



ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

С. Н. АВДЕЕВ

ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, РФ

В лекции рассматриваются механизмы ухудшения газообмена при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Показано, что быстрая диагностика и лечение обострений являются важной целью «управления» ХОБЛ. Ограничение экспираторного воздушного потока с последующим нарастанием динамической легочной гиперинфляции, по-видимому, являются наиболее важными патофизиологическими механизмами при обострении ХОБЛ, имеющими катастрофические последствия для респираторной системы в отношении механики дыхания и газообмена. Ассоциированные нарушения сердечно-легочных взаимодействий у некоторых пациентов также, несомненно, играют важную роль.

Ключевые слова: обострение ХОБЛ, острая дыхательная недостаточность, легочная гиперинфляция, ограничение воздушного потока, механика дыхания, газообмен, легочная гипертензия

Для цитирования: Авдеев С. Н. Патофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 75-82. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82

PATHOLOGIC PHYSIOLOGY OF EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

S. N. AVDEEV

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Pulmonology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

The lecture describes the mechanisms of deterioration of respiratory exchange during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It has been demonstrated that the rapid diagnosis and treatment of exacerbations is an important part of COPD management. The restriction of expiratory airflow followed by the increased dynamic pulmonary hyperinflation seems to be the most important pathophysiological mechanism in COPD exacerbation, which has catastrophic consequences for the respiratory system with respect to respiratory mechanics and gas exchange. In some patients, associated disorders of cardiopulmonary interactions also undoubtedly play an important role.

Key words: COPD exacerbation, acute respiratory failure, pulmonary hyperinflation, airflow restriction, respiration mechanics, gas exchange, pulmonary hypertension

For citations: Avdeev S.N. Pathologic physiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 75-82. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2, 28]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. ХОБЛ займет 5-е место по ущербу, наносимому заболеванием. ХОБЛ является одной из ведущих причин смерти, и ожидается, что она выйдет на 7-е место в мире в качестве причины потери трудоспособности [26, 48].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ [1, 28]. Рекомендации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) определяют обострение ХОБЛ как «острое состояние, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки ежедневных колебаний и требует изменения терапии» [28]. Клинические проявления обострений ХОБЛ разнообразны и могут быть связаны как с респираторной инфекцией, так и с другими провоцирующими факторами, при этом определение этиологии обострений может представлять собой трудную задачу. На сегодняшний день отсутствуют инструменты, облегчающие диагностику обострений ХОБЛ и способные предсказать их продолжительность [32].

Обострения ХОБЛ, требующие госпитализации в стационар, считаются тяжелым состоянием и ас-

социируются с увеличением риска летального исхода на 30–43% в течение 12 мес. после обострения [17, 41, 45]. Доказана прямая связь между числом тяжелых обострений и показателями смертности у госпитализированных пациентов с ХОБЛ [7]. Основной причиной смерти больных с обострением ХОБЛ является острая дыхательная недостаточность (ОДН) [49].

Нарушения механики дыхания. Морфологическим субстратом обострения ХОБЛ является усиление воспалительного процесса в дыхательных путях (аккумуляция нейтрофилов и макрофагов, десквамация эпителиальных клеток), преимущественно на уровне периферических бронхов [20]. В свою очередь воспаление ведет к нарастанию бронхиальной обструкции за счет отека слизистого и подслизистого слоев бронхов и бронхиол, накопления бронхиального секрета и развития бронхоспазма вследствие эффектов провоспалительных медиаторов [39].

Обострение ХОБЛ характеризуется значительным повышением сопротивления дыхательных путей. По данным исследований, выполненных у больных с ОДН в условиях отделения интенсивной терапии, общее сопротивление респираторной системы R_{rs} может достигать $26,4 \pm 13,4$ см H_2O (при норме $4,8 \pm 2,1$ см H_2O) [43]. Интересно, что

повышение Rrs происходит не только за счет увеличения сопротивления дыхательных путей R_{int} , но и за счет т. н. эффективного дополнительного сопротивления ΔR_{rs} , отражающего вязкоэластичное «поведение» легочной ткани и неравномерность констант времени легочных единиц (на долю ΔR_{rs} может приходиться до 60% от величины Rrs) [43]. Эластические свойства легких также значительно нарушены при обострении ХОБЛ. Статический комплаенс (податливость) легких и грудной клетки у больных ХОБЛ и у здоровых людей могут не иметь значительных различий, однако динамический комплаенс легких у больных с обострением ХОБЛ всегда заметно снижен [29].

С точки зрения патофизиологии при обострении ХОБЛ важнейшую роль играет легочная гиперинфляция (ЛГИ). ЛГИ определяется как увеличение конечно-экспираторного объема легких выше предсказанных значений. У здоровых людей при обычном спокойном дыхании конечно-экспираторный объем легких (т. е. функциональная остаточная емкость – FRC) равен объему релаксации легочной системы (V_r), т. е. объему легких, при котором давление эластической отдачи респираторной системы равно нулю [27] (рис. 1).

В условиях потери эластической тяги легких (эмфизема) происходит увеличение V_r , что и является причиной увеличения FRC, т. е. статической ЛГИ [37]. Однако статическая гиперинфляция играет относительно скромную роль в изменении механики дыхания у больных с ХОБЛ, за исключением случаев с первичной эмфиземой легких [37], более важное значение имеет динамическая ЛГИ.

Динамической ЛГИ называется состояние, при котором FRC превышает V_r в результате недостаточного времени выдоха для декомпрессии легкого до уровня V_r до начала следующего вдоха [37]. Такое состояние возникает при выраженном ограничении экспираторного воздушного потока в условиях относительного уменьшения времени выдоха [35].

Ограничение экспираторного воздушного потока определяется как достижение большим максимального уровня экспираторного потока уже в условиях покоя при спокойном дыхании [33]. Нарушение эластической поддержки альвеол обуславливает динамическую компрессию малых дыхательных путей во время фазы выдоха и замедление эвакуации воздуха из альвеол. Потеря эластической отдачи легких приводит к снижению движущего давления для экспираторного потока, который также может быть снижен по причине увеличенного бронхиального сопротивления вследствие повышенного бронхотонуса, воспалительных изменений стенки бронхов и наличия секрета в просвете дыхательных путей. Ассоциация 1) снижения движущего давления, 2) динамической компрессии малых дыхательных путей и 3) уменьшения просвета дыхательных путей приводит у больных ХОБЛ к ограничению воздушного потока даже во время спокойного дыхания (рис. 2) [42]. Т. е. очень важной

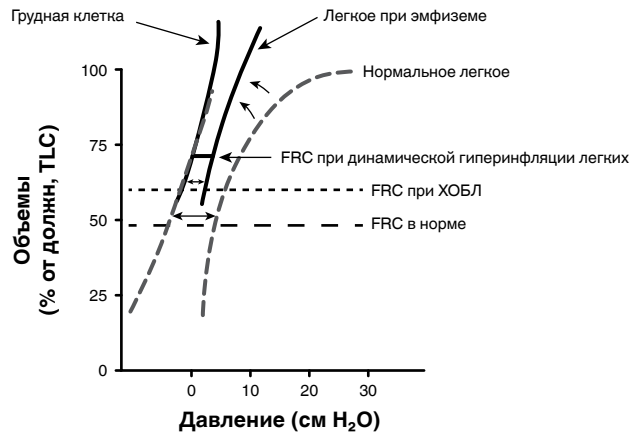


Рис. 1. Кривые давление – объем легких и грудной клетки. В норме FRC является объемом, который достигается в результате равновесия между давлениями отдачи легких и грудной клетки в условиях покоя дыхательной мускулатуры (пунктирная линия). При потере эластической ткани легких, как при эмфиземе, происходит снижение давления отдачи легких. Вследствие этого FRC повышается, что и определяется как легочная гиперинфляция (короткий пунктир). Динамическая легочная гиперинфляция наступает тогда, когда FRC не в состоянии вернуться к исходным значениям, что приводит к созданию положительного давления в альвеолах в фазу выдоха (PEEP)

Fig. 1. Pressure – volume curves for lungs and thoracic cage. Normally, FRC is the volume that is achieved as a result of the equilibrium between return pressures of lungs and thoracic cage in the resting respiratory muscles (dashed line). With the loss of pulmonary elastic tissue of the lungs, as with emphysema, the pulmonary return pressure is reduced. Consequently, FRC increases, which is defined as pulmonary hyperinflation (short dotted line). Dynamic pulmonary hyperinflation occurs when the FRC is unable to return to baseline values, which results in positive pressure in alveoli during the expiratory phase (PEEP)

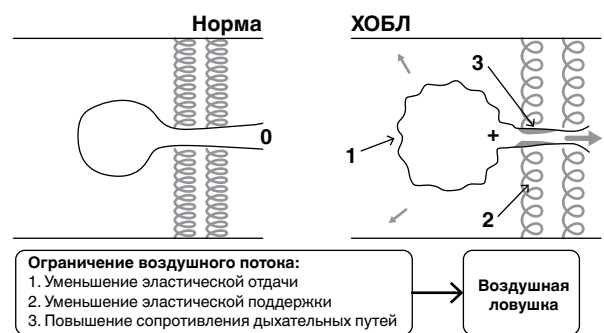


Рис. 2. Механизмы ограничения воздушного потока и воздушной ловушки

Fig. 2. Mechanisms of airflow restriction and air trap

при ХОБЛ является такая причинно-следственная связь: ограничение экспираторного воздушного потока → воздушная ловушка → ЛГИ.

ЛГИ неблагоприятно влияет на дыхательную мускулатуру, в первую очередь на диафрагму, приводя к снижению ее функции как генератора дав-

ления в дыхательных путях (pressure-generating capacity) [13]. В исследовании T. Similowski et al. показано, что причиной слабости диафрагмы у больных ХОБЛ являются не изменения самой мышечной ткани, а именно ЛГИ, так как в условиях приближения к нормальным легочным объемам сократительная способность диафрагмы при ХОБЛ может быть полностью сохранена [42].

При ЛГИ диафрагма поставлена в невыгодные условия: во-первых, происходят укорочение длины диафрагмы и ее смещение в менее выгодную позицию на кривой длина – напряжение; во-вторых, ЛГИ меняет геометрию диафрагмы – происходит ее уплощение, а следовательно, увеличение радиуса кривизны диафрагмы и снижение ее силы сокращения (рис. 3) [15].

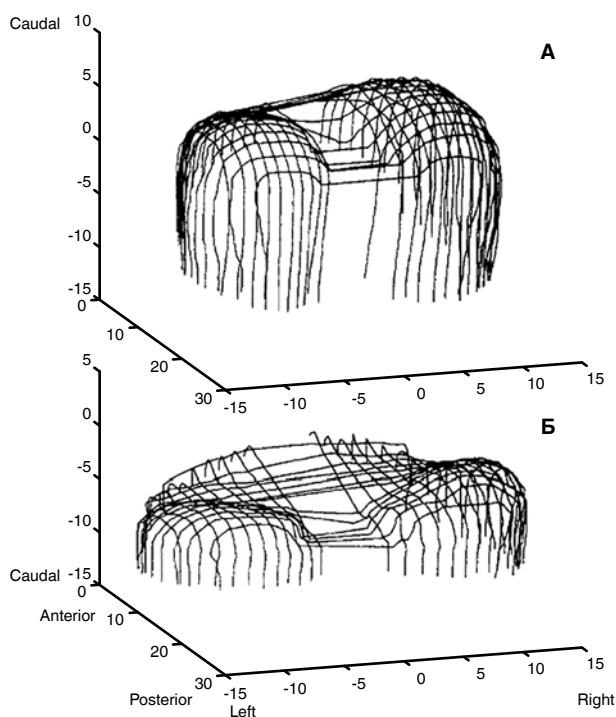


Рис. 3. Трехмерная реконструкция диафрагмы у здорового добровольца (А) и больного ХОБЛ (Б) при объеме на уровне FRC (спиральная компьютерная томография): значительное уплощение диафрагмы и увеличение ее радиуса при ХОБЛ (Cassart et al., 1997)

Fig. 3. Three-dimensional reconstruction of the diaphragm of a healthy volunteer (A) and a patient with COPD (B) with volume at the level of FRC (spiral computed tomography): significant flattening of the diaphragm and increasing of its radius in case of COPD (Cassart et al., 1997)

Еще одним из основных неблагоприятных последствий динамической гиперинфляции легких является создание «внутреннего» положительного давления в конце выдоха (intrinsic positive end-expiratory pressure или РЕЕРi) – давления эластической отдачи респираторной системы вследствие неполного опорожнения легких в конце выдоха [10]. В норме РЕЕРi отсутствует, т. е.

равно нулю, у больных ХОБЛ в тяжелом состоянии вне обострения уровень РЕЕРi не превышает 7–9 см вод. ст. [30], а при ОДН максимальные значения РЕЕРi достигают 20–22 см вод. ст. [11]. Наличие РЕЕРi приводит к увеличению нагрузки на респираторный аппарат и повышению работы дыхания. В условиях РЕЕРi инициация сокращения дыхательных мышц не совпадает с началом инспираторного потока, инспираторный поток начинается только тогда, когда давление, развиваемое инспираторными мышцами, превышает РЕЕРi, так как только в этом случае альвеолярное давление становится отрицательным (рис. 4) [42]. Таким образом, РЕЕРi является инспираторной пороговой нагрузкой (threshold load), которая увеличивает эластическую работу дыхания [25]. Выраженное повышение РЕЕРi приводит к значительным гемодинамическим нарушениям: снижению венозного возврата и сердечного выброса [38].

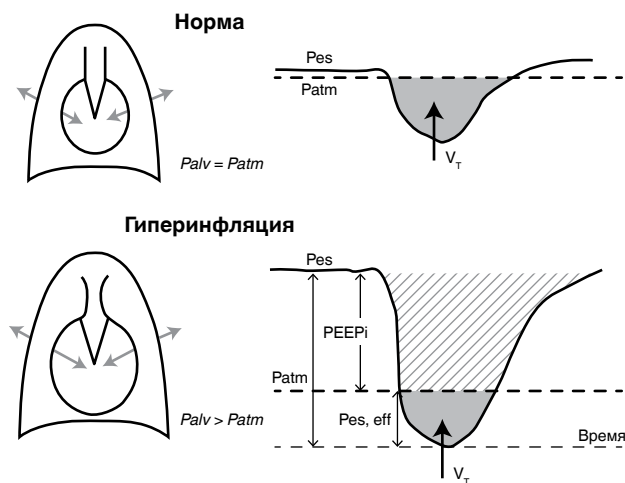


Рис. 4. Инспираторная работа дыхания в условиях гиперинфляции. В норме (вверху) в конце выдоха эластические силы легких и грудной клетки уравновешены, альвеолярное давление (P_{alv}) равно атмосферному (P_{atm}), все усилие сокращения дыхательных мышц (P_{es}) затрачивается на продукцию дыхательного объема (V_T). В условиях гиперинфляции (внизу) в конце выдоха P_{alv} выше P_{atm} (на величину РЕЕРi), сокращение дыхательных мышц приводит к продукции V_T только после преодоления РЕЕРi. Заштрихованная зона показывает избыточную работу дыхания, затраченную на преодоление пороговой нагрузки (Similowski et al., 1999)

Fig. 4. Inspiratory respiration in case of hyperinflation. Normally (at the top) at the end of expiration, the elastic forces of lungs and thoracic cage are balanced, the alveolar pressure (P_{alv}) is equal to atmospheric (P_{atm}), all the effort of respiratory muscles (P_{es}) is used for production of tidal volume (V_T). In conditions of hyperinflation (below) at the end of expiration, P_{alv} exceeds P_{atm} (by the value of PEEPi), respiratory muscles activity leads to the production of V_T only after overcoming PEEPi. The shaded area shows excess respiration activity spent on overcoming a threshold load (Similowski et al., 1999)

Еще одним механизмом повышения работы дыхания при динамической ЛГИ является повышение эластической работы дыхания вследствие смещения дыхательного объема в сторону высоких легочных объемов. Таким образом, дыхание происходит на плоской части кривой давление – объем, где compliance легких значительно снижен [37]. Кроме того, парадоксальное движение внутрь нижних отделов грудной клетки во время вдоха также существенно повышает эластическую работу дыхания [35]. Основные компоненты работы дыхания представлены на рис. 5 [18].

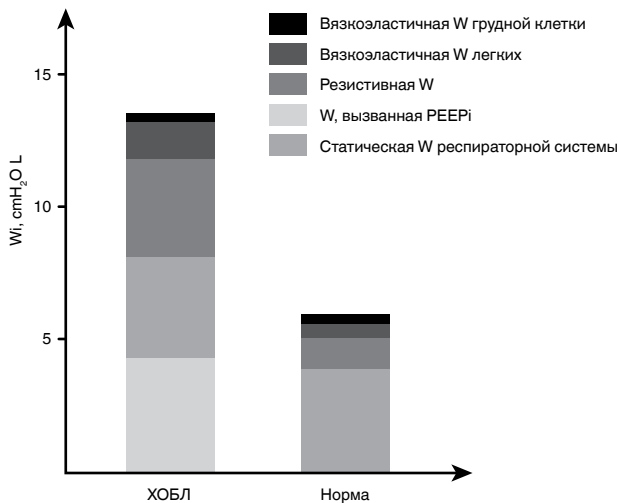


Рис. 5. Компоненты инспираторной работы дыхания у больных с обострением ХОБЛ (Coussa et al., 1993)

Fig. 5. Components of inspiratory respiration in patients with exacerbation of COPD (Coussa et al., 1993)

Все перечисленные последствия ЛГИ способствуют возникновению у больных одышки при физической нагрузке [27].

Механизмы ухудшения газообмена во время обострения ХОБЛ. Основным механизмом ухудшения газообмена при обострении ХОБЛ является усугубление вентиляционно-перфузионного (V_A/Q) баланса, причем этот эффект потенцируется снижением содержания кислорода в смешанной венозной крови (PvO_2) вследствие повышения потребления кислорода (VO_2). Снижение PvO_2 частично компенсируется повышением сердечного выброса [9].

Увеличения «анатомического» шунта при ОДН у больных ХОБЛ обычно не происходит [9], за исключением особых случаев обострения ХОБЛ, обусловленных пневмонией, отеком легких, ателектазом [46]. Данный феномен объясняется тем, что, несмотря на выраженные нарушения равномерности вентиляции и практически полную окклюзию дыхательных путей, отсутствуют регионы легких с сохраненной перфузией и полным отсутствием какой-либо вентиляции. Такая ситуация возможна, если альвеолы, находящиеся за окклюзированными

дыхательными путями, получают коллатеральную вентиляцию через дыхательные пути, проходимость которых поддерживается вследствие перерастяжения окружающей паренхимы легких. Развитию коллатеральной вентиляции благоприятствует перерастяжение легких, и особое значение коллатеральные пути приобретают при развитии выраженной эмфиземы легких [44].

При ОДН, по сравнению со стабильным периодом заболевания, большая пропорция легочного кровотока приходится на плохо вентилируемые регионы с низкими соотношениями V_A/Q . Увеличение областей с плохой вентиляцией является результатом повышения обструкции дыхательных путей вследствие воспаления, бронхоспазма, продукции бронхиального секрета. При этом во время обострения ХОБЛ не произошло повышения величины шунта, что указывает на отсутствие полностью окклюзированных дыхательных путей и эффективной коллатеральной вентиляции [44].

Однако усиление V_A/Q -дисбаланса не может полностью объяснить нарастание гипоксемии при ОДН, существуют и другие факторы, которые вносят определенный вклад в этот процесс. Наиболее значимым из них является повышение VO_2 (рис. 6). Согласно принципу Фика, при повышении потребления кислорода тканями PvO_2 будет снижаться при условии, если другие факторы останутся неизменными, для данных V_A/Q -отношений существует определенная закономерность: чем меньше PvO_2 , тем ниже PaO_2 [47]. Следует отметить, что небла-

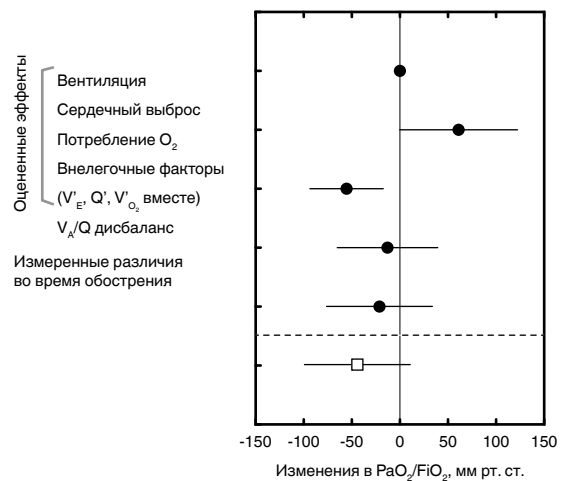


Рис. 6. Анализ относительного вклада различных факторов в изменение PaO_2/FiO_2 во время обострения ХОБЛ.

V'_E – минутная вентиляция, Q' – сердечный выброс, V'_{O_2} – потребление кислорода, V_A/Q – вентиляционно-перфузионный дисбаланс. Линии означают 95%-ный ДИ (Barbera et al., 1997)

Fig. 6. Analysis of the relative contribution of various factors to the change in PaO_2/FiO_2 during COPD exacerbation.

V'_E – minute ventilation, Q' – cardiac output, V'_{O_2} – oxygen consumption, V_A/Q – ventilation/perfusion mismatch. Lines mean 95% CI (Barbera et al., 1997)

гоприятный эффект повышения $\dot{V}O_2$ частично компенсируется повышением сердечного выброса, что приводит к некоторому увеличению концентрации кислорода в смешанной венозной крови без изменений степени \dot{V}_A/\dot{Q} -дисбаланса. Однако данный компенсаторный механизм не может полностью уравновесить влияние $\dot{V}O_2$ на газовый состав артериальной крови. Таким образом, сердечный выброс имеет важное значение при обострении ХОБЛ, и терапия, приводящая к снижению сердечного выброса (диуретики, ограничение жидкостей, препараты с отрицательным инотропным действием), может привести к усугублению нарушения газообмена.

Повышение $\dot{V}O_2$ при ОДН на фоне ХОБЛ может быть следствием различных факторов: увеличения работы дыхательных мышц, повышения скорости метаболизма, терапии β_2 -агонистами. Ведущую роль в повышении $\dot{V}O_2$ всего тела играет возрастание энергетической цены дыхания вследствие повышения резистентности дыхательных путей и нарастания динамической гиперинфляции легких [4]. Терапия β_2 -агонистами также оказывает значительный эффект на скорость метаболизма [4] и может являться причиной сохранения выраженной гипоксемии даже при улучшении распределения вентиляции и перфузии.

Минутная вентиляция при обострении ХОБЛ практически не меняется, иногда даже отмечается небольшое ее повышение [9]. Эта находка подтверждает справедливость положения о том, что нарастание гиперкапнии при ОДН на фоне ХОБЛ связано не с развитием гиповентиляции, а с повышением \dot{V}_A/\dot{Q} -дисбаланса и изменением дыхательного паттерна [9].

Объяснение связи между гипоксемией, с одной стороны, и \dot{V}_A/\dot{Q} -дисбалансом и повышением $\dot{V}O_2$, с другой стороны, помогает подойти к терапии ОДН, учитывая оба этих важнейших фактора. Бронходилаторы и противовоспалительные препараты могут улучшить \dot{V}_A/\dot{Q} -отношения вследствие уменьшения бронхиальной обструкции и динамической гиперинфляции легких. Более того, уменьшение нагрузки на аппарат дыхания путем снижения резистентности дыхательных путей или проведения респираторной поддержки оказывает существенный благоприятный эффект на газообмен.

Одной из проблем интенсивной терапии при ОДН на фоне ХОБЛ является так называемая кислород-индуцированная гиперкапния. Раньше, при отсутствии четких рекомендаций и контроля кислородотерапии, тяжелая гиперкапния после назначения O_2 развивалась у 90% больных, причем в 30% случаев гиперкапния сопровождалась нарушением сознания [14]. При развитии концепции контролируемой кислородотерапии выраженная гиперкапния развивается намного реже, в среднем прирост PaO_2 на каждые 10 мм рт. ст. сопровождается повышением $PaCO_2$ на 1–5 мм рт. ст., хотя у некоторых больных ХОБЛ кислород-индуцированная гиперкапния по-прежнему является важной

проблемой. Замечено, что значительное повышение уровня углекислоты развивается только при ОДН и не наблюдается при длительной кислородотерапии у больных в стабильном, хотя и тяжелом состоянии [40]. Отмечена достоверная зависимость между начальным уровнем PaO_2 и величиной прироста $PaCO_2$ [22].

Длительное время феномен O_2 -индуцированной гиперкапнии трактовался с позиций классической теории о снижении или полном отсутствии ответа дыхательного центра на углекислоту в условиях хронической гиперкапнии [21]. Таким образом, назначение O_2 должно вести к депрессии гипоксического респираторного драйва и, следовательно, гиповентиляции и повышению $PaCO_2$. Однако в исследовании M. Aubier et al. показано, что назначение 100%-ного кислорода больным ОДН на фоне ХОБЛ привело к росту $PaCO_2$ в среднем на 23 мм рт. ст. (35%), в то время как минутная вентиляция снизилась только на 7% и могла быть ответственна только за увеличение $PaCO_2$ на 5–6 мм рт. ст. [8]. Дальнейшее нарастание гиперкапнии объяснено эффектом Холдейна и увеличением функционального мертвого пространства.

Эффект Холдейна (Haldane effect) заключается в снижении сродства углекислоты к оксигемоглобину по сравнению с восстановленным гемоглобином (оксигемоглобин – более сильная кислота, чем гемоглобин) и, как следствие, повышении $PaCO_2$ при том же содержании CO_2 в крови [24]. Выраженность эффекта Холдейна пропорциональна разнице между сатурацией гемоглобина кислородом в смешанной венозной и артериальной крови. На компьютерной модели распределения вентиляции и перфузии и легочного кровотока показано, что эффект Холдейна может быть ответственен за 44% повышения $PaCO_2$ при кислородотерапии [31].

Повышение функционального мертвого пространства, вероятнее всего, связано с устранением легочной гипоксической вазоконстрикции и перераспределением легочного кровотока от регионов с высокими \dot{V}_A/\dot{Q} -соотношениями в сторону регионов с низкими \dot{V}_A/\dot{Q} -соотношениями. Таким образом, происходят увеличение отношения вентиляции к перфузии в регионах с высокими \dot{V}_A/\dot{Q} -соотношениями и повышение физиологического мертвого пространства [6].

Важно помнить, что при развитии кислород-индуцированной гиперкапнии грубой ошибкой является прекращение кислородотерапии, так как падение PaO_2 будет происходить быстрее, чем элиминация из организма CO_2 , и наступит момент, когда вследствие высокого парциального давления CO_2 в альвеолах произойдет снижение PAO_2 , и PaO_2 до значений более низких, чем исходные [6]. В подобных ситуациях правильной тактикой является проведение мероприятий, направленных на улучшение механики дыхания (бронходилаторы, мобилизация и удаление мокроты) и инициация респираторной поддержки.

Нарушение функции сердца при обострении ХОБЛ. Очевидно, что сердце и легкие объединены общей физиологией. У пациентов с обострением ХОБЛ повышена работа дыхания, потребность в кислороде может повышаться более чем в 2 раза при спонтанном дыхании, тогда как у здоровых лиц при 10-кратном увеличении вентилиации потребность кислорода увеличивается только на 25% [16]. Повышенная работа дыхания, особенно с гипервентиляцией, покрывает только 50% потребности кислорода, что может составить реальную проблему для компрометированного сердца [3].

При обострении ХОБЛ происходит дальнейшее повышение давления в легочной артерии, во что значимый вклад вносят нарастание гипоксемии, ацидемии и изменения механики дыхания [36]. Если среднее давление в легочной артерии (Ppa) у большинства стабильных больных ХОБЛ с гипоксемией составляет 25–36 мм рт. ст., то при обострении Ppa может достигать 45–70 мм рт. ст. [36]. В условиях высокой легочной гипертензии происходит снижение фракции выброса из правого желудочка и часто – снижение сердечного выброса как следствие препятствия выбросу из правого желудочка, так и по причине снижения системного венозного притока. В свою очередь снижение кровотока к дыхательным мышцам является дополнительным фактором, способствующим развитию утомления дыхательной мускулатуры [34], кроме того, низкий сердечный выброс ведет к снижению оксигенации

смешанной венозной крови и дальнейшему усугублению газообмена.

Водно-электролитный баланс также страдает у пациентов с обострением ХОБЛ. Это объясняется патологической продукцией натрийуретических гормонов в результате гипоксии и растяжением легочных сосудов и правых отделов сердца [36]. Предполагается, что в развитии водно-электролитных нарушений играют роль системные воспалительные эффекты [19]. Повышенное внутригрудное давление (PEEPi) ограничивает венозную возврат крови и уменьшает сердечный выброс [3]. Кроме того, при ХОБЛ происходит активация нейрогуморальной регуляции, что ведет к нестабильности парасимпатической и симпатической системы [5]. Это может обуславливать у больных ХОБЛ риск развития аритмий и внезапной смерти.

Заключение

Быстрая диагностика и лечение обострений являются важной целью «управления» ХОБЛ. Ограничение экспираторного воздушного потока с последующим нарастанием динамической ЛГИ, по-видимому, являются наиболее важными патофизиологическими механизмами при обострении ХОБЛ, имеющими катастрофические последствия для респираторной системы в отношении механики дыхания и газообмена. Ассоциированные нарушения сердечно-легочных взаимодействий у некоторых пациентов также, несомненно, играют важную роль.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15–54.
2. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian experience of creating clinical COPD guidelines and a clinical decision making algorithm // Internat. J. COPD. – 2018. – Vol. 13. – P. 183–187.
3. Aliverti A., Macklem P. T. How and why exercise is impaired in COPD // Respiration (Herrlisheim). – 2001. – Vol. 68. – P. 229–239.
4. Amoroso P., Wilson S. R., Moxham J. et al. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects // Thorax. – 1993. – Vol. 48. – P. 882–885.
5. Andreas S., Anker S. D., Scanlon P. D. et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 3618–3624.
6. Anthonisen N. R. Hypoxemia and O₂ therapy // Am. Rev. Respir. Dis. – 1982. – Vol. 142. – P. 729–733.
7. Atsou K., Chouaid C., Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review // BMC Med. – 2011. – Vol. 9. – P. 7.
8. Aubier M., Murciano D., Milic-Emili J. et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases, in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure // Am. Rev. Respir. Dis. – 1980. – Vol. 122. – P. 747–754.

REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2014, no. 3, pp. 15–54. (In Russ.)
2. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian experience of creating clinical COPD guidelines and a clinical decision making algorithm. *Internat. J. COPD*, 2018, vol. 13, pp. 183–187.
3. Aliverti A., Macklem P.T. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration (Herrlisheim)*, 2001, vol. 68, pp. 229–239.
4. Amoroso P., Wilson S.R., Moxham J. et al. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects. *Thorax*, 1993, vol. 48, pp. 882–885.
5. Andreas S., Anker S.D., Scanlon P.D. et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*, 2005, vol. 128, pp. 3618–3624.
6. Anthonisen N.R. Hypoxemia and O₂ therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, vol. 142, pp. 729–733.
7. Atsou K., Chouaid C., Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med.*, 2011, vol. 9, pp. 7.
8. Aubier M., Murciano D., Milic-Emili J. et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases, in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1980, vol. 122, pp. 747–754.

9. Barbera J. A., Roca J., Ferrer A. et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* - 1997. - Vol. 10. - P. 1285-1291.
10. Brochard L. Intrinsic (or auto-) PEEP during controlled mechanical ventilation // *Intens. Care Med.* - 2002. - Vol. 28. - P. 1376-1378.
11. Broseghini C., Brandolese R., Poggi R. et al. Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1988. - Vol. 138. - P. 355-361.
12. Burrows B., Kettel L. J., Niden A. H. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease // *N. Engl. J. Med.* - 1972. - Vol. 286. - P. 912-918.
13. Calverley P. M. A., Koulouris N. G. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology // *Eur. Respir. J.* - 2005. - Vol. 25. - P. 186-199.
14. Campbell E. J. M. The J. Burns Amberson Lecture: the management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and emphysema // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1967. - Vol. 96. - P. 626-639.
15. Cassart M., Pettiaux N., Gevenois P. A. et al. Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1997. - Vol. 156. - P. 504-508.
16. Cherniack R. M., Cherniack L., Naimark A. Respiration in health and disease // Philadelphia: W. B. Saunders. - 1972. - P. 323-324.
17. 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 Risk Treatments) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1996. - Vol. 154. - P. 959-967.
18. Coussa M. L., Guein C., Eissa N. T. et al. Partitioning of work of breathing in mechanically ventilated COPD patients // *J. Appl. Physiol.* - 1993. - Vol. 75. - P. 1711-1719.
19. de Leeuw P. W., Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease // *Eur. Respir. J. Suppl.* - 2003. - Vol. 46. - P. 33-40.
20. Derenne J.-P., Fleury B., Pariente R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. Rev. Respir. Dis.* - 1988. - Vol. 138. - P. 1006-1033.
21. Donald K. W. Neurological effects of oxygen // *Lancet.* - 1949. - Vol. 12. - P. 883-885.
22. Eldridge F., Gherman C. Studies of oxygen administration in respiratory failure // *Ann. Intern. Med.* - 1968. - Vol. 68. - P. 569-578.
23. Ferguson G. Why does the lung hyperinflate? // *Proc. Am. Thorac. Soc.* - 2006. - Vol. 3. - P. 176-179.
24. Ferguson J. K. W., Roughton F. J. W. The direct chemical estimation of carbaminocompounds of CO₂ with haemoglobin // *J. Physiol.* - 1934. - Vol. 83. - P. 68-102.
25. Fleury B., Murciano D., Talamo C. et al. Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1985. - Vol. 131. - P. 822-827.
26. GBD 2015 Mortality and causes of death collaborators: global, regional and national life expectancy, all-causes mortality and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2015 // *Lancet.* - 2016. - Vol. 388. - P. 1459-1544.
27. Gibson G. J. Pulmonary hyperinflation a clinical overview // *Eur. Respir. J.* - 1996. - Vol. 9. - P. 2640-2649.
28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The updated 2019 report is available on www.goldcopd.com.
29. Guerin C., Coussa M. L., Eissa N. T. et al. Lung and chest wall mechanics in mechanically ventilated COPD patients // *J. Appl. Physiol.* - 1993. - Vol. 74. - P. 1570-1580.
30. Haluszka J., Chartrand D. A., Grassino E. et al. Intrinsic PEEP and arterial PCO₂ in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. Rev. Respir. Dis.* - 1990. - Vol. 141. - P. 1194-1197.
31. Hanson C. W., Marshall B. E., Frash H. F. et al. Causes of hypercarbia with oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Crit. Care Med.* - 1996. - Vol. 24. - P. 23-28.
32. Husebo G. R., Bakke P. S., Aanerud M. et al. Predictors of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease - results from the Bergen COPD cohort study // *PLoS One.* - 2014. - Vol. 9. - P. e109721.
9. Barbera J.A., Roca J., Ferrer A. et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 1997, vol. 10, pp. 1285-1291.
10. Brochard L. Intrinsic (or auto-) PEEP during controlled mechanical ventilation. *Intens. Care Med.*, 2002, vol. 28, pp. 1376-1378.
11. Broseghini C., Brandolese R., Poggi R. et al. Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, vol. 138, pp. 355-361.
12. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.*, 1972, vol. 286, pp. 912-918.
13. Calverley P.M.A., Koulouris N.G. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 25, pp. 186-199.
14. Campbell E.J.M. The J. Burns Amberson Lecture: the management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1967, vol. 96, pp. 626-639.
15. Cassart M., Pettiaux N., Gevenois P.A. et al. Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, vol. 156, pp. 504-508.
16. Cherniack R.M., Cherniack L., Naimark A. Respiration in health and disease. *Philadelphia, W.B. Saunders.* 1972, pp. 323-324.
17. 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 Risk Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, vol. 154, pp. 959-967.
18. Coussa M.L., Guein C., Eissa N.T. et al. Partitioning of work of breathing in mechanically ventilated COPD patients. *J. Appl. Physiol.*, 1993, vol. 75, pp. 1711-1719.
19. de Leeuw P.W., Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease. *Eur. Respir. J., suppl.* 2003, vol. 46, pp. 33-40.
20. Derenne J.-P., Fleury B., Pariente R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Amer. Rev. Respir. Dis.*, 1988, vol. 138, pp. 1006-1033.
21. Donald K.W. Neurological effects of oxygen. *Lancet*, 1949, vol. 12, pp. 883-885.
22. Eldridge F., Gherman C. Studies of oxygen administration in respiratory failure. *Ann. Intern. Med.*, 1968, vol. 68, pp. 569-578.
23. Ferguson G. Why does the lung hyperinflate? *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2006, vol. 3, pp. 176-179.
24. Ferguson J.K.W., Roughton F.J.W. The direct chemical estimation of carbamino compounds of CO₂ with haemoglobin. *J. Physiol.*, 1934, vol. 83, pp. 68-102.
25. Fleury B., Murciano D., Talamo C. et al. Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, vol. 131, pp. 822-827.
26. GBD 2015 Mortality and causes of death collaborators: global, regional and national life expectancy, all-causes mortality and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2015. *Lancet*, 2016, vol. 388, pp. 1459-1544.
27. Gibson G.J. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur. Respir. J.*, 1996, vol. 9, pp. 2640-2649.
28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The updated 2019 report is available on www.goldcopd.com.
29. Guerin C., Coussa M.L., Eissa N.T. et al. Lung and chest wall mechanics in mechanically ventilated COPD patients. *J. Appl. Physiol.*, 1993, vol. 74, pp. 1570-1580.
30. Haluszka J., Chartrand D.A., Grassino E. et al. Intrinsic PEEP and arterial PCO₂ in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Amer. Rev. Respir. Dis.*, 1990, vol. 141, pp. 1194-1197.
31. Hanson C.W., Marshall B.E., Frash H.F. et al. Causes of hypercarbia with oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.*, 1996, vol. 24, pp. 23-28.
32. Husebo G.R., Bakke P.S., Aanerud M. et al. Predictors of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease - results from the Bergen COPD cohort study. *PLoS One*, 2014, vol. 9, pp. e109721.

33. Hyatt R.E. The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1961. - Vol. 83. - P. 676-683.
34. Kawagoe Y., Permutt S., Fessler H.E. Hyperinflation with intrinsic PEEP and respiratory muscle blood flow // *J. Appl. Physiol.* - 1994. - Vol. 77. - P. 2440-2448.
35. Macklem P.T. Hyperinflation // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1984. - Vol. 129. - P. 1-2.
36. Macnee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1994. - Vol. 150. - P. 833-852 and 1158-1168.
37. Milic-Emili J. Dynamic pulmonary hyperinflation and intrinsic PEEP: consequences and management in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Rec. Progress Med.* - 1990. - Vol. 81. - P. 733-737.
38. Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically-ventilated patients with airflow obstruction // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1982. - Vol. 126. - P. 166-170.
39. Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations: Management // *Thorax.* - 2006. - Vol. 61. - P. 535-544.
40. Rudolph M., Banks R.A., Semple S.J.G. Hypercapnia during oxygen therapy in acute exacerbations of chronic respiratory failure // *Lancet.* - 1977. - Vol. 2. - P. 483-486.
41. Self T.H., Patterson S.J., Headley A.S. et al. Action plans to reduce hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: focus on oral corticosteroids // *Curr. Med. Res. Opin.* - 2014. - Vol. 30. - P. 2607-2615.
42. Similowski T., Derenne J.-P., Milic-Emili J. Respiratory mechanics during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. Bronchodilators and corticosteroids. In: J.-P. Derenne, W.A. Whitelaw, T. Similowski (Eds) *Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease* Marcel Dekker, Inc. New York. - 1995. - P. 23-46.
43. Tantucci C., Corbeil C., Chasse M. et al. Flow resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1991. - Vol. 144. - P. 384-389.
44. Terry A., Traystman R.J., Newball H.H. et al. Collateral ventilation in man // *N. Engl. J. Med.* - 1978. - Vol. 298. - P. 10-14.
45. Tokgoz A.F., Gunen H., Agca M. et al. Patient outcome after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring noninvasive ventilation during hospitalization // *Arch. Bronconeumol.* - 2016. - Vol. 52. - P. 470-476.
46. Torres A., Reyes A., Roca J. et al. Ventilation/perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1989. - Vol. 140. - P. 1246-1250.
47. West J.B. State of the art: Ventilation-perfusion relationships // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1977. - Vol. 116. - P. 919-943.
48. WHO: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2016. http://www.who.int/topics/chronic_obstructive_pulmonary_disease/en/.
49. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure // *Monaldi Arch. Chest Dis.* - 1997. - Vol. 52. - P. 43-47.
33. Hyatt R.E. The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1961, vol. 83, pp. 676-683.
34. Kawagoe Y., Permutt S., Fessler H.E. Hyperinflation with intrinsic PEEP and respiratory muscle blood flow. *J. Appl. Physiol.*, 1994, vol. 77, pp. 2440-2448.
35. Macklem P.T. Hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, vol. 129, pp. 1-2.
36. Macnee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, vol. 150, pp. 833-852 and 1158-1168.
37. Milic-Emili J. Dynamic pulmonary hyperinflation and intrinsic PEEP: consequences and management in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rec. Progress Med.*, 1990, vol. 81, pp. 733-737.
38. Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically-ventilated patients with airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, vol. 126, pp. 166-170.
39. Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations: Management, *Thorax*, 2006, vol. 61, pp. 535-544.
40. Rudolph M., Banks R.A., Semple S.J.G. Hypercapnia during oxygen therapy in acute exacerbations of chronic respiratory failure. *Lancet*, 1977, vol. 2, pp. 483-486.
41. Self T.H., Patterson S.J., Headley A.S. et al. Action plans to reduce hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: focus on oral corticosteroids. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2014, vol. 30, pp. 2607-2615.
42. Similowski T., Derenne J.P., Milic-Emili J. Respiratory mechanics during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. Bronchodilators and corticosteroids. In: J.-P. Derenne, W.A. Whitelaw, T. Similowski (Eds) *Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease* Marcel Dekker, Inc. New York. 1995, pp. 23-46.
43. Tantucci C., Corbeil C., Chasse M. et al. Flow resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, vol. 144, pp. 384-389.
44. Terry A., Traystman R.J., Newball H.H. et al. Collateral ventilation in man. *N. Engl. J. Med.*, 1978, vol. 298, pp. 10-14.
45. Tokgoz A.F., Gunen H., Agca M. et al. Patient outcome after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring noninvasive ventilation during hospitalization. *Arch. Bronconeumol.*, 2016, vol. 52, pp. 470-476.
46. Torres A., Reyes A., Roca J. et al. Ventilation/perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, vol. 140, pp. 1246-1250.
47. West J.B. State of the art: Ventilation-perfusion relationships. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1977, vol. 116, pp. 919-943.
48. WHO: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2016, http://www.who.int/topics/chronic_obstructive_pulmonary_disease/en/.
49. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 1997, vol. 52, pp. 43-47.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**Авдеев Сергей Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, заместитель директора по научной работе, заведующий клиническим отделом ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.
E-mail: serg_avdeev@list.ru

FOR CORRESPONDENCE:**Sergey N. Avdeev**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member of RAS, Head of Pulmonology Department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Deputy Director for Research. Head of Clinical Department of Pulmonology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency of Russia.
Email: serg_avdeev@list.ru