



С.Н.Авдеев

Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

S.N. Avdeev

Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, phenotypes, therapy.**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, фенотипы, терапия.

Развитие обострений является характерной чертой течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1, 2]. Согласно определению GOLD (2013), обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии [1].

Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [3]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному (до нескольких недель) ухудшению показателей функции дыхания и газообмена [4], более быстрому прогрессированию заболевания [5], значимому снижению качества жизни больных [6] и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [3, 7]. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [8].

Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ [9, 10]. Госпитальная летальность у пациентов, поступивших в стационар с обострением ХОБЛ, проявляющимся гиперкапнией и ацидозом, составляет приблизительно 10 % [11]. Через 1 год после выписки у пациентов, которым требовалась респираторная поддержка, летальность достигает 40 %, а смертность от всех причин через 3 года после госпитализации составляет около 50 % [10–14].

Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями

Среди всех пациентов с ХОБЛ можно выделить отдельные подтипы или фенотипы, в основе которых лежат характеристики или их комбинации, описывающие различия между пациентами с ХОБЛ, связанные с клинически значимыми исходами [15]. Знание потенциальных фенотипов ХОБЛ позволяет использовать более подходящие методы лечения больных.

В ходе 3-летнего наблюдательного исследования ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*), в котором приняли участие 2 138 пациентов с ХОБЛ, была не только подтверждена прямая корреляция частоты обострений с тяжестью бронхообструкции, но и показана правомерность выделения фенотипа "ХОБЛ с частыми обострениями" [2].

В ходе исследования обострения ХОБЛ определялись как клинически значимые события, потребовавшие назначения пациентам терапии либо антибиотиками, либо системными глюкокортикостероидами (ГКС), либо комбинациями данных препаратов. Согласно результатам исследования ECLIPSE, тяжесть и частота обострений ХОБЛ были прямо пропорциональны тяжести ХОБЛ. Частота обострений в течение 1-го года возрастала от 0,85 при II стадии до 1,34 при III стадии и до 2,0 при IV стадии ХОБЛ на 1 пациента в год. Оказалось, что даже при умеренно выраженном нарушении функции легких (II стадии ХОБЛ по классификации GOLD) у 22 % больных

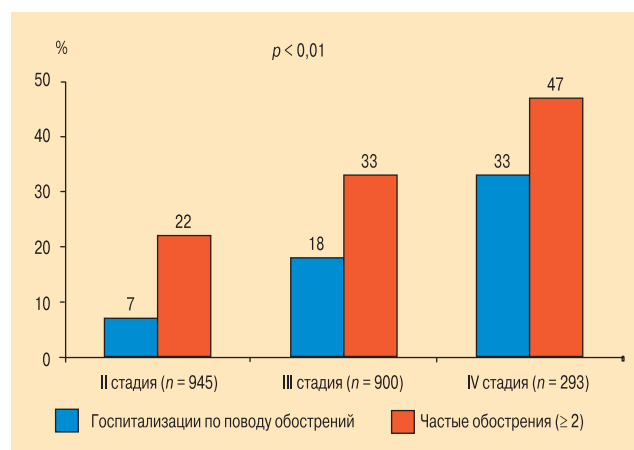


Рис. 1. Зависимость доли пациентов (%) с частыми обострениями и госпитализациями от стадии ХОБЛ (по GOLD) [2]

уже имеют место частые (≥ 2 раз в год) обострения (рис. 1). Частые обострения были отмечены у 33 % пациентов с III стадией ХОБЛ и у 47 % – с IV стадией ХОБЛ (см. рис. 1). Предрасположенность к развитию обострений в течение наблюдения являлась довольно стабильной характеристикой пациентов: среди больных, перенесших ≥ 2 обострений в 1-й год, во 2-й год наблюдения частые обострения имелись у ≈ 60 % пациентов, из которых у ≈ 70 % частые обострения продолжались в течение 3-го года наблюдения (рис. 2).

Лучшим предиктором развития будущих обострений ХОБЛ, независимо от стадии, оказалось наличие этих обострений в анамнезе. Таким образом, "фенотип ХОБЛ с частыми обострениями" был ассоциирован с более тяжелым течением заболевания, наличием в анамнезе предшествовавших обострений ХОБЛ, а также такими факторами, как гастроэзофагеальный рефлюкс, сниженное качество жизни пациентов и повышенное число лейкоцитов периферической крови. Данное исследование подтвердило выводы о влиянии степени тяжести ХОБЛ на частоту и тяжесть обострений, сделанные в предыдущих работах. Пациенты с более частыми обострениями ХОБЛ, некоторые – с ранними стадиями, представляют собой особый фенотип повышенной восприимчивости (предрасположенности) к развитию обострений, который является относительно стабильным

в течение длительного времени. Такая характеристика пациентов должна учитываться при выработке стратегии терапии ХОБЛ.

Влияние обострений на течение ХОБЛ

Недавно опубликованное крупное популяционное исследование *S. Suissa et al.*, проведенное в канадской провинции Квебек [16], было посвящено влиянию частоты обострений на течение ХОБЛ. Задачей исследования явилось изучение профиля изменения тяжелых обострений ХОБЛ с течением времени, а также их связи с прогнозом у больных. В исследование были включены пациенты с ХОБЛ, принимавшие какие-либо респираторные препараты в момент их первого тяжелого обострения ХОБЛ, которое определяли как обострение, потребовавшее госпитализации в стационар. Из базы пациентов ($n = 1\,410\,211$), принимавших респираторные препараты в 1990–2005 гг., была сформирована когорта обследуемых больных ХОБЛ ($n = 73\,106$), общая длительность наблюдения составила 17 лет.

В течение времени наблюдения 33 166 больных перенесли как минимум 1 тяжелое обострение ХОБЛ, умерли около 50 580 пациентов. Средняя частота тяжелых обострений ХОБЛ составила 37,8 случая на 100 пациентов в течение 1-го года, а летальность – 19,2 случая на 100 пациентов в течение 1-го года. После

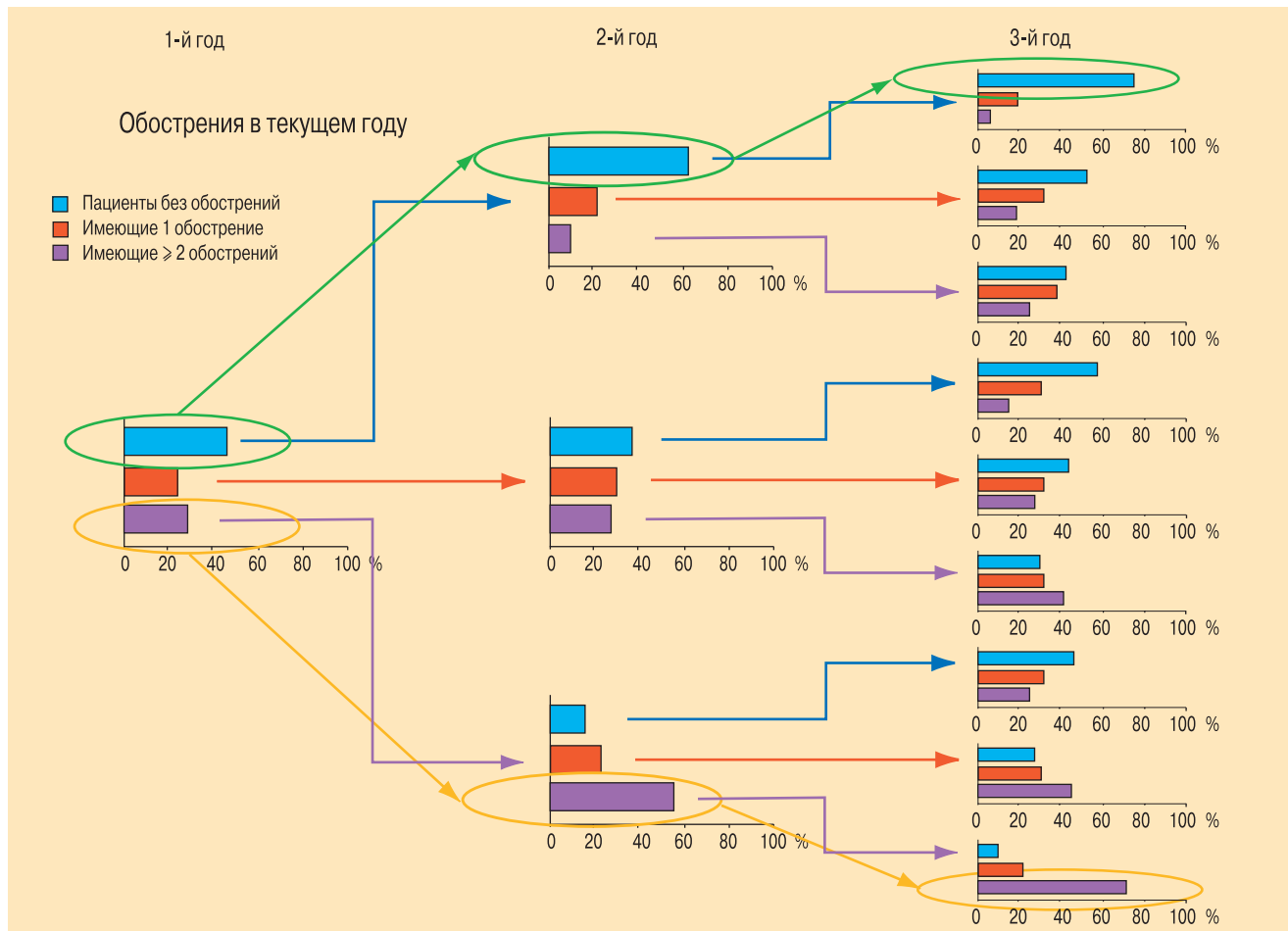


Рис. 2. История предыдущих обострений – наиболее сильный предиктор будущих эпизодов обострений, независимо от стадии ХОБЛ
Примечание: проценты обозначают долю пациентов с отсутствием обострений, с 1 обострением, с ≥ 2 обострениями [2].

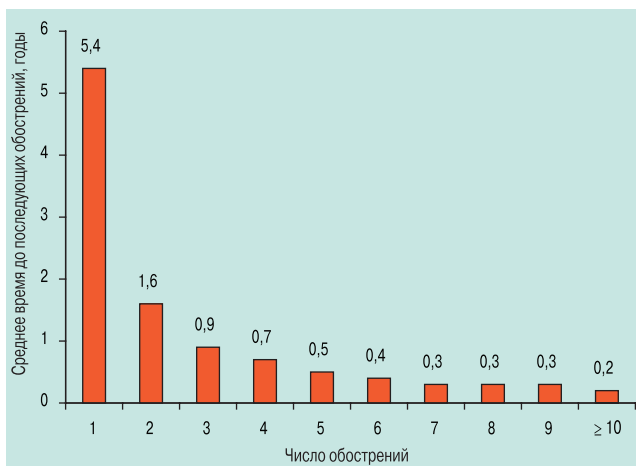


Рис. 3. Взаимосвязь между количеством ранее перенесенных эпизодов обострений и временем между обострениями [16]

1-го тяжелого обострения медиана времени до следующего эпизода обострения составляла в среднем около 5,4 года, а после 9-го обострения этот период укорачивался до 0,2 мес., т. е. время между следующими друг за другом тяжелыми обострениями стремительно сокращалось с каждым новым эпизодом обострений (рис. 3). В то же время риск развития последующего обострения значительно возрастал с каждым новым обострением: от 3-кратного после 2-го перенесенного обострения до 24-кратного – после 10-го обострения, по сравнению с риском после 1-го обострения.

Риск летального исхода также возрастал по мере количества перенесенных обострений: после 2-го тяжелого обострения ХОБЛ летальность была в 1,9 раз выше, чем после 1-го, а после 10-го обострения уже была выше в 4,5 раза (рис. 4). Летальность после тяжелого обострения ХОБЛ была максимальной (40 случаев на 10 тыс. пациентов в день) в течение 1-й недели после поступления больных в стационар, а затем постепенно снижалась в течение последующих 3 мес. (до 5 случаев на 10 тыс. пациентов в день).

Данное исследование расширяет наши традиционные знания о последствии обострений ХОБЛ, т. к. позволяет проследить эволюцию тяжелых обострений с течением длительного времени наблюдения.

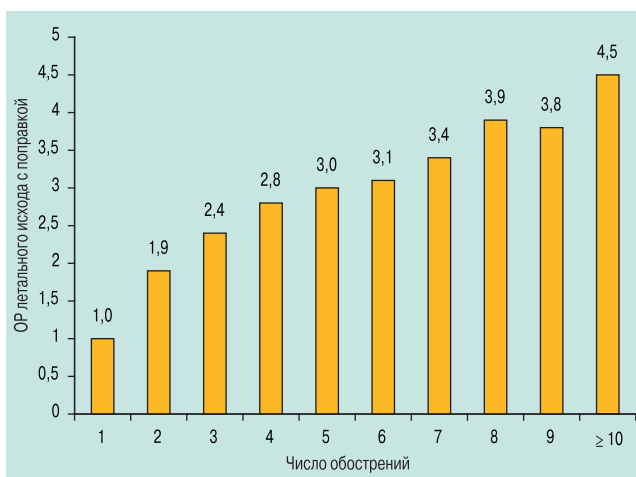


Рис. 4. Взаимосвязь между количеством ранее перенесенных эпизодов обострений и риском летального исхода [16]

Данный анализ указывает, что течение ХОБЛ можно разделить на 2 периода: 1-й – начальный, длящийся около 5 лет, во время которого риск последующего обострения относительно стабилен; во время 2-го периода обострения ХОБЛ становятся все более частыми, значительно возрастает риск летального исхода. В данном исследовании указано, что после 1-й госпитализации больного по поводу обострения ХОБЛ существует т. н. "окно возможностей", в котором мероприятия по профилактике последующих обострений могут быть особо эффективны.

Обострение ХОБЛ и сердечно-сосудистые события

Большинство обострений ХОБЛ сопровождается усилением системного воспаления, повышением уровня фибриногена и интерлейкина-6 (IL-6) в крови, что прямо или косвенно может вести к усилению тромбообразования и возрастанию риска развития сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ [17, 18].

В исследовании *G.C. Donaldson et al.* в крупной когорте больных с обострением ХОБЛ ($n = 25\ 857$) на протяжении 2 лет отслеживались такие сердечно-сосудистые события, как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт (инфаркт головного мозга, тромбоз церебральных сосудов или транзиторные ишемические атаки – ТИА) [19]. Под обострением ХОБЛ подразумевалось острое событие, повлекшее назначение системных ГКС и / или антибиотиков. Уровень заболеваемости ИМ и инсультом у больных с обострением ХОБЛ составил соответственно 1,1 и 1,4 случая на 100 пациентов в год. У 426 больных ХОБЛ выявлено 524 случая ИМ, а у 482 пациентов с ХОБЛ – 633 случая ишемического инсульта. Оказалось, что частота всех обострений была достоверно выше у пациентов, перенесших ИМ, при сравнении с больными без такового. У пациентов, перенесших инсульт, частота обострений ХОБЛ, определенных по назначению системных ГКС, была достоверно выше, чем у больных без такового. Отношение рисков (ОР) ИМ было значимо выше в 1–5-й дни развития обострений (ОР – 2,2; 95%-ный доверительный интервал – ДИ – 1,1–4,7; $p = 0,03$), а каждые последующие 5 дней это отношение ступенчато снижалось, хотя различия и не достигали достоверных значений по сравнению с исходными рисками развития ИМ (рис. 5).

Таким образом, в данном исследовании было впервые продемонстрировано, что обострение ХОБЛ ассоциировано с достоверным (более чем 2-кратным) увеличением ОР развития ИМ в первые 5 дней после обострения и значительным увеличением (на 26 %) ОР развития ишемического инсульта или ТИА в первые 49 дней после обострения. Эти взаимоотношения можно объяснить не только общими факторами риска развития ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, но и усилением системного воспаления вслед за обострением ХОБЛ, а также каскадом патофизиологических реакций. Так, обострение влечет за собой гиперпродукцию секрета в бронхиальном дереве и усиление бронхоконстрикции, что приводит к развитию альвеолярной гипоксии,

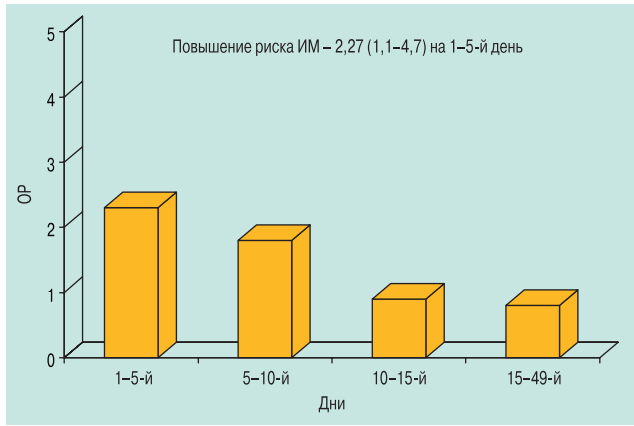


Рис. 5. Риск развития ИМ во время обострения ХОБЛ [19]

повышению давления в легочной артерии и повышению нагрузки на правые отделы сердца [20]. Дополнительно свой вклад вносит повышение постнагрузки на сердце вследствие динамической гиперинфляции и усиление стимуляции β_2 -рецепторов из-за роста потребности в β_2 -агонистах на фоне обострения ХОБЛ [20]. Полученные данные подчеркивают необходимость рациональной терапии ХОБЛ для снижения риска сердечно-сосудистых событий как в стабильную фазу, так и при обострении.

C.L.Chang et al. в проспективном исследовании изучили прогностическую роль кардиальных биомаркеров (NT-proBNP, тропонин Т) при обострении ХОБЛ [21]. В исследование были включены 250 пациентов с обострением ХОБЛ. Уровень NT-proBNP был повышен (> 220 пмоль / л) у 26 % больных, уровень тропонина Т ($> 0,03$ мкг / л) – у 16,6 %. У пациентов с ХОБЛ с повышенными уровнями NT-proBNP и тропонина Т 30-дневная летальность была в 15 раз выше, чем у пациентов с нормальными значениями обоих маркеров. Уровни NT-proBNP и тропонина Т являлись факторами неблагоприятного прогноза 30-дневной летальности больных ХОБЛ, независимо от маркеров тяжести хронического заболевания и снижения физиологических резервов пациентов (параметров функции легких, индекса массы тела и возраста), а также клинических и лабораторных показателей тяжести обострения (парциальное давление CO_2 в артериальной крови – $PaCO_2$ и баллы по шкале CURB-65). Данные *C.L.Chang et al.* свидетельствуют, что плохой прогноз при обострении ХОБЛ может быть обусловлен кардиальными причинами, а активное лечение сердечных заболеваний, возможно, позволит улучшить прогноз у таких пациентов.

Стратификация тяжести обострений ХОБЛ

Одна из наиболее известных классификаций тяжести обострений ХОБЛ, предложенная Рабочей группой по определению обострений ХОБЛ, представлена в табл. 1 [22].

Относительно недавно *J.Steer et al.* разработали новую шкалу для оценки прогноза пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в стационар [23].

На основе анализа данных 920 больных с обострением ХОБЛ было выделено 5 наиболее сильных предикторов летального исхода: выраженность одышки по шкале eMRCd, эозинопения периферической крови ($< 0,05$ клеток $\times 10^9$ / л), признаки консолидации паренхимы легких по данным рентгенографии грудной клетки, ацидоз крови ($pH < 7,3$) и мерцательная аритмия. Перечисленные признаки были объединены в шкалу DECAF (табл. 2). Данная шкала была валидизирована в проспективном исследовании и продемонстрировала отличную дискриминационную способность для прогноза летального исхода во время обострения ХОБЛ (площадь под ROC-кривой – 0,86, 95%-ный ДИ – 0,82–0,89); см. рис. 6). В подгруппе пациентов с обострением ХОБЛ и пневмонией ($n = 299$) шкала DECAF оказалась

Таблица 1
Классификация тяжести обострения ХОБЛ [22]

Степень тяжести	Уровень оказания медицинской помощи
Легкая	Необходимо увеличение объема терапии, которое может быть осуществлено собственными силами больного
Средняя	Необходимо увеличение объема терапии, которое требует консультации врача
Тяжелая	Пациент / врач отмечают явное и / или быстрое ухудшение состояния больного, требуется госпитализация

Таблица 2
Шкала DECAF для оценки прогноза пациентов с обострением ХОБЛ [23]

Показатель	Баллы
Одышка:	
eMRCd 5a*	1
eMRCd 5b**	2
Эозинопения ($< 0,05 \times 10^9$ / л)	1
Консолидация	1
Ацидоз ($pH < 7,3$)	1
Мерцательная аритмия	1
Общий балл по шкале DECAF	7

Примечание: * – eMRCd 5a – одышка при минимальной физической нагрузке, но пациенты способны самостоятельно умываться и переодеваться; ** – eMRCd 5b – одышка при минимальной физической нагрузке, пациенты не могут себя обслуживать.

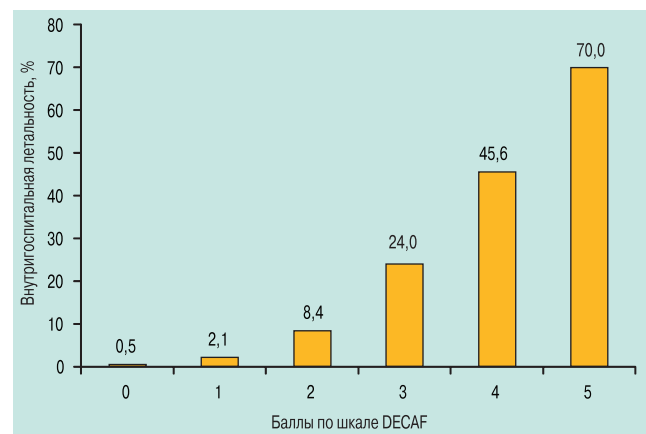


Рис. 6. Взаимосвязь между числом баллов по шкале DECAF и летальностью больных с обострением ХОБЛ в стационаре [23]

более сильным предиктором летальности по сравнению со шкалой CURB-65. Таким образом, новая шкала DECAF является простым и эффективным инструментом для предсказания неблагоприятного прогноза у больных с тяжелым обострением ХОБЛ, что позволит улучшить организацию помощи больным и, возможно, улучшить исходы терапии.

Причины обострений

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные загрязнители [24, 25], однако причины примерно 20–30 % случаев обострений установить не удается.

Бактерии

Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [25]. Исследования, включавшие больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ, показали, что у таких больных могут чаще встречаться грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa*.

Одна из теорий патогенеза бактериальных обострений ХОБЛ рассматривает возникновение обострения как следствие повышения концентрации бактерий в дыхательных путях, т. е. повышение бактериальной нагрузки, причем речь идет о тех же самых бактериях, которые колонизируют дыхательные пути больного [26]. Однако в нескольких проведенных исследованиях такая модель была поставлена под сомнение, т. к. часто оказывалось, что в периоды обострения и ремиссии бактериальная нагрузка у одного и того же больного практически одинаковая [27].

В настоящее время все большую популярность получает другая теория, согласно которой основное значение в развитии обострений имеет приобретение нового штамма микроорганизма, т. е. бактериальная инфекция дыхательных путей является динамичным и комплексным процессом. Доказано, что приобретение новых штаммов *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и *P. aeruginosa* ассоциировано с развитием обострений ХОБЛ [28–31]. Такой механизм пока не был показан для других бактерий, таких, как *Staphylococcus aureus* и *Enterobacteriaceae*. Для *P. aeruginosa* также возможен и альтернативный механизм развития обострений: переход микроорганизмов из состояния биопленок в свободное планктоническое состояние, повышение бактериальной нагрузки или реинфекция вследствие резкого снижения иммунитета у тяжелых больных [32].

Вирусные инфекции

Риновирусы. Риновирусы являются одной из наиболее частых причин острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), и могут быть значимой причиной обострений ХОБЛ. *T. Seemungal et al.* [33] обнаружили, что признаки ОРВИ предшествовали развитию обострений у 64 % пациентов с ХОБЛ (оце-

нивался интервал 18 дней до начала обострений). Кроме того, обострения, ассоциированные с симптомами одышки и насморка в своем дебюте, сопровождалась более выраженным снижением пиковой скорости выдоха, медленным разрешением обострения и высокими сывороточными уровнями биомаркеров воспаления (IL-6) [34, 35].

При помощи полимеразной цепной реакции, используемой в некоторых исследованиях, получены доказательства роли риновирусной инфекции как триггера обострений ХОБЛ. У пациентов восточно-лондонской когорты ХОБЛ около 40 % всех причин обострений были ассоциированы с респираторными вирусными инфекциями. Риновирусы являлись наиболее частой причиной ХОБЛ (58 %) [33]. *G. Rohde et al.* [36] при обследовании больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в стационар, в 56 % случаев всех обострений выявили респираторные вирусы. Риновирусы являлись преобладающим вирусным патогеном (36 % всех вирусных инфекций).

Вирусы гриппа. По данным проспективных исследований, вирусы гриппа являются нечастой причиной обострений ХОБЛ [33], что может быть следствием достаточно широко проводимой вакцинации от гриппа у пациентов с хроническими заболеваниями легких, особенно в развитых странах. В исследовании *K.L. Nichol et al.*, посвященном пожилым пациентам с хроническими респираторными заболеваниями, в период эпидемии гриппа число госпитализаций у невакцинированных больных в 2 раза превышало показатели у вакцинированных пациентов [37]. Эти данные подчеркивают важность вакцинации от гриппа для больных ХОБЛ и показывают, что вирус гриппа по-прежнему является важным этиологическим фактором развития обострений ХОБЛ.

Сезонные факторы и вирусные инфекции. Давно замечено, что обострения ХОБЛ чаще всего развиваются в осенне-зимние месяцы. Не исключено, что в холодное время тяжесть обострений также нарастает, потому что небольшое, но достоверное ухудшение функциональных показателей у больных ХОБЛ происходит по мере снижения температуры окружающей среды [38]. Повышение числа обострений ХОБЛ может быть связано с повышением распространенности респираторных вирусных инфекций в зимние месяцы [39] и повышением чувствительности к ним эпителия верхних дыхательных путей в холодное время года [40].

Атмосферные загрязнители. Атмосферные загрязнители могут также являться причиной обострения ХОБЛ. Исследование, проведенное в Бирмингеме (США), показало, что контакт с ингаляционными загрязнителями в 1,27 раза повышает риск госпитализации пожилых больных с хроническими легочными заболеваниями [41]. Точный механизм обострения ХОБЛ при контакте с загрязнителями пока неясен. С одной стороны, есть данные о развитии нейтрофильного воспаления в дыхательных путях после контакта с частицами дизельного топлива (повышение уровня нейтрофилов, провоспалительных цитокинов GM-CSF и IL-8) [41, 42]. Существует и другая

гипотеза – повышение чувствительности макроорганизма к вирусным инфекциям после экспозиции поллютантов (NO₂) [41, 42]. По данным городских исследований, число контактов с атмосферными поллютантами составляет до 6–9 % среди всех причин обострений ХОБЛ [43].

Помимо инфекций и поллютантов, обострения респираторных симптомов (особенно одышки) у пациентов с ХОБЛ могут быть обусловлены различными механизмами, которые у одного и того же пациента могут перекрываться. К состояниям, которые могут напоминать обострения и / или утяжелять их течение, относятся пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, застойная сердечная недостаточность, аритмия, пневмоторакс, плевральный выпот. Эти состояния следует дифференцировать от обострений и при их наличии проводить соответствующее лечение [1].

Фенотипы обострений ХОБЛ

Недавно появились работы, посвященные не только выделению фенотипов стабильного течения ХОБЛ, но и описанию фенотипов обострений ХОБЛ [44, 45]. *M. Bafadhel et al.* провели исследование, целью которого явилось изучение биологических фенотипов обострений и выявление биомаркеров, ассоциированных с клиническими фенотипами обострений ХОБЛ [44]. В данное проспективное обсервационное исследование были включены 145 пациентов с ХОБЛ (средний возраст – 69,0 года, стаж курения – 49 пачко-лет). За 12 мес. наблюдения у 86 пациентов было зафиксировано 182 обострения ХОБЛ. В ходе анализа определены 4 биологических кластера обострений ХОБЛ, ассоциированных: с бактериями – 35 %; с эозинофилией мокроты – 24 %; с вирусами – 34 %; маловоспалительные обострения – 11 %. Данные фенотипы обострений не различались между собой по клинической картине, но отличались по этиологии и выраженности воспаления в нижних дыхательных путях (рис. 7). Обострения, ассоциированные с бактериями, характеризовались увеличением числа нейтрофилов в мокроте и периферической крови, повышением уровня микробной нагрузки. Наиболее значимым биомаркером бактериальных

обострений был IL-1 β мокроты: площадь под ROC-кривой – 0,89; пороговое значение – 125 пг / мл (чувствительность – 90 %; специфичность – 80 %). Лучшим сывороточным биомаркером оказался С-реактивный белок (СРБ): площадь под ROC-кривой – 0,65, пороговое значение – 10 мг / л (чувствительность – 60 %; специфичность – 70 %). Наиболее значимым биомаркером при обострениях, ассоциированных с вирусами, оказался хемокин CXCL10 сыворотки крови: площадь под ROC-кривой – 0,76, пороговое значение – 56 пг / мл (чувствительность – 75 %, специфичность – 65 %). Наиболее чувствительным и специфичным маркером для определения эозинофилии мокроты во время обострений была эозинофилия периферической крови: площадь под ROC-кривой – 0,85; пороговое значение – 2 % (чувствительность – 90 %, специфичность – 60 %).

Таким образом, в исследовании были определены 4 биологических фенотипа обострений ХОБЛ, неразличимых клинически, но дифференцируемых по ряду высокочувствительных и специфичных биомаркеров. Безусловно, пока еще рано говорить о широком применении в повседневной клинической практике таких биомаркеров, как CXCL10 и IL-1 β , но уже сегодня возможно рутинное исследование эозинофилии крови и СРБ сыворотки крови.

Целью исследования *S.D. Aaron et al.* явилось изучение особенностей начала и течения обострений ХОБЛ, основанное на оценке продолжительности симптомов [45]. Были проанализированы данные ежедневных описаний симптомов в течение 2 лет в дневниках 212 пациентов с ХОБЛ, наблюдавшихся в поликлиниках Лондона. За период наблюдения было зафиксировано 4 439 эпизодов ухудшения респираторных симптомов по сравнению с исходным уровнем; 55 % эпизодов разрешились спонтанно, 45 % событий привели к обострению ХОБЛ.

Авторы выделили 2 фенотипа обострения ХОБЛ – с внезапным и постепенным началом. Из 1 995 эпизодов обострения ХОБЛ 56 % случаев были внезапными, и пик симптомов был зафиксирован в тот же день (рис. 8). Постепенным началом характеризовались 44 % обострений, средняя продолжительность интервала от начала до пика обострения составила 4 дня. У пациентов с внезапным началом обострения отмечался бóльший среднесуточный балл симптомов (7,86 балла vs 6,55 балла; $p < 0,001$), балл пика симптомов (10,7 пункта vs 10,2 пункта; $p = 0,003$), ранний пик симптомов (4,5 дня vs 8,0 дня; $p < 0,001$) и более короткая длительность обострения (11,0 дня vs 13,0 дня; $p < 0,001$).

Внезапные обострения были чаще ассоциированы с вирусной или бактериальной этиологией обострений ХОБЛ. Курильщики, как правило, были более подвержены риску внезапного обострения. Многофакторный анализ показал, что постепенное начало обострения было достоверно связано с большей длительностью обострения (отношение шансов – ОШ – 1,28; 95%-ный ДИ – 1,06–1,54; $p = 0,010$). Выводы авторов важны для клинической практики обострений ХОБЛ. Пациенты с внезапным началом имеют

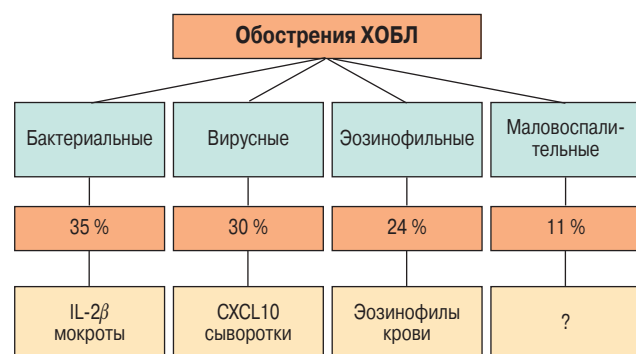


Рис. 7. Биологические фенотипы обострений ХОБЛ и биомаркеры, ассоциированные с клиническими фенотипами обострений [44]

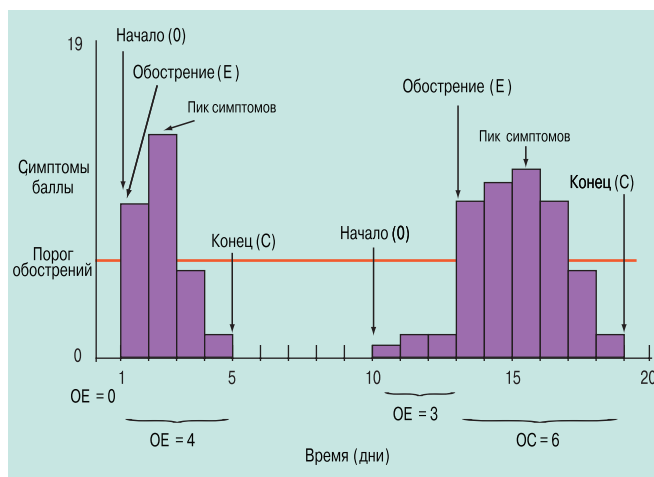


Рис. 8. Фенотипы обострений ХОБЛ с внезапным и постепенным началом [45]

мало времени, чтобы обратиться за медицинской помощью и это требует принятия быстрых решений по лечебной тактике таких пациентов.

Терапия обострений ХОБЛ

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает ингаляционные бронходилататоры (ИБД), ГКС, антибиотики, кислород и респираторную поддержку [1].

Ингаляционные бронходилататоры

Назначение ИБД является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ. Даже небольшое повышение проходимости дыхательных путей у больных ХОБЛ может привести к снижению сопротивления дыхательных путей и легочной гиперинфляции, уменьшению работы дыхания и значительному улучшению клинических симптомов [46, 47].

Традиционно больным с обострением ХОБЛ назначают либо быстродействующие β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол), либо быстродействующие антихолинергические препараты (ипратропиум) [48]. Эффективность β_2 -агонистов и ипратропиума при обострении ХОБЛ примерно одинакова [49], преимуществом β_2 -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических препара-

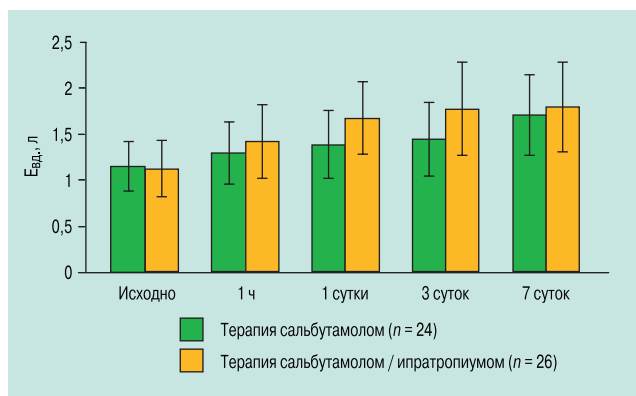


Рис. 9. Изменение показателя емкости вдоха у больных с обострением ХОБЛ при терапии сальбутамолом и сальбутамолом / ипратропиумом [57]

Примечание: * – $p = 0,010$; ** – $p = 0,015$.

тов — высокая безопасность и хорошая переносимость [50, 51]. Таким образом, в качестве терапии 1-й линии при обострении ХОБЛ возможен выбор либо ипратропиума, либо β_2 -агониста [52].

Многие национальные и международные руководства при обострении ХОБЛ рекомендуют использование комбинированной терапии, например сальбутамол / ипратропиум или фенотерол / ипратропиум [53–55]. Сегодня многие эксперты рассматривают комбинированную терапию β_2 -агонист / ипратропиум как оптимальную стратегию ведения обострений ХОБЛ [55], особенно при лечении больших ХОБЛ с тяжелыми обострениями (рис. 9) [56, 57].

Глюкокортикостероиды

По данным клинических исследований, посвященных обострениям ХОБЛ, потребовавшим госпитализации пациентов в стационар, системные ГКС сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ₁) и уменьшают гипоксемию (РaO₂) [58–61], а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения, снизить длительность пребывания в стационаре [58, 60, 62]. Обычно рекомендуется курс терапии пероральным преднизолоном в дозе 30–40 мг в сутки в течение 10–14 дней.

Для выяснения сравнительной эффективности и безопасности более короткого курса (5 дней) системных ГКС в Швейцарии было проведено многоцентровое исследование REDUCE, в котором были включены 603 пациента, госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ [63]. Первичной конечной точкой служило время до следующего обострения ХОБЛ. По этому показателю группа, получившая короткий курс системных ГКС (преднизолон 40 мг в сутки в течение 5 дней), не отличалась от группы стандартной терапии (преднизолон 40 мг в сутки в течение 14 дней). Не было выявлено достоверных различий между группами терапии также по доле больных, у которых развилось повторное обострение в течение 6 мес. (36,8 % vs 35,9 %), потребности в механической вентиляции легких, длительности госпитализации, улучшению функции легких и смертности. Частота нежелательных эффектов (гипергликемии и артериальной гипертензии) была небольшой и не различалась между группами. Единственным достоверным отличием была средняя суммарная доза системных ГКС, которую получили пациенты за время терапии в стационаре и последующего наблюдения — она была в 2 раза выше в группе стандартной терапии.

Количество эозинофилов в периферической крови является чувствительным и специфичным маркером эозинофилии мокроты во время обострений ХОБЛ, а сама эозинофилия дыхательных путей ассоциирована с хорошим ответом больных ХОБЛ на назначение ГКС. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании *M. Bafadhel et al.* изучали эффективность назначения ГКС пациентам с обострением ХОБЛ в зависимости от уровня эозинофилии периферической крови [64].

Оказалось, что стратификация пациентов с обострением ХОБЛ в зависимости от уровня эозинофилии помогает очертить круг лиц, которым в наибольшей степени показано назначение ГКС: больные с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови $> 2\%$ имеют наилучший ответ на терапию системными ГКС.

Безопасной альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ являются ингаляционные, особенно небулизированные ГКС. Эффективности небулизированного будесонида при обострении ХОБЛ было посвящено исследование, проведенное среди 42 больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний $ОФВ_1 - 0,82 \pm 0,22$ л) [65]. Больные были разделены на 2 группы: 1-я – небулайзерная терапия будесонидом 2 мг 2 раза в сутки; 2-я – плацебо в течение 10 дней. Все больные получали бронхолитики, антибиотики и при необходимости – кислород. Терапия ингаляционным будесонидом привела к более выраженному улучшению параметров функции внешнего дыхания (ФВД) и оксигенации, по сравнению с плацебо. Уменьшение диспноэ также было достигнуто более быстро у больных, принимавших будесонид (2-й день; $p < 0,05$). Число рецидивов обострения ХОБЛ в течение 8 нед. после терапии было достоверно ниже у больных группы небулизированного будесонида (22% vs 50%; $p < 0,05$).

H. Gunen et al. также провели исследование, посвященное сравнению терапии будесонидом 6 мг в сутки через небулайзер и преднизолоном в дозе 40 мг в сутки внутривенно у 159 больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний $ОФВ_1 - 37 \pm 12\%$) [66]. В группах больных, получавших ГКС, обострения ХОБЛ купировались гораздо быстрее, чем без таковых. При анализе безопасности терапии было показано, что профиль глюкозы у больных, получавших будесонид, практически не отличался от такового у больных, получавших плацебо, т. е. ингаляционные ГКС фактически не влияли на уровень гликемии (рис. 10). Таким образом, небулизированный будесонид у больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, так же эффективен, как и системные ГКС. Преимуществом небулизированного будесонида является меньшее влияние на об-

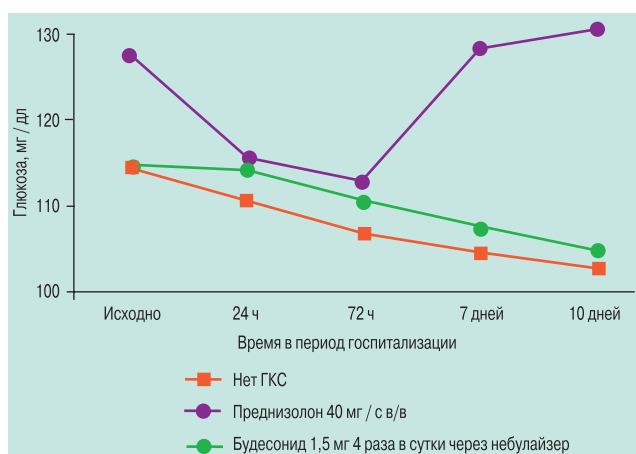


Рис. 10. Глюкоза крови у больных с обострением ХОБЛ на фоне терапии преднизолоном, будесонидом и плацебо [66]

мен глюкозы, нарушение которого, как известно, является неблагоприятным фактором прогноза у больных ХОБЛ [67].

Антибактериальная терапия

Так как бактерии являются причиной далеко не всех обострений ХОБЛ ($\leq 50\%$), то важно определить показания к назначению антибактериальной терапии (АБТ) при развитии обострений. Современные руководства рекомендуют назначать антибиотики пациентам с наиболее тяжелыми обострениями ХОБЛ [1, 68, 69], например с 1-м обострением 1-го типа по классификации *Anthonisen* (т. е. при наличии усиления одышки, увеличения объема и степени гнойности мокроты) или 2-го типа (с наличием 2 из 3 перечисленных признаков) [70]. У больных с подобными сценариями обострений ХОБЛ антибиотики обладают наибольшей эффективностью, т. к. причиной таких обострений является бактериальная инфекция. Также антибиотики рекомендовано назначать пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентилизации легких [1, 71].

Для проведения культурального анализа обычно требуется 24–48 ч, но данные сроки могут быть слишком большими для принятия решения о терапии больных, находящихся в критическом состоянии, и надежность результатов микробиологических анализов снижает их надежность. Опасения относительно недостаточной акkuratности существующих подходов к диагностике бактериальных инфекций и невозможность избежать при такой стратегии чрезмерного назначения антибактериальных препаратов привело к более широкому использованию биомаркеров, что может улучшить диагностику и подходы к терапии обострений ХОБЛ. К числу наиболее доступных и надежных биомаркеров на сегодня можно отнести СРБ [72,73].

В проведенном исследовании приняли участие 123 пациента (из них 74 больных с продукцией гнойной мокроты, 26 – без таковой, 23 – с внебольничной пневмонией), госпитализированных в стационар с обострением ХОБЛ [74]. Концентрация СРБ сыворотки крови у больных с обострением ХОБЛ и гнойной мокротой была достоверно выше по сравнению с пациентами с продукцией слизистой мокроты ($34,5 \pm 18,8$ мг/л vs $12,1 \pm 7,0$ мг/л; $p < 0,001$). По данным ROC-анализа, сывороточный уровень СРБ, по сравнению с другими воспалительными маркерами (лейкоцитоз периферической крови, сывороточные концентрации IL-6 и фактор некроза опухоли- α), являлся наиболее ценным и достоверным признаком наличия бронхиальной инфекции и пневмонии у больных с обострением ХОБЛ. Пороговый уровень СРБ $\geq 16,5$ мг/л при обострении ХОБЛ для диагностики бактериальной инфекции имел чувствительность 93%, специфичность – 93%.

Выбор наиболее подходящих антибиотиков для терапии обострения ХОБЛ зависит от многих факторов – степени тяжести ХОБЛ, факторов риска неблагоприятного исхода терапии (пожилой возраст,

низкие значения ОФВ₁, частые обострения и сопутствующие заболевания) [75] и предшествующей АБТ [1, 68, 71].

Современные руководства приводят различные рекомендации по выбору АБТ для больных с обострением ХОБЛ. При неосложненных обострениях ХОБЛ рекомендовано назначение современных макролидов (азитромицин, кларитромицин), цефалоспоринов (цефуроксим и т. п.) и доксициклина [76]. Однако необходимо отметить достаточно высокую резистентность *S. pneumoniae* к тетрациклинам в нашей стране, в т. ч. к доксициклину [77]. В качестве препаратов 1-й линии для больных с осложненными обострениями ХОБЛ рекомендованы либо амоксициллин / клавуланат (АМК), либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин) [1, 69].

Значение АБТ при нетяжелых обострениях ХОБЛ долгое время оставалось поводом для дискуссий. Недавно *C. Llor et al.* в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучили эффективность АБТ при легких и среднетяжелых обострениях ХОБЛ [78]. В данное исследование были включены пациенты с ХОБЛ со стажем курения > 10 пачко-лет и ОФВ₁ > 50 %; 310 больных были рандомизированы в 2 группы: 1-я – АБТ (АМК – 500 / 125 мг 3 раза в сутки), 2-я – плацебо; общая длительность терапии составила 8 дней. Клиническое излечение в конце периода терапии (различие – 14,2 %; 95%-ный ДИ – 3,7–24,3 %) имели 117 (74,1 %) пациентов 1-й группы и 91 (59,9 %) пациент – 2-й. По сравнению с группой плацебо среднее время до следующего обострения было значительно больше – 233 дня (интерквартильный размах – 110–365) у больных, получавших антибиотик, по сравнению со 160 днями (интерквартильный размах – 66–365; $p < 0,05$), рис. 11. Уровень СРБ более 40 мг / л являлся лучшим пороговым показателем, который

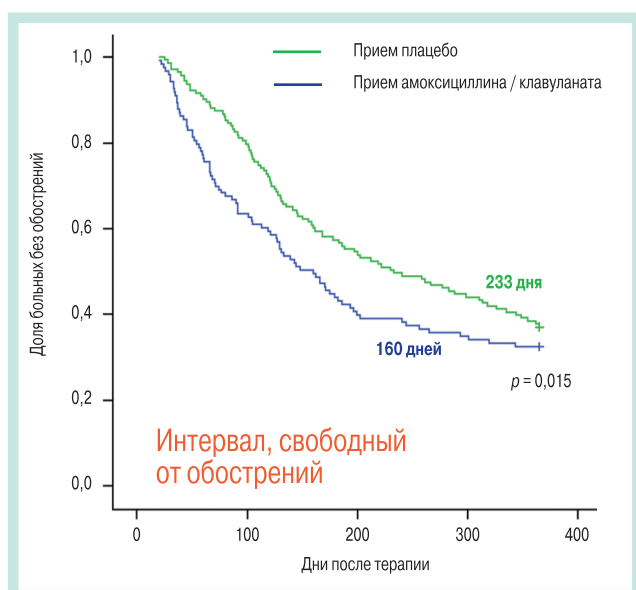


Рис. 11. Среднее время до следующего обострения у больных с обострением ХОБЛ, получавших антибиотик, по сравнению с плацебо [78]

позволял прогнозировать неудачу терапии при использовании плацебо (площадь под ROC-кривой – 0,732; 95%-ный ДИ – 0,614–0,851). Таким образом, назначение АБТ АМК при амбулаторном обострении ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения эффективно и значительно увеличивает время до следующего обострения по сравнению с плацебо.

Мукоактивные препараты. Как правило, мукоактивные препараты не упоминаются в современных руководствах, посвященных терапии обострений ХОБЛ [1, 69, 71]. Повышенная продукция бронхиального секрета является важным звеном патогенеза обострений ХОБЛ [79, 80]. Избыточный секрет в дыхательных путях при ХОБЛ может быть обусловлен либо его чрезмерной продукцией бокаловидными клетками вследствие стимуляции нейтрофильной эластазой и / или свободными радикалами, либо недостаточной его эвакуацией вследствие нарушенного мукоцилиарного клиренса [81]. Поэтому с позиции патофизиологии развития обострений ХОБЛ мукоактивные препараты при обострениях ХОБЛ могут иметь свою точку приложения.

В проспективном рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании госпитализированных больных с обострением ХОБЛ ($n = 50$) было выявлено, что добавление в схему терапии карбоцистеина (средняя доза – около 4 г в сутки) приводит к уменьшению выраженности симптомов обострения (кашля и сложности отхождения мокроты); различия по динамике клинических симптомов были статистически достоверными ($p < 0,05$) на 5-й и 10-й дни терапии [82]. К 10-му дню терапии уровень СРБ сыворотки крови значительно понизился в группе карбоцистеина по сравнению с контрольной группой ($6,8 \pm 2,3$ мг / л vs $9,5 \pm 1,2$ мг / л; $p < 0,05$).

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) *R. Zuin et al.* среди пациентов с обострением ХОБЛ ($n = 123$), у больных, принимавших N-ацетилцистеин (НАС) в дозах 600 и 1 200 мг в сутки, были отмечены более выраженные положительные изменения симптомов (снижение частоты и интенсивности кашля, уменьшение затруднения при откашливании мокроты и аускультативной картины), по сравнению с больными группы плацебо [83]. У пациентов, получавших НАС, было отмечено более быстрое снижение уровней СРБ, причем прием высоких доз снижал СРБ быстрее, чем прием низких доз ($p = 0,002$). Нормализация СРБ к 10-му дню терапии была достигнута у 90 % больных, принимавших НАС в дозе 1 200 мг в сутки, у 50 % – на фоне приема НАС в дозе 600 мг в сутки и у 19 % – на фоне приема плацебо ($p = 0,01$). Таким образом, терапия мукоактивными препаратами ускоряет разрешение обострений ХОБЛ и вносит дополнительный вклад в уменьшение выраженности системного воспаления.

Кислородотерапия

Гипоксемия представляет реальную угрозу для жизни больного, поэтому кислородотерапия является приоритетным направлением терапии острой

дыхательной недостаточности (ОДН) на фоне ХОБЛ. Целью кислородотерапии является достижение PaO_2 в пределах 55–65 мм рт. ст., сатурация кислородом (SaO_2) – 88–92 % [84].

При ОДН у больных ХОБЛ для доставки O_2 чаще всего используются носовые канюли или маска Вентури. При назначении O_2 через канюли большинству больных достаточно потока O_2 1–2 л / мин. Маска Вентури является более предпочтительным способом доставки O_2 , т. к. позволяет обеспечивать довольно точные значения фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2), не зависящие от минутной вентиляции и инспираторного потока больного. В среднем кислородотерапия с FiO_2 24 % повышает PaO_2 на 10 мм рт. ст., а с FiO_2 28 % – на 20 мм рт. ст. [84]. После инициации или изменения режима кислородотерапии в течение ближайших 30–60 мин рекомендовано проведение газового анализа артериальной крови для контроля показателей $PaCO_2$ и pH.

Неинвазивная вентиляция легких

Обычно для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) требуется установка искусственных дыхательных путей – интубационной или трахеостомической трубок. Кроме того, интубация трахеи (ИТ) является инвазивной процедурой и сопряжена с развитием многих инфекционных и механических осложнений, присутствие интубационной трубки приводит к дальнейшему повышению сопротивления дыхательных путей и работы дыхания [86]. Развитие нового направления респираторной поддержки – неинвазивной вентиляции легких (НВЛ), т. е. проведения вентиляционного пособия без постановки искусственных дыхательных путей позволяет безопасно и эффективно разгрузить дыхательную мускулатуру, восстановить газообмен и уменьшить диспноэ у больных с ОДН [87]. Во время НВЛ взаимосвязь пациент-респиратор осуществляется при помощи носовых или лицевых масок (реже – шлемов и загубников), больной находится в сознании и, как правило, не требуется применения седативных и миоре-

лаксирующих препаратов. Еще одним важным достоинством НВЛ является возможность ее быстрого прекращения, а также немедленного возобновления, если есть необходимость [86].

Показания и противопоказания для проведения НВЛ представлены в табл. 3 [86].

Неподходящими кандидатами для данного метода респираторной поддержки считаются больные с ОДН, нуждающиеся в проведении экстренной интубации трахеи и инвазивной респираторной поддержки. НВЛ является единственно доказанным методом терапии, способным снизить летальность у больных ХОБЛ с ОДН [1]. К настоящему времени известны результаты нескольких РКИ, посвященных изучению эффективности НВЛ у больных с тяжелым обострением ХОБЛ. Суммируя выводы данных работ, можно говорить, что использование НВЛ при ОДН на фоне ХОБЛ позволяет понизить:

- потребность в ИТ на 41–66 % по сравнению со стандартной терапией (O_2 , бронхолитики, антибиотики) [89, 90];
- летальность больных по сравнению со стандартной терапией (8–9 % vs 29–31 %) [89, 91];
- длительность пребывания больных в отделении интенсивной терапии (13,0 дня vs 22,0 дня) [90];
- длительность пребывания больных в стационаре (23,0–26,0 дня vs 34,0–35,0 дня) [89, 91].

Инвазивная респираторная поддержка

ИВЛ показана больным ХОБЛ с ОДН, у которых медикаментозная или другая консервативная терапия (НВЛ) не приводит к дальнейшему улучшению состояния больных. Показания к проведению вентиляции должны учитывать не только отсутствие эффекта от консервативных методов терапии и степень тяжести функциональных показателей, но и быстроту их развития и потенциальную обратимость процесса, вызвавшего ОДН (табл. 4). Как правило, при назначении респираторной поддержки проводится комплексная клиническая и функциональная оценка статуса больного.

Длительное использование традиционных контролируемых режимов ИВЛ при полном отсутствии спонтанного дыхания ведет к атрофии дыхательной мускулатуры, поэтому данные режимы рекомендо-

Таблица 3
Показания к НВЛ при ОДН на фоне ХОБЛ [86]

Симптомы и признаки ОДН:
выраженная одышка в покое
ЧДД > 24, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс
Признаки нарушения газообмена:
$PaCO_2 > 45$ мм рт. ст. ($pH < 7,35$)
$PaO_2 / FiO_2 < 200$ мм рт. ст.
Критерии исключения для НВЛ при ОДН:
остановка дыхания
нестабильная гемодинамика (гипотония, неконтролируемые аритмии или ишемия миокарда)
невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушения кашля и глотания)
избыточная бронхиальная секреция
признаки нарушения сознания (ажитация или угнетение), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом

Таблица 4
Показания к ИВЛ при ОДН на фоне обострения ХОБЛ [89]

Абсолютные показания:
остановка дыхания
выраженные нарушения сознания (сопор, кома)
нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление < 70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений < 50 или > 160 в минуту)
утомление дыхательной мускулатуры
Относительные показания:
частота дыхания > 35 в минуту
pH артериальной крови < 7,25
$PaO_2 < 45$ мм рт. ст., несмотря на проведение кислородотерапии

вано использовать только в течение времени, необходимого для разрешения утомления дыхательных мышц – около 24 ч [92], после чего показан перевод больного на вспомогательные режимы (чаще всего используется режим поддержки давлением) [93].

Отлучение от ИВЛ должно начинаться как можно раньше у больных ХОБЛ, т. к. каждый дополнительный день инвазивной респираторной поддержки значительно повышает риск развития осложнений ИВЛ, особенно таких, как вентилятор-ассоциированная пневмония [94]. Наиболее эффективными методами отлучения от ИВЛ являются метод спонтанного дыхания через Т-трубку или вентиляция в режиме поддержки давлением [95, 96]. Новой стратегией для отлучения больных ХОБЛ от респиратора является использование НВЛ, причем уровень успеха данного метода достигает 80 %, кроме того, такой подход позволяет уменьшить число осложнений респираторной поддержки (нозокомиальные пневмонии) и снизить госпитальную летальность больных [97].

Методы мобилизации и удаления бронхиального секрета

Гиперпродукция секрета и его плохая эвакуация из дыхательных путей может представлять серьезную проблему для многих пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ [79]. У таких пациентов можно достичь существенного улучшения состояния, используя специальные методы улучшения дренажа дыхательных путей с помощью высокочастотных колебаний воздушного потока.

Одним из таких методов лечения бронхолегочных заболеваний является высокочастотная перкуссионная вентиляция легких (ВЧПВЛ) – метод респираторной терапии, при котором маленькие объемы воздуха (перкуссии) подаются пациенту с высокой регулируемой частотой (60–400 циклов в минуту) и управляемым уровнем давления через специальный открытый дыхательный контур (фазитрон) [98]. Перкуссии могут подаваться через маску, загубник, интубационную трубку и трахеостому. Пульсирующий быстрый поток воздуха при высокочастотной перкуссионной вентиляции создает в дыхательных путях колебательные движения, способствующие мобилизации бронхиального секрета, а противофазный воздушный поток перемещает секрет в проксимальном направлении, откуда его можно удалить [99, 100]. В РКИ *F. Vargas et al.* были включены больные ($n = 33$) с обострением ХОБЛ, гиперкапнией ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ мм рт. ст.) и легким респираторным ацидозом (рН артериальной крови 7,35–7,38) [101]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я – стандартная терапия; 2-я – стандартная терапия + ВЧПВЛ (2 сеанса по 30 мин в сутки). Терапия ВЧПВЛ хорошо переносилась больными, кроме того, привела к достоверным положительным функциональным изменениям (снижению частоты дыхания, повышению PaO_2 и снижению PaCO_2 ; для всех изменений $p < 0,05$). Ухудшение состояния, сопровождающееся нарастанием респираторного ацидоза, было отмечено

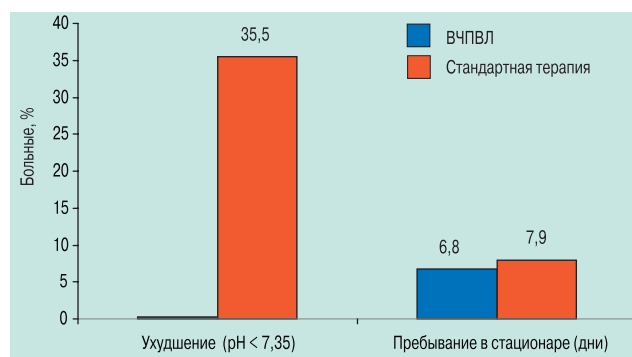


Рис. 12. Ухудшение состояния, сопровождающееся нарастанием респираторного ацидоза (% больных), и длительность нахождения в стационаре в группе ВЧПВЛ и стандартной терапии у больных с обострением ХОБЛ и легким респираторным ацидозом [101]

но у 6 из 17 пациентов 1-й группы и ни у одного из 16 пациентов 2-й группы ($p < 0,05$), рис. 12. Длительность нахождения в стационаре была также достоверно короче в группе ВЧПВЛ ($6,8 \pm 1,0$ дня vs $7,9 \pm 1,3$ дня; $p < 0,05$), см. рис. 12. *V. Antonaglia et al.* показали, что комбинация ВЧПВЛ (2 сеанса по 25–30 мин в сутки) с неинвазивной вентиляцией легких у больных с обострением ХОБЛ позволяет добиться более быстрой коррекции показателей газообмена, сократить время респираторной поддержки (от 89 до 61 ч; $p < 0,01$) и длительность пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии (от 9 до 7 дней; $p < 0,01$) [102].

Высокочастотные колебания (осцилляции) грудной стенки

Другим методом является методика высокочастотных колебаний (осцилляции) грудной стенки (ВЧКГС), которые через грудную клетку передаются на дыхательные пути и проходящий по ним поток газа и улучшают не только легочный газообмен, но и клиренс дыхательных путей. Высокочастотные колебания создаются с помощью надувного жилета, который плотно облегает грудную клетку и соединен с воздушным компрессором, надувающим жилет в пульсовом режиме, при этом частота осцилляций и давление воздуха в жилете регулируются в зависимости от задач терапии и состояния пациента: при более низких частотах увеличивается объем воздуха, перемещаемого в легкие, при более высоких частотах возрастает скорость воздушного потока [103]. Недавние публикации показали эффективность метода ВЧКГС при лечении обострений ХОБЛ. *J. Krishnan et al.* продемонстрировали результаты многоцентрового рандомизированного исследования, имевшего целью оценить переносимость ВЧКГС у 52 госпитализированных больных с обострением обструктивных заболеваний (ХОБЛ и бронхиальной астмы). ВЧКГС начинали в 1-е сутки госпитализации и проводили по 15 мин 3 раза в день. Показатели бронхиальной проходимости, объем мокроты, общее самочувствие менялись одинаково как в группе ВЧКГС, так и в группе плацебо, однако на фоне ВЧКГС одышка уменьшилась достоверно

больше: на 1,5 балла по шкале Борга, при этом она не изменилась в группе плацебо [104]. В другом рандомизированном исследовании ВЧКГС проводилась 16 больным с обострением ХОБЛ III–IV стадии (по GOLD) по 20 мин 3 раза в день в течение 5 дней. Терапия ВЧКГС в дополнение к стандартному лечению у больных ХОБЛ привела к достоверному приросту пройденной дистанции в 6-минутном тесте (+ 150 м vs + 107 м в контрольной группе; $p < 0,05$) и уменьшению одышки [105].

Таким образом, высокочастотные технологии являются перспективными методами улучшения легочной вентиляции и механики дыхания и стимуляции клиренса дыхательных путей у больных с обострением ХОБЛ. Эффективность данных методов не ниже, а возможно, и выше, чем других существующих сегодня немедикаментозных методов воздействия на клиренс дыхательных путей, при этом они хорошо переносятся пациентами.

Заключение

Механизмы развития обострений ХОБЛ являются достаточно разнообразными и сложными. В качестве причинных факторов основное значение имеют бактерии, вирусы (особенно риновирусы), кроме того, определенную роль могут играть и неинфекционные факторы внешней среды (поллютанты, температурные колебания). Согласно результатам недавно проведенного крупного наблюдательного исследования, среди пациентов с ХОБЛ можно выделить лиц с повышенной восприимчивостью к обострениям — т. н. фенотип ХОБЛ с частыми обострениями. Обострения ХОБЛ ассоциированы с достоверным увеличением относительного риска развития сердечно-сосудистых событий (ИМ, ишемический инсульт или ТИА). Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает ИБД, ГКС, антибиотики, кислород и респираторную поддержку. Накапливаются новые данные об эффективности мукоактивных препаратов при обострениях ХОБЛ. Новые технологии, основанные на высокочастотных колебаниях воздушного потока, позволяют значительно улучшить дренаж дыхательных путей.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2013. www.goldcopd.org
2. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
3. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5: 343–349.
4. O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations: Pathophysiology. *Thorax* 2006; 61: 354–361.
5. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and

lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.

6. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
7. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1455.
8. Celli B.R., Barnes P.J. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
9. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
10. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J.A.M.A.* 1995; 274: 1852–1857.
11. Connors A.F. Jr, Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 959–967.
12. Wouters E.F. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. C): S51–S59.
13. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 234–241.
14. Kong G.K., Belman M.J., Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest* 1997; 111: 89–94.
15. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. COPD phenotypes: The future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598–604.
16. Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67: 957–963.
17. van Eeden S.F., Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration* 2008; 75: 224–238.
18. Harvey M.G., Hancox R.J. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg. Med. Australasia* 2004; 16: 212–215.
19. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137: 1091–1097.
20. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 1097–1103.
21. Chang C.L., Robinson S.C., Mills G.D. et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66: 764–768.
22. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest* 2000; 117: 398S–401S.
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.
24. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F. et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1114–1121.
25. Veeramachaneni S.B., Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD. *COPD* 2006; 3: 109–115.

26. Rosell A., Monso E., Soler N. et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 891–897.
27. Sethi S., Sethi R., Eschberger K. et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 356–361.
28. Sethi S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 465–471.
29. Murphy T.F., Brauer A.L., Grant B.J., Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 195–199.
30. Murphy T.F., Brauer A.L., Sethi S. et al. *Haemophilus haemolyticus*: a human respiratory tract commensal to be distinguished from *Haemophilus influenzae*. *J. Infect. Dis.* 2007; 195: 81–89.
31. Murphy T.F., Brauer A.L., Eschberger K. et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 853–60.
32. Anzueto A. The pathogenesis of acute infection in COPD. *Breathe* 2009; 5: 311–315.
33. Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A. et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1618–1623.
34. Bhowmik A., Seemungal T.A., Sapsford R.J. et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114–120.
35. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1608–1613.
36. Rohde G., Wiethage A., Borg I. et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37–42.
37. Nichol K.L., Baken L., Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 397–403.
38. Donaldson G.C., Seemungal T., Jeffries D.J. et al. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 844–849.
39. Lyon J.L., Stoddard G., Ferguson D. et al. An every other year cyclic epidemic of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. *Pediatrics* 1996; 97: 152–153.
40. Meerhoff T.J., Paget J.W., Kimpen J.L. et al. Variation of respiratory syncytial virus and the relation with meteorological factors in different winter seasons. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: 860–866.
41. Schwartz J. Air pollution and daily mortality: a review and a meta-analysis. *Environ. Res.* 1994; 64: 36–52.
42. Zanobetti A., Schwartz J., Dockery D.W. Airborne particles are a risk factor for hospital admissions for heart and lung disease. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108: 1071–1077.
43. Sunyer J., Saez M., Murillo C. et al. Air pollution and emergency room admission for chronic obstructive pulmonary disease: a 5-year study. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 137: 701–705.
44. 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.
45. Aaron S.D., Donaldson G.C., Whitmore G.A. et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax* 2012; 67: 238–243.
46. Siefkin A.D. Optimal pharmacologic treatment of the critically ill patients with obstructive airways disease. *Am. J. Med.* 1996; 100 (Suppl. 1A): 54S–61S.
47. Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 420–428.
48. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations: management. *Thorax* 2006; 61: 535–544.
49. McCrory D.C., Brown C.D. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (1): Art. №: CD003900. DOI: 10.1002/14651858.CD003900.
50. Cuvelier A., Muir J.F., pour le groupe multicentrique. Apport de la nebulisation dans les exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives: place des anticholinergiques. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1998; 17 (Suppl. 2): 48–51.
51. Karpel J.P. The use of anticholinergic drugs in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Gross N.J., ed. *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease*. London: Franklin Scientific Publications; 1993. 145–154.
52. Bach P.B., Brown C., Gelfand S.E., McCrory D.C. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 600–620.
53. O'Donnell D.E., Aaron S., Bourbeau J. et al. State of the Art Compendium: Canadian Thoracic Society DE recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2004; 11 (Suppl. B): 7B–59B.
54. COPD Guideline Working Group of the South African Thoracic Society. Guideline for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): 2004 Revision. *S. Afr. Med. J.* 2004; 94: 559–575.
55. Willaert W., Daenen M., Bornans P. et al. What is the optimal treatment strategy for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations? *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 928–935.
56. Guerin C., Chevre A., Dessirier P. et al. Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1036–1042.
57. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Батын С.З. и др. Эффективность комбинированной терапии ингаляционными β_2 -агонистами и антихолинэргическими препаратами при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких: рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология* 2007; 3: 56–65.
58. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456–460.
59. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 698–703.
60. Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic

- obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1941–1947.
61. *Thompson W.H., Nielson C.P., Carvalho P. et al.* Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 407–412.
 62. *Aaron S.D., Vandemheen K.L., Hebert P. et al.* Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2618–2625.
 63. *Leuppi J.D., Schuetz P., Bingisser R. et al.* Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: The REDUCE randomized clinical trial. *J.A.M.A.* 2013; 309: 2223–2231.
 64. *Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al.* Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 48–55.
 65. Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Применение небулизированного будесонида при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких. Рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология* 2003; 5: 81–88.
 66. *Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O., Gulbas G.* The role of nebulised budesonide in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 399–400.
 67. *Baker E.H., Janaway C.H., Philips B.J. et al.* Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 284–289.
 68. *Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al.* European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1138–1180.
 69. *O'Donnell D.E., Hernandez P., Kaplan A. et al.* Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. *Can. Respir. J.* 2008; 15 (Suppl. A): 1A–8A.
 70. *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.
 71. *Celli B.R., MacNee W.;* ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
 72. *Weis N., Almdal T.* C-reactive protein – can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2006; 17: 88–91.
 73. *Dev D., Sankaran E.W.R., Cunniffe J. et al.* Value of C-reactive protein in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1998; 92: 664–667.
 74. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Урал. мед. журн.* 2008; 13: 19–24.
 75. *Wilson R., Jones P., Schaberg T. et al.* Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2006; 61: 337–342.
 76. *Sethi S., Murphy T.F.* Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2355–2365.
 77. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕ-ГАС). *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2010; 12 (4): 329–341.
 78. *Llor C., Moragas A., Hernandez S. et al.* Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 716–723.
 79. *Rogers D.F.* Mucosactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir. Care* 2007; 52: 1176–1193.
 80. *Rogers D.F., Barnes P.J.* Treatment of airway mucus hypersecretion. *Ann. Med.* 2006; 38: 116–125.
 81. *Hogg J.C., Chu F.S., Tan W.C. et al.* Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 454–459.
 82. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Эффективность терапии карбоцистеином при обострении ХОБЛ. *Пульмонология* 2012; 6: 96–102.
 83. *Zuin R., Palamidese A., Negrin R. et al.* High dose N-Acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Drug Invest.* 2005; 25: 401–408.
 84. *Kane B., Decalmer S., O'Driscoll B.R.* Emergency oxygen therapy: from guideline to implementation. *Breathe* 2013; 9: 247–254.
 85. *Bone R.C., Pierce A.K., Johnson R.L.* Controlled oxygen administration in acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: a reappraisal. *Am. J. Med.* 1978; 65: 896–902.
 86. *Mehta S., Hill N.S.* Noninvasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 540–577.
 87. *Meduri G.U., Conoscenti C.C., Menashe P., Nair S.* Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1989; 95: 865–870.
 88. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Тер. арх.* 2000; 3: 59–65.
 89. *Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al.* Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 817–822.
 90. *Kramer N., Meyer T.J., Meharg J. et al.* Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1799–1806.
 91. Авдеев С.Н., Третьяков А.В., Григорьянц П.А. и др. Исследование применения неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности на фоне обострения хронического обструктивного заболевания легких. *Анестезиол. реаниматол.* 1998; 3: 45–51.
 92. *Laghi F., D'Alfonso N., Tobin M.J.* Pattern of recovery from diaphragmatic fatigue over 24 hours. *J. Appl. Physiol.* 1995; 79: 539–546.
 93. *Gladwin M.T., Pierson D.J.* Mechanical ventilation of the patient with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Intens. Care Med.* 1998; 24: 898–910.
 94. *Fagon J.Y., Chastre J., Gibert C.* Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Bacterial infection

- as a precipitating factor. In: Derenne J.-P., Whitelaw W.A., Similowski T., eds. Acute respiratory failure. New York: Marcel Dekker Inc.; 1995. 337–389.
95. Brochard L., Rauss A., Benito S. et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 896–903.
 96. Esteban A., Alia I., Gordo F. et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 459–465.
 97. Nava S., Ambrosino N., Clini E. et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 721–728.
 98. Allan P.F., Osborn E.C., Chung K.K., Wanek S.M. High-frequency percussive ventilation revisited. *J. Burn. Care Res.* 2010; 31: 510–520.
 99. Ravez P., Richez M., Godart G. et al. Effect of intermittent high-frequency intra-pulmonary percussive breathing on mucus transport. *Eur. J. Respir Dis* 1986; 69 (Suppl. 146): 285–289.
 100. Toussaint M., Guillet M.-C., Paternotte S. et al. Intrapulmonary effects of setting parameters in portable intrapulmonary percussive ventilation devices. *Respir. Care* 2012; 57: 735–742.
 101. Vargas F., Bui H.N., Boyer A. et al. Intrapulmonary percussive ventilation in acute exacerbations of COPD patients with mild respiratory acidosis: A randomised controlled trial. *Crit. Care* 2005; 9: R382–R389.
 102. Antonaglia V., Lucangelo U., Zin W.A. et al. Intrapulmonary percussive ventilation improves the outcome of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using a helmet. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 1–6.
 103. Kempainen R.R., Milla C., Dunitz J. et al. Comparison of settings used for high-frequency chest-wall compression in cystic fibrosis. *Respir. Care* 2010; 55: 695–699.
 104. Krishnan J., Ridge A., Walker Harris V. et al. Treating exacerbations of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with high frequency chest wall oscillation (HFCWO) in hospitalized patients. In: *European. Respir. Congress*; 2010. 3869.
 105. Goktalay T., Akdemir S., Coskun A. et al. Evaluation of contribution of high frequency chest wall oscillation treatment to medical treatment in patients with acute exacerbations of COPD. In: *European. Respir. Congress*; 2011. 1245.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 12.07.13

© Авдеев С.Н., 2013

УДК 616.24-036.12-036.1