

Обострение как прогностически неблагоприятный фактор хронической обструктивной болезни легких

Аунг Кьяв Со

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторе

Аунг Кьяв Со — аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (926) 437-32-63; e-mail: dr.aksoe2010@gmail.com

Резюме

В обзоре представлена информация о роли тяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как независимого негативного прогностического фактора. Отмечено, что риск смерти прямо пропорционален частоте обострений, особенно если для их купирования требуется госпитализация. Благодаря крупным эпидемиологическим исследованиям в области ХОБЛ в настоящее время имеется достаточно данных о возможных индикаторах повышенной смертности от ХОБЛ — т. н. предикторах неблагоприятного прогноза. К ключевым предикторам неблагоприятного прогноза ХОБЛ относятся возраст пациентов, низкие значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, выраженность легочной гиперинфляции, признаки дыхательной недостаточности (снижение парциального напряжения кислорода и повышение парциального напряжения углекислоты в артериальной крови), легочная гипертензия, низкий индекс массы тела, снижение толерантности к физическим нагрузкам, частые обострения и другие коморбидные состояния. Таким образом, ведение пациентов с обострением ХОБЛ остается актуальной проблемой современной медицины.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, дыхательная недостаточность, прогноз.

Для цитирования: Со А.К. Обострение как прогностически неблагоприятный фактор хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 104–109. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-104-109

Acute exacerbations as a poor prognostic factor of chronic obstructive pulmonary disease

Aung Kyaw Soe

N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Aung Kyaw Soe, Postgraduate student, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (926) 437-32-63; e-mail: dr.aksoe2010@gmail.com

Abstract

This review presents information on severe acute exacerbation of COPD (AECOPD) as an independent negative prognostic factor. Mortality risk increases with the frequency of severe exacerbations, particularly if these require admission to a hospital. Large epidemiological studies in the field of COPD provided sufficient data on potential indicators of increased mortality in COPD. Key predictors of poor prognosis in COPD are the patient's age, lower forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), lung hyperinflation, respiratory failure (low PaO₂, high PaCO₂), pulmonary hypertension, low body mass index, decreased physical tolerance, frequent exacerbations, and comorbidity. Thus, the management of patients with acute exacerbation of COPD still remains as an actual clinical problem.

Key words: acute exacerbation, COPD, respiratory failure, prognosis.

For citation: Soe A.K. Acute exacerbations as a poor prognostic factor of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 104–109 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-104-109

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смерти в современном обществе [1, 2]. Уровень распространенности, заболеваемости и смертности ХОБЛ различается не только по странам, но и по регионам внутри одной страны. Распространенность ХОБЛ напрямую связана с распространенностью табакокурения. Помимо этого, во многих странах к основным факторам риска относятся загрязнение воздуха окружающей среды, на производстве и в помещениях (в результате сжигания древесины и других видов топлива из биомассы) [3].

Показатели заболеваемости и распространенности ХОБЛ также значительно различаются в зависимости от методов, используемых для установления, диагностики и классификации болезни [4]. Различия в определении заболевания не позволяют сопоставить распространенность и медико-социальную значимость ХОБЛ в разных регионах мира, что привело к появлению исследований «Бремя легочных заболеваний» (*Burden of Lung Disease — BOLD*) и «Латиноамериканский проект по исследованию обструктивных заболеваний легких» (*Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease —*

PLATINO) [5, 6]. Последние данные свидетельствуют о стабилизации или снижении распространенности ХОБЛ в некоторых развитых странах, однако вследствие трудностей при диагностике и частой гиподиагностики ХОБЛ снижается достоверность данных о смертности [7, 8].

По результатам ранее проведенных эпидемиологических исследований установлено, что распространенность хронических респираторных заболеваний в Российской Федерации колеблется от 17 до 21 %. Заболеваемость ХОБЛ различается в России в пределах 6–10 % [9]. Однако распространенность ХОБЛ в России, как и во многих других странах, недооценена, т. к. диагностируется только у 1/3 больных [10, 11]. Ранее сообщалось, что согласно подтвержденным специалистами данным, распространенность ХОБЛ в Красноярском крае составляет 10,6 на 1 000 жителей региона [12]. По оценкам исследователей Глобального альянса против хронических респираторных заболеваний (GARD, 2011), истинная распространенность ХОБЛ составляла приблизительно 15,3 %, что в 7–8 раз превосходит показатели, основанные на официальных данных [10].

Клиническое течение заболевания

Прогрессивное ухудшение при ХОБЛ традиционно иллюстрировалось кривой Флетчера–Пето, на которой показано ускоренное снижение функции легких с течением времени [13]. В одно из когортных исследований были включены пациенты ($n = 73\,106$), впервые госпитализированные с диагнозом ХОБЛ в 1990–2005 гг., 50 580 из них умерли в течение 17 лет наблюдения, однако 50 и 75 % всех смертей произошли через 3,6 и 7,7 года соответственно. Среднее время от 1-го до 2-го обострения, при которых потребовалась госпитализация, составляло около 5 лет, а в период от 9-го до 10-го обострения оно уменьшилось до < 4 мес. После 2-го обострения риск

последующего тяжелого обострения увеличился в 3 раза, а после 10-го обострения по сравнению с 1-м — в 24 раза. Течение ХОБЛ подразумевает быстрое ухудшение состояния здоровья после 2-го тяжелого обострения и высокую смертность в течение нескольких недель после каждого тяжелого обострения (рис. 1) [14].

Таким образом, тяжелые обострения ХОБЛ оказывают независимое негативное влияние на прогноз пациента. Риск смерти прямо пропорционален частоте тяжелых обострений, особенно если для их купирования необходима госпитализация [15]. По данным метаанализа [16], тяжелое обострение ХОБЛ, в случае которого требуется госпитализация, приводит к увеличению риска смерти не только во время госпитализации, но также в период после выписки и существенно влияет на общую смертность от ХОБЛ.

Предикторы смерти при хронической обструктивной болезни легких

Смерть, вызванная заболеванием, — одно из тяжелых последствий болезни. ХОБЛ сама по себе является предиктором риска смерти, поскольку риск смерти значительно выше среди пациентов с ХОБЛ при сравнении с лицами без такового заболевания ($p = 0,001$) [9]. В период с 1990 по 2010 гг. в списке ведущих причин смерти в мире ХОБЛ переместилась с 4-го места на 3-е, несмотря на снижение общей смертности на 7 % за тот же период [4].

Благодаря крупным эпидемиологическим исследованиям в области ХОБЛ в настоящее время имеется достаточно данных о возможных индикаторах повышенной смертности от ХОБЛ — т. н. предикторах неблагоприятного прогноза. Прогнозировать выживаемость у больных ХОБЛ позволяют множество факторов, отражающих как процесс развития респираторных заболеваний (обструкция воздушно-

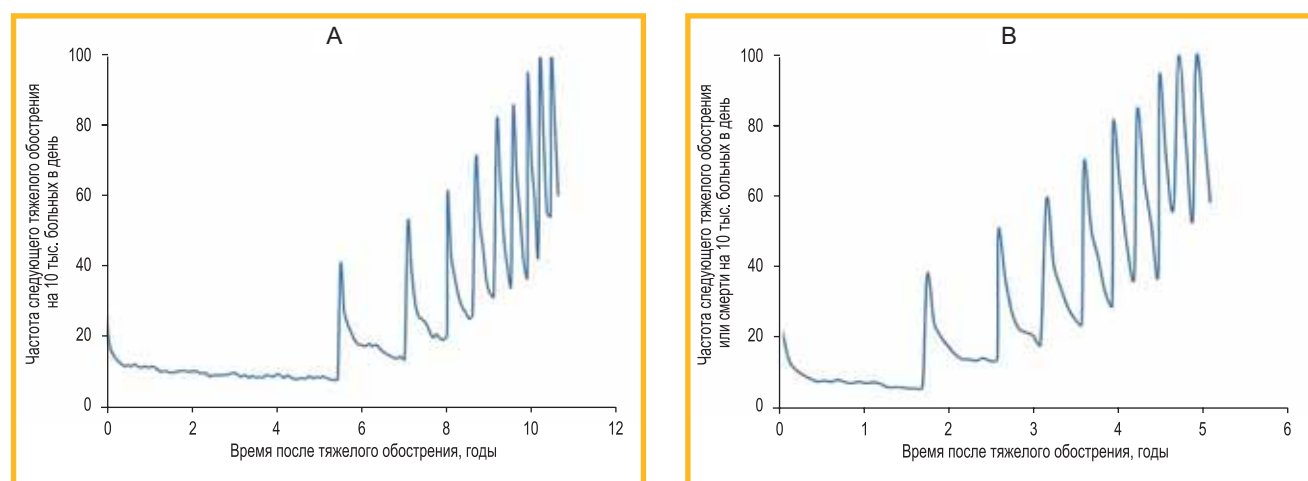


Рис. 1. Риск последующих обострений хронической обструктивной болезни легких с госпитализацией (на 10 тыс. больных в день) от момента первой госпитализации с указанием времени развития последующих обострений при использовании: А — среднего времени между обострениями при условии выживаемости и смерти в качестве конкурирующих рисков; В — среднего времени между обострениями как времени до следующего обострения или смерти (что наступит первым). Адаптировано из [14]

Figure 1. A risk of subsequent acute exacerbations of COPD requiring hospital admission (per 10,000 of patients daily) after the index hospitalization, and time to the first exacerbation (the mean time between exacerbations): A, if survival and death are concurrent risk factors; B, time to the first event (exacerbation or death). Modified from [14]

го потока, гипоксемия, гиперкапния, гиперинфляция легких, толерантность к физической нагрузке — ТФН), так и сопутствующие заболевания (анемия, снижение массы тела и кахексия) [17, 18]. Важен также такой фактор, как возраст больных. Например, в Канаде смертность в течение 1 года среди пациентов с ХОБЛ любой степени тяжести составляла от 4,1 % у больных в возрасте 45 лет и старше до 27,7 % у пациентов 65–100 лет [19].

Несмотря на то, что объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) остается самым важным физиологическим показателем тяжести обструкции воздушного потока при ХОБЛ, его прогностическая ценность для показателей смертности незначительна, особенно при его значении > 50 %_{долж.} [20]. Оценка риска смерти у пациентов с ХОБЛ была улучшена за счет использования не только ОФВ₁, но и многомерных показателей, таких как BODE (индекс массы тела, ОФВ₁, тяжесть одышки и ТФН), ADO (возраст, тяжесть одышки и ОФВ₁) и DOSE (тяжесть одышки, ОФВ₁, табакокурение и частота обострений), а не только ОФВ₁ [21, 22]. В проспективном исследовании *J. Steer et al.* проанализированы данные больных с обострением ХОБЛ ($n = 920$), госпитализированных в стационар; в ходе работы выделены 5 наиболее сильных предикторов летального исхода и разработана новая шкала DECAF (диспноэ, эозинопения, консолидация, ацидоз и фибрилляция предсердий), валидизированная для оценки прогноза больных ХОБЛ [23].

Среди других функциональных параметров, выступающих в роли предикторов прогноза, отмечается соотношение инспираторной (ИЕЛ) и общей (ОЕЛ) емкости легких. Данные показатели отражают выраженность статической гиперинфляции легких. В когортном исследовании у больных ХОБЛ ($n = 689$) оценка гиперинфляции производилось по индексу ИЕЛ / ОЕЛ. По результатам анализа Каплана–Мейера показано значительное снижение

выживаемости больных при значениях индекса ИЕЛ / ОЕЛ ≤ 25 % по сравнению с таковой при показателях ИЕЛ / ОЕЛ > 25 % (32 мес. vs 36 мес. соответственно; $p < 0,001$) (рис. 2) [24].

Обострение хронической обструктивной болезни легких

В рамках стратегии Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) обострение ХОБЛ определяется как «острое нарушение, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов пациента, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии» [1]. Обострение ХОБЛ как причина поступления больного в стационар составляет около 7 % всех причин госпитализаций. Обострение ХОБЛ широко распространено; так, в канадском исследовании [25] пациенты с обострением ХОБЛ составили 4 % от общего числа госпитализированных в отделение скорой помощи, смертность при каждом обострении с госпитализацией составила 2,5 %.

Частота обострений ХОБЛ в значительной степени коррелирует с ухудшением функциональных легочных показателей (у многих пациентов после обострения показатели не возвращаются к исходным), историей обострений, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в анамнезе и снижением качества жизни [26]. Обострение ХОБЛ может приводить к пневмотораксу, дыхательной недостаточности (ДН) и летальному исходу.

Замечено, что обострения ХОБЛ чаще всего развиваются в осенне-зимние месяцы. Этиологию обострений ХОБЛ можно разделить на 3 основные категории:

- инфекция, вызывающая подавляющее большинство обострений ХОБЛ и обусловленная бактериями, вирусами или их сочетанием (чаще всего

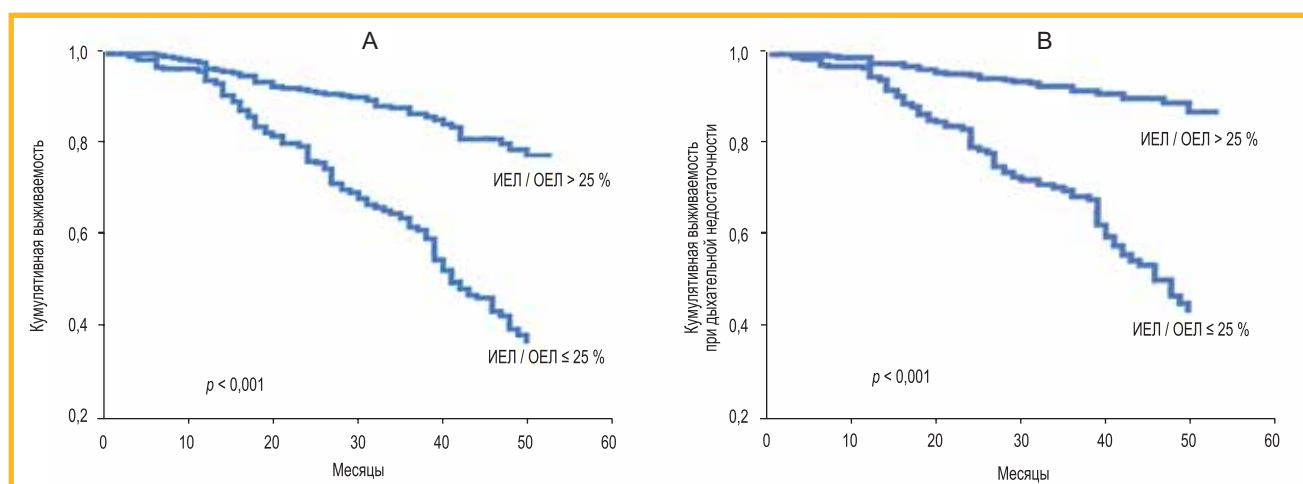


Рис. 2. Измерение статической гиперинфляции легких по соотношению ИЕЛ / ОЕЛ с использованием уровня 25 % в качестве порогового значения. Показаны кривые Каплана–Мейера для смерти: А — от всех причин, В — от дыхательной недостаточности. Выживаемость в группах больных с показателем ИЕЛ / ОЕЛ > 25 % и ≤ 25 % значимо различалась ($p < 0,001$). Адаптировано из [24]

Примечание: ИЕЛ — инспираторная, ОЕЛ — общая емкость легких.

Figure 2. Static lung hyperinflation measured by IC/TLC ratio with IC/TLC ≤ 25 % as the cut-off value. Kaplan–Meyer survival curves are shown: A, for all-cause death; B, for death from respiratory failure. Survival in patients with IC/TLC > 25 % or ≤ 25 % was significantly different ($p < 0.001$). Modified from [24]

вирусами, однако вторичное бактериальное заражение происходит примерно в 60 % случаев);

- воспаление дыхательных путей из-за неинфекционного источника, например загрязнения воздуха, воздействия производственных газов и частиц;
- сопутствующая патология, дестабилизирующая ХОБЛ — пневмоторакс, тромбоэмболия, сердечная недостаточность, закупорка просвета бронха слизью, вызывающая впоследствии ателектаз, тревога / депрессия или пониженная температура окружающей среды [27].

Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. У больных с тяжелыми нарушениями воздушного потока (III–IV по GOLD) значение приобретает *Pseudomonas aeruginosa*. Однако причина обострения в 1/3 случаев остается невыявленной. Для определения причины обострения ХОБЛ *M. MacDonald et al.* предложено ввести мнемонический код (см. таблицу) [27].

Недавно появились работы, посвященные выделению фенотипов обострений ХОБЛ. *M. Bafadhel et al.* на основании изучения обострений ХОБЛ и биомаркеров, ассоциированных с клиническими фенотипами обострений, выявлены 4 биологических кластера обострений ХОБЛ: обострения, ассоциированные с бактериями (35 %); обострения, ассоциированные с вирусами (34 %); обострения, ассоциированные с эозинофилией мокроты и / или крови (24 %) и мало-воспалительные обострения (11 %) [28].

Классификация обострений хронической обструктивной болезни легких

Клиническая картина зависит от тяжести течения как самой ХОБЛ, так и от ее обострений. Степень тяжести обострения может быть следующей:

- легкая — для лечения требуется назначение только бронходилататоров короткого действия;
- среднетяжелая — необходимы бронходилататоры короткого действия + антибактериальные препараты (АБП) и / или пероральные глюкокортикостероиды;

Таблица

Мнемонический код причин обострений хронической обструктивной болезни легких. Адаптировано из [27]

Table

A mnemonic code for causes of during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Modified from [27]

Код	Причины
A	Airway viral infection Вирусная инфекция дыхательных путей
B	Bacterial infection Бактериальная инфекция
C	Co-infection Коинфекция
D	Depression/anxiety Депрессия / тревожность
E	Embolism (pulmonary) Эмболия (ТЭЛА)
F	Failure (cardiac) Недостаточность (сердечная)
G	General environment Внешняя среда
X	Unknown Неизвестно

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

- тяжелая — показана госпитализация или посещения отделений неотложной помощи; может сопровождаться острой ДН [1].

Также в зависимости от клинических признаков у госпитализированных рекомендована следующая классификация:

- без ДН: частота дыхательных движений (ЧДД) — 20–30 в минуту; вовлечение в акт дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры, нарушения сознания и повышение парциального напряжения углекислоты в артериальной крови (PaCO_2) отсутствуют; гипоксемия устраняется при помощи кислородотерапии через маску Вентури (фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) — 28–35 %);
- с острой ДН без угрозы для жизни: ЧДД > 30 в минуту; в акте дыхания участвует вспомогательная дыхательная мускулатура, нарушения сознания отсутствуют; гипоксемия устраняется кислородотерапией через маску Вентури (FiO_2 — 35–40 %); PaCO_2 повышается по сравнению с исходным уровнем или до 50–60 мм рт. ст.;
- с острой ДН и угрозой для жизни: ЧДД > 30 в минуту; в акте дыхания участвует дополнительная дыхательная мускулатура; отмечаются нарушения сознания; гипоксемия не устраняется при кислородотерапии через маску Вентури или необходима $\text{FiO}_2 > 40$ %; PaCO_2 повышается по сравнению с исходным уровнем или > 60 мм рт. ст., либо имеется ацидоз ($\text{pH} \leq 7,25$) [1].

В клинической практике обычно используются критерии *N.R. Anthonisen*, выведенные в результате двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в ходе которого оценивалась роль АБП у пациентов с обострением ХОБЛ. Данная трехступенчатая система базируется на 3 основных симптомах: увеличение объема мокроты, гнойности мокроты и усиление одышки, что хорошо коррелирует с эффективностью лечения обострений ХОБЛ с помощью АБП. При обострениях 1-го типа при терапии АБП снижается риск неудачного исхода, в то время как эффект АБП при обострениях 3-го типа практически не наблюдается [29].

Дыхательная недостаточность при обострении хронической обструктивной болезни легких

В клинических исследованиях с участием больных с умеренной степенью ХОБЛ (ОФВ_1 — 70 % долж.), распространенность ДН, оцененная по использованию кислорода, составляла 2–4 %, в то время как в рамках Национального исследования способов лечения эмфиземы (NETT) кислород использовался у 80 % пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ [30]. Тем не менее существует несколько исследований, в которых оценивается сплошная выборка пациентов, которым оказывалась первичная медико-санитарная помощь, при этом истинная распространенность ДН, остается, вероятно, намного ниже указанной [31]. В ходе аудита пациентов с ХОБЛ в Великобритании ДН или легочное сердце (*cor pulmonale*) были выявлены

ны только у 5 из 397 пациентов, что соответствует распространенности около 1 % в общей популяции больных ХОБЛ [32].

При обострении ХОБЛ отмечается ухудшение вентилиционно-перфузионного баланса (V/Q). За счет триггера обострения, обычно вирусного или бактериального, воспаление дыхательных путей резко усиливается, провоцируя повышенную секрецию слизи, отек слизистой оболочки и бронхоспазм [33]. Это вызывает значительное ограничение потока выдыхаемого воздуха, которое в сочетании с тахипноэ приводит к усилению гиперинфляции и аномальному дыханию. Легочное сосудистое сопротивление и давление в легочных артериях резко повышается, что в сочетании с сердечной дисфункцией снижает приток крови к капиллярной сети альвеол [31]. Однако перфузия в слабовентилируемых отделах легких непропорционально увеличивается, что еще сильнее усугубляет системную гипоксемию [34] (рис. 3).

Гиперкапния и респираторный ацидоз неразрывно связаны и лучше всего их рассматривать в комплексе. Иногда воздействию повышенного $PaCO_2$ на конкретную систему органов противопоставляется эффект ацидоза. Доказана связь между ненадлежащим уровнем кислорода в крови из-за использования высококонцентрированного кислорода и развития тяжелого респираторного ацидоза при обострении ХОБЛ с повышенным риском смерти или необходимостью механической вентиляции [35, 36].

Известно, что изменения уровня CO_2 модулируют тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей.

В ходе нескольких исследований установлено, что гиперкапния является маркером неблагоприятного прогноза для пациентов с обструктивным заболеванием легких, таким как ХОБЛ [37]. Кроме того, в последнее время получено все больше доказательств того, что стратегия механической вентиляции (неинвазивной или инвазивной), направленная на снижение $PaCO_2$, может иметь благоприятные эффекты, в т. ч. увеличение объема форсированного выдоха, улучшение качества жизни и снижение смертности у пациентов с гиперкапнией и ХОБЛ [38].

Заключение

ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе, при этом тяжелые обострения ХОБЛ оказывают независимое негативное влияние на прогноз течения заболевания у пациента. Показано, что риск смерти прямо пропорционален частоте обострений, особенно если для их купирования требуется госпитализация. К ключевым предикторам неблагоприятного прогноза ХОБЛ относятся возраст пациентов, низкие значения ОФВ₁, выраженность легочной гиперинфляции, снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови и повышение $PaCO_2$, легочная гипертензия, низкий индекс массы тела, снижение ТФН, частые обострения и коморбидные состояния. Оценка риска смерти при ХОБЛ улучшилась не только за счет значений ОФВ₁, но и при использовании многомерных показателей, таких как BODE, ADO, DOSE и DECAF.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Disclaimer

The author declares no conflict of interest.

Литература / References

1. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian experience of creating clinical COPD guidelines and a clinical decision making algorithm. *Int. J. COPD*. 2018; 13: 183–187.
2. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
3. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D. et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 182 (5): 693–718. DOI: 10.1164/rccm.200811-1757ST.
4. Rosenberg S.R., Kalhan R., Mannino D.M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, morbidity, mortality, and risk factors. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2015; 36 (4): 457–469. DOI: 10.1055/s-0035-1555607.
5. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370 (9589): 741–750. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
6. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005; 366 (9500): 1875–1881. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67632-5.

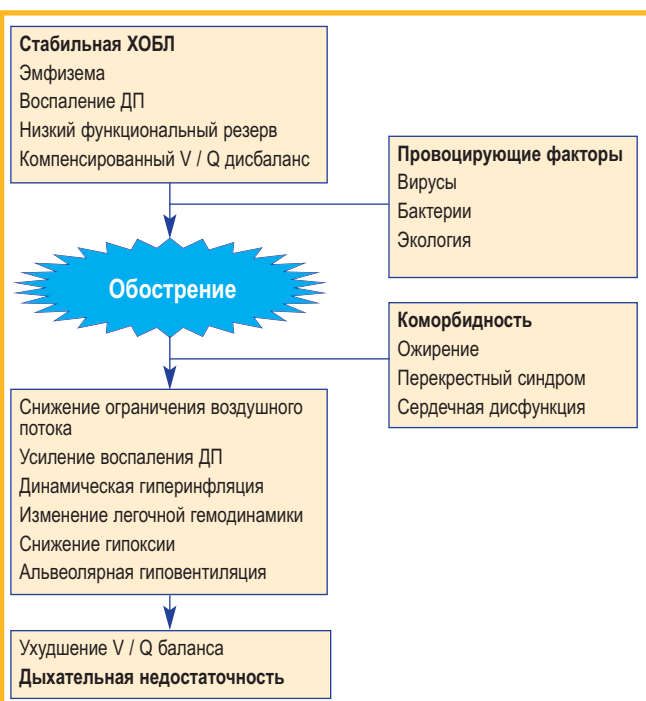


Рис 3. Патологические процессы, лежащие в основе ухудшения дыхательной недостаточности при обострении хронической обструктивной болезни легких. Адаптировано из [31]

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДП – дыхательные пути; V/Q – вентилиционно-перфузионный баланс.

Figure 3. Mechanisms underlying worsened respiratory failure during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Modified from [31]

7. Soriano J.B., Ancochea J., Miravittles M. et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997 – 2007. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (4): 758–765. DOI: 10.1183/09031936.00138409.
8. Duong M., Islam S., Rangarajan S. et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (8): 599–609. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70164-4.
9. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
10. Artyukhov I.P., Arshukova I.L., Dobretsova E.A. et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Krasnoyarsk region, Russia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1781–1786. DOI: 10.2147/COPD.S79601.
11. Ciapponi A., Alison L., Agustina M. et al. The epidemiology and burden of COPD in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *COPD.* 2014; 11 (3): 339–350. DOI: 10.3109/15412555.2013.836479.
12. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (8): 1398–1420.
13. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977; 1: 1645e8.
14. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
15. Soler-Cataluna J., Martinez-Garcia M., Roman S. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60 (11): 925–931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
16. Hoogendoorn M., Hoogenveen R.T., Rutten-van Mölken M.P. et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modeling approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (3): 508–515. DOI: 10.1183/09031936.00043710.
17. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (5): 809–814. DOI: 10.1183/09031936.03.00031403.
18. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 962–969. DOI: 10.1183/09031936.00012408.
19. Nie J.X., Wang L., Upshur R.E. Mortality of elderly patients in Ontario after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2007; 14 (8): 485–489.
20. Celli B.R. Predictors of mortality in COPD. *Respir. Med.* 2009; 104 (6): 773–779. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.12.017.
21. Puhan M.A., Garcia-Aymerich J., Frey M. et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet.* 2009; 374 (9691): 704–711. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61301-5.
22. Jones R.C., Donaldson G.C., Chavannes N.H. et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (12): 1189–1195. DOI: 10.1164/rccm.200902-0271OC.
23. Steer J., Gibson J., Bourke S.C. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012; 67: 970–976. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202103.
24. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 591–597. DOI: 10.1164/rccm.200407-867OC.
25. Brulotte C.A., Lang E.S. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Emergency Department. *Emerg. Med. Clin. N. Am.* 2012; 30 (2): 223–247. DOI: 10.1016/j.emc.2011.10.005.
26. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–38. DOI: 10.1056/NEJMOA0909883.
27. MacDonald M., Beasley R.W., Irving L. et al. A hypothesis to phenotype COPD exacerbations by aetiology. *Respirology.* 2011; 16: 264–268. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01908.x.
28. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 662–671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
29. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204. DOI: 10.7326/0003-4819-106-2-196.
30. Martinez F.J., Foster G., Curtis J.L. et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (12): 1326–1334. DOI: 10.1164/rccm.200510-1677OC.
31. Brill S.E., Wedzicha J.A. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 1241–1252. DOI: 10.2147/COPD.S41476.
32. Roberts C.M., Stone R.A., Buckingham R.J. et al. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax.* 2011; 66 (1): 43–48. DOI: 10.1136/thx.2010.153114.
33. Wedzicha J.A., Singh R., Mackay A.J. Acute COPD exacerbations. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 157–163. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.11.001.
34. Barberà J.A., Roca J., Ferrer A. et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (6): 1285–1291.
35. O'Driscoll B.R., Howard L.S., Earis J. et al. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax.* 2017; 72 (Suppl. 1): ii1–ii90. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209729.
36. Roberts C.M., Stone R.A., Buckingham R.J. et al. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax.* 2011; 66: 43–48. DOI: 10.1136/thx.2010.153114.
37. Köhnlein T., Windisch W., Köhler D. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomized, controlled clinical trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (9): 698–705. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70153-5.
38. Windisch W. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1328–1336. DOI: 10.1183/09031936.00066407.

Поступила 07.02.18
Received February 07, 2018