневмонии от перенесенных ранее заболеваний органов дыхания, неблагоприятных условиях труда, климатических факторов, вредных привычек, прежде всего – курения. При длительности курения менее трех лет ХНЗЛ были выявлены у 2,75% обследованных; курение в течение 20 лет и более лет увеличивало эту цифру до 38%.

В стенах Военно-медицинской академии проводилось углубленное клиническое обследование больных ХП с использованием новейших методов инструментальной и

лабораторной диагностики. Разрабатывались методические и методологические вопросы функциональной легочной патологии. Изучение бронхиального дерева путем бронхоскопии и бронхографии позволило сотруднице академической группы Н.А. Лифшиц впервые в нашей стране опубликовать материалы о трахеобронхиальной дискинезии [2].

Уточнение степени активности воспалительного процесса в легких, изучение ферментов и изоферментов, применение иммунологических методов исследования дали возможность охарактеризовать некоторые патогенетические механизмы ХП и оценить особенности их клинического течения. Следует подчеркнуть, что комплексное изучение бронхиальной проходимости, равномерности легочной вентиляции, диффузионной способности легких, показателей кислотно-основного и газового состава крови при различных формах ХП до этого в нашей стране в таком широком масштабе не проводилось. В лаборатории радионуклидных методов исследования, созданной в клинике по инициативе и под руководством Н.С. Молчанова, были выполнены интересные исследования по гемодинамике малого круга кровообращения, получены новые данные о патогенезе легочного сердца.

Исследования Н.С. Молчанова и его сотрудников (С.О. Вульфовича, В.В. Медведева, А.Д. Пушкарева, В.П. Сильвестрова) позволили дать практические рекомендации по наиболее эффективному применению оксигенотерапии при легочных и сердечно-сосудистых заболеваниях.

Разработка Н.С. Молчановым и его сотрудниками проблемы ХП нашла отражение в ряде диссертационных работ (Л.В. Чирейкина, Б.С. Агов, Т.Е. Гембицкая, Н.И. Колычева, И.Г. Куренкова, Г.В. Летуновская и др.), большого количества докладов, публикаций. Материалы исследований были обобщены в монографии «Хроническая пневмония» (1978 г.), изданной уже после смерти ученого при участии его сотрудников и под редакцией одного из его учеников профессора Е.В. Гембицкого [3].

Анализ динамики состояния пациентов, перенесших острую пневмонию, позволил опровергнуть существующее мнение о частом переходе острой пневмонии в хроническую форму. Частыми причинами развития ХП являлись хронический бронхит, эмфизема, бронхоэктазии, гипо- и аплазии легких, стенотические деформации.

В 1960 - 1970 гг. широко применялась резекционная биопсия легочной ткани при ХП, что позволило морфологам на основании различий в морфологическом субстрате выявить различные другие нозологические формы: бронхоэктатическую болезнь, эмфизему, хронический обструктивный бронхит, хронический абсцесс, стенотическое перерождение бронхов, врожденную патологию бронхиального дерева. Так появился термин «хронические неспецифические заболевания легких» (ХНЗЛ).

Полученные Н.С. Молчановым и его научной школой данные были опубликованы множество печатных работ и представлены на многих симпозиумах и конференциях [3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Из академической группы, руководимой Н.С. Молчановым, сформировались многие видные ученые: Куренкова И.Г (изучала кислотно-щелочное равновесие и больных хронической пневмонией), Гембицкая Т.Е. (изучала активность лактатдегидрогеназы и ее изоферментов у больных хронической пневмонией), Колычева Н.И. (гемодинамика малого круга при хронической пневмонии), Хлопотова Г.П. и Агов Б.С. (нарушения бронхиальной проходимости и патологические изменения легочных объемов и емкостей), Лифшиц Н.А. (трахеобронхиальная дискинезия), Смирнов И.П. (диффузионная способность легких и газовый состав крови), Коровина О.В. (этиология хронической пневмонии).

Спустя всего 3 года после ухода из жизни Н.С. Молчанова было сформировано обновлённое представление о «хронической пневмонии» в четком определении, которое описано Н.В. Путовым и соавт. [4]. В данном определении даны четкие признаки:

1. Анамнез частых острых воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей;
2. Эпизоды обострений воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве;
3. Наличие морфологического субстрата в виде пневмосклеротических или пневмофиброзных изменений легочной паренхимы, деформаций бронхиального дерева.

Применение данного определения способствовало более детальному анализу эпидемиологических данных и значительному уменьшению показателей заболеваемости «хронической пневмонией» до 1-2% (А.Н. Губернскова, Е.А. Раков, 1975).

Последующие длительные наблюдения в течение 10-15 лет за такими больными свидетельствовали, что локальный воспалительный процесс постепенно распространяется на ранее не пораженные участки легких. Так хронический бронхит постепенно трансформируется в хронический обструктивный бронхит с последующим формированием эмфиземы и пневмофиброза, что вызывает нарушение вентиляционной функции легких и визуализируется по данным спирографии в виде снижения объемных и скоростных параметров.

Таким образом, под влиянием вновь открываемых данных о патоморфологии и патофизиологии хронического воспалительного процесса в лёгких происходила эволюция взглядов учёных на нозологическую принадлежность больных, наблюдаемых по поводу ХП. Именно изменения вентиляционной функции легких по данным спирографии в виде снижения объемных и скоростных параметров позволило в последующем сформироваться современной концепции о хронической обструктивной патологии лёгких.

Спустя десятилетия в 1998 году, на основании этих и других многочисленных данных представители экспертного совета Всемирной организации здравоохранения организовали комитет GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease), в компетенцию которого включили тщательное изучение одной, но как оказалось весьма значимой нозологической формы в пульмонологии – ХОБЛ.

В настоящее время можно констатировать, что благодаря самоотверженному кропотливому труду ученых из разных лечебных и научных учреждений всего мира сформировали четкое представление о ХОБЛ, определили морфологический субстрат, диагностические критерии, алгоритмы бронхологического сопровождения, этапы лечебно-диагностической помощи и легочной реабилитации. На основании существующих представлений о патофизиологических механизмах развития ХОБЛ разработаны современные схемы медикаментозной терапии, синтезировано множество эффективных бронхо- и муколитиков.

Современные представления о хронической обструктивной болезни легких. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из важнейших проблем современного здравоохранения. ХОБЛ занимает четвертое место по уровню смертности в Соединенных Штатах Америки [21, 22] и предполагается, что она выйдет на пятое место в 2020 году по ущербу, наносимому болезнями, как вытекает из данных, опубликованных Всемирным банком/Всемирной организацией здравоохранения [23]. Основным фактором, способствующим развитию ХОБЛ, является табакокурение, которое воспринимается в нашей стране как достаточно безобидная привычка, связанная с возможным и весьма неопределенным риском для здоровья [24]. Предварительное выборочное исследование населения РФ показало, что в нашей стране курят свыше половины мужчин (63,2%) и каждая десятая женщина (9,7%) в возрасте 15 лет и старше [25]. Результаты исследования, проведенного в Самаре, показали, что из 903 обследованных мужчин 169 страдают ХОБЛ, а из 1160 обследованных женщин – 130 [26]. Большую тревогу вызывает не только рост приверженности к курению, заболеваемости ХОБЛ, но и увеличение смертности.

ХОБЛ — болезнь, при которой смертность продолжает увеличиваться во всех странах. В соответствии с данными «Исследования глобального ущерба от заболеваний», ХОБЛ, занимавшая 6-е место по числу смертей в 1990 г., к 2030 г. выйдет на 3-е место среди причин смерти. Такое увеличение смертности обусловлено распространяющейся эпидемией курения, снижением смертности вследствие других причин (например, от ишемической болезни сердца, инфекционных заболеваний) и ростом продолжительности жизни в мире. При изучении смертности при ХОБЛ, необходимо учитывать степень внелегочных проявлений болезни и сопутствующую патологию, что, безусловно,

способствует нанесению большего ущерба от болезни и более раннему летальному исходу [27]. По данным разных авторов смертность в Европе от ХОБЛ варьирует от 2,3 (Греция) до 41,4 (Венгрия) случаев на 100 000 населения. В России по данным статистики за 1995 год показатель смертности для мужчин составил 141,7 на 100 000 населения [28].

В настоящее время многих врачей, исследователей, организаторов здравоохранения и представителей комитета GOLD существенно беспокоит проблема поздней диагностики ХОБЛ, которая осуществляется уже при последних стадиях болезни с формированием мало- или необратимых изменений легочной ткани [21, 26, 28].

Учитывая высокую заболеваемость, возрастающую смертность, значительный экономический и социальный ущерб от ХОБЛ неотложной задачей рабочей группы GOLD на сегодняшний день является разработка эффективных программ, направленных на снижение потребления табака, на увеличение количества научных исследований, посвященных этой весьма распространенной болезни, приводящей к ранней инвалидизации и преждевременной смертности [21].

Анализ научной информации, посвященной вопросам профилактики, диагностики, дифференциальной диагностики и лечению ХОБЛ свидетельствует о недостаточной изученности данной нозологии, несмотря на многолетние труды исследователей всего мира. Это, по всей видимости, обусловлено не полным пониманием вопросов патологических изменений при ХОБЛ, несоответствием между функциональными нарушениями и клинической картиной, которое невозможно описать лишь с точки зрения только обструктивных нарушений спирограммы. Более глубокое знание вопросов патогенеза дыхательной недостаточности при ХОБЛ, степени влияния патологических изменений на повседневную деятельность пациентов может оказать помощь клиницистам не только в диагностике ХОБЛ, но и разработке способов медикаментозной коррекции.

До 1998 года к легочной патологии наряду с термином ХНЗЛ применяли термин ХОЗЛ. В группу хронических обструктивных заболеваний лёгких, или, как её ещё называли, хронических неспецифических заболеваний лёгких, относили ряд отличающихся по клиническим проявлениям и патогенезу заболеваний, объединённых вместе, благодаря наличию частично обратимой прогрессирующей обструкции дыхательных путей. В это определение входили хронический обструктивный бронхит, эмфизема лёгких, тяжёлые формы бронхиальной астмы, хронический облитерирующий бронхиолит, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз. Этот обобщенный подход существенно затруднял эпидемиологические исследования, разработку критериев диагностики и принципов терапии ввиду различий патогенеза нозологий, входивших в понятие ХНЗЛ.

В 1998 году по инициативе ВОЗ сформирован международный комитет GOLD - рабочая группа по Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ, который после трех лет кропотливой работы в 2001 году впервые опубликовал свой доклад рабочей группы. В данном докладе было приведено первое определение ХОБЛ, детально описаны патогенез, патофизиология и патоморфология. Указано, что бронхиальная астма и туберкулез могут сосуществовать с ХОБЛ и затруднять ее диагностику, однако в понятие ХОБЛ они не входят. Пересмотрена классификация и вместо 4-х стадий рекомендовано применять 5 стадий развития ХОБЛ, которая основывалась на параметрах спирометрии. Определены эпидемиологические, клинико-рентгенологические, клеточные маркеры ХОБЛ, патогенетические механизмы формирования и последующего прогрессирования хронического воспалительного процесса. В последующем выпуске доклада рабочей группы GOLD от 2004 г. принципиальных отличий не было, а вот в выпуске от 2006 года на основании многочисленных международных данных было расширено определение, которое теперь свидетельствовало о наличии большого накопленного опыта у врачей-пульмонологов в отношении ХОБЛ и появления возможностей воздействовать на некоторые факторы риска и патофизиологические механизмы. Также в 2006 году была вновь пересмотрена классификация ХОБЛ и исключена стадия «0». В последующем, вплоть до конца 2010 года доклады рабочей группы GOLD не претерпевали существенных модификаций.

В 2011 году программу GOLD внесены ряд принципиальных изменений: вместо понятия «стадия» введен термин «степень», пересмотрена классификация, в которой данные спирографии уже не являлись основными показателями, а использовались в комплексе с данными опросников (CAT, mMRC) и количеством обострений за предыдущий год.

В ноябре 2018 года на сайте <https://goldcopd.org> был размещен обновленный доклад рабочей группы по Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ. По сравнению с прежней версией документ опять претерпел ряд существенных изменений, включая определение болезни, отражающих продолжение курса GOLD на персонализированный выбор терапии. После введения в 2011 году стратификации больных ХОБЛ по схеме ABCD врачи получили возможность многокомпонентной оценки пациентов, что стало некоторым шагом вперед в сравнении со «старой» спирометрической классификацией. Однако новая схема имела ряд ограничений – в частности, она не позволяла лучше, чем спирометрическая классификация, прогнозировать летальность и другие важные клинические исходы.

В 2017 году спирометрические показатели были выведены из схемы ABCD. Это позволило независимо оценивать параметры, значимые для индивидуального выбора фармакотерапии и для определения прогноза/выбора немедикаментозных методов лечения. Однако анализ применимости схемы ABCD показал, что она не вызывает достаточного понимания того, как при необходимости следует корректировать ранее начатую терапию.

Поэтому главным новшеством в версии GOLD 2019 года стало отдельное представление рекомендаций для стартовой медикаментозной терапии, основанные на схеме ABCD, и для последующего ведения пациентов, уже получающих терапию (Рис.1).

≥2 обострений средней степени тяжести или ≥1 обострения, приведшего к госпитализации	<u>Группа С</u> ДДАХ	<u>Группа D</u> ДДАХ ДДАХ+ДДБА* или иГКС+ДДБА** * при выраженных симптомах (например, САТ≥20) **при эозинофилии крови ≥300 клеток/мл
	<u>Группа А</u> Бронходилататор	<u>Группа В</u> Бронходилататор длительного действия (ДДАХ или ДДБА)
0 или 1 обострение средней степени тяжести (не требующего госпитализации)	mMRC 0-1; САТ<10	mMRC ≥2; САТ≥10

Рис. 1. Стартовая медикаментозная терапия ХОБЛ согласно GOLD 2019. Адаптировано из: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; Updated 2019. <http://goldcopd.org/>. Примечание: содержание эозинофилов крови измеряется как

количество клеток в 1 мкл; mMRC – modified Medical Research Council dyspnea questionnaire, шкала выраженности одышки; CAT: COPD Assessment Test, оценочный тест по ХОБЛ; ДДАХ – длительно действующий антихолинергический препарат; ДДБА – длительно действующий β_2 -агонист; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Введено понятие цикла терапии, который включает в себя (Рис.2):

- регулярную переоценку целей терапии (симптомов и обострений);
- оценку ответа на текущую терапию, правильности выполнения медицинских рекомендаций и техники ингаляции;
- коррекцию терапии при необходимости с возможностью замены препарата (в том числе используемого ингалятора), эскалации или деэскалации терапии.



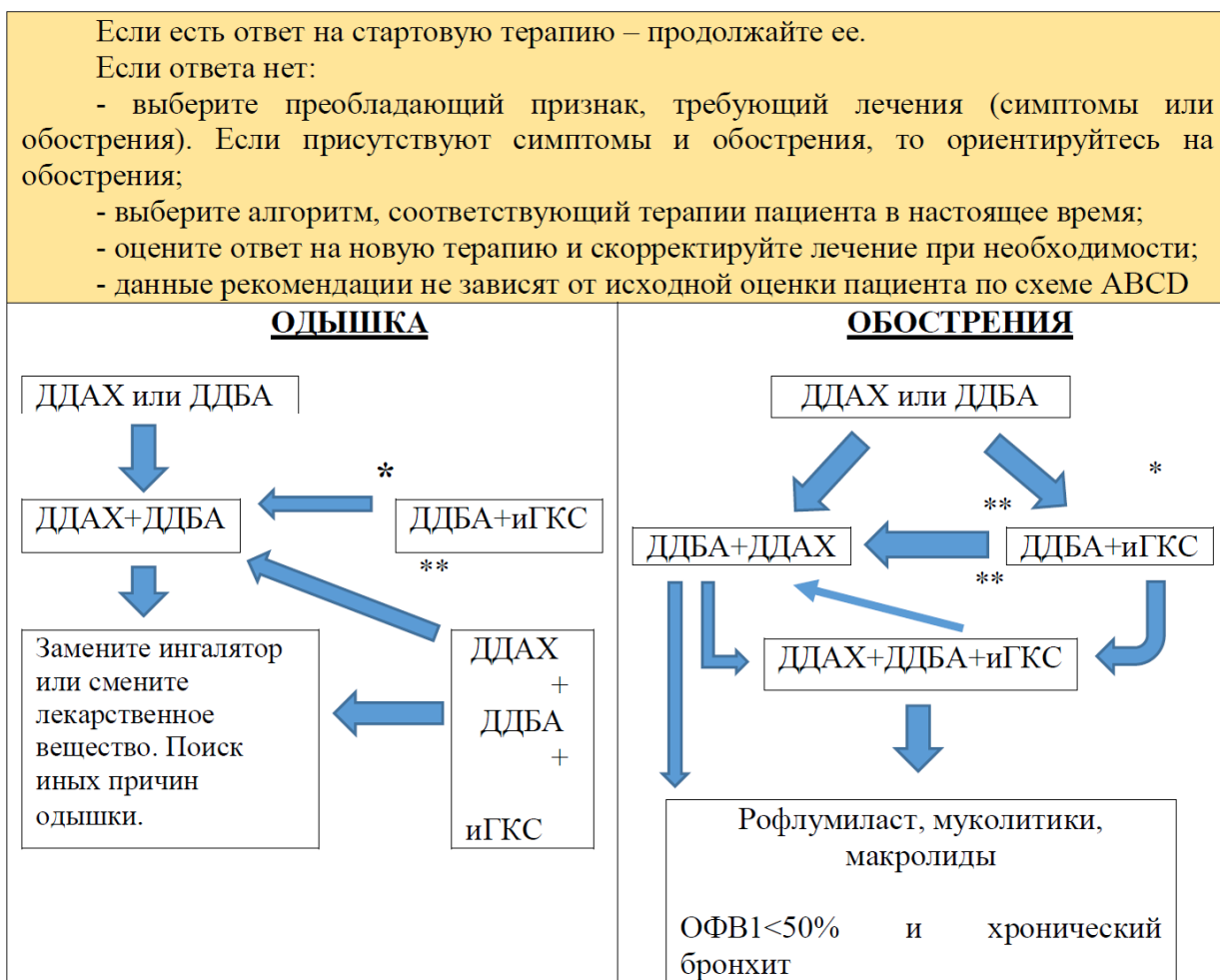
Рис. 2. Цикл лечения ХОБЛ согласно GOLD 2019. Адаптировано из: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; Updated 2019. <http://goldcopd.org/>.

Для коррекции ранее назначенной терапии схема ABCD не используется. Вместо этого врач определяет приоритетную цель лечения: снижение выраженности симптомов (одышки) или профилактику обострений. В случае, когда необходимо и то, и другое, терапия выбирается по алгоритму для частых обострений.

Другим важным изменением стало принятие нового биомаркера – количества эозинофилов периферической крови – для прогнозирования эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в отношении профилактики обострений ХОБЛ. Так, стартовое назначение иГКС в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) показано пациентам из группы D при уровне эозинофилов крови ≥ 300 клеток/мкл. При необходимости профилактики обострений у больных, получающих монотерапию одним бронходилататором, рассматривается вариант перехода на иГКС/ДДБА при уровне эозинофилов крови ≥ 300 клеток/мкл или ≥ 100 клеток/мкл, если уже присутствует анамнез обострений. Терапия иГКС может быть отменена при развитии пневмоний, в случае изначально ошибочного назначения или при отсутствии должного терапевтического ответа.

Ключевые моменты GOLD 2019 при лечении стабильной ХОБЛ:

- Стратегия терапии должна базироваться на индивидуальной оценке симптомов и риска обострений в будущем;
- Курящих пациентов необходимо убеждать и оказывать поддержку в прекращении курения;
- Основные цели лечения ХОБЛ – уменьшение симптомов и снижение риска обострений в будущем;
- Подходы к лечению не ограничены фармакотерапией и должны быть дополнены подходящими немедикаментозными методиками;



Примечание:

*Если Эозинофилов ≥ 300 клеток/мл или Эозинофилов ≥ 100 клеток/мл, а также ≥ 2 среднетяжелых обострения/1 госпитализация

** Рассмотрите отмену ИГКС / переключение в случае пневмонии, изначально ошибочного назначения или отсутствия терапевтического ответа

Рис. 3. Алгоритм ведения пациента с ХОБЛ, получающего терапию.
Адаптировано из: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; Updated 2019. <http://goldcopd.org/>.

Дальнейший алгоритм ведения пациента не зависит от группы, к которой он был отнесен при назначении стартовой терапии. Следует ориентироваться на цикл лечения ХОБЛ с регулярной оценкой эффективности терапии и возможных барьеров для достижения наилучшего результата (Рис. 2). При эффективности проводимой терапии она должна продолжаться дальше. При необходимости коррекции терапии возможно, как увеличение, так и уменьшение ее объема. Допускается и замена препарата или ингалятора в рамках одного и того же фармакологического класса.

Любое изменение терапии требует последующей оценки ответа, включая и возможные нежелательные эффекты. Характер изменения терапии зависит от выбранной цели лечения.

Если главной целью терапии является уменьшение одышки (Рис. 3, левая половина):

1. При недостаточной эффективности терапии одним бронходилататором рекомендован переход на двойную бронходилатацию [52].

- Если добавление второго бронходилататора не приводит к улучшению, возможен возврат к монотерапии или замена на другой препарат/ингалятор.

2. При недостаточной эффективности терапии иГКС/ДДБА рекомендовано добавление ДДАХ («тройная терапия»).

- Если изначальное назначение иГКС было неоправданным (отсутствовал риск обострений), или они были неэффективны, или были отмечены нежелательные явления, допускается переход на ДДБА/ДДАХ [52].

3. На любом этапе терапии необходимо исключать связь одышки с другими заболеваниями, а также контролировать соблюдение режима терапии и технику ингаляции.

Если главная цель терапии – снижение риска обострений (Рис. 3, правая половина):

1. При недостаточной эффективности терапии одним бронходилататором рекомендован переход на ДДБА/ДДАХ или иГКС/ДДБА.

- иГКС/ДДБА могут быть предпочтительны у пациентов с анамнезом бронхиальной астмы.

- Вероятность положительного ответа на иГКС у больных ХОБЛ ассоциирована с уровнем эозинофилов периферической крови. У больных с 1 обострением за прошедший год максимальная вероятность ответа на иГКС/ДДБА отмечена при уровне эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл. У больных с 2 или более среднетяжелыми обострениями или с 1 тяжелым обострением, потребовавшим госпитализации, терапия иГКС/ДДБА может рассматриваться при уровне эозинофилов ≥ 100 клеток/мкл.

2. При недостаточной эффективности терапии ДДБА/ДДАХ возможны два варианта:

- При уровне эозинофилов крови ≥ 100 клеток/мкл – переход на «тройную терапию» (ДДБА + ДДАХ + иГКС).

- При уровне эозинофилов крови < 100 клеток/мкл – добавление рофлумиласта или азитромицина.

3. При недостаточной эффективности терапии иГКС/ДДБА показан переход на «тройную терапию». Если отмечена неэффективность иГКС или нежелательные эффекты, возможен переход на ДДБА/ДДАХ.

4. Если обострения сохраняются у пациентов, получающих «тройную терапию» (ДДБА + ДДАХ + иГКС), возможны три варианта:

- Добавление рофлумиласта (у больных с ОФВ₁<50% от должного значения, признаками хронического бронхита, в особенности если в течение прошедшего года пациент был хотя бы однократно госпитализирован по поводу обострения ХОБЛ).
- Добавление макролида (наибольшая доказательная база получена в отношении азитромицина, особенно у курильщиков. Необходимо принимать в расчет риск роста резистентности бактериальных патогенов).
- Отмена иГКС при их неэффективности или развитии нежелательных явлений (таких, как пневмония). Пациенты с содержанием эозинофилов крови ≥ 300 клеток/мкл имеют наибольший риск развития обострения ХОБЛ после отмены иГКС. Такие больные должны находиться под пристальным наблюдением.

В новую версию документа внесен ряд других изменений и дополнений, например:

- ВИЧ-инфицированные лица имеют повышенный риск развития ХОБЛ. Систематический обзор 12 исследований позволил установить, что вакцинация больных ХОБЛ поливалентными пневмококковыми вакцинами обеспечивает защиту от развития внебольничной пневмонии в целом (подтвержденная пневмококковая пневмония выявлялась достаточно редко, и в ее отношении доказательных данных не получено). Кроме того, противопневмококковая вакцинация снижает риск обострений ХОБЛ (средний уровень доказательности данных).
- В группе больных ХОБЛ средней тяжести течения флутиказона фураат в комбинации с вилантеролом замедлял ежегодное снижение ОФВ₁ на 9 мл в год в сравнении с плацебо или монотерапией вилантеролом.
- У отдельных пациентов небулизированный будесонид может рассматриваться как альтернатива парентеральному введению метилпреднизолона при лечении обострений ХОБЛ. На выбор метода может влиять локальная цена препаратов.
- В раздел, посвященный немедикаментозной терапии ХОБЛ, добавлен алгоритм интервенционного бронхоскопического и хирургического лечения (буллэктомия, бронхоскопическая и хирургическая редукция объема легких, трансплантация легких).

Подавляющее большинство больных должны лечиться амбулаторно, по индивидуальной программе, разработанной лечащим врачом. Госпитализация показана лишь при обострении ХОБЛ, которое не контролируется в амбулаторных условиях: нарастание гипоксемии, возникновение и нарастание гиперкапнии, декомпенсация легочного сердца. Пребывание в стационаре должно быть кратковременным и направлено на купирование обострения и установление нового режима амбулаторного лечения.

Современная научная школа Н.С. Молчанова в изучении проблемы ХОБЛ: достижения и результаты. В стенах 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) научной школой Н.С. Молчанова, возглавляемой в настоящее время профессором М.А. Харитоновым, продолжаются научные исследования, посвященные хронической бронхолёгочной патологии. Так под руководством профессора Харитонова М.А. подготовлена научно-исследовательская работа Сорокиной Ю.С. [29]. В ходе этой работы установлено, что у больных ХОБЛ клиническая картина ишемической болезни сердца проявляется аритмическими нарушениями высоких градаций при отсутствии классического болевого синдрома за грудиной. Также было установлено, что у больных ХОБЛ не регистрировались отклонения липидного спектра крови, характерные для больных ИБС пожилого возраста без признаков бронхолёгочной патологии [30].

Изменения изучаемых показателей гормональной регуляции свидетельствовали о достоверном снижении уровня кортизола и ангиотензина-1 в фазе обострения у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. При этом у больных ХОБЛ наблюдалось существенное повышение показателей альдостерона. Изменение показателей тиреоидной функции наблюдалось только в группе больных ХОБЛ в виде повышения уровня тироксина, сопровождающегося закономерным существенным снижением содержания ТТГ, что определяло специфику выявленных метаболических процессов при данной нозологической форме [31].

Исследование выявило, что у больных ХОБЛ наблюдалось содружественное ремоделирование правых и левых отделов сердца, достигающее максимальных изменений при тяжелой обструкции дыхательных путей, тогда как при ишемической болезни сердца отмечались структурные изменения только левых отделов миокарда. По данным сцинтиграфии миокарда у пациентов с ХОБЛ нарушения коронарного кровотока были представлены в меньшей степени, чем у больных бронхиальной астмой, при этом степень их выраженности обратно пропорциональна величине бронхиальной обструкции.

Под руководством профессора д.м.н. Шустова С.Б. (начальник 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей в период 1994 – 2015 гг.) была выполнена другая научно-исследовательская работа К.В. Асямовым, посвященная комплексному изучению ХОБЛ [32]. В ходе работы автором было установлено, что у больных ХОБЛ в фазе обострения помимо нарушений бронхиальной проходимости выявлены также рестриктивные отклонения спирограммы и снижение диффузионной способности легких [33, 34, 35, 36]. По мере достижения ремиссии показатели функции внешнего дыхания улучшаются, однако только у пациентов со II степенью заболевания остаточный объем легких достигает величины, установленной в контрольной группе [37, 38, 39].

В фазе обострения во всех исследуемых группах больных (ХОБЛ II-IV степени, согласно спирометрической классификации) выявляется снижение напряжения и сатурации кислорода в артериальной крови. На фоне лечения показатели газового состава крови улучшаются, но в фазе ремиссии нормализуется только сатурация гемоглобина кислородом артериальной крови у пациентов со II и III степени, тогда как у пациентов с ХОБЛ IV степени гипоксемия сохраняется [40, 41].

У всех больных ХОБЛ II-IV степени, как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии выявлено нарушение легочной перфузии, увеличивающееся по мере прогрессирования болезни [32].

У больных ХОБЛ II-IV степени, как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии снижена толерантность к физической нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой. Однако в фазе обострения степень снижения толерантности к физической нагрузке более выражена в сравнении с фазой ремиссии [42, 43, 44, 45].

У больных хронической обструктивной болезнью легких II-IV степени в фазе обострения снижены показатели качества жизни по всем шкалам вопросника госпиталя святого Георгия [46, 47]. В фазе ремиссии качество жизни больных улучшается, однако остается значительно ниже, чем в контрольной группе [48, 49].

По вопросам лечения ХОБЛ К.В. Асямов показал, что однократное интрабронхиальное регионарное лимфотропное введение дексаметазона в дозе 24 мг у больных ХОБЛ II и III степени приводило к увеличению жизненной емкости легких, емкости вдоха, улучшению показателей бронхиальной проходимости и диффузионной способности легких. При этом у пациентов с IV степенью заболевания данный метод не оказывал сколь-нибудь значимого влияния на функцию внешнего дыхания, что свидетельствовало об отсутствии у них компенсаторных резервов и обратимости нарушений со стороны бронхолёгочной системы [50, 51].

Заключение. Таким образом, ХОБЛ – это одна из важных проблем современной пульмонологии, в которой первые начальные понятия о хронической неспецифической легочной патологии, помимо хронического бронхита, определил действительный член АМН СССР Н.С. Молчанов. Несмотря на трудности послевоенных лет, Н.С. Молчанову удалось создать передовой исследовательский центр легочной патологии, сформировать представление о хронической пневмонии, подвергнуть анализу эпидемиологические данные, сформировать методики диагностики, лечения и легочной реабилитации. В те годы Н.С. Молчанов четко представлял какую огромную медицинскую проблему подразумевает

такая объединительная нозологическая форма как «хроническая пневмония». Он полностью осознавал необходимость ее глубокого дальнейшего изучения с выделением новых нозологических форм, разработки методов их диагностики и этиопатогенетического лечения. Н.С. Молчанов предопределил неизбежность эволюции взглядов на проблему ХНЗЛ и лишь неожиданный досрочный уход из жизни не позволил ему возглавить работу экспертов по созданию новой классификации хронической бронхолёгочной патологии, среди которой ведущее место занимает ХОБЛ.

Представители ВОЗ решение о создании группы экспертов ХОБЛ приняли только в 1998 году и организовали комитет GOLD, интенсивность работы которого по настоящее время не снижается.

В стенах кафедры, которую возглавлял действительный член АМН СССР профессор д.м.н. Н.С. Молчанов, его научной школой продолжают научно-исследовательские работы в области хронической бронхолёгочной патологии, включая ХОБЛ.

Литература

1. Н.С. Молчанов (к 100-летию со дня рождения). – СПб: Военно-медицинская академия, Нордмед-Издат, 1997. 96 с.
2. Лифшиц Н.А. Диагностика трахеобронхиальных дискинезий / Н.А. Лифшиц, Б.С. Агов // Сов. Мед. 1970. - №5. – С. 19-24.
3. Молчанов Н.С., Данович Б.З. Распространенность хронической пневмонии // Хроническая пневмония / под ред. Н.С. Молчанова, Е.В. Гембицкого. – М., 1977. – С. 14-35.
4. Путов Н.В., Булатов П.К., Федосеев Г.Б. О классификации неспецифических заболеваний легких. // Актуальные вопросы пульмонологии. – Л. – 1975. – С. 32-36.
5. Молчанов Н.С. Современное состояние вопроса об этиологии и патогенезе хронических пневмоний // Материалы к Третьей межобластной конф. «Морфология, физиология и патология органов дыхания». – Л., 1967. – С. 152-156.
6. Молчанов Н.С. Значение изменения реактивности макроорганизма в клинике пневмонии // Материалы к Четвертой межобластной конф. «Морфология, физиология и патология органов дыхания». – Л., 1968. – С. 143-144.
7. Молчанов Н.С. Успехи советской пневмологии за 50 лет и задачи ее дальнейшего развития // Терапевт. арх. – 1968. - №6 - С. 12-20.
8. Молчанов Н.С. Некоторые вопросы этиологии и клиники хронических пневмоний. // Терапевт. арх. - 1968. - №12. – С.105-106.
9. Молчанов Н.С. Некоторые вопросы эпидемиологии хронической пневмонии // Материалы пленума Всесоюзного науч. общ. Терапевтов. – М., 1969. – С. 34-37.
10. Некоторые актуальные вопросы этиологии, клиники, профилактики и лечения острых и хронических пневмоний // Тр. ВМА им. С.М. Кирова. – Л., 1969. – Т.187. – С. 14-20.
11. Хронические неспецифические заболевания легких и их эпидемиология // Гигиенич. Поведение человека и здоровье. – М., 1970. – Вып. 1. – С. 22-30.
12. К классификации хронической пневмонии // Терапевт. арх. – 1971. - №2. – С. 5-12.
13. Принципы комплексного лечения хронической пневмонии // Терапевт. арх. – 1971. - №8. – С. 12-16.
14. Молчанов Н.С., Данович Б.З. Этиология и патогенез хронической пневмонии // Терапевт. арх. – 1975. – №10. – С.141.
15. Молчанов Н.С. Развитие учения о хронической пневмонии // Хроническая пневмония. – М., 1977. – С. 5-13.

16. Распространение хронической пневмонии // Хроническая пневмония. – М., 1977. – С. 14-34.
17. Этиология и патогенез хронической пневмонии // Хроническая пневмония. – М., 1977. – С. 35-54.
18. Классификация хронической пневмонии // Хроническая пневмония. – М., 1977. – С. 55-63.
19. Общая клиническая характеристика хронической пневмонии // Хроническая пневмония. – М., 1977. – С. 64-95.
20. Профилактика хронической пневмонии // Хроническая пневмония. – М., 1977. – С. 279-286.
21. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких : пересмотр 2019 г. (Электронный ресурс). Режим доступа: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
22. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care / London : National Institute for Clinical Excellence, 2004. – Режим доступа : URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/NICEGuidance/doc/English>, свободный. – Загл. с экрана – 22.02.2019.
23. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases / Bethesda, MD : US Department of Health and Human services, Public Health service, National Institutes of Health, 1998. – Режим доступа : URL: www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/seiin/other/cht-book/htm, свободный. – Загл. с экрана – 28.02.2019.
24. Косарев В.В., Бабанов С.А. Табачная зависимость. Вопросы эпидемиологии (обзор литературы) // Новые Санкт-Петербург. лечеб. ведомости. – 2010. – № 4. – С. 70–74.
25. Кокосов А.Н. Факторы риска и вопросы этиологии хронической обструктивной болезни легких // Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / под ред. А.Н. Кокосова. – СПб., 2002. – С. 95–97.
26. Косарев В.В., Бабанов С.А. Табачная зависимость. Вопросы эпидемиологии (обзор литературы) // Новые Санкт-Петербург. лечеб. ведомости. – 2011. – № 1. – С. 50–54.
27. Практическая пульмонология : руководство для врачей (Электронный ресурс) / под ред. В.В. Салухова, М.А. Харитоновой – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442357.html>
28. Пульмонология : нац. рук. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.

29. Сорокина Ю.С. Состояние сердечно-сосудистой системы и некоторых факторов нейрогуморальной регуляции у пожилых больных хроническими обструктивными заболеваниями легких : дисс. канд. мед. наук. – СПб., 2009. – С. 145.

30. Сорокина Ю.С., Шустов С.Б., Харитонов М.А. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2008. – №2(22) – С. 69-74.

31. Шустов С.Б., Харитонов М.А., Бессонова И.А. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы и тиреоидный статус у пожилых больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2013. – №4(44) – С. 7-10.

32. Асямов К.В. Особенности функциональных нарушений дыхательной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких и их медикаментозная коррекция : дисс. ...канд. мед. наук. – СПб., 2012. – С.164.

33. Шустов С.Б., Харитонов М.А., Николаев А.В., Асямов К.В. Исследование диффузионной способности легких у больных хронической обструктивной болезнью легких на различных стадиях заболевания // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы внутренней медицины: кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и эндокринологии», посвящ. 170-летию каф. госпит. терапии Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – СПб.: ВМедА, 2010. – С. 177.

34. Николаев А.В., Асямов К.В. Исследование диффузионной способности легких у больных хронической обструктивной болезнью легких на различных стадиях заболевания // Материалы Юбил. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием посвящ. 175-летию каф. факультет. терапии им. С.П. Боткина Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова «Инновационные медицинские технологии в клинике внутренних болезней» : тез. докл. – СПб. : ВМедА, 2011. – С. 66.

35. Шустов С.Б., Харитонов М.А., Николаев А.В., Грозовский Ю.Р., Асямов К.В. Динамика диффузионной способности легких у больных хронической обструктивной болезнью легких в различные фазы заболевания // Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 180-летию выдающегося врача-терапевта С.П. Боткина «Терапевтическая школа С.П. Боткина и ее вклад в развитие отечественной клинической медицины» : тез. докл. – СПб. : издательство «Человек и его здоровье», 2012. – С. 152.

36. Исследование диффузионной способности легких у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости о фазы болезни / К.В. Асямов, А.В. Николаев, С.Б. Шустов, М.А. Харитонов, В.В. Салухов // Избранные вопросы внутренней

медицины. Материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 175-летию кафедры госпитальной терапии и 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. – СПб.: ВМедА, 2016. – 124 с.

37. Шустов С.Б., Харитонов М.А., Николаев А.В., Асямов К.В. Выраженность гиперинфляции у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких в различных фазах заболевания // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы внутренней медицины: кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и эндокринологии», посвящ. 170-летию каф. госпит. терапии Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – СПб.: ВМедА, 2010. – С. 176.

38. Николаев А.В., Асямов К.В. Показатели остаточного объема у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких в различные фазы заболевания // Материалы Юбил. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием посвящ. 175-летию каф. факультет. терапии им. С.П. Боткина Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова «Инновационные медицинские технологии в клинике внутренних болезней»: тез. докл. – СПб.: ВМедА, 2011. – С. 66.

39. Бодиплетизмография у больных хронической обструктивной болезнью легких / К.В. Асямов, А.В. Николаев, С.Б. Шустов, М.А. Харитонов, В.В. Салухов // Избранные вопросы внутренней медицины. Материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 175-летию кафедры госпитальной терапии и 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. – СПб.: ВМедА, 2016. – 124 с.

40. Насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом у больных хронической обструктивной болезнью легких / К.В. Асямов, Р.Р. Садыков, Ю.Р. Грозовский, М.М. Тамасханова, И.А. Бурунчанова // Молчановские чтения – 2017 / материалы всероссийского междисциплинарного конгресса. 14-15 апреля 2017 года. – СПб.: ВМедА, 2017. – 104 с.

41. Парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови у больных хронической обструктивной болезнью легких / К.В. Асямов, Р.Р. Садыков, Ю.Р. Грозовский, М.М. Тамасханова, И.А. Бурунчанова // Молчановские чтения – 2017 / материалы всероссийского междисциплинарного конгресса. 14-15 апреля 2017 года. – СПб.: ВМедА, 2017. – С. 135-136.

42. Асямов К.В., Николаев А.В., Шустов С.Б. Взаимосвязь толерантности к физической нагрузке и показателей функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в фазе обострения // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2011. – №. 3. – С. 27–30.

43. Асямов К.В., Шустов С.Б., Харитонов М.А., Николаев А.В., Грозовский Ю.Р. Корреляционные взаимосвязи между толерантностью к физической нагрузке и показателями ФВД у больных хронической обструктивной болезнью легких // Материалы Юбил. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием посвящ. 175-летию каф. факультет. терапии им. С.П. Боткина Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова «Инновационные медицинские технологии в клинике внутренних болезней» : тез. докл. – СПб. : ВМедА, 2011. – С. 39.

44. Асямов К.В., Шустов С.Б., Харитонов М.А., Николаев А.В. Исследование толерантности к физической нагрузке у больных хронической обструктивной болезнью легких на различных стадиях заболевания // Материалы Юбил. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием посвящ. 175-летию каф. факультет. терапии им. С.П. Боткина Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова «Инновационные медицинские технологии в клинике внутренних болезней» : тез. докл. – СПб. : ВМедА, 2011. – С. 40.

45. Показатели толерантности к физической нагрузке у больных хронической обструктивной болезнью легких / К.В. Асямов, Р.Р. Садыков, Ю.Р. Грозовский, М.М. Тамасханова, И.А. Бурунчанова // Молчановские чтения – 2017 / материалы всероссийского междисциплинарного конгресса. 14-15 апреля 2017 года. – СПб.: ВМедА, 2017. – С. 142 -143.

46. Асямов К.В. Взаимосвязь качества жизни и показателей функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в фазе обострения // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2011. – №. 2. – С. 36–39.

47. Харитонов М.А., Трапезников А.В., Николаев А.В., Асямов К.В. Анализ качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне проведения реабилитационных мероприятий // Материалы междунар. науч. конгр. и 64-й сес. Генеральн. Ассамбл. Всемирн. Федерац. Водолечен. и Климатолечен. (ФЕМТЕК) : Bled-Radenci, 2011. – С. 99.

48. Асямов К.В., Шустов С.Б., Харитонов М.А., Николаев А.В., Рамазанова К.А. Исследование качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких на различных стадиях заболевания // Материалы Юбил. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием посвящ. 175-летию каф. факультет. терапии им. С.П. Боткина Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова «Инновационные медицинские технологии в клинике внутренних болезней» : тез. докл. – СПб. : ВМедА, 2011. – С. 39.

49. Асямов К.В., Николаев А.В., Яковлев В.В., Шустов С.Б. Взаимосвязь показателей качества жизни, толерантности к физической нагрузке и функции внешнего дыхания у

пациентов с хронической обструктивной болезнью легких вне обострения // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. универ. – 2012. – Т. 4. №. 1. – С. 62-66.

50. Асямов К.В., Николаев А.В., Харитонов М.А., Шустов С.Б. Клиническая эффективность интрабронхиального регионарного лимфотропного введения дексаметазона у больных хронической обструктивной болезнью легких // Материалы XII нац. конгр. по болезням органов дыхания : тез. докл. – М. - 2012. – С 389.

51. Асямов К.В., Шустов С.Б., Харитонов М.А., Николаев А.В. Интрабронхиальное регионарное лимфотропное введение дексаметазона у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сборник трудов XXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. - Казань. – 2013. - № 461. – С. 373.

52. Казанцев, В.А. Двойная бронходилатация в терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения /Казанцев В.А., Комаров Г.К., Моховиков Г.И., Полевцева Г.П., Смирнова О.Н., Соловьев К.И., Титова О.Н., Трофимов В.И., Харитонов М.А., Шапорова Н.Л. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – СПб., 2016.,- №4 (56) - С.228-234.