

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ (ХОБЛ) В ТЕЧЕНИЕ 2—5 ЛЕТ. Обзор литературы

И.Ю. Визель, Е.И. Шмелев, А.А. Визель

*Кафедра фтизиопульмонологии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет
Росздрава», Казань*

Отдел пульмонологии ГУ «Центральный НИИ туберкулеза РАМН», Москва

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, диагностика, лечение, прогноз.

RESULTS OF DYNAMIC OBSERVATION AFTER PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES DURING 2—5 YEARS.

Literature review

I. Yu. Vizeľ, E. I. Shmelev, A. A. Vizeľ

Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University, Kazan

Department of Pulmonology, Central Scientific-Research Institute of Tuberculosis, Moscow

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis, treatment, prognosis.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое, экологически опосредованное воспалительное заболевание респираторной системы с поражением воздухоносных путей, сосудов и легочной паренхимы с развитием эмфиземы, проявляющейся частично обратимой бронхиальной обструкцией, характеризующееся прогрессирующим и нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности. Среди людей в возрасте 40 лет и старше распространенность ХОБЛ составляет 9—10% [17].

8 метаанализов и 42 РКИ показали, что лечение бронхолитиками длительного действия, дополнительная оксигенотерапия и легочная реабилитация способны достоверно влиять на прогноз ХОБЛ. Стратегия GOLD (2007) и консенсус ATS-ERS (2003) имеют интернациональное авторство и предназначены для использования во всем мире [30]. В настоящее время изучение ХОБЛ ведется в международном интернет-исследовании ЕРОСА, направленном на выявление особенностей течения ХОБЛ в разных странах [25]. Отмечено, что риск летального исхода после поступления в стационар больного с обострением ХОБЛ может быть спрогнозирован даже на основании клинической оценки в отделении неотложной помощи [10].

Несмотря на достигнутые успехи, рост смертности от ХОБЛ продолжается [15, 41]. Скорость развития свойственных ХОБЛ патологических изменений находится в прямой зависимости от возраста, когда субъект начал курить, интенсивности и общего стажа курения [5]. Особое место среди больных ХОБЛ занимают пациенты с сопутствующими заболеваниями, которые могут иметь общую этиологию с ХОБЛ, могут возникать как ятрогенные при лечении ХОБЛ, затруднять лечение ХОБЛ, либо иметь взаимное отягчающее влияние [7, 34]. Около 15% всех случаев заболевания ХОБЛ связаны с вредными условиями труда пациентов —

длительным контактом с пылью, газами и токсическими веществами [2].

Эксперты Всемирного банка и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) прогнозируют рост экономического ущерба от этого заболевания и выход ХОБЛ на лидирующую позицию в этой категории среди болезней органов дыхания и на 5-е место среди всех заболеваний к 2020 г. [6]. Прямые расходы на ХОБЛ и эмфизему в США в 1996 г. вместе составляли 14,5 млрд долл. США в год. Больные в стационарах обходились дороже, чем те, что лечились амбулаторно (8,3 млрд против 7,8 млрд) [48]. Стадия I имела наименьшую стоимость (1681 долл. США на пациента в год), стадия II — 5037 долл., а стадия III — 10812 долл. на пациента в год. Наиболее затратной была госпитализация при всех стадиях ХОБЛ [18]. С помощью динамической Датской популяционной модели прогрессирования ХОБЛ было установлено, что с 2000 г. по 2005 г. средние затраты на одного жителя увеличились при ХОБЛ легкого течения с 1,4 евро до 3,1 евро, среднетяжелого течения — с 6,5 до 9,0 евро, тяжелого — с 6,2 до 8,5 евро и крайне тяжелого — с 3,4 до 9,4 евро [19].

Прогнозирование развития и течения ХОБЛ. В Голландии со средним интервалом времени в 5,2 года обследовали 399 постоянных курильщиков. Кумулятивная заболеваемость составила 8,3%, а среднегодовая — 1,6%. Ни в одном случае не развилась тяжелой обструкции. Риск развития среднетяжелой ХОБЛ у курильщиков с исходно легкой ХОБЛ был в 5 раз выше, чем среди лиц с нормальной спирограммой. Возраст, курение в детстве, кашель, 1—2 эпизода инфекций нижних дыхательных путей были самостоятельными факторами, влияющими на заболеваемость ХОБЛ среднетяжелого течения [16]. Целью работы исследователей из Швеции была оценка эффективности влияния комбинации результатов спирометрии и рекомендаций на короткое время прекратить ку-

рение (ежегодно в течение 3 лет) на частоту прекращения курения у лиц с нормальной функцией внешнего дыхания (ФВД) и ХОБЛ. Продолжительность периода без курения после такой консультации увеличивалась из года в год, а количество бросивших курить больных ХОБЛ в течение 3 лет было 25, 28 и 29%. Больные ХОБЛ чаще прекращали курение, чем лица с нормальными параметрами спирограммы. Увеличение частоты наблюдений не увеличивало вероятность прекращения курения у больных с нормальной ФВД [39]. В Испании 336 больных ХОБЛ находились под наблюдением в течение 2 лет. У больных с тяжелой ХОБЛ частота обострений (3 и более в году) ухудшала качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем, тогда как при крайне тяжелой ХОБЛ обострения не влияли на КЖ, связанное с повседневной жизнью [26].

Прогноз выживания больных ХОБЛ. Турецкие реаниматологи провели оценку прогноза течения ХОБЛ у больных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), поступавших в отделения интенсивной респираторной терапии. 79 больных получали неинвазивную механическую вентиляцию, а 25 — инвазивную. После выписки больных наблюдали в течение 2 лет и установили, что наряду с длительной оксигенотерапией неинвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) позитивно влияла на длительное выживание больных ХОБЛ и ОДН [49]. Испанские пульмонологи провели проспективный анализ в когорте из 596 больных ХОБЛ, которых наблюдали в течение 3 лет или до летального исхода. Конечной целью была приближенная оценка смертности и ее причин. Был сделан вывод о том, что основными причинами смерти от ХОБЛ были следующие респираторные болезни: респираторная недостаточность, пневмония и новообразование легких [32]. В другом исследовании из 985 больных ХОБЛ, получавших стандартное лечение, в течение 3 лет скончались 23% больных. Наиболее важными предикторами смерти были возраст и начальные значения объема форсированного вдоха (ОФВ₁), однако больные с его низкими исходными значениями показали относительно небольшое снижение в последующем [8].

В северной части Тайланда с мая по ноябрь 2002 г. в исследование было включено 195 госпитализированных больных ХОБЛ, которых наблюдали после этого в среднем 3,75 года. Частота обострений увеличивалась вместе с увеличением тяжести болезни. Только 23,7% больных с тяжелой ХОБЛ регулярно получали бронхолитическую терапию. Пациентам не проводили реабилитационных мероприятий и длительной оксигенотерапии. Лица с более низким индексом массы тела имели меньший процент выживания [31].

Испанские пульмонологи оценили непосредственное влияние обострений на смертность больных ХОБЛ, которых наблюдали в течение 5 лет. Средний возраст больных составлял 71 год, а ОФВ₁ — 46% от должного. Было установлено, что независимыми индикаторами плохого прогноза были старший возраст, высокое парциальное давление двуокси углерода артериальной крови и частые обострения ХОБЛ, особенно требовавшие госпитализации [35].

Пульмонологи из Саратовского медуниверситета изучили риск смерти при ХОБЛ, наблюдая больных в течение 5 лет. Риск смерти был выше у больных старше 60 лет с длительностью одышки более 10 лет, курящих более 40 лет с индексом курения не менее 50 пачко-лет [3]. Японские исследователи наблюдали 137 амбулаторных больных ХОБЛ от среднетяжелого до крайне тяжелого состояния в течение 5 лет: все параметры ухудшались,

увеличивались параметры шкалы тревоги и депрессии. Постбронходилатационный ОФВ₁ достоверно снизился на 25,4 мл, или 0,9% от должного в год. Умершие во время исследования больные были достоверно старше и имели более тяжелое течение ХОБЛ. Однако ежегодное ухудшение показателей существенно не отличалось в группах выживших и умерших больных [28].

Анализ причин и скорости снижения ОФВ₁. Публикации свидетельствуют о значимости воспаления при ХОБЛ. В исследовании, продолжавшемся 2 года, была изучена роль персистенции респираторно-синцитиального вируса. Авторы отметили, что эндобронхиальное воспаление является самостоятельным фактором, влияющим на ежегодное снижение ОФВ₁, однако окончательного заключения о значимости персистенции этого вируса при ХОБЛ сделано не было [47]. В течение 2,91 года (2,1 — 4,8 года) ежедневно мониторировали 148 больных ХОБЛ (из них 100 мужчин). Среди больных с частыми обострениями (не менее 2,52 обострения в год) быстрее происходило увеличение фибриногена плазмы и интерлейкина-6 в сравнении с пациентами, у которых обострений было менее 2,52 в год. Высокое количество нейтрофилов или высокий уровень фибриногена были связаны с более быстрым снижением ОФВ₁ в год ($p=0,001$) и 0,4% ($p=0,014$) соответственно. При ХОБЛ системное воспаление и воспаление в дыхательных путях нарастают со временем, высокий уровень этих маркеров ассоциирован с более быстрым снижением функции легких [14]. В Великобритании 56 больных хроническим бронхитом (ХБ), находившихся в стабильном состоянии, обследовали в исходной точке и спустя 4 года. У всех пациентов в группе ФВД и КТ-параметры свидетельствовали о прогрессировании болезни. Уровень миелопероксидазы мокроты коррелировал со снижением ОФВ₁. Авторы отметили принципиально важную роль нейтрофильного воспаления в патогенезе ХОБЛ и указали, что маркеры воспаления, содержащиеся в мокроте, могут играть прогностическую роль в клинической практике [29].

Серия публикаций была акцентирована на оценке влияния курения. Польские специалисты оценили параметры вентиляции у 23 больных и отметили, что среди больных ХОБЛ ОФВ₁ за 3 года снизился в среднем на 170 мл. Среди курильщиков снижение ОФВ₁ было больше, чем среди бывших курильщиков (200 мл против 130 мл) [50]. В Нидерландах проанализировали данные 3-летнего наблюдения 178 женщин и 464 мужчин с ХОБЛ, которые были включены в исследование EUROSCOP. Снижение ОФВ₁ происходило на 17,7 мл/год быстрее на каждые 10 сигарет в день, выкуренных мужчиной, у женщин этого не наблюдалось. Респираторные симптомы были связаны со снижением исходного ОФВ₁ у мужчин с ХОБЛ. У мужчин ожирение уменьшало снижение ФВД, а увеличение количества сигарет ускоряло снижение ФВД. У женщин более тяжелая обструкция дыхательных путей была ассоциирована с ускорением снижения ФВД [45].

Греческие исследователи оценили наличие достоверной связи между увеличением частоты обострений и скоростью снижения ОФВ₁ у больных ХОБЛ в трехлетнем проспективном исследовании. Среднегодовое снижение ОФВ₁ в процентах от должных, выровненное по снижению курения, было достоверно выше у лиц с частыми обострениями. Наибольшее снижение ОФВ₁ было у курильщиков с частыми обострениями [22]. Сопоставление частоты обострений со скоростью снижения функции легких при ХОБЛ было проведено английскими

пульмонологами, которые наблюдали пациентов в течение 4 лет. У больных с частыми обострениями было достоверно более быстрое снижение ОФВ₁ и пиковая объемная скорость (ПОС), частые обострения также приводили к большему снижению ОФВ₁, если принимался во внимание статус курения. Больные с частыми обострениями чаще попадали в стационар и дольше там находились [14].

Исследователи из США, Испании и Венесуэлы проанализировали 294 больных ХОБЛ со средним исходным ОФВ₁ 39% от должного. Среднегодовое снижение постбронходилатационного ОФВ₁ было на уровне 23 мл; у пациентов со II и III стадиями — 40 мл и 10 мл в год соответственно, а при IV стадии ОФВ₁ не менялся. В отличие от этого тест с 6-минутной ходьбой снижался вместе с нарастанием тяжести ХОБЛ [12].

Бронхолитики длительного действия при длительных сроках наблюдения при ХОБЛ ранее не изучались. Обнадеживающие результаты дало мультицентровое изучение тиотропия при ХОБЛ «UPLIFT». ОФВ₁ остался сохранным через 4 года.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) при ХОБЛ. В Дании в 1999 г. в РККИ была изучена эффективность влияния ингаляционного будесонида на снижение ФВД и респираторные симптомы в течение 3 лет. Авторы не выявили влияния будесонида на респираторные симптомы. За время наблюдения произошло 316 обострений, 155 — во время лечения будесонидом, 161 — плацебо. Переносимость лечения была хорошей. Авторы сделали вывод о том, что будесонид не оказывал положительного влияния на течение ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения [42]. Участники «Lung Health Study Research Group» в РККИ изучили влияние триамсинолона ацетонида в ингаляциях по 600 мкг 2 раза в день на ФВД больных ХОБЛ в течение 40 мес. Скорость снижения ОФВ₁ после бронхолитика не уменьшилась, хотя пациенты, леченные триамсинолоном, имели меньше респираторных симптомов в течение исследования, реже посещали врача в связи с легочным заболеванием, имели меньшую реактивность дыхательных путей в ответ на провокацию метахолином. Через 3 года плотность костной ткани позвонков и бедра была достоверно ниже у леченных триамсинолоном [21]. Несколько больше оптимизма было в РККИ ISOLDE, проведенном в 18 госпиталях Великобритании, в котором пациенты получали флутиказона пропионат ДАИ со спейсером 500 мкг 2 раза в день, либо идентичное плацебо в течение 36 мес. Достоверного влияния на скорость снижения ОФВ₁ в сравнении с плацебо установлено не было, но флутиказон приводил к небольшому увеличению ОФВ₁ после бронхолитика и уменьшал частоту обострений [9]. В том же исследовании флутиказон замедлял снижение КЖ больных ХОБЛ [38]. Публикации последних лет дают обнадеживающие результаты. Исследователи из США, Германии, Канады и Великобритании провели метаанализ работ, посвященных влиянию ИГКС на прогрессирование бронхиальной обструкции при ХОБЛ в течение 2 лет и более (3715 наблюдений). При обобщении всех исследований снижение скорости падения ОФВ₁, вызванное применением ИГКС, составляло 7,7 мл в год (от 1,3 до 14,2 мл). Применение высоких доз оказывало более выраженный эффект замедления снижения ОФВ₁ — 9,9 мл в год в сравнении со всем массивом исследований. Авторы сделали вывод о том, что ИГКС могут играть потенциальную роль в модификации длительного естественного течения болезни [40].

Шведские ученые провели ретроспективный анализ результатов 3-летнего РККИ EUROSCOP, в котором изучали будесонид в дозе 800 мкг в сут у курильщиков с ХОБЛ. Среди получавших будесонид снизилась частота болевых приступов у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца [20]. В исследовании ISEEC (Inhaled Steroids Effect Evaluation in COPD), основанном на результатах 7 длительных РККИ ИГКС у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, достоверный прирост ОФВ₁ в сравнении с плацебо имел место только в течение первых 6 мес после рандомизации, а в период с 6 до 36 мес различий в снижении ОФВ₁ с плацебо не было. Эффект ИГКС существенно уменьшался у пациентов, продолжавших курить [36]. В 4-летнем ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Портленде (США), снижение риска развития обострений ХОБЛ было достоверным только у не куривших больных [43].

Таким образом, анализ результатов долговременной (до 5 лет) терапии ИГКС свидетельствовал об их ограниченной терапевтической активности при ХОБЛ.

Комбинации ИГКС и бронхолитиков. Отечественные авторы опубликовали результаты наблюдения за больным ХОБЛ III стадии 72 лет, получавшим тиотропия бромид, беротек-Н 2 раза в сут и беклометазон 1000 мкг в сут в течение 2 лет и отметили увеличение параметров ФВД, уменьшение кашля и одышки, повышение сатурации крови [4]. ИГКС и их сочетание с бета-2-адреномиметиками длительного действия разумно применять при ХОБЛ начиная со среднетяжелого течения с частыми обострениями [23]. Английские исследователи провели рандомизированное, двойное слепое исследование сальметерола в дозе 50 мкг с флутиказона пропионатом в дозе 500 мкг 2 раза в день (комбинированный режим) в одном ингаляторе в сравнении с плацебо, только сальметеролом и только флутиказоном в течение 3 лет. Из 6112 обследованных больных 875 умерли в течение 3 лет. Частота смертельных исходов была 12,6% при комбинированной терапии, 15,2% — при получении плацебо, 13,5% — при лечении сальметеролом и 16,0% — при лечении только флутиказоном. Был сделан вывод о том, что снижение смертности от всех причин у больных ХОБЛ, получавших комбинированную терапию, не достигло заданного уровня статистической достоверности. При сравнении с плацебо комбинированный режим уменьшил частоту обострений с 1,13 до 0,85 и улучшил состояние здоровья и спирометрические параметры пациентов ($p < 0,001$ для всех сравнений с плацебо). Среди больных, получавших лечение, включавшее флутиказона пропионат, чаще развивалась пневмония (19,6% — при комбинированной терапии и 18,3% — только флутиказон), чем в группе с плацебо (12,3%; $p < 0,001$) [11].

Среди последних РККИ можно отметить INSPIRE (The Investigating New Standards for Prophylaxis In Reduction of Exacerbations), посвященное изучению сальметерола в комбинации с флутиказона пропионатом в сравнении с тиотропия бромидом у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения сроком более 104 нед [33]. Частота обострений не различалась, смоделированная частота ежегодных обострений была 1,28 у получавших сальметерол/флутиказон и 1,32 — у получавших тиотропий, общее количество баллов по вопросу Святого Георгия было достоверно ниже на 2,1 единицы через 2 года у получавших сальметерол/флутиказон, чем у получавших тиотропия бромид, смертность была достоверно ниже у получавших сальметерол/флутиказон; в этой подгруппе

умер 21 (3%) больной, а среди получавших тиотропий — 38 (6%) ($p=0,032$). У получавших сальметерол/флутиказон достоверно чаще в сравнении с тиотропием развивалась пневмония ($p=0,008$). Был сделан вывод о том, что в частоте обострений между подгруппами различий не было. Среди получавших тиотропий больше была доля выживших. Был отмечен небольшой статистически значимый положительный эффект в отношении КЖ и непредсказуемое снижение смертности среди получавших сальметерол/флутиказон [46]. В США в 5-летнем ретроспективном когортном исследовании было доказано, что среди больных, получавших ИГКС и/или бронхолитики длительного действия, за время наблюдения умерли 14,4%, тогда как в группе сравнения — 28,2% [24].

Статины. В университетской клинике Лоренска (Норвегия) в среднем в течение 2 лет наблюдали 854 больных и установили, что отношение летальности среди больных, принимавших и не принимавших статины, составляла 0,58, а при поправке на возраст — 0,66. Влияние сопутствующих заболеваний было исключено. Применение статинов улучшало выживаемость после обострений ХОБЛ вне зависимости от сопутствующей ИБС, а комбинация статинов с ИГКС еще более улучшала прогноз [37].

N-ацетилцистеин. С.Н.Авдеев провел анализ литературы эффективности применения N-ацетилцистеина при ХОБЛ в течение от 6 мес до 3 лет. Препарат достоверно снижал частоту обострений ХОБЛ, если пациенты ранее не применяли ИГКС. Более высокие дозы (до 1800 мг/сут) оказались более эффективны, чем стандартные (до 600 мг/сут) [1].

Оперативное лечение. Как сообщали ученые из США, в Национальном исследовании лечения эмфиземы (National Emphysema Treatment Trial) была определена подгруппа больных, у которой оперативное уменьшение объема легких улучшало выживаемость и ФВД в течение 2 лет. В очередной статье они представили результаты, дополняющие эти сведения: медиана наблюдений стала 4,3 года против 2,4 года. Под наблюдением находились 1218 больных. При сравнительном анализе было показано, что оперативное уменьшение объема легких в сравнении с медикаментозным лечением давало более выраженное улучшение переносимости физической нагрузки в течение 3 лет и состояния КЖ (согласно SGRQ) в течение 4 лет. Оперативное уменьшение объема легких было особенно эффективно у больных с преобладанием верхнедолевой локализации эмфиземы и низкой толерантностью к физической нагрузке [27]. Хирургическая редукция объема легочной ткани через 6 мес после операции приводила к увеличению ОФВ₁ на 200 мл, снижала частоту обострений ХОБЛ и увеличивала время до первого обострения [44].

Таким образом, исследования, в которых больных ХОБЛ наблюдали в течение 2—5 лет, показали реальную возможность модификации течения заболевания, однако достигнутые позитивные изменения ограничивались первыми 3 годами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С.Н. Влияние длительного приема N-ацетилцистеина на частоту обострений ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Атмосфера: пульмонология и аллергология.—2007.—№ 1(24).—С. 12—14.
2. Васильева, О.С. Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы / О.С. Васильева // Пульмонология.—2007.—№ 6.—С.5—11.

3. Кароли, Н.А. Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ (по результатам проспективного динамического наблюдения) / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология.—2007.—№ 3.—С.77—80.
4. Рыжова, И.Г. Спирива (тиотропия бромид) — эффективный препарат для лечения больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких / И.Г. Рыжова, Г.И. Фоменкова // Терапевт. архив.—2006.—Т. 78, № 3.—С.61—63.
5. Синопальников, А.И. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы / А.И. Синопальников, А.В. Воробьев // Пульмонология.—2007.—№ 6.—С.78—84.
6. Шмелев, Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е.И. Шмелев // Пульмонология.—2007.—№ 2.—С.5—9.
7. Шмелев, Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких / Е.И. Шмелев.—М., 2003.—112 с.
8. Anthonisen, N.R. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease / N.R. Anthonisen, E.C. Wright, J.E. Hodgkin // Am. Rev. Respir. Dis.—1986.—Vol. 133, № 1.—P.14—20.
9. Burge, P.S. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial / P.S. Burge, P.M. Calverley, P.W. Jones [et al.] // B. M. J.—2000.—Vol. 320, № 7245.—P.1297—1303.
10. Bustamante-Fermosel, A. Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features / A. Bustamante-Fermosel, J.M. De Miguel-Yanes, M. Duffort-Falcó, J. Muñoz // Am. J. Emerg. Med.—2007.—Vol. 25, № 5.—P.515—522.
11. Calverley, P.M. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease / P.M. Calverley, J.A. Anderson, B. Celli [et al.] // N. Engl. J. Med.—2007.—Vol. 356, № 8.—P.775—789.
12. Casanova, C. The 6-min walking distance: the long-term follow up in patients with COPD / C. Casanova, C.G. Cote, J.M. Marin [et al.] // Europ. Resp. J.—2007.—Vol.29, № 3.—P.535—540.
13. Donaldson, G.C. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease / G.C. Donaldson, T.A. Seemungal, A. Bhowmik, J.A. Wedzicha // Thorax.—2002.—Vol. 57, № 10.—P.847—852.
14. Donaldson, G.C. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD / G.C. Donaldson, T.A. Seemungal, I.S. Patel [et al.] // Chest.—2005.—Vol. 128, № 4.—P.1995—2004.
15. Feinlieb, M. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States / M. Feinlieb, N.M. Rosenberg, J.G. Collins [et al.] // Amer. Rev. Respir. Dis.—1989.—Vol. 140.—P.9—18.
16. Geijer, R.M. Incidence and determinants of moderate COPD (GOLD II) in male smokers aged 40—65 years: 5-year follow up / R.M. Geijer, A.P. Sachs, T.J. Verheij [et al.] // Br. J. Gen. Pract.—2006.—Vol. 56, № 530.—P.656—661.
17. Halbert, R.J. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R.J. Halbert, J.L. Natoli, A. Gano [et al.] // Eur. Respir. J.—2006.—Vol. 28, № 3.—P.523—532.
18. Hilleman, D.E. Pharmacoeconomic evaluation of COPD / D.E. Hilleman, N. Dewan, M. Malesker [et al.] // Chest.—2000.—Vol. 118, № 5.—P.1278—1285.
19. Hoogendoorn, M. A dynamic population model of disease progression in COPD / M. Hoogendoorn, M.P. Rutten van Molken, R.T. Hoogenveen [et al.] // Eur. Respir. J.—2005.—Vol. 26, № 2.—P.223—233.
20. Lofdahl, C.G. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD / C.G. Lofdahl, D.S. Postma, N.B. Pride [et al.] // Eur. Respir. J.—2007.—Vol. 29, № 6.—P.1115—1119.
21. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med.—2000.—Vol. 343, № 26.—P.1902—1909.
22. Makris, D. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers / D. Makris,

- J. Moschandreass, A. Damianaki [et al.] // *Respir. Med.*—2007.—Vol. 101, № 6.—P.1305—1312.
23. *Man, S.F.* Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: is there a clinical benefit? / S.F. Man, D.D. Sin // *Drugs.*—2005.—Vol.65, № 5.—P.579—591.
 24. *Mapel, D.W.* Survival of COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists / D.W. Mapel, J.S. Hurley, D. Roblin [et al.] // *Respir. Med.*—2006.—Vol. 100, № 4.—P.595—609.
 25. *Miravittles, M.* Development of a large international survey of COPD through the internet. The EPOCA Project / M. Miravittles, A.Anzueto, C.Murio [et al.] // *Eur. Resp. J.*—2006.—Vol. 28, suppl. 50.—Ref. P3939.
 26. *Miravittles, M.* Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study / M. Miravittles, M. Ferrer, A. Pont [et al.] // *Thorax.*—2004.—Vol.59, № 5.—P.387—395.
 27. *Naunheim, K.S.* Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group / K.S. Naunheim, D.E. Wood, Z. Mohsenifar [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*—2006.—Vol. 82, № 2.—P.431—443.
 28. *Oga, T.* Longitudinal deteriorations in patients with COPD / T. Oga, K.Nishimura, M.Tsukino // *Respir. Med.*—2007.—Vol. 101, № 1.—P.146—153.
 29. *Parr, D.G.* Inflammation in sputum relates to progression of disease in subjects with COPD: a prospective descriptive study / D.G. Parr, A.J. White, D.L. Bayley [et al.] // *Respir. Res.*—2006.—Vol. 7, № 1.—P.136—148.
 30. *Pierson, D.J.* Clinical practice guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: a review and comparison of current resources / D.J. Pierson // *Respir. Care.*—2006.—Vol. 51, № 3.—P.277—288.
 31. *Pothirat, C.* Clinical characteristics, management in real world practice and long-term survival among COPD patients of Northern Thailand COPD club members / C. Pothirat, N. Phetsuk, A. Deesomchok [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.*—2007.—Vol. 90, № 4.—P.653—662.
 32. *Reyes, N.* Predictor factors of mortality in COPD patients / N. Reyes, M. Merino, I. Alfageme [et al.] // *Eur. Resp. J.*—2006.—Vol. 28, suppl. 50.—Ref. E4672.
 33. *Seemungal, T.* Investigating new standards for prophylaxis in reduction of exacerbations—the INSPIRE study methodology / T. Seemungal, R. Stockley, P. Calverley [et al.] // *COPD.*—2007.—Vol. 4, № 3.—P.177—183.
 34. *Sin, D.D.* Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, N.R. Anthonisen, J.B. Soriano, A.G. Agusti // *Eur. Resp. J.*—2006.—Vol. 28, № 6.—P.1245—1257.
 35. *Soler-Cataluña, J.J.* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.J. Soler-Cataluña, M.A. Martínez-García, P. Román Sánchez [et al.] // *Thorax.*—2005.—Vol. 60, № 11.—P.925—931.
 36. *Soriano, J.B.* A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo / J.B. Soriano, D.D. Sin, X. Zhang [et al.] // *Chest.*—2007.—Vol. 131, № 3.—P.682—689.
 37. *Soyseth, V.* Statine use is associated with reduced mortality in COPD / V. Soyseth, P.H. Brekke, P. Smith, T. Omland // *Eur. Resp. J.*—2007.—Vol. 29, № 2.—P.279—283.
 38. *Spencer, S.* Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Spencer, P.M. Calverley, P. Sherwood-Burge, P.W. Jones // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—2001.—Vol. 163, № 1.—P.122—128.
 39. *Stratelis, G.* The impact of repeated spirometry and smoking cessation advice on smokers with mild COPD / G. Stratelis, S. Molstad, P. Jakobsson, O. Zetterstrom // *Scand. J. Prim. Health. Care.*—2006.—Vol. 24, № 3.—P.133—139.
 40. *Sutherland, E.R.* Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / E.R. Sutherland, H. Allmers, N.T. Ayas [et al.] // *Thorax.*—2003.—Vol. 58, № 11.—P.937—941.
 41. *Takigawa, N.* Distance and oxygen desaturation in 6-min walk test predict prognosis in COPD patients / N. Takigawa, E.R. Sutherland, H. Allmers, N.T. Ayas [et al.] // *Respir. Med.*—2007.—Vol. 101, № 3.—P.561—567.
 42. *Vestbo, J.* Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / J. Vestbo, T. Sorensen, P. Lange [et al.] // *Lancet.*—1999.—Vol. 353, № 9167.—P.1819—1823.
 43. *Vollmer, W.M.* Impact of regular inhaled corticosteroid use on chronic obstructive pulmonary disease outcomes / W.M. Vollmer, D. Peters, B. Crane [et al.] // *COPD.*—2007.—Vol. 4, № 2.—P.135—142.
 44. *Washko, G.R.* The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations / G.R. Washko, V.S. Fan, S.D. Ramsey [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—2008.—Vol. 177, № 2.—P.164—169.
 45. *Watson, L.* Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: results from the Euroscope study / L. Watson, J.M. Vonk, C.G. Lofdahl [et al.] // *Respir. Med.*—2006.—Vol. 100, № 4.—P.746—753.
 46. *Wedzicha, J.A.* INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide / J.A. Wedzicha, P.M. Calverley, T.A. Seemungal [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—2008.—Vol. 177, № 1.—P.19—26.
 47. *Wilkinson, T.M.* Respiratory syncytial virus, airway inflammation and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T.M. Wilkinson, G.C. Donaldson, S.L. Jonston [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—2006.—Vol. 173, № 8.—P.871—876.
 48. *Wilson, L.* Direct medical costs of chronic obstructive pulmonary disease: chronic bronchitis and emphysema / L. Wilson, E.B. Devine, K. So // *Respir. Med.*—2000.—Vol. 94, № 3.—P.204—213.
 49. *Yarkin, T.* Short- and long-term mortality of COPD patients treated in the respiratory intensive care unit for acute respiratory failure / T. Yarkin, D. Demiryontar, Z. Karakurt [et al.] // *Eur. Resp. J.*—2006.—Vol. 28, suppl. 50.—Ref. P2624.
 50. *Zagdanska, R.* FEV1 after three years of observation in patients with bronchial asthma and patients with chronic obstructive pulmonary disease / R. Zagdanska, I. Grzelewska-Rzymowska // *Pneumonol. Alergol. Pol.*—2005.—Vol. 73, № 2.—P.142—147.