

Ю.И. Фещенко

ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

*Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины***Этиология и патологические изменения при ХОЗЛ и астме различны**

Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) и астма являются заболеваниями с разными причинами, клеточными механизмами и разной реакцией на лечение [5]. В соответствии с практическими рекомендациями Американского торакального общества (АТО) ХОЗЛ определяют как заболевание, которое проявляется обструкцией дыхательных путей вследствие хронического бронхита или эмфиземы. В рекомендациях АТО также указывается, что обструкция дыхательных путей является преимущественно прогрессирующей и может сопровождаться повышенной реактивностью дыхательных путей [2]. Недавно принятые практические рекомендации Глобальной инициативы относительно хронических обструктивных заболеваний легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)) продвинули эту концепцию еще на шаг вперед, и в них утверждается, что потеря функции легких при ХОЗЛ сопровождается патологической воспалительной реакцией легких на вредные частицы или газы [17]. С другой стороны, астма является воспалительным заболеванием дыхательных путей, которое приводит к обратимой их обструкции в ответ на разные стимулы.

Количество разнообразных активированных Т-лимфоцитов повышается при ХОЗЛ и астме. Однако распределение Т-лимфоцитов по подтипам отличается при этих двух заболеваниях — при астме преобладают клетки подтипа CD4 (хэлперы), а при ХОЗЛ — Т-лимфоциты CD8 (цитотоксические). При ХОЗЛ повышается количество нейтрофилов и макрофагов, повышается экспрессия молекул сосудистой адгезии, а при астме увеличивается число эозинофилов и тучных клеток [28].

Курение является основным этиологическим фактором ХОЗЛ

Связь риска заболевания с курением четко установлена: Auerbach и соавт. выявили, что у 94 % курильщиков (более чем одна пачка в день на протяжении 20 лет) обнаруживают на вскрытии определенную степень эмфиземы по сравнению с < 10 % у лиц, которые не курили [3]. Свыше 85 % случаев ХОЗЛ в мире связывают с курением [5], и существует разница более чем в два раза в смертности от ХОЗЛ у пациентов, которые курят < 15 и > 25 сигарет в день [13]. Прекращение курения приносит пользу даже пациентам с тяжелым заболеванием; хотя функция легких у них существенно не улучшается после прекращения курения, но скорость снижения ОФВ₁ замедляется [16].

Важно оценивать и другие факторы риска, кроме курения

Курение является основным фактором риска развития ХОЗЛ. Однако факторы окружающей среды также могут повышать риск заболевания. Загрязнение

воздуха (в особенности двуокисью серы), профессиональное воздействие выхлопов, пыли и растворителей значительно повышают частоту возникновения ХОЗЛ [20]. В развивающихся странах ХОЗЛ часто обнаруживают у лиц, которые не курят. Это может быть вызвано продолжительным использованием печей, которые отапливаются дровами или углем [9, 24]. Дополнительными факторами риска являются легочные инфекции на протяжении первого года жизни, латентные вирусные инфекции [31, 22], недостаточное потребление антиоксидантных витаминов А, С и Е [8], высокое содержание соли в диете и недостаточное потребление ненасыщенных жирных кислот.

Определенные эндогенные факторы также могут повышать риск развития ХОЗЛ. К ним относятся этническое происхождение, низкий вес при рождении [4], повышенная чувствительность дыхательных путей к гистамину и атопия [26]. Кроме того, дефицит α_1 -антитрипсина и неидентифицированные генетические факторы также могут иметь определенное влияние [29].

Важно понимать клинический профиль типичного пациента с ХОЗЛ

Типичный пациент с ХОЗЛ имеет продолжительный анамнез курения, часто более чем 25 пачко-лет (1 пачко-год = 20 сигарет ежедневно на протяжении 1 года) [5]. Такие пациенты обращаются с жалобами на одышку и кашель, иногда со свистящим дыханием или откашливанием мокроты. Увеличение количества или гнойный характер мокроты указывают на обострение ХОЗЛ. Видимая активность вспомогательных дыхательных мышц или губы «трубочкой» при дыхании обычно свидетельствуют о тяжелой обструкции дыхательных путей [30]. Кроме того, у пациентов с ХОЗЛ часто наблюдаются повторные респираторные инфекции в зимний период, боли в груди, отсутствие аппетита, потеря веса и общая слабость.

ХОЗЛ преимущественно поражает пациентов старшего возраста. В структуре первичной медицинской помощи в Великобритании годовая частота консультаций по поводу ХОЗЛ на 10 000 населения составляет от 417 в возрасте 45–64 лет до 886 в возрасте 65–75 лет, и 1032 в возрасте 75–84 лет (эти цифры в 2–4 раза превышают соответствующие показатели для стенокардии) [7]. Как следствие их возраста и анамнеза курения, пациенты могут также иметь ряд сопутствующих состояний, таких как ИБС или гипертензия.

Пациенты с ХОЗЛ склонны к позднему обращению за медицинской помощью

ХОЗЛ является прогрессирующим заболеванием, и симптомы преимущественно развиваются медленно. Ко времени первого визита к доктору пациенты могут уже иметь существенное нарушение функции легких, иногда ОФВ₁ на 50 % меньше должного [5]. Пациенты приспосабливают ежедневную жизнь к своему состоянию и избегают ситуаций, при которых может появляться одышка. В свою очередь, это приводит к замкнутому

кругу прогрессирующего ухудшения состояния и неактивности. В дополнение к медленному развитию ХОЗЛ, пациенты часто не желают бросить курить и, как следствие, больные с ХОЗЛ реже обращаются за диагностикой и лечением на ранних стадиях болезни по сравнению с астматиками. Более того, многие пациенты поздно обращаются за помощью, поскольку они боятся возможного диагноза рака легких.

Измерение показателей функции легких необходимо использовать для подтверждения диагноза ХОЗЛ

Спирометрия является важным методом оценки обструкции дыхательных путей и имеет ключевое значение для диагностики ХОЗЛ, оценки степени тяжести болезни и мониторинга ее прогрессирования. Было предложено, чтобы спирометрия стала одним из рутинных методов обследования, поскольку раннее выявление ХОЗЛ значительно улучшает прогноз [25]. Кроме того, консенсусное заявление совещательного комитета Национальной образовательной программы по вопросам легочного здоровья (National Lung Health Education Program (NLHEP)) призывает врачей первичного медицинского звена в США использовать спирометрию у всех пациентов в возрасте старше 45 лет, которые курят. В заявлении также подчеркивается, что спирометрию необходимо использовать у всех пациентов с респираторными симптомами, в частности, хроническим кашлем, эпизодами свистящего дыхания или одышкой при физической нагрузке для обнаружения обструкции дыхательных путей, вызванной астмой или ХОЗЛ [15]. Результаты спирометрии можно использовать в комбинации с кривой Флетчера-Пито для разъяснения пациентам вредного влияния курения на функцию их легких с целью акцентирования на пользе прекращения курения.

Что касается диагностики, отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ и $ОФВ_1 < 80\%$ от должного являются вероятным свидетельством ХОЗЛ [7]. Более того, рекомендуется проводить определение показателя $ОФВ_1$ для объективной оценки тяжести и прогрессирования ХОЗЛ [2], а также для прогнозирования смертности, поскольку при $ОФВ_1 < 50\%$ от должного смертность возрастает [30]. Относительные и абсолютные изменения $ОФВ_1$ также можно использовать для оценки эффективности лечения. Другим возможным признаком ХОЗЛ является плохой эффект от назначения стероидов; прием преднизолона *per os* (30 мг в день на протяжении 14 дней) приводит к улучшению функции легких у большинства астматиков, однако эффективен лишь у небольшой части (10–20%) больных с ХОЗЛ [7].

После того, как поставлен диагноз ХОЗЛ на основе спирометрии, рекомендуют проводить ежегодные измерения $ОФВ_1$ для выявления пациентов с быстрым ухудшением функции легких (> 100 мл/год) и постоянного напоминания им о пользе прекращения курения. Однако для обеспечения эффективности такого подхода следует убедиться в точности калибровки спирометра и стандартизации методики [32]. Это можно проводить совместно с оценкой инвалидизации (тестирование на толерантность к физической нагрузке) и связанного со здоровьем качества жизни пациента, чтобы все аспекты заболевания нашли отображение в плане лечения.

Пиковая скорость выдоха (ПСВ) не применяется в диагностике ХОЗЛ, поскольку этот показатель может

не изменяться при ХОЗЛ. Кроме того, ФЖЕЛ может не изменяться на ранних стадиях ХОЗЛ, хотя отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ при ХОЗЛ всегда ниже, чем у здоровых лиц (около 70%) и снижается по мере прогрессирования болезни. Поэтому отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ применяется в комбинации с $ОФВ_1$ для оценки прогрессирования ХОЗЛ [1].

Направление к пульмонологу и лабораторные анализы имеют большое значение для оценки тяжести течения ХОЗЛ

Спирометрия является незаменимой для диагностики ХОЗЛ, однако другие тесты также важны для оценки тяжести ХОЗЛ [7]. Измерение газов артериальной крови (ГАК) является важной составной оценки средней тяжести и тяжелого ХОЗЛ для подтверждения степени гипоксии и последующего рассмотрения возможности проведения долгосрочной оксигенотерапии (ДСОТ). Измерение ГАК также показано во время обострений ХОЗЛ для оценки степени недостаточности вентиляционной функции легких [14]. Кроме того, любого пациента с признаками легочного сердца необходимо направлять на измерение ГАК.

Диагноз рака легких можно исключить на основании рентгенографии органов грудной клетки, а компьютерная томография дает возможность обнаружить ранние признаки эмфиземы легких. Более того, тестирование сопротивления дыхательных путей, оценка функции дыхательных мышц и анализ газообмена могут также использоваться для получения дополнительной информации об основном заболевании и оценки тяжести течения ХОЗЛ. Например, сопротивление дыхательных путей, которое отображает сопротивление в бронхах большого и среднего калибра, преимущественно повышается при ХОЗЛ, а максимальное давление на вдохе снижается вследствие гипервентиляции.

Направление к специалисту-пульмонологу также необходимо для выявления пациентов, которые, возможно, имеют дефицит α_1 -антитрипсина (это часто те пациенты, которые заболевают ХОЗЛ в возрасте около 40 лет, или лица с анамнезом курения < 10 пачко-лет).

Пульсовая оксиметрия позволяет определить насыщение артериальной крови кислородом ($СаО_2$), однако она не является хорошим диагностическим методом при ХОЗЛ, поскольку не указывает на изменения парциального давления $СО_2$ в артериальной крови ($РаСО_2$). Несмотря на это, ее можно использовать для обследования пациентов с ХОЗЛ во время физической нагрузки, поскольку десатурация во время нагрузки свидетельствует о возможной пользе применения оксигенотерапии. Симптоматическое ХОЗЛ обычно ассоциируется со снижением фактора газообмена для монооксида углерода, а наличие и прогрессирование тяжести эмфиземы коррелирует со снижением коэффициента переноса монооксида углерода. Следовательно, КСО имеет важное значение для дифференциальной диагностики больших ХОЗЛ с эмфиземой и пациентов с астмой, у которых КСО не снижается [7].

Важно оценить все аспекты ХОЗЛ, а не только функцию легких

Легочные функциональные тесты традиционно использовались для определения тяжести течения ХОЗЛ и оценки эффективности лечения. Однако пациенты с ХОЗЛ преимущественно обращаются к врачу по поводу симптомов (в особенности одышки) и нарушенного

функціонального стану, що має пряме вплив на якість життя хворого. Отже, ефективне лікування ХОЗЛ повинно бути спрямоване на зняття одышки та інших симптомів. Крім того, метою лікування повинно бути покращення якості життя хворого, запобігання загостренням та уповільнення зниження показників функції легень. Всі ці цілі повинні бути досягнуті з мінімальним ризиком виникнення побічних ефектів [30]. Важливо усвідомити, що тяжкість одышки та результати тестування функції легень є взаємопов'язаними, хоча між ними немає сильної кореляції; таким чином, їх необхідно розглядати як окремі, але однаково важливі фактори.

Хоча застосування бронходилататорів може покращити показник ОФВ₁ при ХОЗЛ лише на < 10 % [6], зняття одышки та підвищення толерантності до фізичної навантаження можуть бути більш важливими наслідками зменшення надмірної гіперінфляції легень. Таким чином, тільки тестування функції легень не є точними методами для оцінки ефективності лікування. Оцінка ефективності лікування ХОЗЛ повинна бути постійним процесом, щоб гнучко коригувати медикаменти та варіанти лікування (як фармакологічні, так і нефармакологічні).

Оптимізація комплаєнсу пацієнта — ключ до успішного лікування

Шанси на успіх лікування втручання підвищуються при хорошій комплаєнсу пацієнта. Відомо, що при різних захворюваннях зниження частоти прийому препарату стимулює хворих до кращого дотримання призначеної лікувальної схеми. Упрощення будь-якої лікувальної схеми сприяє кращому дотриманню її пацієнтом. Зокрема, в практичних рекомендаціях АТО підтверджується, що додавання ІКС до схеми, що складається з традиційної терапії іпратропіумом бромідом та β₂-агоністом, може погіршити дотримання такої лікувальної схеми пацієнтом [2].

Необхідно також більш повне інформування пацієнта про ХОЗЛ та методи його лікування, що може сприяти дотриманню хворим призначеної лікувальної схеми. Крім того, необхідно поощряти активну участь пацієнта в визначенні плану лікування, а також проводити регулярні контрольні огляди для оцінки ефективності терапії, її побічних ефектів та дотримання пацієнтом призначеного лікування.

ХОЗЛ та астму слід лікувати по-різному

З точки зору фармакологічного втручання, препаратами першого вибору для підтримуючої терапії при ХОЗЛ, відповідно до національними та міжнародними рекомендаціями [2, 7, 30], є бронходилататори (наприклад, антихолінергічні засоби). Кортикостероїди є одним з основних засобів лікування астми [2, 7] однак вони ефективні лише у невеликій підгрупі пацієнтів з ХОЗЛ [23]. Це обумовлено в основному нейтрофільною природою запального компонента при ХОЗЛ, в той час як запалення при астмі переважно еозинофільне. Еозинофільне запалення при астмі успішно зупиняється за допомогою кортикостероїдів, однак вони не мають суттєвого ефекту при нейтрофільному запаленні [6].

Іншим фактором, який слід врахувати при плануванні лікування ХОЗЛ, є більш старший

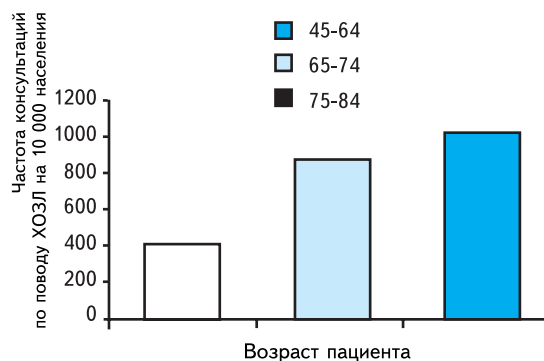


Рис. 1. ХОЗЛ в Великобритании (Barnes, 1999)

вік хворих ХОЗЛ порівняно з астматиками та наявність у них більшої кількості супутніх захворювань, внаслідок чого вони можуть бути більш вразливими до кардіоваскулярних побічних ефектів β₂-агоністів, зокрема тахікардії [18]. Крім того, вони можуть бути більш вразливими до небажаного впливу кортикостероїдів на щільність кісткової тканини, що підвищує ризик остеопорозу. Отже, особливо важливо уникати необґрунтованого застосування цих препаратів у цій групі хворих [21]. В протилежність сказаному, нові інгаляційні антихолінергічні препарати погано засвоюються і, як наслідок, в терапевтичних дозах практично не викликають клінічно значимих побічних ефектів, за винятком окремих випадків затримки сечовипускання [19]. Іншою особливістю лікування хворих ХОЗЛ є те, що пацієнти не завжди відчувають зняття одышки від лікування, порівняно з астматиками, і можуть потребувати спеціальної допомоги для забезпечення комплаєнсу щодо підтримуючої терапії.

Плоха оксигенація є однією з фундаментальних проблем ХОЗЛ, отже довготривала кислородна терапія (ДСКТ) показана у деяких пацієнтів з ХОЗЛ [27]. ДСКТ не рекомендують проводити при астмі через зворотню природу цього захворювання.

Додаткові фактори ризику ХОЗЛ

Фактори зовнішнього середовища	Ендогенні фактори
Загрязнение воздуха - в помещениях и снаружи	Дефицит α ₁ -антитрипсина
Профессиональные вредности	Генетические факторы
Диетические факторы - высокое содержание соли, низкое содержание антиоксидантных витаминов и ненасыщенных жирных кислот	Этнические факторы
Инфекции	Атопия
	Низкий вес при рождении

Дифференціальна діагностика ХОЗЛ та астми (Barnes, 1999)

	ХОЗЛ	Астма
Симптомы	Медленно прогрессирующие	Эпизодические
Признаки	При тяжелом течении - легочное сердце	Легочное сердце никогда не развивается
Реакция на стероиды	<15 % пациентов	>15 % пациентов
Воспалительные клетки	Нейтрофилы, Т-лимфоциты CD8, макрофаги	Эозинофилы, Т-лимфоциты CD4, тучные клетки

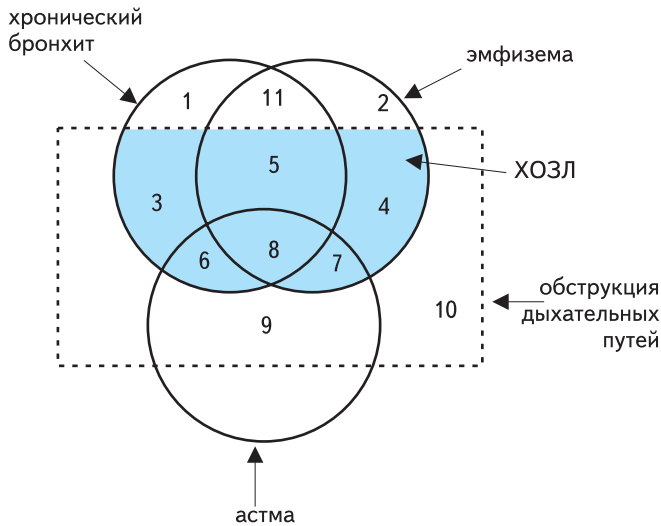


Рис. 2. Схема ХОЗЛ

Кроме того, лечение ХОЗЛ можно дополнять немедикаментозными вмешательствами, например, легочной реабилитацией и преодолением социальных последствий ХОЗЛ [12].

Представленная схема (непропорциональная диаграмма Venn) демонстрирует подгруппы пациентов с хроническим бронхитом, эмфиземой и астмой. Подгруппы, которые включают ХОЗЛ, затенены.

Пациенты с астмой, у которых обструкция дыхательных путей полностью обратима, не считаются больными ХОЗЛ (подгруппа 9).

Во многих случаях практически невозможно дифференцировать больных с астмой, у которых обструкция дыхательных путей полностью не ликвидируется, от пациентов с хроническим бронхитом или эмфиземой, которые имеют частично обратимую обструкцию и повышенную реактивность дыхательных путей. Пациентов с астмой, которая не проходит, относят к группе больных ХОЗЛ (подгруппы 6, 7 и 8).

Хронический бронхит и эмфизема с обструкцией дыхательных путей обычно возникают вместе (подгруппа 5), а у некоторых пациентов эти заболевания сопровождают астму (подгруппа 8).

У пациентов с астмой, которые постоянно контактируют с раздражителями, например сигаретным дымом, может возникать хронический кашель, который является

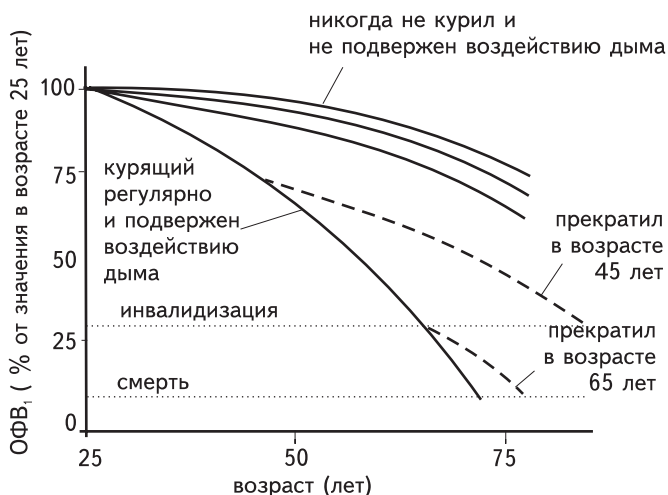


Рис. 3. Естественное течение хронической обструкции дыхательных путей

признаком хронического бронхита (подгруппа 6).

Пациентов с хроническим бронхитом и/или эмфиземой без обструкции дыхательных путей (подгруппы 1, 2 и 11) не относят к тем, которые имеют ХОЗЛ.

Пациентов с обструкцией дыхательных путей, вызванной другой известной этиологией или специфическим заболеванием (например, муковисцидозом) (подгруппа 10) не включают в данное определение.

Пациенты с ХОЗЛ могут иметь определенную степень обратимости обструкции дыхательных путей в ответ на терапию бронходилататорами

ХОЗЛ когда-то считали необратимым респираторным заболеванием. Однако в современных рекомендациях признается, что существует возможность определенного улучшения показателя ОФВ₁ (обратимость) у пациентов с ХОЗЛ в ответ на назначение лечения бронходилататорами [2, 7, 17]. Нынешний метод оценки обратимости обструкции дыхательных путей имеет недостатки, поскольку широко используемый критерий определения обратимости (повышение ОФВ₁ > 15 %) находится в пределах нормальной вариабельности этого показателя и нормального колебания калибра дыхательных путей [10]. Поэтому важно оценивать реакцию дыхательных путей с использованием относительных и абсолютных изменений ОФВ₁. В практических рекомендациях Британского торакального общества (БТО) сделана попытка расширить определение обратимости обструкции дыхательных путей. В них утверждается, что хотя колебания результатов повторных измерений ОФВ₁ у одного и того же пациента являются хорошо известным фактом, изменение показателя ОФВ₁ более чем на 200 мл является признаком достоверной обратимости, а не вариабельности измерений [7]. Что касается дифференциации между ХОЗЛ и астмой, то в недавно сформулированном консенсусном заявлении относительно лечения ХОЗЛ утверждается, что астму можно диагностировать на основании увеличения ОФВ₁ более чем на 400 мл в ответ на высокие дозы ингаляционных бронходилататоров [11]. Таким образом, нельзя исключить ХОЗЛ у пациентов с признаками обратимости показателя ОФВ₁ (< 400 мл).

Практические рекомендации были сформулированы с учетом того, что ХОЗЛ отличается от астмы

ХОЗЛ и астма являются отдельными заболеваниями с разными причинами, клеточными механизмами, отличительными клиническими признаками и разной реакцией на лечение. Учитывая это, для ХОЗЛ и астмы были разработаны отдельные определения и практические рекомендации рядом ключевых национальных и международных обществ [2, 7, 30], а также ВОЗ в рекомендациях GINA (Глобальные инициативы относительно астмы) и GOLD (Глобальные инициативы относительно хронических обструктивных заболеваний легких). Все эти рекомендации сходны в том, что первым шагом в составлении плана лечения ХОЗЛ должно быть установление точного диагноза ХОЗЛ.

Практические рекомендации относительно ХОЗЛ выполняются хуже, чем рекомендации относительно астмы

Несмотря на то, что практические рекомендации АТО предусматривают применение антихолинэргических препаратов как терапию первого ряда для пациентов с ХОЗЛ и постоянными симптомами, лишь

15 % больных ХОЗЛ в США получают антихолинергические бронходилататоры. Невыполнение практических рекомендаций относительно ХОЗЛ можно частично объяснить ошибочной диагностикой.

Прекращение курения является первым шагом в лечении ХОЗЛ, это также единственная возможность модифицировать течение болезни

Прекращение курения является единственным методом, который позволяет замедлить ускоренное снижение функциональной способности легких при ХОЗЛ. Как следствие, во всех практических рекомендациях утверждается, что прекращение курения должно быть первым шагом в лечении ХОЗЛ [2, 7, 30]. Однако многим пациентам тяжело бросить курить. В этом им могут помочь психологи и специальные клиники, а заместительная терапия никотином удваивает частоту долгосрочного (6–12 месяцев) воздержания от курения. Кроме того, применение новых антидепрессантов (Zyban/bupropion) эффективно помогает пациентам бросить курить.

В практических рекомендациях антихолинергические препараты относят к препаратам первой линии для поддерживающего лечения ХОЗЛ, поскольку они являются эффективными и безопасными

Целью лечения ХОЗЛ является сведение до минимума симптомов и повторных обострений, а также сохранение функции легких, что повышает связанное со здоровьем качество жизни пациентов [30].

Национальные и международные практические рекомендации относительно ХОЗЛ расценивают антихолинергические бронходилататоры как препараты выбора для поддерживающей терапии ХОЗЛ [2, 30]. Это обусловлено тем, что они имеют сходную или даже лучшую эффективность, по сравнению с β_2 -агонистами, а также характеризуются лучшим профилем безопасности и более стабильной реакцией при продолжительной терапии. В практических рекомендациях АТО указывается, что в случае, если симптомы ХОЗЛ становятся постоянными, необходимо отдавать предпочтение ипратропиуму бромиду перед β_2 -агонистами, поскольку он имеет более продолжительное действие, меньше побочных эффектов и реже вызывает тахифилаксию [2].

Эффективность антихолинергических препаратов в лечении ХОЗЛ обусловлена особенностью их действия. Антихолинергические препараты действуют, ингибируя холинергическую бронхоконстрикцию и, как результат, снижают вагальный холинергический тонус, что и является основным обратимым компонентом при ХОЗЛ. Продолжительное применение антихолинергических препаратов приводит к улучшению показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ, особенно у тех пациентов, которые бросили курить. Антихолинергические средства также повышают толерантность к физической нагрузке, уменьшают количество обострений, увеличивают ФЖЕЛ перед сном и увеличивают продолжительность фазы быстрого сна по сравнению с плацебо. Новые антихолинергические препараты плохо абсорбируются и, как следствие, в терапевтической рекомендованной дозировке не имеют клинически выраженных побочных эффектов [19].

Tiotropium является новым высокоэффективным антихолинергическим бронходилататором продолжительного действия. В исследованиях с применением одной дозы препарата у пациентов с ХОЗЛ наблюдали бронходилатацию даже по истечении 32 часов. Такой

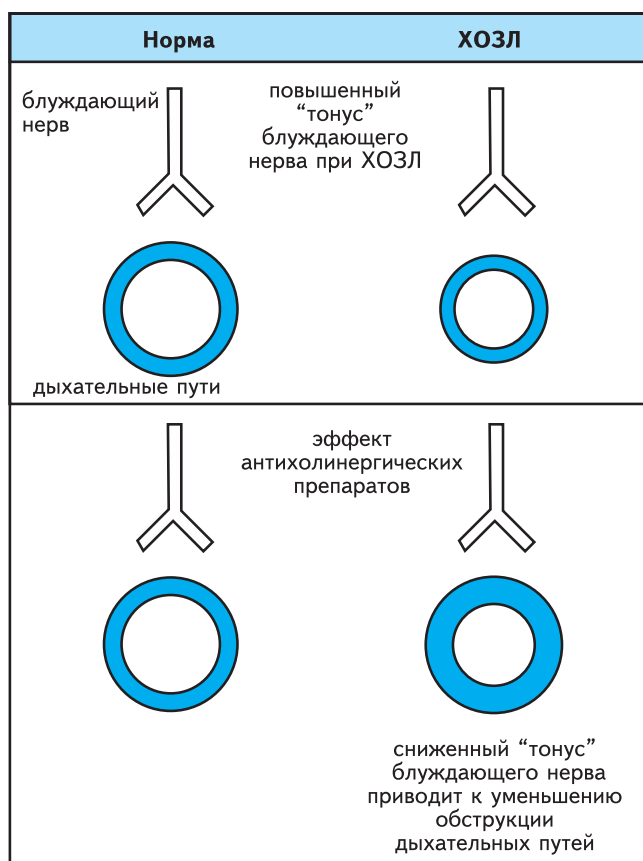


Рис. 4. Холинергический контроль дыхательных путей при ХОЗЛ (Barnes, 1999)

продолжительный эффект тиотропиума является не только ценным для предупреждения симптомов обструкции, но и удобным с точки зрения возможности его однократного введения, что способствует лучшему соблюдению больным предписанной схемы лечения [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretive strategies // Am. Rev. Resp. Dis. — 1991. — Vol. 144. — P. 1202–1228.
2. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 152 — P. S77–S120.
3. Auerbach O., Hammond E. Relation of smoking and age to emphysema. Whole-lung section study // N. Engl. J. Med. — 1972. — Vol. 286. — P. 853–857.
4. Barker D., Osmond C. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis // J. Epidemiol. Community Health. — 1989. — Vol. 43. — P. 237–240.
5. Barnes P. Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease. — London: Science Press, 1995.
6. Barnes P. Mechanisms in COPD. Differences from asthma // Chest. — 2000. — Vol. 117, № 2. — P. 10S–14S.
7. British Thoracic Society. Guidelines for the management of COPD // Thorax. — 1997. — Vol. 52. — P. S1–S28.
8. Britton J., Pavord I. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 151. — P. 1383–1387.
9. Buist A.S. Risk factors for COPD // Eur. Resp. Rev. — 1996. — Vol. 6. — P. 253–258.
10. Calverley P. Selecting patients with COPD for medical treatment // Eur. Resp. Rev. — 1999. — Vol. 67. — P. 179–183.
11. Consensus Statement on Management of COPD. Available at www.rcpe.ac.uk. Last accessed 05 June 2001
12. Couser J.J., Guthmann R. Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity in older elderly patients with COPD // Chest. — 1995. — Vol. 107. — P. 730–734.

13. *Doll R., Peto R.* Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors // *BMJ.* — 1976. — Vol. 2. — P. 1525–1536.
14. *Emerman C., Connors A.* Relationships between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of COPD // *Ann. Emerg. Med.* — 1989. — Vol. 18. — P. 523–527.
15. *Ferguson G., Enright P.* Office spirometry for lung health assessment in adults. A consensus statement from the National Lung Health Education Program // *Chest.* — 2000. — Vol. 117, № 4. — Vol. 1146–1161.
16. *Fletcher C., Peto R.* The natural history of chronic airflow obstruction // *BMJ.* — 1977. — Vol. 1, P. 1645–1648.
17. *GOLD COPD Guidelines.* Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2001). Available at www.goldcopd.com. Last accessed 05 June 2001
18. *Guhan A., Cooper S.* Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects // *Thorax.* — 2000. — Vol. 55. — Vol. 650–656.
19. *Kindman L., Vagelos R.* Abnormalities of pulmonary function in patients with congestive heart failure, and reversal with ipratropium bromide // *Am. J. Cardiol.* — 1994. — Vol. 73. — P. 258–262.
20. *Kunzli N., Kaiser R.* Air pollution in Switzerland — quantification of health effects using epidemiologic data // *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1997. — Vol. 127, № 34. — P. 1361–1370.
21. *Lipworth B.* Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 159, № 9. — P. 941–955.
22. *Matsuse T., Hayashi S.* Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — Vol. 146. — P. 177–184.
23. *McEvoy C., Niewoehner D.* Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review // *Chest.* — 1997. — Vol. 111, P. 732–743.
24. *Perez-Padilla R., Regalado J.* Exposure to bio-mass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A controlled case study // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* — 1996.— Vol. 152, № 3Pt1, P. 701–706.
25. *Petty T.* Testing patients' lungs. Spirometry as part of the physical examination // *Clin. Ther.* — 1999. — Vol. 21, P. 1–15.
26. *Pride N.* Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the 'Dutch hypothesis' // *Clin. Allergy.* — 1986. — Vol. 16, P. 3–6.
27. *Restrick L., Paul E.* Assessment and follow-up of patients prescribed long-term oxygen treatment // *Thorax.* — 1993. — Vol. 48. — P. 708–713.
28. *Saetta M.* Airway pathology of COPD compared with asthma // *Eur. Resp. Rev.* — 1997. — Vol. 7. — P. 211–215.
29. *Sandiford A., Weir T.* Genetic risk factors for COPD // *Eur. Respir. J.* — 1997. — Vol. 10. — P. 1380–1391.
30. *Siafakas N., Vermeire P.* ERS — Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Eur. Respir. J.* — 1995. — Vol. 8. — P. 1398–1420.
31. *Strachan D., Seagroatt V.* Chest illness in infancy and COPD in later life: an analysis by month of birth // *Int. J. Epidemiol.* — 1994. — Vol. 23. — P. 1060–1068.
32. *Weir D., Burge P.* Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with COPD // *Thorax.* — 1990. — Vol. 45. — P. 907–908.