

Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов

С.Н.Авдеев¹, З.Р.Айсанов¹, А.С.Белевский², А.А.Визель³, Г.Л.Игнатова⁴, Н.П.Княжеская², И.В.Лещенко⁵, С.И.Овчаренко⁶, В.И.Трофимов⁷, Е.И.Шмелев⁸

1 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

3 – ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России: 420012, Казань, ул. Бултерова, 49;

4 – ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России: 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64;

5 – ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

6 – ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России: 119991, Москва, ул. Трубцкая, 8, стр. 2;

7 – ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8;

8 – ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАН: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

Резюме

Наиболее важными симптомами при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются одышка, кашель и продукция мокроты. По данным различных исследований, у пациентов с ХОБЛ на текущей терапии клинически значимая одышка сохраняется в 50–70 % случаев. Одышка имеет важное прогностическое значение, коррелируя с частотой обострений и выживаемостью больных. Важные критерии эффективности проводимой терапии – снижение выраженности симптомов (в первую очередь – одышки). Инструменты измерения одышки несовершенны, понятие – субъективно, однако существующие количественные инструменты ее оценки позволяют определить степень выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ. Применяемые инструменты (модифицированная шкала Британского Медицинского совета – *Modified Medical Research Council*; *COPD Assessment Test* – CAT) должны быть адаптированы к уровню оказания медицинской помощи (первичное звено, специалист и т. д.). Длительно действующие бронходилататоры являются обязательным компонентом терапии больного ХОБЛ независимо от его фенотипа. Пациенты, получающие комбинированные лекарственные средства, включающие ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), должны быть фенотипированы для определения показаний для назначения ГКС. Длительная терапия иГКС показана пациентам следующих групп: с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ; с высоким риском обострений (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) < 50 %_{дож.} при ≥ 2 неинфекционных обострениях в год или с ≥ 1 госпитализацией по поводу неинфекционного обострения); с эозинофилией мокроты > 3 % и / или > 300 клеток в 1 мл крови с учетом тяжести течения заболевания. При назначении иГКС необходимо учитывать риск побочных эффектов. Не следует добавлять иГКС при ОФВ₁ ≥ 50 %, у пациентов с < 2 обострениями или отсутствием указаний на госпитализацию по поводу обострения ХОБЛ в течение 1 года; иГКС могут быть отменены, если они были назначены не по показаниям. У пациентов с сохраняющейся симптоматикой на фоне монотерапии длительно действующими бронходилататорами, иГКС / длительно действующими β₂-агонистами или без четких показаний к назначению иГКС оптимальным выбором может послужить комбинация индакатерол / гликопирроний.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, длительно действующие бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды, комбинированная терапия, одышка.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72

Perspectives of pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease: opportunities of dual bronchodilation and a role of inhaled steroids. Expert Council Consensus

S.N.Avdeev¹, Z.R.Aysanov¹, A.S.Belevskiy², A.A.Vizel³, G.L.Ignatova⁴, N.P.Knyazheskaya², I.V.Leshchenko⁵, S.I.Ovcharenko⁶, V.I.Trofimov⁷, E.I.Shmelev⁸

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;

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

3 – Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 49, Butlerova str., Kazan', 420012, Tatarstan Republik;

4 – South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russia;

5 – Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russia;

6 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 8, build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia;

7 – Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 6 / 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197089, Russia;

8 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy: 2, Yauzskaya walk, Moscow, 107564, Russia

Summary

The most important symptoms of chronic obstructive pulmonary disease are dyspnea, cough and sputum production. According to results of several studies, 50% – 70% of COPD patients under regular therapy continue to experience dyspnea. Dyspnea has a great prognostic importance, it often correlates to exacerbation rate and the patients' survival. Symptom reduction is one of the key outcomes of therapy of COPD. Measuring tools for assessment dyspnea are imperfect as dyspnea is a subjective feature. Nevertheless, available quantitative tools allow assessment symptom severity in COPD patients. Such tools (modified Medical Research Council scale and COPD Assessment Test – CAT) should be adopted to a medical care level (primary, secondary or tertiary care). Long-acting bronchodilators are the essential component of treatment COPD independently on COPD phenotype. COPD phenotype should be diagnosed before administration of combined drugs containing inhaled steroids (ICS). Long-term therapy with ICS is appropriate for the following groups of patients: overlap COPD and asthma phenotype; high risk of exacerbations ($FEV_1 < 50\% \text{ pred.}$, > 2 non-infectious exacerbations or > 1 hospitalization related to non-infectious exacerbation during the previous year); patients with sputum eosinophilia $> 3\%$ and / or blood eosinophilia $> 300 \text{ cells} \times \text{ml}^{-1}$ with consideration of the disease severity. A physician should consider a risk of adverse events of ICS. ICS should not be administered to COPD patients with $FEV_1 > 50\% \text{ pred.}$ or having < 2 acute exacerbations or no one hospitalization related to acute exacerbation of COPD during the previous year. ICS could be withdrawn if their administration did not match these criteria. Patients with persistent symptoms under monotherapy with long-acting bronchodilators, ICS / long-acting β_2 -agonists and who do not match the criteria for treatment with ICS should be treated with indacaterol / glycopyrronium combination.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting bronchodilators, inhaled corticosteroids, combined therapy, dyspnea.

Важность оценки симптомов у пациентов ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее хроническое воспалительное заболевание легких, характеризующееся стойкой бронхиальной обструкцией и проявляющееся одышкой, хроническим кашлем и выделением мокроты [1]. Хроническое воспаление дыхательных путей, лежащее в основе патогенеза ХОБЛ, приводит к сужению малых дыхательных путей, гиперпродукции бронхиального секрета и деструкции легочной паренхимы [2]. Одновременно с увеличением тяжести болезни развиваются системные проявления, включающие снижение массы скелетных мышц, остеопороз, депрессию, поражение сердечно-сосудистой системы [1].

Степень бронхиальной обструкции не дает полного представления о тяжести ХОБЛ. Например, классический маркер бронхиальной обструкции – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) слабо коррелирует с жалобами пациентов, такими как выраженность одышки, переносимость физических нагрузок и качества жизни, связанного со здоровьем [3].

В современную эпоху, которая характеризуется тенденцией к персонализированной медицине, особое внимание врачам следует уделять оценке выраженности симптомов у больных ХОБЛ, поскольку это может помочь в выявлении различных фенотипов заболевания и выработке соответствующей стратегии лечения. В недавно опубликованном общеевропейском наблюдательном клиническом исследовании ASSESS у больных ХОБЛ ($n = 2\,441$; возраст ≥ 45 лет; ОФВ₁ $< 50\% \text{ долж.}$) изучалось восприятие симптомов и их влияние на повседневные действия [4]. Подавляющее большинство пациентов (92,5 %) сообщили о наличии, по крайней мере, 1 симптома, из таких как одышка, мокрота, кашель, свистящие хрипы или чувство сдавливания в грудной клетке.

Для прогноза течения ХОБЛ важна роль утренних симптомов. Установлена прямая зависимость между числом обострений ХОБЛ и утренними симптомами [5]. В исследовании показано, что у больных,

отмечавших по утрам такие симптомы, как кашель и чрезмерное отделение мокроты, по сравнению с пациентами без утренних симптомов отмечалась более высокая частота обострений за последние 12 мес., а также более частое использование препаратов, облегчающих симптомы в течение дня [5].

Эффективное лечение симптомов должно основываться на индивидуализированной оценке заболевания с целью уменьшить как текущие симптомы, так и будущие риски (многомерная оценка по GOLD). Врачам следует рассматривать симптомы как потенциальную новую мишень долгосрочной терапии, симптомы необходимо оценивать в рутинном порядке, предпочтительно с помощью пациент-ориентированных опросников [1].

Для совокупной оценки выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ могут быть использованы такие валидизированные шкалы, как CAT (COPD Assessment Test) [6], *Breathlessness, Cough, and Sputum Scale* (BCSS) [6], *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ) [7] и *EXACT-Respiratory Symptom* (E-RS) [6]. В реальной клинической практике чаще всего используется шкала CAT, которая представляет собой простую и короткую (всего 8 вопросов) стандартную анкету, минимальное клиническое значимое различие для шкалы CAT составляет 2 балла [8].

Одышка – наиболее важный симптом ХОБЛ, служит причиной обращения за медицинской помощью для большинства пациентов и основной причиной инвалидизации, связанной с болезнью. В типичных случаях больные ХОБЛ описывают одышку как чувство «дыхательного усилия», нехватки воздуха, иногда – как удушье. Одышка при ХОБЛ является персистирующей и прогрессирующей. Даже в свои «хорошие дни» больные ХОБЛ испытывают одышку при более низких уровнях физической нагрузки по сравнению с людьми того же возраста без ХОБЛ [9]. По данным ряда исследований, у пациентов с ХОБЛ на текущей терапии клинически значимая одышка сохраняется в 50–70 % случаев [10, 11].

По мере прогрессирования ХОБЛ пациенты часто подсознательно ограничивают свою физическую активность для уменьшения интенсивности их одышки. Такое снижение физической активности приводит к оседлому образу жизни и физической дезадаптации, которая способствует дальнейшему прогрессированию одышки [12], при этом подчеркивается важная роль начала оптимальной терапии на ранних этапах течения ХОБЛ, помогающей улучшить или поддержать физическую активность, что, в свою очередь, может потенциально предупредить ухудшение состояния здоровья по нисходящей спирали [12]. Кроме того, выраженность одышки у пациентов с ХОБЛ является надежным предиктором будущих обострений ХОБЛ [13] и неблагоприятного прогноза [14].

Традиционными методами оценки одышки в условиях обычной дневной активности больных являются mMRC – модифицированная шкала Британского медицинского совета (*Modified Medical Research Council*) [15] и шкала BDI (*Baseline Dyspnea Index – Исходный индекс одышки*) [16]. Дополнением шкалы BDI служит эволютивная шкала TDI (*Transition Dyspnea Index – Транзиторный индекс одышки*), при помощи которой оценивается изменение одышки за какой-то временной отрезок. В 2 независимых исследованиях было показано, что у больного ХОБЛ с каждым годом происходит нарастание одышки, что при оценке по шкале mMRC соответствует ежегодному приросту в среднем на 0,1 балла [17], а по шкале TDI – снижение на 0,35 балла в год (данная шкала построена так, что снижение баллов означает усиление одышки) [18]. Минимальное клинически значимое различие для шкалы TDI составляет 1 балл [19].

Другой подход к оценке одышки заключается в том, что пациент оценивает тяжесть одышки непосредственно в момент выполнения конкретной нагрузки, например, при ходьбе или вращении педалей велоэргометра [20]. При этом используются различные протоколы нагрузки, в т. ч. тесты с возрастающей или постоянной нагрузкой. Существует 2 распространенных метода оценки одышки во время нагрузки у больных ХОБЛ – шкала Борга (CR10) и визуальная аналоговая шкала [20]. Отражением выраженности одышки у больных ХОБЛ может быть использование бронходилататоров короткого действия (КДБД) по требованию [19].

Физическая работоспособность больных ХОБЛ зависит от многих факторов, основным из которых является одышка во время физического напряжения. Определенный вклад в снижение физической выносливости больных ХОБЛ могут вносить такие факторы, как снижение силы скелетных мышц, кахексия, нарушение газообмена и др. [3]. Наиболее простым и надежным способом оценки физической работоспособности больных ХОБЛ является 6-минутный шаговый тест (6-МШТ), реже используются шаттл-тест и эргоспирометрия. Физическая работоспособность больных ХОБЛ служит важным прогностическим фактором. Так, в нескольких

исследованиях показано, что дистанция 6-МШТ и максимальное потребление кислорода на высоте нагрузки ($\dot{V}O_{2max}$) – более надежный по сравнению с $ОФВ_1$ предиктор прогноза у больных ХОБЛ, причем по своей предсказательной ценности 6-МШТ и $\dot{V}O_2$ приблизительно равнозначны [21, 22]. Медикаментозная терапия, направленная на уменьшение одышки у больных ХОБЛ, позволяет им увеличить объем выполняемой физической нагрузки.

Роль иГКС в терапии пациентов ХОБЛ

В настоящее время существенные изменения претерпевают подходы к назначению ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) при ХОБЛ. В многочисленных исследованиях доказано, что при использовании иГКС (при ХОБЛ обычно назначаются в виде фиксированных комбинаций с длительно действующими β_2 -агонистами – ДДБА) достоверно уменьшается число обострений ХОБЛ – в среднем на 25 % [23]. Кроме того, получены данные, что при терапии иГКС замедляется прогрессирование ХОБЛ [24], а также улучшается прогноз у определенных групп пациентов с ХОБЛ [25]. Согласно международным клиническим рекомендациям, терапия иГКС рекомендована только больным ХОБЛ с высоким риском развития повторных обострений (≥ 2 обострений за последний год; $ОФВ_1 < 50\%$ долж., т. е. группы С и D (GOLD), которые недостаточно контролируются при помощи ДДБА [1]).

Однако в реальной жизни врачи часто не следуют клиническим рекомендациям. По данным нескольких наблюдательных исследований, проведенных в разных странах, иГКС назначаются больным избыточно – их получают до 70 % всех пациентов с ХОБЛ, в т. ч. $\leq 35\%$ больных ХОБЛ групп А и В (GOLD) [26].

Следует помнить, что иГКС при ХОБЛ эффективны далеко не у всех пациентов. Например, *J.-H. Lee et al.* представлены результаты исследования, в котором протестирована гипотеза о том, что больные с различными фенотипами ХОБЛ по-разному отвечают на терапию иГКС / ДДБА [27]. Оказалось, что терапия иГКС / ДДБА не приводит к каким-либо функциональным или клиническим изменениям у больных с преимущественно эмфизематозным фенотипом ХОБЛ.

Кроме того, терапия иГКС сопряжена с достаточно широким спектром местных и системных нежелательных явлений, особенно при длительном назначении высоких доз иГКС [28]. Среди таких нежелательных явлений чаще всего встречаются ротоглоточный кандидоз, катаракта, глаукома, нередко развиваются остеопороз и переломы костей, васкулопатии, сахарный диабет, реактивация туберкулеза, подавление коры надпочечников и т. п. [29]. В последние годы в число нежелательных явлений терапии иГКС у пациентов ХОБЛ также включено повышение риска развития пневмонии. В крупном когортном исследовании [30] ($n = 135\,445$) у больных ХОБЛ продемонстрировано статистически досто-

верное дозозависимое повышение риска пневмонии при использовании иГКС у больных с впервые диагностированной ХОБЛ: примерно на 28 % при низких дозах, на 111 % – при средних и на 224 % – при высоких дозах иГКС. Развитие пневмонии также сопровождается увеличением стоимости медицинского обслуживания пациентов с ХОБЛ. Механизм развития пневмонии у больных ХОБЛ на фоне лечения иГКС окончательно не выяснен, но, возможно, связан со снижением местной иммунной защиты дыхательных путей: уменьшением объема лимфоидной ткани и снижением адаптивного иммунного ответа в периферических отделах легких наряду с окклюзией мелких дыхательных путей слизистыми пробками. Не исключено, что разные представители иГКС обладают разной иммуносупрессивной активностью [31]. С другой стороны, повышение частоты пневмонии у больных ХОБЛ на фоне лечения иГКС не влияет на летальность, хотя такие данные ограничены [29]. Таким образом, рекомендуется взвешивать риск и пользу при назначении иГКС больным ХОБЛ, особенно переносящим частые респираторные инфекции.

Вполне вероятно, что иГКС могут быть более эффективны у определенных групп пациентов с ХОБЛ или фенотипов ХОБЛ, т. к. ХОБЛ является комплексным и гетерогенным заболеванием с различными патофизиологическими механизмами. Назначение иГКС с позиции фенотипирования ХОБЛ сегодня представляется наиболее оправданным [32]. К числу иГКС-чувствительных фенотипов ХОБЛ могут быть отнесены больные с сочетанием бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ, частыми обострениями и повышенным содержанием эозинофилов в мокроте или в крови [28, 29]. Безусловно, по-прежнему есть много сложностей: не при всех частых обострениях (особенно вызванных бактериальной инфекцией) требуется терапия иГКС; у ряда пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ могут быть такие изменения дыхательных путей (ремоделирование и нейтрофильное воспаление), при которых иГКС также неэффективны; и наконец, нет точных и универсальных критериев эозинофилии мокроты и крови (чаще всего приводятся такие пороговые значения: $\geq 3\%$ – для мокроты и ≥ 300 клеток в 1 мл – для крови) [32].

Ключевым аспектом при назначении терапии иГКС пациентам с ХОБЛ является вопрос баланса «польза / риск» у каждого конкретного больного, например, благоприятные эффекты по уменьшению числа обострений ХОБЛ против риска развития пневмонии. Для больных ХОБЛ с $\text{ОФВ}_1 > 50\%$ без частых обострений чаша весов баланса «польза / риск» склоняется в пользу прекращения терапии иГКС. Результаты о возможности безопасной отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ были получены в открытом исследовании OPTIMO [33] и рандомизированном исследовании INSTEAD [34]. В эти исследования включались больные ХОБЛ без высокого риска обострений ($\text{ОФВ}_1 > 50\%$ и не более 1 обострения в год – в исследовании OPTIMO;

$\text{ОФВ}_1 = 50\text{--}80\%$ и отсутствие обострений в течение 1 года – в исследовании INSTEAD) [33, 34]. Однако отмена иГКС у некоторых больных ХОБЛ может быть связана с ухудшением легочной функции и повышением риска обострений [35]. В 12-месячном рандомизированном исследовании WISDOM ($n = 2\,485$; пациенты с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ; средний $\text{ОФВ}_1 - 33\%$; ≥ 1 документированное обострение за предыдущий год; проведение тройной терапии: тиотропия бромид, салметерол и флутиказон в течение 6 нед.) [36] после рандомизации у больных одной из 2 групп доза иГКС снижалась в течение 12 нед. вплоть до полной отмены, а во 2-й группе пациенты продолжали принимать иГКС. В результате оказалось, что отмена иГКС не привела к повышению риска развития среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, но в группе отмены иГКС было отмечено небольшое, но стойкое ухудшение легочной функции – снижение ОФВ_1 на 43 мл [36].

Согласно рекомендациям GOLD (2016), иГКС могут быть безопасно отменены при условии продолжения терапии ДДБД [1], однако в настоящее время нет общепринятых клинических рекомендаций по режиму отмены иГКС в клинической практике. Некоторые эксперты предлагают ступенчатую схему отмены, подобную той, что использовалась в исследовании WISDOM [32], которую сложно реализовать в реальной жизни. При отмене иГКС пациент должен находиться под активным наблюдением врача в течение 1 года, регулярно принимая ДДБД (оптимально осуществлять контроль над легочной функцией и проводить клиническую оценку не реже 1 раза в 3 мес.).

Бронхорасширяющая терапия при ХОБЛ. Роль фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП

Бронходилататоры при ХОБЛ признаны фармакологическими препаратами 1-й линии. При их использовании уменьшается выраженность клинических симптомов (в первую очередь, одышки) и улучшается качество жизни, что связано с их способностью улучшать бронхиальную проходимость и уменьшать легочную гиперинфляцию [1]. Наиболее эффективными среди бронходилататоров сегодня признаны ДДБД с длительностью эффекта до 24 ч, которые в настоящее время являются основой базисной терапии ХОБЛ, т. к. позволяют уменьшить симптомы заболевания и риск развития обострений ХОБЛ [1]. К ДДБД относятся 2 класса препаратов с различными механизмами действия – длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА).

Согласно руководству GOLD, пациентам с ХОБЛ в качестве начальной поддерживающей терапии рекомендовано назначение либо ДДБА, либо ДДАХП, больным с более тяжелым течением заболевания могут быть назначены либо комбинации ДДБА и ДДАХП, либо фиксированные комбинации ДДБА и иГКС [37–39]. Однако до настоящего времени комбинация ДДБА и ДДАХП использовалась доста-

точно редко, т. к. при этом подразумевалось назначение 2 отдельных ингаляторов, часто абсолютно различных по принципу действия и дизайну, что значительно усложняло схему терапии (а также повышало стоимость терапии).

Относительно недавно несколькими фармацевтическими компаниями были созданы фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью 1 ингалятора (индакатерол / гликопирроний, олодатерол / тиотропий, вилантерол / умеклидиний, формотерол / аклидиний, формотерол / гликопирроний). В большинстве исследований, посвященных эффективности комбинаций ДДБА / ДДАХП, было продемонстрировано, что они превосходят эффективность монотерапии входящих в их состав бронходилататоров.

Эффективная и стабильная бронходилатация — ключевая стратегия терапии у пациентов с ХОБЛ, которая позволяет уменьшить одышку и увеличить переносимость физических нагрузок [1]. Таким образом, основной задачей новых фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП является улучшение легочной функции, переносимости физических нагрузок и показателей, репортируемых пациентами, — одышки и качества жизни.

Комбинированная терапия ДДБА и ДДАХП дает возможность добиться максимального бронходилатационного эффекта, а также преодолеть вариабельность ответа на терапию одним из препаратов. В лабораторных исследованиях показано, что при совместном назначении ДДБА и ДДАХП могут развиваться синергичные эффекты вследствие действия различных механизмов. Например, β_2 -агонисты могут активировать пресинаптические β_2 -адренорецепторы, что приводит к уменьшению высвобождения ацетилхолина [40], кроме того, в гладкомышечных клетках дыхательных путей M_3 -холинорецепторы и β_2 -адренорецепторы могут оказывать взаимное влияние друг на друга [41]. Можно предположить, что использование фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП позволяет усилить вероятность синергичного взаимодействия препаратов вследствие их депозиции в одних и тех же зонах дыхательных путей.

К настоящему времени накоплена достаточная доказательная база клинических исследований, продемонстрировавших эффективность фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (QVA149, Novartis, Швейцария) у пациентов с ХОБЛ [42]. Положительные результаты данных исследований явились основой для регистрации QVA149 более чем в 70 странах, включая страны Евросоюза, Канады, США, Японии и России [43–46]. Во всех проведенных исследованиях программы IGNITE QVA149 назначалась с помощью дозированного порошкового ингалятора Бризхалер®. Препарат назначался 1 раз в сутки; в 1 капсуле содержалось 110 мкг индакатерола и 50 мкг гликопиррония (доставленная доза, т. е. доза на уровне мундштука ингалятора составляла 85 мкг и 43 мкг соответственно) [43, 44, 47]. При

использовании комбинированной терапии индакатеролом / гликопирронием значительно улучшались легочная функция, клинические симптомы, физическая выносливость, качество жизни, снижался риск обострений ХОБЛ [48–57]. Стабилизация дыхательных путей и обеспечение стойкого долгосрочного улучшения бронхиальной проходимости (фармакологическое «стентирование» дыхательных путей), возможно, является основной причиной уменьшения риска развития обострений ХОБЛ, а также может замедлить прогрессирование заболевания и снизить летальность [58]. Как указывалось, сохраняющиеся симптомы, наряду с обострениями, играют важную роль в долгосрочном прогнозе у пациентов с ХОБЛ. В клинических исследованиях продемонстрировано значимое снижение одышки и уменьшение использования КДБД в сравнении с тиотропием и салметеролом / флутиказоном, улучшение качества жизни по сравнению с монотерапией ДДАХП (тиотропием и гликопирронием) [47], а также существенное повышение толерантности к физическим нагрузкам по сравнению с плацебо [54]. При использовании комбинации индакатерол / гликопирроний снижается риск всех (легких, среднетяжелых и тяжелых) обострений по сравнению с ДДАХП гликопирронием и тиотропием, а также уменьшается риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с салметеролом / флутиказоном в группе пациентов с нечастыми обострениями [50, 53].

Заключение Совета экспертов

Прогностическая важность симптомов:

- наиболее важными симптомами при ХОБЛ являются одышка, кашель и продукция мокроты;
- по данным различных исследований, у пациентов с ХОБЛ на текущей терапии клинически значимая одышка сохраняется в 50–70 % случаев;
- одышка имеет важное прогностическое значение, часто коррелирует с частотой обострений и выживаемостью больных;
- важные критерии эффективности проводимой терапии — уменьшение выраженности симптомов (в первую очередь, одышки);
- инструменты измерения одышки несовершенны, понятие одышки субъективно, однако существующие количественные инструменты ее оценки позволяют определить степень выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ. Применяемые инструменты (mMRC, CAT) должны быть адаптированы к уровню оказания медицинской помощи (первичное звено, специалист и т. д.);
- использование КДБД по потребности может служить индикатором эффективности проводимой терапии.

Роль иГКС в терапии пациентов с ХОБЛ:

- ДДБД являются обязательным компонентом терапии больного ХОБЛ независимо от фенотипа;
- пациенты, получающие комбинированные лекарственные средства, включающие иГКС, долж-

- ны быть фенотипированы для определения показаний для назначения ГКС;
- длительная терапия иГКС показана пациентам с:
 - сочетанием БА и ХОБЛ;
 - высоким риском обострений ($ОФВ_1 < 50\%$ долж. при ≥ 2 неинфекционных обострениях в год или ≥ 1 госпитализацией по поводу неинфекционного обострения);
 - эозинофилией мокроты ($> 3\%$) и / или крови (> 300 клеток в мл) с учетом тяжести течения заболевания;
- при назначении иГКС необходимо учитывать риск побочных эффектов;
- не следует добавлять иГКС при $ОФВ_1 \geq 50\%$ у пациентов с < 2 обострениями в год или отсутствием указаний на госпитализацию по поводу обострения ХОБЛ в течение 1 года;
- иГКС могут быть отменены, если они были назначены не по показаниям;
- при отмене иГКС пациент должен находиться под активным наблюдением врача в течение 1 года, регулярно принимая ДДБД (контроль легочной функции и клиническая оценка 1 раз в 3 мес.).

Профиль пациента для назначения комбинированной терапии индакатеролом / гликопирронием:

- пациент с ХОБЛ, обратившийся по поводу выраженных симптомов впервые;
- пациент, получающий монотерапию ДДБД, с сохраняющимися симптомами;
- пациент, получающий комбинации ДДБА / иГКС, с сохраняющимися симптомами и отсутствием показаний для иГКС (в качестве регулярной терапии при отмене иГКС).

Заключение

Таким образом, сохраняющаяся одышка наряду с обострениями играет важную роль в долгосрочном прогнозе у пациентов с ХОБЛ. У больных с сохраняющейся симптоматикой на монотерапии ДДБД или иГКС / ДДБА без четких показаний к назначению иГКС комбинация индакатерол / гликопирроний может быть оптимальным выбором.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.
539348/GENMED/A4/3.16/3000

This publication is supported by Novartis Pharma LLC company (Russia) according to the domestic policy and under the current legislation of Russian Federation. Novartis Pharma LLC company, its personnel and representatives did not participate in writing this article and are not responsible for the article content. Also, Novartis Pharma LLC company is not responsible for any possible concerns or financial agreements with any third party. The author's and editorial's opinions could differ from the position of the Novartis Pharma LLC company.
539348/GENMED/A4/3.16/3000

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2016. www.goldcopd.org/
2. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35: 71–86.
3. O'Donnell D.E., Mahler D.A. Effect of bronchodilators and inhaled corticosteroids on dyspnea in COPD. In: Mahler D.A., O'Donnell D.E., eds. *Dyspnea: mechanisms, measurement and management.* New York: Marcel Dekker; 2005: 283–299.
4. Miravittles M., Worth H., Soler Cataluña J.J. et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir. Res.* 2014; 15: 122.
5. Small M., Broomfield S., Pollard R., Fermer S. P208 impact of morning symptoms experienced by COPD patients on exacerbation risk, rescue inhaler usage and normal daily activities. *Thorax.* 2012; 67: A155.
6. Leidy N.K., Sexton C., Jones P.W. et al. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary. *Thorax.* 2014; 69: 443–449.
7. van der Molen T., Willemse B.W., Schokker S. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual. Life Outcom.* 2003; 1: 13.
8. Kon S., Canavan J., Jones S. et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 195–203.
9. Mahler D.A., Ward J., Waterman L.A. et al. Patient-reported dyspnea in COPD reliability and association with stage of disease. *Chest.* 2009; 136: 1473–1479.
10. Sutherland E.R., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2689–2697.
11. Kessler R., Partridge M.R., Miravittles M. et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 264–272.
12. Hartman J.E., Boezen H.M., de Greef M.H.G. et al. Consequences of physical inactivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2010; 4: 735–745.
13. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
14. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002; 121: 1434–1440.
15. Fletcher C.M., Elmes P.C., Wood C.H. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br. Med. J.* 1959; 1: 257–266.
16. Mahler D., Weinberg D., Wells C., Feinstein A. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest.* 1984; 85: 751–758.
17. Oga T., Nishimura K., Tsukino M. et al. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir. Med.* 2007; 101: 146–153.
18. Mahler D.A., Tomlinson D., Olmstead E.M. et al. Changes in dyspnea, health status, and lung function in chronic airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 61–65.
19. Cazzola M., Hanania N.A., MacNee W. A review of the most common patient-reported outcomes in COPD –

- revisiting current knowledge and estimating future challenges. *Int. J. COPD*. 2015; 10: 725–738.
20. Al-Ghabeesh S., Ahmad M. Unidimensional and multidimensional breathlessness specific instruments for adult population: Literature review. *J. Nat. Sci. Res.* 2012; 8: 1–15.
 21. Pinto-Plata V.M., Cote C., Cabral H. et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 28–33.
 22. Cote C.G., Pinto-Plata V., Kasprzyk K. et al. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest*. 2007; 132: 1778–1785.
 23. Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochane Database Syst. Rev.* 2012; 9: CD006829.
 24. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 332–338.
 25. Gershon A.S., Campitelli M.A., Croxford R. et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2014; 312: 1114–1121.
 26. Yawn B., Kleerup E., Zhang J. et al. Inhaled corticosteroid use and GOLD severity stage among patients with chronic obstructive pulmonary disease in different regions [abstract]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 182: A2944.
 27. Lee J.-H., Lee Y.K., Kim E.-K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir. Med.* 2010; 104: 542–549.
 28. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22: 92–100.
 29. Ernst P., Saad N., Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 525–537.
 30. Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 295–304.
 31. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013; 68: 1029–1036.
 32. Kaplan A.G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int. J. COPD*. 2015; 10: 2535–2548.
 33. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; 15: 77.
 34. Rossi A., van der Molen T., Olmo R. et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1548–1556.
 35. Nadeem N.J., Taylor S.J., Eldridge S.M. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD—a systematic review and comment on trial methodology. *Respir. Res.* 2011; 12: 107.
 36. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1285–1294.
 37. Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 179–191.
 38. NICE. Clinical Guideline 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update issued June 2010). National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf>
 39. O'Reilly J., Jones M.M., Parnham J. et al. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. *Br. Med. J.* 2010; 340: 3134.
 40. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 450–504.
 41. Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 1201–1208.
 42. Rodrigo G.J., Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest*. 2014, 146: 309–317.
 43. Bateman E.D., Mahler D.A., Vogelmeier C.F. et al. Recent advances in COPD disease management with fixed-dose long-acting combination therapies. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2014; 8: 357–379.
 44. European Medicine Agency. Ultibro Breezhaler. Available from EMA: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/002679/human_med_001691.jsp (accessed October 15, 2014).
 45. Health Canada. Available from Health Canada: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/regist/reg_innov_dr-end.pdf (accessed October 15, 2014).
 46. U.S. Food and Drug Administration. Utibron Neohaler. Available from FDA: <http://www.fda.gov>
 47. Frampton J.E. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014; 74: 465–488.
 48. Dahl R., Chapman K.R., Rudolf M. et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir. Med.* 2013, 107: 1558–1567.
 49. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013, 42: 1484–1494.
 50. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013, 1: 199–209.
 51. Banerji D., Fedele M.J., Chen H., Kim H.J. Dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: results from the ignite program. *Respirology*. 2013, 18 (Suppl. 4): 1–81.
 52. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-

- blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013, 1: 51–60.
53. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone combination (SFC) in patients with COPD: the LANTERN study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P2815.
54. Beeh K.-M., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir. Med.* 2014, 108: 584–592.
55. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014, 43: 1599–1609.
56. Dahl R., Gallagher N., Green Y. et al. QVA149 provides a rapid onset of action which is sustained throughout treatment in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2013, 42 (Suppl. 57): 3385.
57. Dahl R., Jadayel D., Alagappan V.K. et al. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int. J. COPD.* 2013, 8: 501–508.
58. Beeh K.M., Beier J. The short, the long and the «ultra-long»: why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv. Ther.* 2010; 27: 150–159.

Поступила 12.03.16
УДК 616.24-036.12-08
Received March 12, 2016
UDC 616.24-036.12-08

Информация об авторах

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

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: aisanov@mail.ru

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой физиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Игнатова Галина Львовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ФДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. городским пульмонологическим центром, главный пульмонолог Челябинска; тел.: (351) 908-20-71; e-mail: iglign@mail.ru

Княжеская Надежда Павловна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиотриии, пульмонологии и торакальной хирургии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения г. Екатеринбурга, научный руководитель клиники «Медицинское объединение «Новая больница»; тел.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (499) 248-45-23; e-mail: svetftk@mail.ru

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович – д. м. н., профессор, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАН; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Aysanov Zaurbek Ramazanovich, MD, Professor, Head of Division of Clinical Physiology and Clinical Trials, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: aisanov@mail.ru

Belevskiy Andrey Stanislavovich MD, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Vizel' Aleksandr Andreevich, MD, Professor, Head of Department of Phthiology and Pulmonology, State Institution Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Ignatova Galina L'vovna MD, Professor, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution "Chelyabinsk State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; Head of the City Pulmonology Center; Chief pulmonologist of Chelyabinsk; tel. (351) 908-20-71; e-mail: iglign@mail.ru

Knyazheskaya Nadezhda Pavlovna, PhD, Associate Professor at Department of of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Leshchenko Igor' Viktorovich, MD, Professor, at Department of Phthiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Academic Advisor of "Novaya bol'nitsa" clinical association; tel.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

Ovcharenko Svetlana Ivanovna, MD, Professor at Department of General Internal Medicine No. 1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-45-23; e-mail: svetftk@mail.ru

Trofimov Vasilij Ivanovich, MD, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

Shmelev Evgeniy Ivanovich, MD, Professor, Head of Division of Differentiated Diagnostics of Tuberculosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru