

3.2. Обострение хронической обструктивной болезни легких

С.Н. Авдеев

3.2. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Sergey N. Avdeev

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характеризуется усилением одышки и/или кашля с мокротой, ухудшением в течение ≤ 14 дней, может сопровождаться тахипноэ и/или тахикардией, часто связано с усилением местного и системного воспаления, вызванного инфекцией дыхательных путей, поллютантами или другими повреждениями воздухоносной системы [1–3]. Обострения ХОБЛ проявляются разнообразно и составляют одну из наиболее частых причин госпитализации с внутрибольничной летальностью $\sim 3,9\%$ [4]. Спектр тяжести обострений варьирует от легкого, требующего только дополнительного использования бронхолитиков, до острой дыхательной недостаточности (ОДН), при которой необходима искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Лечение обострений зависит от тяжести, которая сама по себе представляет собой сложную сумму тяжести острого события, основного хронического заболевания и сопутствующих заболеваний пациента.

Опасность обострений ХОБЛ

Госпитализации по поводу обострения ХОБЛ ухудшают течение заболевания и сопровождаются быстрым ухудшением качества жизни, связанного с состоянием здоровья, и высокой смертностью [5–7]. Хотя мужской пол был идентифицирован как фактор риска более высокой заболеваемости и смертности при обострении ХОБЛ [6], последние данные указывают на то, что на женщин с ХОБЛ приходится большее количество госпитализаций с длительным сроком пребывания в стационаре [8]. В любом случае, повышается вероятность последующих госпитализаций по поводу ХОБЛ [5] с потенциальными причинно-следственными связями между прошлыми и будущими тяжелыми обострениями [9]. В этом контексте наличие в анамнезе не менее 2 случаев обострения ХОБЛ связано с новым событием (скорректированное отношение шансов (ОШ) – 6,73; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 3,53–12,83) и повышенным риском смерти (скорректированное ОШ – 7,63; 95%-ный ДИ – 3,41–17,05) [10]. При поступлении больных в стационар по поводу тяжелого обострения ХОБЛ такие факторы, как возраст, низкий индекс массы тела, сердечная недо-

статочность (СН), сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, злокачественные новообразования, длительная оксигенотерапия, а также значения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и парциального давления кислорода в артериальной крови (P_aO₂), были в значительной степени связаны с долгосрочной смертностью в течение 2-летнего периода наблюдения [11]. В целом для тяжелого обострения ХОБЛ средневзвешенное значение внутрибольничной летальности и смертности в течение 1 года и 5 лет составляют 6,7% (95%-ный ДИ – 5,7–7,7), 33% (95%-ный ДИ 25–40) и 51% (95%-ный ДИ 38–63) соответственно [12]. Недавние данные о плохом прогнозе при обострениях ХОБЛ указывают на связь с наличием гипонатриемии [13], гипоальбуминемии [14], и острого повреждения почек [15]. Также установлено, что у пациентов с расширением легочной артерии (ЛА), определяемым ее отношением к аорте (ЛА/А) > 1 (при КТ грудной клетки) и повышенным уровнем тропонина ($> 0,01$ нг/мл), значительно возрастает риск развития ОДН, госпитализации в ОРИТ или внутрибольничной летальности по сравнению с пациентами без этих факторов [16].

Диагностика обострений ХОБЛ

Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование остаются основой для диагностики обострения ХОБЛ. Несмотря на многие годы исследований, до сих пор не существует конкретного диагностического теста или биомаркера, который является неперемennым условием определения обострений [3]. Большинство лабораторных и рентгенологических исследований у пациентов с подозрением на обострение ХОБЛ проводится для исключения других сердечно-легочных причин и определения вклада сопутствующих заболеваний. Таким образом, использование различных методов не является предписанным и шаблонным, а должно основываться на клинической оценке. Диагноз обострения ХОБЛ требует подтвержденного наличия самого заболевания. Сходные респираторные симптомы у пациента без ХОБЛ следует обозначать как острый бронхит – клиническую форму, этиология, прогноз и лечение которой существенно отличаются. Это легко сделать у пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ

и предыдущей спирометрией, демонстрирующей обструкцию дыхательных путей.

Однако нередко первым проявлением ХОБЛ является эпизод обострения. На практике происходит задержка в среднем 2 года между первым острым эпизодом и установлением диагноза ХОБЛ [17]. Оценка факторов риска этого заболевания показана каждому взрослому пациенту с инфекцией нижних дыхательных путей. Как только наличие ХОБЛ установлено или подозревается, при дифференциальной диагностике следует также учитывать другие состояния. Чаще всего это пневмония и застойная сердечная недостаточность, но возможны и менее распространенные пневмоторакс, легочная эмболия, плевральный выпот, карцинома легких и переломы ребер [1, 18, 19]. Недавно к этому списку добавилось повреждение легких, связанное с курением электронных сигарет и вейпов [20]. Степень оценки определяется тяжестью обострения и местом лечения (табл. 1). Пациентам с достаточно тяжелым состоянием, требующим обследования в стационаре, показано более обширное обследование для обеспечения надлежащего лечения и предотвращения неблагоприятных исходов. Небольшое патологоанатомическое исследование показало, что у пациентов, которые умерли в течение 24 ч после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ, основными причинами смерти были СН, пневмония, легочная тромбоэмболия и ХОБЛ у 37, 28, 21 и 14% пациентов соответственно [19].

Обычно тестов, приведенных в табл. 1, достаточно, чтобы исключить альтернативные диагнозы. Иногда в зависимости от клинических обстоятельств и результатов этих оценок показаны дополнительные тесты [3]. Например, атипичное проявление с внезапным появлением одышки и повышенным уровнем D-димера или без него требует выполнения КТ-ангиографии для исключения легочной эмболии. В случае ателектаза или объемного образова-

ния на рентгенограмме грудной клетки необходима компьютерная томография (КТ) для дальнейшего уточнения альтернативного диагноза.

Определение причины обострения

Примерно от 30 до 50 % случаев обострений ХОБЛ связаны с бактериальными инфекциями [21]. Однако при лечении большинства обострений окраска мокроты по Граму и посев не рекомендуются. Исследования с использованием молекулярной диагностики показали, что посев мокроты имеет ограниченную чувствительность [22]. Присутствие респираторного патогена в посевах не делает различий между хронической колонизацией и острой инфекцией, поэтому имеет ограниченную специфичность [23]. Обычное время обработки результатов посева мокроты от 48 до 72 ч также ограничивает их пользу, поскольку принятие клинических решений относительно лечения обострения ХОБЛ должно проводиться в максимально ранние сроки.

В некоторых ситуациях, в которых посев мокроты может быть полезен, например при отсутствии реакции на начальную эмпирическую антибактериальную терапию, при факторах риска инфекции *Pseudomonas aeruginosa* или других устойчивых к антибиотикам бактерий, а также при необходимости госпитализации [24, 25]. Даже в таких случаях следует помнить об ограниченной точности этого теста при интерпретации результатов и отдать предпочтение клинической картине. Например, у госпитализированного пациента с хорошим ответом на назначенные антибиотики не требуется их отмена, даже несмотря на то, что посев мокроты выявляет резистентный возбудитель. От 30 до 50% случаев обострения ХОБЛ связаны с вирусной инфекцией. В настоящее время исследования для обнаружения вирусной культуры проводятся крайне редко. Во время сезона гриппа экспресс-тест на грипп полезен, если вместе с симптомами обострения наблюдаются

Таблица 1. Методы обследования пациентов с подозрением на обострение ХОБЛ

Методы обследования	Возможный диагноз
Пульсоксиметрия	Гипоксемия
Общий анализ крови	Анемия, лейкоцитоз
Комплексная метаболическая панель	Электролитные нарушения, печеночная недостаточность, почечная недостаточность
Мозговой натрийуретический пептид	Сердечная недостаточность
Сердечные ферменты	Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда
D-димер	Легочная эмболия
Газы артериальной крови	Гипоксемия, гиперкапния и респираторный ацидоз
Электрокардиография	Инфаркт миокарда, аритмии
Рентгенография грудной клетки	Пневмония, застойная сердечная недостаточность, пневмоторакс, плевральный выпот, переломы ребер
УЗИ – при наличии	Сердечная недостаточность, пневмоторакс, плевральный выпот, перикардиальный выпот, венозная тромбоэмболия

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; УЗИ – ультразвуковое исследование.

острое начало лихорадки, миалгии и насморка. Более обширные диагностические панели респираторных вирусов имеют ограниченную пользу вследствие отсутствия специфической противовирусной терапии.

Обнаружение вируса не означает отсутствия сопутствующей бактериальной инфекции; коинфекция как таковая наблюдается при ~ 25% обострений [26]. Биомаркеры бактериальной инфекции, такие как прокальцитонин и С-реактивный белок (СРБ), оценивались при обострении ХОБЛ для определения целесообразности назначения антибактериальной терапии. Хотя эти биомаркеры хорошо проявляют себя при паренхиматозных и системных инфекциях, таких как пневмония и сепсис, они не очень надежны при обострении ХОБЛ [27, 28]. Вероятным объяснением является то, что бактериальные обострения являются инфекциями слизистых и, следовательно, недостаточны в качестве стимула, чтобы вызвать устойчивую выработку печенью этих реагентов острой фазы.

В проведенных клинических исследованиях уровень этих биомаркеров во время обострений ХОБЛ не коррелировал с микробиологией мокроты и не отражал скорость разрешения симптомов. С другой стороны, биомаркеры клинических симптомов бактериальной инфекции полезны и точны при обострении ХОБЛ. К ним относится наличие гнойной мокроты, особенно когда гнойность увеличилась с началом обострения. Также полезны критерии *N.R. Anthonisen*, где вероятность бактериальной этиологии при обострениях 1-го и 2-го типа является существенной и достаточно надежной, чтобы рекомендовать применение антибиотиков (табл. 2) [29]. Гнойность мокроты легко оценить путем опроса пациента или визуального исследования образца мокроты, если таковой имеется. Другим вариантом является использование стандартизированной цветной шкалы, которая имеет чувствительность 94,4% и специфичность 77,0% для положительного посева мокроты и обеспечивает хорошую воспроизводимость [30].

Определение тяжести обострения

Симптоматические критерии, предложенные в классификации *N.R. Anthonisen*, часто рассматривались как мера тяжести обострения ХОБЛ (табл. 2) [29]. Однако они более полезны как показатель этиологии, а не как мера тяжести. Например, у пациента проявляется один симптом – усиление одышки такой степени тяжести, что оно не требует госпитализации, но при этом обострение относится к 3-му типу, т. е. не легкое [29]. В идеале показатели тяжести обострений должны отражать степень патофизиологических нарушений (например, тяжесть легочной дисфункции или степень воспаления слизистой оболочки). Обострение – это усиление хронического заболевания. Таким образом, однократное измерение во время обострения не дает информации о тяжести острых изменений, если не принимать

Таблица 2. Классификация обострения ХОБЛ на основе клинических данных (по Antonisen N.R. et al., 1987 [29])

<p>Основные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • усиление одышки; • увеличение объема мокроты; • появление или увеличение выделения гнойной мокроты
<p>Второстепенные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • лихорадка без другой причины; • усиление хрипов или кашля; • увеличение частоты дыхания или сердечных сокращений на 20% по сравнению с исходным уровнем; • инфекции верхних дыхательных путей в предшествующие 5 дней
<p>Виды обострения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обострения 1-го типа – все основные критерии; • обострения 2-го типа – любые 2 основных критерия; • обострения 3-го типа – любой 1 основной критерий наряду с по крайней мере одним второстепенным

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

во внимание исходное стабильное состояние пациента. Например, пиковая скорость выдоха (ПСВ) ~ 60 л/мин во время обострения может указывать на лишь небольшое острое изменение у пациента с исходным значением ПСВ 80 л/мин или на значительное нарушение у больного с исходным ПСВ 240 л/мин. Хотя обоим требуется одинаковый уровень ухода, у второго пациента обострение является более тяжелым.

Наиболее часто использовавшаяся классификация тяжести обострения ХОБЛ до 2022 г., была основана на потребности в ресурсах здравоохранения или требуемом уровне помощи (табл. 3) [31]. Однако эта классификация не помогает решить, как лечить обострение. Другие ограничения такого подхода к определению тяжести включают невозможность оценить острые изменения и вариативность в применении медицинских вмешательств среди практикующих врачей и систем. Однако такая классификация тяжести полезна в клинических испытаниях, а также используется для определения будущей профилактической помощи при обострениях у отдельного пациента. В Глобальной инициативе диагностики, лече-

Таблица 3. Классификация тяжести обострений ХОБЛ на основе использования ресурсов здравоохранения (по GOLD, 2023 г. [31])

<p>Легкое обострение: лечится ингаляторами, т. е. бронхолитиками короткого действия</p>
<p>Умеренное обострение: лечится ингаляторами, антибиотиками и/или пероральными глюкокортикостероидами</p>
<p>Тяжелое обострение: требуется посещение отделения неотложной помощи или госпитализация, в т. ч. в отделение интенсивной терапии.</p>

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ).

Таблица 4. Классификация тяжести обострений ХОБЛ (по GOLD, 2023 г. [31])

Тяжесть	Критерии тяжести
Легкая	<ul style="list-style-type: none"> Одышка по визуальной аналоговой шкале < 5 баллов. ЧД < 24 мин⁻¹. ЧСС < 95 мин⁻¹. SpO₂ ≥ 92% при дыхании окружающим воздухом (или у пациентов с постоянной поддержкой O₂) и/или изменение SpO₂ ≤ 3% (если известно). СРБ < 10 мг/л
Средняя (не менее 3 из 5 критериев тяжести)	<ul style="list-style-type: none"> Одышка по визуальной аналоговой шкале по Боргу ≥ 5 баллов. ЧД ≥ 24 мин⁻¹. ЧСС ≥ 95 мин⁻¹. SpO₂ < 92% при дыхании окружающим воздухом (или у пациентов с постоянной поддержкой O₂) и/или изменение SpO₂ > 3% (если известно). СРБ ≥ 10 мг/л. (Если получены газы артериальной крови: P _a O ₂ ≤ 60 мм рт. ст. и/или гиперкапния – P _a CO ₂ > 45 мм рт. ст.), без ацидоза
Тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> Одышка, ЧД, ЧСС, SpO₂, СРБ – соответствуют средней тяжести обострения. P_aCO₂ > 45 мм рт. ст. и ацидоз (pH < 7,35)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ); ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – сатурация гемоглобина кислородом; СРБ – С-реактивный белок; P_aO₂ и P_aCO₂ – парциальное давление в артериальной крови кислорода и углекислого газа соответственно.

ния и профилактики ХОБЛ 2023 г. (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) предложены обновленное определение и классификация тяжести обострений ХОБЛ, получившие название «Римские предложения объединенной рабочей группы» [1, 2] (табл. 4). Данная классификация отличается тем, что критериями тяжести являются не уровень использования ресурсов здравоохранения, а определенные клинические маркеры.

Место лечения обострений

Хотя более 80% пациентов с обострениями лечатся амбулаторно [32, 33], больных с ОДН или с риском ее развития следует госпитализировать, чтобы обеспечить доступ к более высокому уровню помощи [1] (табл. 4). Риск летального исхода при обострении ХОБЛ увеличивается с развитием респираторного ацидоза, изменением уровня сознания, наличием серьезных сопутствующих заболеваний и необходимостью ИВЛ. Хорошо разработанный алгоритм стандартизации диагностики, оценки, лечения и сортировки пациентов в приемном отделении может улучшить лечение обострений ХОБЛ. В табл. 5 представлены потенциальные индикаторы того, что пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ требуется госпитализация в пульмонологические/терапевтические отделения или в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3].

Таблица 5. Потенциальные индикаторы, указывающие на место ведения пациентов с обострением ХОБЛ

Параметры	Ведение в амбулаторных условиях	Госпитализация в отделение	Госпитализация в ОРИТ
Недостаточная поддержка в домашних условиях		×	
Хороший ответ на начальную медикаментозную терапию	×		
Недостаточный ответ на начальную медикаментозную терапию		×	
Умеренные симптомы (одышка при нагрузке, ЧД < 30 мин ⁻¹ , SpO ₂ > 90%, отсутствие спутанности сознания, отсутствие сонливости)	×		
Выраженные симптомы (одышка в покое, ЧД ≥ 30 мин ⁻¹ , SpO ₂ ≤ 90%, спутанность сознания, сонливость)		×	×
Очень тяжелые симптомы (одышка), которые не отвечают на начальную неотложную терапию			×
Наличие серьезных сопутствующих заболеваний (например, сердечная недостаточность, недавно возникшие аритмии и т. д.)		×	
Появление новых физических признаков (например, цианоз, периферические отеки)		×	
Острая дыхательная недостаточность (без вовлечения вспомогательных дыхательных мышц и изменения психического статуса)		×	
Острая дыхательная недостаточность (с вовлечением вспомогательных дыхательных мышц и изменением психического статуса)			×
Стойкая или усиливающаяся гипоксемия (P _a O ₂ < 40 мм рт. ст.) и/или тяжелый респираторный ацидоз (pH < 7,25)			×
Потребность в НВЛ			×
Нестабильность гемодинамики (потребность в вазопрессорах)			×

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ЧД – частота дыхания; SpO₂ – сатурация гемоглобина кислородом; P_aO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; НВЛ – неинвазивная вентиляция легких.

Лечение обострений ХОБЛ в амбулаторных условиях

Амбулаторное лечение обострений ХОБЛ включает интенсификацию терапии бронхолитиками и принятие решения об использовании глюкокортикостероидов (ГКС) и антибиотиков перорально.

Бронходилататоры

При обострениях калибр дыхательных путей уменьшается за счет сочетания повышенного выделения бронхиального секрета, отека слизистой оболочки, воспаления и бронхоспазма. Таким образом, бронходилататоры, в первую очередь для ингаляционного введения, показаны практически всем пациентам с обострением ХОБЛ. Цель бронхорасширяющей терапии — уменьшить одышку и улучшить толерантность к физической нагрузке, такое лечение может помочь и в удалении слизи за счет улучшения эффективности кашля [3]. Ингаляционные короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) являются основой терапии благодаря быстрому началу действия и эффективности. Сальбутамол и фенотерол — наиболее часто используемые препараты, доставляемые с помощью небулайзера либо дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) со спейсером или без него. В амбулаторных условиях обычные инструкции заключаются в использовании ДАИ каждые 3–4 ч по мере необходимости (максимум 6 раз в день) или небулайзера каждые 5–6 ч по потребности (максимум 4–5 раз в день) [3]. Если такая частота использования недостаточна для облегчения одышки, это обычно указывает на необходимость дальнейшего обследования пациентов. Хотя небулайзер легче использовать в неотложных состояниях, следует отметить, что нет существенной разницы в эффективности между правильно назначенным ДАИ и лечением посредством небулайзера [34]. Общие побочные эффекты при использовании КДБА включают в себя учащенное сердцебиение, тремор, головную боль и тошноту. Ингаляционные короткодействующие антихолинэргические препараты (КДАХ) могут обеспечить дополнительную бронходилатацию в сочетании с ингаляционными КДБА. Ипратропий, наиболее часто используемый КДАХ, применяется с помощью ДАИ или небулайзера каждые 4–6 ч. Распространенными побочными эффектами КДАХ являются сухость во рту, тремор и задержка мочи [35].

Системные глюкокортикостероиды

Амбулаторным пациентам с обострением ХОБЛ обычно назначают ГКС перорально. Большинство испытаний системных глюкокортикостероидов (сГКС) при обострении ХОБЛ проводилось у госпитализированных пациентов или поступивших в отделение неотложной помощи, состояние которых, вероятно, было более тяжелым, чем у амбулаторных больных. Короткий курс сГКС считается относительно безопасным, однако исследования при бронхи-

альной астме показывают, что прерывистые курсы стероидов связаны с ухудшением качества жизни [36]. Также, согласно новым данным, увеличение концентрации эозинофилов в крови и мокроте является потенциальными биомаркером ответа на ГКС, и наоборот, когда уровень эозинофилов не повышен, у пациентов с обострением ХОБЛ может возрастать риск неудачной терапии при использовании сГКС [37, 38]. Исследования микробиома показали, что после короткого курса пероральных ГКС, используемых для лечения обострения ХОБЛ, может увеличиваться число видов микроорганизмов в дыхательных путях, которое сохраняется в течение нескольких недель [39]. Все эти данные не подтверждают универсального назначения сГКС при обострении ХОБЛ и позволяют предположить, что некоторым больным такая практика может принести больше вреда, чем пользы.

Как определить, когда использовать сГКС при обострении ХОБЛ? Четкого руководства нет, но имеются критерии, на которые обычно опираются в клинической практике, приведенные в табл. 6 [3]. При наличии показаний обычная доза преднизолона перорально составляет 40 мг ежедневно в течение 5 дней [1]. Эффективность продленных курсов до 14 дней никогда систематически не изучалась у амбулаторных больных. При этом, если через 5 дней наблюдается неполный ответ, можно опробовать более длительный курс, если клинически исключены другие причины отсутствия ответа. Побочные эффекты терапии ГКС включают гипергликемию, изжогу, инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, психомоторные нарушения и стероидную миопатию, хотя большинство из них (за исключением гипергликемии) обычно наблюдаются после длительного применения препарата [1, 40].

Таблица 6. Предлагаемые показания к применению сГКС при обострении ХОБЛ

Выраженные свистящие хрипы
Тяжелая ХОБЛ, при которой неэффективность лечения может привести к госпитализации
Эозинофилы крови повышены (исходно или при обострении)
Отсутствие или минимальные бронхитические симптомы при обострении (кашель и мокрота)
Предыдущие обострения требовали лечения ГКС для разрешения обострения

Примечание: сГКС — системные глюкокортикостероиды; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Антибиотики

Основная роль антибиотиков при обострении ХОБЛ заключается в ускорении процесса разрешения, зависящего от реакции организма, и в предотвращении развития осложнений. Большая доказательная база, полученная благодаря метаанализам и плацебо-контролируемым исследованиям, под-

тверждает улучшение исходов при применении антибиотиков в любых случаях обострениях, кроме самых легких. Доказательства плацебо-контролируемых рандомизированных исследований недавно были обобщены в метаанализе, который включал 19 рандомизированных исследований с участием 2 663 пациентов [41]. В отличие от испытаний ГКС, некоторые из этих исследований антибиотиков проводились в амбулаторных условиях. Среди амбулаторных больных в 9 исследованиях с 1 332 участниками было показано значительное снижение риска неэффективности лечения в течение 4 нед. (относительный риск (ОР) – 0,69; 95%-ный ДИ – 0,53–0,90). Распространенными побочными эффектами являются диарея и развитие устойчивости к антибиотикам [42].

Поскольку около половины всех обострений являются бактериальными, возникает вопрос, кому назначать антибиотики. Отсутствие симптомов бронхита и выраженные свистящие хрипы могут указывать на меньшую вероятность пользы от таких препаратов. После того, как определено, кого лечить, следующим важным вопросом является выбор конкретных антибиотиков. В отличие от ГКС, существуют значительные различия в антимикробной активности, фармакокинетических/фармакодинамических свойствах и профилях нежелательных явлений антибиотиков, что делает нецелесообразным использование одного и того же препарата при всех обострениях [25]. В данном случае рациональный выбор требует стратификации риска (табл. 7). При обострении ХОБЛ можно выделить 2 категории риска: 1) неблагоприятного клинического исхода (неэффективность лечения, ранний рецидив, госпитализация, смерть); 2) устойчивости к противомикробным препаратам [42]. Лица, которые несут эти риски, нуждаются в ранней агрессивной антибиотикотерапии широкого спектра действия для оптимизации результатов лечения.

Факторы риска неблагоприятных исходов при обострении ХОБЛ были выявлены в нескольких обсервационных исследованиях и при вторичном анализе рандомизированных контролируемых исследований. Отсутствие всех факторов риска определяет обострение как неосложненное, в то время как у пациентов с осложненным обострением будут присутствовать ≥ 1 фактор риска (табл. 7) [43–45]. Такие больные с большей вероятностью будут госпитализированы или умрут из-за обострения, поэтому для них неэффективное начальное лечение антибиотиками является дорогостоящим и опасным. Поскольку *P. aeruginosa* ассоциируется с тяжелым течением ХОБЛ, такие пациенты представляют собой подгруппу с осложнениями и дополнительными факторами риска (табл. 7). Вероятность инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, требует подбора антибиотиков, активных в отношении этого возбудителя. Риск того, что появятся штаммы распространенных патогенов, устойчивые к антибиотикам, лучше всего прогнозируется по недавнему применению подобных препаратов по любой причине, при этом недавний прием обычно определяется как последние 3 мес. [46]. Выбор устойчивых патогенов из-за недавнего применения часто специфичен для этого класса антибиотиков. Следовательно, с таким риском легко справиться, используя противомикробный препарат другого класса.

Терапия выбора для пациентов с неосложненным обострением ХОБЛ включает макролиды, цефалоспорины. Применение амоксициллина неадекватно из-за значительной частоты продукции β -лактамаз среди распространенных патогенов, вызывающих обострение ХОБЛ [47]. Также необходимо избегать тетрациклинов, поскольку недавние исследования доксицилина показали ограниченную бактериологическую и клиническую эффективность препарата

Таблица 7. Наиболее вероятные возбудители инфекционных обострений и антибактериальная терапия с учетом тяжести бронхиальной обструкции по GOLD

Градация тяжести ХОБЛ по GOLD	Пост. ОФВ ₁ , %	Вероятные возбудители	Антибактериальные препараты
I–II без факторов риска	> 50	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Амоксициллин, «новые» макролиды (кларитромицин, азитромицин), цефалоспорины III поколения
I–II с факторами риска*	> 50	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , PRSP	«Респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), амоксициллин / клавуланат, ампициллин / сульбактам
III	30–50	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , PRSP, грамотрицательные энтеробактерии	«Респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), амоксициллин / клавуланат
IV	< 30	<i>H. influenzae</i> , PRSP, грамотрицательные бактерии, <i>P. aeruginosa</i> **	Фторхинолоны (ципрофлоксацин) / «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин) \pm антисинегнойные β -лактамы

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (Глобальная инициатива диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ); ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; PRSP – пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*; * – факторы риска (возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частота обострений ≥ 2 в год); ** – предикторы инфекции *Pseudomonas aeruginosa* (частота курсов антибиотиков ≥ 2 в год, ОФВ₁ < 30%, выделение *P. aeruginosa* во время предыдущих обострений, колонизация *P. aeruginosa*, частые курсы системных глюкокортикостероидов – > 10 мг преднизолона в последние 2 нед., бронхоэктазы).

[48, 49]. Пациентам с осложненными обострениями показано назначение амоксициллина / клавуланата или респираторных фторхинолонов. Ципрофлоксацин рекомендуется в подгруппе риска инфицирования *P. aeruginosa* — с оговоркой, что возникающая резистентность к этому антибиотику снижает его эффективность [50]. Таким образом, перед началом лечения антибиотиками будет разумным по возможности получить культуру мокроты при подозрении на наличие этого возбудителя, чтобы обеспечить последующую коррекцию терапии.

Дополнительная терапия

Обострения являются подходящим временем того, чтобы обсудить с актуальными курильщиками отказ от употребления табака и поощрить их к этому. Еще одним важным вмешательством является оценка правильной техники ингаляции и обучения. В период обострения ХОБЛ при наличии продуктивного кашля можно рассмотреть назначение мукоактивных препаратов (амброксола, N-ацетилцистеина, эрдостеина, карбоцистеина), позволяющих разжижить мокроту и облегчить ее отхождение [51]. Также могут быть полезны специальные методы, помогающие улучшить дренаж дыхательных путей: высокочастотная перкуSSIONная вентиляция легких, высокочастотные колебания (осцилляции) грудной стенки или виброакустическая терапия [52].

Отсутствие ответа на первоначальное лечение

Клиническое улучшение при обострении ХОБЛ ожидаемо в течение 48–72 ч после начала терапии, хотя полное излечение занимает еще несколько дней. Отсутствие улучшения или ухудшения должно привести к немедленной повторной оценке. Она должна включать тщательное клиническое обследование для исключения состояний, описанных в дифференциальном диагнозе, и анализ ухудшения сопутствующих заболеваний, симптомы которых совпадают с признаками обострения ХОБЛ. Классическим примером является декомпенсация хронической застойной сердечной недостаточности после обострения, вызванного повышенным стрессом, гипоксемией и задержкой жидкости вследствие приема ГКС. Могут быть полезны дополнительные диагностические тесты, приведенные в табл. 1. Если признаки бактериальной инфекции развились или сохраняются, следует рассмотреть возможность посева мокроты для выявления резистентных патогенов. Если альтернативные диагнозы и сопутствующие заболевания исключены как причина неэффективности лечения, необходимо задуматься о переходе на альтернативный антибиотик и/или добавлении сГКС.

Ведение пациентов с обострениями ХОБЛ в стационаре

Пациентов, состояние которых прогрессирует, несмотря на амбулаторное лечение, или у которых есть показания к госпитализации, лечат в пульмо-

логическом/терапевтическом отделении или ОРИТ в зависимости от тяжести течения заболевания. При госпитализации основные принципы терапии не меняются, также применяются бронходилататоры, антибиотики и ГКС. Однако госпитализация позволяет проводить лечение более интенсивно и с альтернативными путями. Кроме того, в условиях стационара возможны частая оценка признаков ДН и изменений психического и гемодинамического статуса, обеспечение кислородотерапии и респираторной поддержки.

Ведение в пульмонологическом или терапевтическом отделении

Ведение пациентов с обострением ХОБЛ в пульмонологическом/терапевтическом отделении включает в себя разрешение ограничения воздушного потока с помощью ингаляционных КДБА и сГКС, лечение инфекции, сопутствующих заболеваний, обеспечение адекватной оксигенации и тщательный мониторинг.

Бронходилататоры

Принципы бронхорасширяющей терапии при обострении ХОБЛ в условиях стационара аналогичны амбулаторным. Чаще всего КДБА и КДАХ вводят вместе. Небулайзерный путь предпочтительнее в силу его простоты и надежности. По мере улучшения состояния пациента можно уменьшить частоту применения КДБА и перевести на пациентов на ДАИ. Длительнодействующие β_2 -агонисты не подходят для лечения в период обострения. Обычно их прием можно возобновить или начать при выписке.

Системные глюкокортикостероиды

Польза системных ГКС при обострении ХОБЛ подтверждается результатами рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в условиях стационара. Систематические обзоры и метаанализы показали, что при использовании сГКС улучшается функция легких, снижается частота неуспешной терапии и рецидивов, а также сокращается продолжительность пребывания пациентов в стационаре. Однако эти препараты не позволяют снизить смертность, а их наиболее частым побочным эффектом является гипергликемия [53]. Если нет особых противопоказаний, сГКС следует назначать при всех обострениях ХОБЛ, требующих госпитализации. Хотя это было обычной практикой в течение последних нескольких десятилетий, в последние годы произошли существенные изменения, касающиеся доз и продолжительности приема стероидов. После опубликованного в 1999 г. исследования SCOPE была подтверждена польза стероидов при обострении ХОБЛ, требующем госпитализации. Стандартом был признан прием 125 мг метилпреднизолона 4 раза в день в течение 3 суток с последующим снижением дозы в течение 14 дней [54]. Хотя последующие исследования показали, что достаточно более

низких доз и более короткой продолжительности приема сГКС, только после результатов исследования REDUCE, опубликованных в 2013 г., текущая доза преднизолона 40 мг в течение 5 дней стала стандартом лечения [55]. Обсервационные исследования показали, что другие режимы дозирования с использованием более высоких доз ГКС связаны с нарастанием числа побочных эффектов, таких как гипергликемия и инфекции. По-видимому, нет существенной разницы в клинических исходах между парентеральным и пероральным введением [53]. Большинство клиницистов предпочитают вводить первые 1–2 дозы парентерально, чтобы избежать нарушения всасывания препаратов, а затем переключаются на пероральное введение. Хотя часто практикуются более длительные курсы сГКС (например, 14 дней с постепенным снижением дозы) при медленной реакции или неэффективности предшествующего короткого курса, такой подход не подтверждается текущими данными и требует изучения.

Более безопасной альтернативой сГКС при обострении ХОБЛ являются ингаляционные формы ГКС (будесонид), доставляемые через небулайзер [56].

Антибиотики

Антибиотики доказали свою эффективность при обострениях ХОБЛ, требующих госпитализации пациентов в стационар. В метаанализе, включавшем 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 803 госпитализированных пациентов, было показано снижение частоты неэффективности лечения в пользу применения антибиотиков (ОР – 0,76; 95%-ный ДИ – 0,58–1,00) [41]. Два исследования с обширными базами данных из США также позволяют уверенно поддержать преимущества антибиотиков при обострении ХОБЛ, демонстрируя меньший процент неэффективности лечения при их применении (ОШ – 0,87; 95%-ный ДИ – 0,82–0,92) [57], а также снижение госпитальной смертности (ОР – 0,60; 95%-ный ДИ – 0,50–0,73) и повторной госпитализации по поводу ХОБЛ в течение 30 дней (ОР – 0,87; 95%-ный ДИ – 0,79–0,96) [58].

Неясно, должны ли все госпитализированные пациенты получать антибиотики. При этом 1 исследование показало, что безопасно воздерживаться от антибиотиков у пациентов с более легким течением заболевания и без каких-либо клинических признаков бактериальной инфекции. Однако точность критериев бактериальной инфекции у госпитализированных лиц не была проверена должным образом. По нашему опыту, зачастую госпитализированные пациенты с обострением ХОБЛ на вопрос о цвете мокроты заявляют, что чувствуют заложенность в груди, но не могут откашлять мокроту из-за сильно ограниченного потока выдоха.

В группу с осложненными обострениями попадают почти все больные, госпитализированные преимущественно по поводу обострения. Кроме

того, подгруппа с риском инфекции *Pseudomonas sp.*, вероятно, больше среди пациентов, нуждающихся в госпитализации, по сравнению с амбулаторными больными, и выделение данного возбудителя связано с повышенной смертностью [59–61]. Тщательная оценка факторов риска инфицирования *Pseudomonas* важна для госпитализированных пациентов, включая анамнез предыдущих микробиологических исследований мокроты. Выбор антибиотиков для госпитализированных пациентов без факторов риска *P. aeruginosa* предполагает респираторный фторхинолон или цефалоспорин третьего поколения (табл. 7). Среди госпитализированных пациентов с риском *P. aeruginosa* выбор антибиотиков включает цефепим, цефтазидим, пиперациллин / тазобактам или ципрофлоксацин. Внутривенная терапия предпочтительна в течение первых 1–2 дней, адекватной является общая продолжительность 5–7 дней.

Противовирусные препараты

Противовирусная терапия рекомендуется амбулаторным или госпитализированным пациентам с обострением ХОБЛ с клиническими и лабораторными признаками гриппозной инфекции. Наиболее часто используется осельтамивир, также недавно появился альтернативный препарат – балоксавир [62].

Кислородотерапия

У пациентов с обострением ХОБЛ и гипоксией назначение кислорода является важным компонентом лечения с целевым P_aO_2 60–70 мм рт. ст. или SpO_2 88–92% [63, 64]. Использование кислорода при тяжелой ХОБЛ сопряжено с риском усугубления гиперкапнии из-за комбинации угнетения вентиляционного драйва, эффекта Холдейна и ухудшения вентиляционно-перфузионного несоответствия. Таким образом, тактика кислородной поддержки при обострении ХОБЛ в начале терапии, постепенное его увеличение и тщательное титрование. Последнее при обострении ХОБЛ позволяет снизить смертность и вероятность гиперкапнии или респираторного ацидоза по сравнению с оксигенацией без титрования [16]. Преобладающим механизмом гипоксемии при обострении ХОБЛ является несоответствие вентиляции и перфузии; следовательно, это легко корректируется низким уровнем кислородной поддержки. Гипоксемия при обострении ХОБЛ, не реагирующая на введение относительно низких доз фракции кислорода во вдыхаемой смеси, – повод оценить наличие альтернативных или сопутствующих диагнозов, таких как легочная эмболия, острый респираторный дистресс-синдром, отек легких или пневмония.

Ведение в отделении реанимации и интенсивной терапии

Показаниями для госпитализации в ОРИТ являются острая гипоксическая или гиперкапническая ДН, отсутствие ответа на низкопотоктовую оксигенотерапию, измененное психическое состояние па-

циента, невозможность защиты дыхательных путей, тяжелые нарушения гемодинамики. Наряду с применением методов лечения, обсуждавшихся ранее, пациенты с такими признаками требуют тщательного наблюдения и часто — неинвазивной или инвазивной ИВЛ.

Бронходилататоры

Неинтубированным пациентам обычно проводят интенсивное лечение ингаляционными бронходилататорами — как КДБА, так и КДАХ. Пациентам на ИВЛ такое лечение обеспечивается с помощью ДАИ или небулайзера, которые помещаются в инспираторный контур респиратора.

Системные кортикостероиды

В крупные рандомизированные контролируемые исследования, где изучалась эффективность сГКС при обострении ХОБЛ, не включали пациентов, нуждающихся в ИВЛ. Метаанализ небольших исследований показал незначительную разницу в успешности лечения и показателях смертности между стероидами и плацебо у пациентов как с неинвазивной, так и с инвазивной вентиляцией [66]. Несмотря на отсутствие данных хорошего качества в условиях интенсивной терапии, учитывая значительные преимущества, наблюдаемые у госпитализированных пациентов, обычно применяют сГКС у пациентов с ХОБЛ в ОРИТ. Чаще всего используют парентеральный путь и дозу преднизолона от 40 до 60 мг в сутки в течение 5–7 дней. Важно избегать высоких доз и длительной продолжительности, так как соотношение пользы и риска может оказаться неблагоприятным. При применении ГКС пациенты ОРИТ демонстрируют значительную подверженность вторичным инфекционным осложнениям, как бактериальным, так и грибковым. Также описан диссеминированный аспергиллез у пациентов, находившихся в ОРИТ с обострением ХОБЛ и получавших высокие дозы сГКС [67].

Антибиотики

Одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было проведено с применением антибиотиков у пациентов с обострением ХОБЛ в ОРИТ [68]. У 93 пациентов, получавших фторхинолоны, наблюдалось значительное снижение неэффективности лечения, смертности и продолжительности пребывания в стационаре. Выбор антибиотиков в ОРИТ аналогичен таковому у пациентов, госпитализированных в палаты стационара [25, 68].

Респираторная поддержка

Респираторная поддержка необходима пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, сопровождаемым клиническими признаками утомления дыхательных мышц и усиленной работы дыхания, выраженной гипоксией, респираторным ацидозом ($\text{с pH} < 7,35$) и гиперкапнией ($\text{с } P_a\text{CO}_2 > 45$ мм рт. ст.) или тяже-

лым нарушением гемодинамики [1, 69]. Респираторная поддержка может быть обеспечена с помощью неинвазивной вентиляции с двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях (BiPAP) с лицевой маской или путем интубации и ИВЛ.

Пациенты с ХОБЛ, которым проводится неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), имеют более низкий уровень смертности и более короткую продолжительность пребывания в стационаре и ОРИТ. Кроме того, у них реже возникают осложнения, особенно инфекции, по сравнению с пациентами, находящимися на инвазивной вентиляции [70]. Значительный объем данных, включая РКИ, поддерживает использование НВЛ в качестве предпочтительного метода у пациентов с обострением ХОБЛ. НВЛ противопоказана больным, которые не способны сотрудничать, не могут защитить дыхательные пути, имеют измененный психический статус, деформацию лица и высокий риск аспирации [69]. Пациентов, которые не отвечают на НВЛ при ухудшении психического состояния или газов крови, следует быстро перевести на инвазивную вентиляцию.

У пациентов с умеренными гиперкапнией ($P_a\text{CO}_2$ 45–60 мм рт. ст.) и респираторным ацидозом (pH 7,25–7,35) также возможно использование высокопоточной кислородотерапии (ВПКТ) — доставки подогретой и увлажненной кислородно-воздушной смеси через носовые канюли при высокой, до 60 л/мин, скорости потока [71]. Но на сегодня нет четких рекомендаций по использованию ВПКТ при ОДН у пациентов с ХОБЛ.

Инвазивная вентиляция показана пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, сопровождаемым остановкой сердца или дыхания, ОДН с неспособностью переносить НВЛ, измененным психическим статусом, неспособностью защитить дыхательные пути, высоким риском аспирации, сердечными аритмиями и тяжелыми нарушениями гемодинамики [1].

Дополнительная терапия

Госпитализированным пациентам с ХОБЛ необходимы профилактика тромбоза глубоких вен, ранняя физиотерапия и контроль питания. Важное значение имеет консультирование по отказу от курения и обучение обращению с ингаляторами перед выпиской, а также легочная реабилитация, начинающаяся через несколько недель после выписки.

Заключение

Лечение обострений ХОБЛ по-прежнему предполагает комплексный подход к стандартным вмешательствам, обсуждавшимся ранее. Появляющиеся данные показывают, что, за исключением бронходилататоров, целесообразно более избирательное и персонализированное использование методов лечения обострения ХОБЛ. Универсальное назначение системных ГКС и антибиотиков может свести на нет потенциальные преимущества этих вмешательств. Новые методы диагностики и лечения, такие как

применение биомаркеров, антибиотиков и противовоспалительных средств, необходимы для улучшения текущих показателей успешности терапии ХОБЛ. Хорошим примером является выраженное влияние НВЛ на снижение смертности у пациентов с обострением ХОБЛ в критическом состоянии.

Литература

1. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: the Rome proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(11): 1251–1258.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2023-REPORT-ver1.0wms.pdf>.
3. Kunadharaju R, Sethi S. Treatment of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2020; 41(3): 439–451. doi: 10.1016/j.ccm.2020.06.008.
4. Jinjuvadia C, Jinjuvadia R, Mandapakala C et al. Trends in outcomes, financial burden, and mortality for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the United States from 2002 to 2010. *COPD. J Chronic Obstr Pulm Dis* 2017; 14(1): 72–79.
5. 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.
6. Antoniu SA, Carone M. Hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and their impact on disease and subsequent morbidity and mortality. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013; 13(2): 187–189.
7. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM et al. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; 66: 585–559.
8. Kilic H, Kokturk N, Sari G, Cakir M. Do females behave differently in COPD exacerbation? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 823–830.
9. Sadatsafavi M, Xie H, Etminan M et al. Canadian Respiratory Research Network. The association between previous and future severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: updating the literature using robust statistical methodology. *PLoS One* 2018; 13(1): e0191243.
10. Santibáñez M, Garrastazu R, Ruiz-Nuñez M et al. Predictors of hospitalized exacerbations and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2016; 11(6): e0158727.
11. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10(2): 81–89.
12. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; 37(3): 508–515.
13. Chalela R, González-García JG, Chillarón JJ et al. Impact of hyponatremia on mortality and morbidity in patients with COPD exacerbations. *Respir Med* 2016; 117: 237–242.
14. Chen CW, Chen YY, Lu CL et al. Severe hypoalbuminemia is a strong independent risk factor for acute respiratory failure in COPD: a nationwide cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1147–1154.
15. Fabbian F, De Giorgi A, Manfredini F et al. Impact of renal dysfunction on in-hospital mortality of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a single-center Italian study. *Int Urol Nephrol* 2016; 48(7): 1121–1127.
16. Wells JM, Morrison JB, Bhatt SP et al. Pulmonary artery enlargement is associated with cardiac injury during severe exacerbations of COPD. *Chest* 2016; 149(5): 1197–1204.
17. Yawn BP, Wollan P, Rank M. Exacerbations in the pre- and post-COPD diagnosis periods. *Pragmat Obs Res* 2013; 4: 1–6.
18. Myint PK, Lowe D, Stone RA et al. UK National COPD Resources and Outcomes Project 2008: patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations who present with radiological pneumonia have worse outcome compared to those with non-pneumonic chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Respiration* 2011; 82(4): 320–327.
19. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M et al. A post-mortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest* 2009; 136(2): 376–380.
20. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K et al. Hospitalizations and deaths associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020; 382(17): 1589–1598.
21. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117(5 Suppl 2): 380s–385s.
22. Desai H, Eschberger K, Wrona C et al. Bacterial colonization increases daily symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(3): 303–309.
23. Jacobs DM, Pandit U, Sethi S. Acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: should we use antibiotics and if so, which ones? *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32(2): 143–151.
24. Sethi S, File TM, Dagan R. Acute exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and therapy; first, determine the cause of the worsening symptoms. *J Respir Dis* 2003; 24(6): 257–263.
25. Авдеев С.Н. Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии. *Пульмонология* 2014; 6: 65–72.
26. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2006; 129(2): 317–324.
27. Niewoehner DE. Procalcitonin level-guided treatment reduced antibiotic use in exacerbations of COPD. *ACP J Club* 2007; 146(3): 57.

28. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131(1): 9–19.
29. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196–204.
30. Stockley RA, O'Brien C, Pye A et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6): 1638–1645.
31. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023. URL: [2https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2022-REPORT-ver1.0wms.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2022-REPORT-ver1.0wms.pdf).
32. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589): 741–750.
33. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327(7416): 653–654.
34. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ et al. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8: CD011826.
35. McCrory DC, Brown CD. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD003900.
36. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(3): 276–293.
37. 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(1): 48–55.
38. Bafadhel M, Davies L, Calverley PM et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J* 2014; 44(3): 789–791.
39. Huang YJ, Sethi S, Murphy T et al. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014; 52(8): 2813–2823.
40. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017; 49(3): 1600791.
41. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD010257.
42. Sethi S, Murphy TF. Acute exacerbations of chronic bronchitis: new developments concerning microbiology and pathophysiology—impact on approaches to risk stratification and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18(4): 861–882, ix.
43. Balter MS, La Forge J, Low DE et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis: executive summary. *Can Respir J* 2003; 10(5): 248–258.
44. Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J* 2001; 17(5): 928–933.
45. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; 40(1): 17–27.
46. Desai H, Richter S, Doern G et al. Antibiotic resistance in sputum isolates of *Streptococcus pneumoniae* in chronic obstructive pulmonary disease is related to antibiotic exposure. *COPD* 2010; 7(5): 337–344.
47. Sethi S, Breton J, Wynne B. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate at 2,000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(1): 153–160.
48. Daniels JM, Snijders D, de Graaff CS et al. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(2): 150–157.
49. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(6): 492–499.
50. Rehman A, Patrick WM, Lamont IL. Mechanisms of ciprofloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: new approaches to an old problem. *J Med Microbiol* 2019; 68(1): 1–10.
51. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Эффективность терапии карбоцистеином при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2012; 6: 96–102.
52. Авдеев С.Н., Гусева Н.А., Нуралиева Г.С. Эффективность метода высокочастотных колебаний грудной стенки при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2016; 26(4): 466–472.
53. Walters JA, Tan DJ, White CJ et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD001288.
54. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340(25): 1941–1947.
55. Leuppi JD, 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. *JAMA* 2013; 309(21): 2223–2231.

56. 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.
57. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M et al. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010; 303(20): 2035–2042.
58. Stefan MS, Rothberg MB, Shieh MS et al. Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest* 2013; 143(1): 82–90.
59. Gallego M, Pomares X, Espasa M et al. Pseudomonas aeruginosa isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 103.
60. Garcia-Vidal C, Almagro P, Romani V et al. Pseudomonas aeruginosa in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J* 2009; 34(5): 1072–1078.
61. Parameswaran GI, Sethi S. Pseudomonas infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Future Microbiol* 2012; 7(10): 1129–1132.
62. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385(9979): 1729–1737.
63. Austin MA, Wills KE, Blizzard L et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462.
64. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 2000; 55(7): 550–554.
65. Lellouche F, Bouchard PA, Roberge M et al. Automated oxygen titration and weaning with FreeO2 in patients with acute exacerbation of COPD: a pilot randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1983–1990.
66. Abroug F, Ouanes I, Abroug S et al. Systemic corticosteroids in acute exacerbation of COPD: a meta-analysis of controlled studies with emphasis on ICU patients. *Ann Intensive Care* 2014; 4: 32.
67. Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med* 2001; 27(1): 59–67.
68. Nouira S, Marghli S, Belghith M et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9298): 2020–2025.
69. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. Пульмонология 2017; 27(2): 232–249.
70. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50(2): 1602426.
71. Pisani L., Astuto M., Prediletto I., Longhini F. High flow through nasal cannula in exacerbated COPD patients: a systematic review. *Pulmonol* 2019; 25(6): 348–354.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)