

# Возможности диагностики и лечения больных ХОБЛ в рамках реальной клинической практики. Подходы к терапии пациентов с различными фенотипами по GOLD (2019): материалы Совета экспертов Сибирского федерального округа, Читы и Бурятии от 15.03.19

*И.В.Демко<sup>1, 2</sup>, Л.М.Куделя<sup>3</sup>, Е.А.Собко<sup>1, 2</sup>, И.А.Соловьева<sup>1, 2</sup>, И.Н.Трофименко<sup>4</sup>, А.В.Тетенева<sup>5</sup>, А.А.Гребенюк<sup>6</sup>, Н.Г.Ганюкова<sup>7</sup>, Н.С.Гыргешкина<sup>8</sup>, С.А.Лукьянов<sup>9</sup>, Ч.Ч.Мандаржап<sup>10</sup>, О.А.Мещерякова<sup>11</sup>*

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
- 2 – Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А;
- 3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130;
- 4 – Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664079, Иркутск, мкр Юбилейный, 100;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Томск, Московский тракт, 2;
- 6 – Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 5, г. Барнаул»: 656045, Барнаул, Змеиногорский тракт, 75;
- 7 – Государственное автономное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В.Беляева»: 650061, Кемерово, пр. Октябрьский, 22;
- 8 – Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница имени Н.А.Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия: 670031, Республика Бурятия, Улан-Удэ, ул. Павлова, 12;
- 9 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 672000, Забайкальский край, Чита, ул. Горького, 39А;
- 10 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Тыва «Республиканская больница № 1»: 667003, Кызыл, ул. Оюна Курседи, 163;
- 11 – Государственное автономное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1»: 654057, Новокузнецк, пр. Бардина, 28

## Информация об авторах

**Демко Ирина Владимировна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

**Куделя Любовь Михайловна** – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней им. академика Л.Д.Сидоровой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Областного пульмонологического центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru

**Собко Елена Альбертовна** – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

**Соловьева Ирина Анатольевна** – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

**Трофименко Ирина Николаевна** – д. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3952) 63-88-60; e-mail: tin11@mail.ru

**Тетенева Анна Валентиновна** – д. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01; e-mail: anna.dubodelova@mail.ru

**Гребенюк Анастасия Анатольевна** – заведующая пульмонологическим отделением Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 5, г. Барнаул»; тел.: (3852) 26-84-17; e-mail: gb5\_barnaul@mail.ru

**Ганюкова Надежда Григорьевна** – к. м. н., главный областной специалист пульмонолог, врач-пульмонологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В.Беляева»; тел.: (384) 239-65-25; e-mail: gs-pulmo@kuzdrav.ru

**Гыргешкина Надежда Сергеевна** – заведующая пульмонологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница имени Н.А.Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия; тел.: (301) 243-67-42; e-mail: rkbsemashko@yandex.ru

**Лукьянов Сергей Анатольевич** – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (303) 235-43-24; e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru

**Мандаржап Чодураа Чкалововна** – врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Тыва «Республиканская больница № 1»; тел.: (394) 226-01-06; e-mail: choduraasat0177@mail.ru

**Мещерякова Ольга Александровна** – врач-пульмонолог, заведующая пульмонологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1», главный внештатный областной пульмонолог (Юг Кузбасса); тел.: (384) 332-46-77; e-mail: nkz-gkb1@kuzdrav.ru

## Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой глобальную проблему современной медицины. За последние годы представление медицинского сообщества о ХОБЛ существенно изменилось, что связано в первую очередь с появлением новой классификации и выделением различных фенотипов заболевания. Эти изменения не могли не повлиять на тактику лечения ХОБЛ. В статье рассматриваются не только дискуссионные вопросы лечения ХОБЛ, представлен обзор изменений в международных (Глобальная инициатива по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2018)) и национальных (2019) рекомендациях, но и значение и преимущества тройной терапии с точки зрения доказательной медицины, а также преимущества экстрамелкодисперсных препаратов при лечении бронхообструктивного синдрома.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, противовоспалительная терапия, экстрамелкодисперсные ингаляционные глюкокортикостероиды, тройная терапия.

Для цитирования: Демко И.В., Куделя Л.М., Собко Е.А., Соловьева И.А., Трофименко И.Н., Тетенева А.В., Гребенюк А.А., Ганюкова Н.Г., Гыргешкинова Н.С., Лукьянов С.А., Мандаржап Ч.Ч., Мещерякова О.А. Возможности диагностики и лечения больных ХОБЛ в рамках реальной клинической практики. Подходы к терапии пациентов с различными фенотипами по GOLD (2019): материалы Совета экспертов Сибирского федерального округа, Читы и Бурятии от 15.03.19. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 245–251. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-245-251

# Diagnostic and treatment options for patients with COPD as part of real clinical practice. Approaches to the treatment of patients with various phenotypes according to GOLD (2019): materials of the Council of Experts of the Siberian Federal District, Chita and Buryatia, dated 03.15.19

*Irina V. Demko*<sup>1,2</sup>, *Lyubov' M. Kudelya*<sup>3</sup>, *Elena A. Sobko*<sup>1,2</sup>, *Irina A. Solov'eva*<sup>1,2</sup>, *Irina N. Trofimenko*<sup>4</sup>, *Anna V. Teteneva*<sup>5</sup>, *Anastasiya A. Grebenyuk*<sup>6</sup>, *Nadezhda G. Ganyukova*<sup>7</sup>, *Nadezhda S. Gyrgeshkinova*<sup>8</sup>, *Sergey A. Luk'yanov*<sup>9</sup>, *Choduraa Ch. Mandarzhap*<sup>10</sup>, *Ol'ga A. Meshcheryakova*<sup>11</sup>

1 – V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia;

2 – Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia;

3 – State Novosibirsk Regional Clinical Hospital: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia;

4 – Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: mkr Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia;

5 – Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Moskovskiy tract 2, Tomsk, 634050, Russia;

6 – Barnaul Regional City Hospital No.5: Zmeinogorskiy trakt 75, Barnaul, 656045, Russia;

7 – S.V.Belyaev State Regional Clinical Hospital of the Kemerovo Region: pr. Oktyabr'skiy 22, Kemerovo, 650061, Russia;

8 – N.A.Semashko State Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Buryatiya Republic: ul. Pavlova 12, Ulan-Ude, 670031, Buryatiya Republic, Russia;

9 – Chita State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: ul. Gor'kogo 39A, Chita, 672090, Russia;

10 – Tyva Republic State Republican Hospital No.1: ul. Oyuna Kursedi 163, Tyva Republic, Kyzyl, 667003, Russia;

11 – Novokuznetsk City Clinical Hospital No.1, Kemerovo Region: pr. Bardina 28, Kemerovo Region, Novokuznetsk, 654057, Russia

## Author information

**Irina V. Demko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Pulmonology and Allergology Center, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

**Lyubov' M. Kudelya**, Doctor of Medicine, professor, L.D.Sidorova Department of Internal Medicine, Head of the Regional Pulmonary Center, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru

**Elena A. Sobko**, Doctor of Medicine, professor, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Head of the Department of Allergology, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (923327)1192, e-mail: sobko29@mail.ru

**Irina A. Solov'eva**, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

**Irina N. Trofimenko**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (3952) 63-88-60; e-mail: tin11@mail.ru

**Anna V. Teteneva**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 90-11-01; e-mail: anna.dubodelova@mail.ru

**Anastasiya A. Grebenyuk**, Chief of the Respiratory Division, Barnaul Regional City Hospital No.5; tel.: (3852) 26-84-17; e-mail: gb5\_barnaul@mail.ru

**Nadezhda G. Ganyukova**, Candidate of Medicine, Regional Chief Pulmonologist, Pulmonology Department Physician, S.V.Belyaev State Regional Clinical Hospital of the Kemerovo Region; tel.: (384) 239-65-25; e-mail: gs-pulmo@kuzdrav.ru

**Nadezhda S. Gyrgeshkinova**, Chief of the Respiratory Division, N.A.Semashko State Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Buryatiya Republic; tel.: (301) 2 43-67-42; e-mail: rkbsemashko@yandex.ru  
**Sergey A. Luk'yanov**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Chita State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (303) 235 43 24; e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru  
**Choduraa Ch. Mandarzhap**, Pulmonologist, Tyva Republic State Republican Hospital No.1, Chief Pulmonologist of Tyva Republic; tel.: (394) 226-01-06; e-mail: choduraasat0177@mail.ru  
**Ol'ga A. Meshcheryakova**, Chief of the Respiratory Division, Pulmonologist, Novokuznetsk City Clinical Hospital No.1, Kemerovo Region, Regional Chief Pulmonologist of South Kuzbass; tel.: (384) 332-46-77; e-mail: nkz-gkb1@kuzdrav.ru

### Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a global problem in modern medicine. In recent years, the medical community's understanding of COPD has changed significantly, which is primarily due to the emergence of a new classification and the identification of various phenotypes of the disease. These changes could not affect the tactics of COPD treatment. The article discusses not only the debatable issues of treating COPD; it provides an overview of changes in international (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2018) and national (2019) recommendations, but also the significance and benefits of triple therapy in terms of evidence-based medicine as well as the benefits of extra-fine drugs in the treatment of bronchial obstructive syndrome.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, anti-inflammatory therapy, extra-fine inhaled glucocorticosteroids, triple therapy.

For citation: Demko I.V., Kudelja L.M., Sobko E.A., Solov'eva I.A., Trofimenko I.N., Teteneva A.V., Grebenjuk A.A., Ganjukova N.G., Gyrgeshkinova N.S., Luk'yanov S.A., Mandarzhap Ch.Ch., Meshcheryakova O.A. Diagnostic and treatment options for patients with COPD as part of real clinical practice. Approaches to the treatment of patients with various phenotypes according to GOLD (2019): materials of the Council of Experts of the Siberian Federal District, Chita and Buryatia, dated 03.15.19. *Russian Pulmonology*. 2020; 30 (2): 245–251 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-245-251

В последние 2 года критерии, определяющие отношение к использованию ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), подвергаются пересмотру и значительно различаются в зависимости от источников информации. В связи с выходом новых Федеральных рекомендаций Российского респираторного общества (РРО) (2018) и Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2019) в настоящий момент возникла необходимость в проведении следующих мероприятий:

- на основе новых научных данных провести анализ существующих международных и национальных рекомендаций по лечению ХОБЛ;
- проанализировать эпидемиологическую обстановку по ХОБЛ, подходы к терапии в реальной клинической практике в Сибирском федеральном округе, Читинской области и Бурятии;
- для облегчения работы практического врача описать фенотипы пациентов с ХОБЛ, поделиться практическими наблюдениями по использованию различных тактик при выборе терапии больных ХОБЛ с разными фенотипами.

Наиболее важным фактором, при наличии которого снижается прогрессирование заболевания, признается разработка новых лекарственных препаратов, а также оптимизация использования имеющихся средств [1–3].

**Необходимо отметить, что даже самые эффективные препараты вряд ли способны помочь пациенту, если они не достигнут точки приложения. При проведении ингаляционной терапии наиболее значимыми проблемами остаются низкая приверженность пациентов лечению, неправильная техника ингаляции, а также различия ингаляторов по сложности их применения.**

В ноябре 2018 г. опубликован новый документ — GOLD (2019), содержащий важные изменения в области алгоритма выбора медикаментозного лечения. Основу выбора лечения по-прежнему составляет распределение пациентов по группам ABCD, однако

в новой версии это касается только стартовой терапии. Для лиц, уже получающих терапию ХОБЛ, подбор препаратов осуществляется в соответствии с алгоритмами «Одышка» или «Обострение» в соответствии с преобладающей клинической симптоматикой [4]. Оценка эффективности терапии проводится по динамике симптомов и обострений [5] — если на фоне приема лекарственных препаратов отмечается скудная симптоматика и отсутствие обострений, терапия может быть продолжена в том же объеме.

Следует отметить, что ХОБЛ до ноября 2017 г. определялась как «... следствие хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани, вызывающего необратимое поражение малых дыхательных путей и легочной паренхимы». В настоящее время в определении ХОБЛ произошли изменения, однако нерационально отрицать, что воспаление остается принципиальным компонентом патогенеза заболевания, а это, без сомнения, предполагает обсуждение возможности и необходимости использования противовоспалительной терапии.

На сегодняшний день данных о терапии пациентов с разными фенотипами ХОБЛ не так много, оттого имеющаяся информация для представителей практического здравоохранения еще более ценна.

Известны особенности ответа на терапию фенотипов ХОБЛ — эозинофильной / нейтрофильной [6], с частыми / редкими обострениями [7], при сочетании бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ [8].

Установлено, что почти у 35 % пациентов с тяжелой ХОБЛ выявляется эозинофилия крови  $\geq 300$  кл. / мкл, что свидетельствует об эозинофильном воспалении. По данным последних лет подтверждается достоверность использования показателей эозинофилов периферической крови в качестве диагностического биомаркера для определения эозинофильного фенотипа ХОБЛ [9]. Эозинофильный фенотип, основанный на количестве эозинофилов в крови  $\geq 2$  % и / или  $\geq 150$  кл. / мкл [10], связан с повышенным риском обострения ХОБЛ [11] и луч-

шим ответом на лечение иГКС [12]. По данным последней редакции GOLD (2019), для стартовой терапии предлагается ориентироваться на показатель 300 кл. / мкл, а для пациентов с обострениями на фоне уже получаемой ранее терапии – 100 кл. / мкл. В то же время унифицированный показатель, используемый РРО, составляет 300 кл. / мкл [3].

Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями (*frequent exacerbator phenotype*) характеризуется индивидуальной склонностью к обострениям, а также высоким риском заболеваемости и смертности у пациентов данной группы [13]. В настоящее время к пациентам с частыми обострениями относятся больные, у которых отмечается  $\geq 2$  эпизодов амбулаторных обострений или 1 обострение ХОБЛ, при котором потребовалась госпитализация в течение 1 календарного года [14]. При этом обострения должны быть разделены временным периодом  $\geq 4$  нед. после окончания лечения предыдущего обострения или 6 нед. от начала предыдущего обострения (в случаях, когда лечение не проводилось), что является критерием для определения данного фенотипа [15].

Необходимо отметить, что при выборе тактики поддерживающей терапии ХОБЛ по GOLD (2019) определяющее значение имеет алгоритм «Обострение». При недостаточной эффективности других препаратов в качестве алгоритма предлагается эскалация терапии у пациентов с эозинофильным фенотипом с частыми обострениями до использования тройной терапии. У пациентов данной категории продемонстрирована высокая эффективность тройной терапии при использовании фиксированной комбинации длительно действующих  $\beta$ -агонистов (ДДБА) / длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) / иГКС.

По результатам многочисленных обзоров и оригинальных статей показано, что в последние годы привлекает внимание и вызывает споры т. н. перекрест БА и ХОБЛ (*Asthma and COPD Overlap – ACO*). Согласно критериям GOLD и данным опросника Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma – GINA*), АСО определяется как постоянное ограничение воздушного потока с некоторыми признаками, характерными для БА, и некоторыми признаками, свойственными ХОБЛ [16].

Согласно критериям GOLD и Федеральных рекомендаций РРО, наличие перекреста БА и ХОБЛ является показанием для назначения иГКС / ДДБА.

Назначение иГКС при ХОБЛ является одной из важных тем для обсуждения во всем мировом медицинском сообществе. Обсуждаются показания для применения иГКС, использование их в составе тройной комбинации (фиксированной и свободной), применение экстрамелкодисперсных (ЭМД) лекарственных форм для улучшения доставки препарата к точке приложения, а также для минимизации рисков развития пневмонии при назначении иГКС [17, 18].

Доказано, что при комбинированной бронхорасширяющей терапии повышается эффективность

лечения с параллельным снижением риска нежелательных побочных явлений, который может возникнуть при постоянном увеличении дозы одного препарата. В случаях, когда требуется двойная бронходилатация и при этом отмечается риск обострения ХОБЛ, очевидным решением проблемы выглядит тройная терапия [19, 20].

На данный момент в странах Европейского Союза разрешены для применения 2 фиксированные тройные комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП – беклометазона дипропионат / формотерола фумарат / гликопиррония бромид и флутиказона фураат / вилантерол / умеклидиния бромид, эффективность которых изучалась в ряде исследований (TRILOGY, TRINITY и TRIBUTE, FULFIL и IMPACT соответственно). По результатам исследований при благоприятном соотношении пользы и риска продемонстрировано превосходство тройной терапии, при которой снижается риск обострений, улучшается функция легких и качество жизни пациентов.

По данным последних лет показана высокая распространенность поражения малых дыхательных путей при ХОБЛ и БА [21–23] – периферические дыхательные пути являются основным местом обструкции воздушного потока, независимо от патогенеза хронической обструкции [24, 25], при этом распространенность дисфункции малых дыхательных путей в популяции пациентов с БА достигает 90,7 % [26, 27]. ХОБЛ же характеризуется преимущественным поражением малых дыхательных путей и тканей легкого, что позволяет говорить о значимости поражения малых дыхательных путей в ограничении воздушного потока практически у всех пациентов с ХОБЛ [4]. При использовании устройств доставки препаратов в ЭМД-форме обеспечивается лучшая депозиция по сравнению с лекарственными формами с более крупным размером частиц, во всех отделах легких, включая малые и крупные дыхательные пути [28, 29].

Однако при выборе лекарственных препаратов или их комбинаций следует принимать во внимание не только параметры эффективности, но и возможные нежелательные явления, которые могут быть связаны с использованием препарата. Так, терапия иГКС, особенно в высоких дозах, ассоциируется как с местными (кандидоз ротоглотки, осиплость голоса, кашель), так и системными (снижение выработки эндогенного кортизола, остеопороз, появление кожных кровоподтеков и кровоизлияний и т. д.) нежелательными явлениями. Наиболее обсуждаемым нежелательным эффектом стало увеличение риска пневмоний на фоне приема иГКС [4].

Риск пневмонии у больных ХОБЛ является класс-специфическим нежелательным эффектом иГКС. Критическим параметром, определяющим риск развития пневмонии, служит относительная липофильность молекулы иГКС. Молекулы с относительно высокой степенью липофильности (флутиказона пропионат, особенно флутиказона фураат) более активны в отношении риска развития пневмонии по сравнению с препаратами с более низкой липофиль-

ностью, в частности, беклометазона дипропионатом и будесонидом [30–32]. Для снижения риска пневмонии при назначении иГКС при ХОБЛ необходимо обращать внимание на адекватность дозы препарата (доза иГКС должна быть достаточной для обеспечения необходимого клинического эффекта и при этом минимально возможной для минимизации риск развития нежелательных эффектов) и формы ингалируемого вещества.

Профиль безопасности иГКС, вероятно, зависит от дозы, при этом наиболее серьезные побочные эффекты связаны с использованием высоких доз (например, флутиказона пропионата 1 000 мкг в день). Кроме того, различия в физиопатологических механизмах, составляющих основу действия иГКС, преимущественно иммунодепрессивного (в высоких дозах) и противовоспалительного (в более низких дозах), дополнительно поддерживают стратегию использования более низких доз иГКС, что подчеркивает ценность использования низких доз иГКС в лечении ХОБЛ [33, 34].

Для снижения риска пневмонии может быть рекомендовано назначение ЭМД-препаратов, обеспечивающих сравнимую эффективность с неэкстремально дисперсными препаратами при значительно меньшей нагрузке иГКС [35].

В настоящее время доступны 2 иГКС в ЭМД-форме — беклометазона дипропионат и циклесонид [36]. При тщательном исследовании реакции на дозу подтверждено значительно большее влияние на функцию легких ЭМД беклометазона дипропионата по сравнению с сопоставимыми дозами иГКС с неэкстремально дисперсными частицами.

## Заключение

Итак, несмотря на возникающие вопросы, связанные с применением иГКС при ХОБЛ, по данным клинических исследований и реальной практики при назначении иГКС в дополнение к бронходилататорам показаны значимые преимущества в следующих случаях:

- при ХОБЛ тяжелого течения с частыми инфекционными обострениями;
- при обострениях, не купируемых при терапии с применением комбинации длительно действующих бронходилататоров;
- при высоком содержании эозинофилов в мокроте и периферической крови (согласно последней редакции GOLD (2019), для первичных пациентов уровень эозинофилии крови составляет > 300 кл. / мкл, при повторных обострениях на фоне терапии бронходилататорами — > 100 кл. / мкл);
- при АСО.

Таким образом, терапия ХОБЛ претерпевает новый этап развития, становления и апробации — этот факт наглядно подтверждает роль иГКС, рассмотренная в новых рекомендациях GOLD, согласно которым внесены некоторые изменения в процесс выбора стартовой и продолжающейся терапии.

## Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании «Къези Фармасьютикалс». Мнение авторов может не совпадать с позицией компании. Компания «Къези Фармасьютикалс» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

## Acknowledgements

This publication is supported by Chiesi Pharmaceuticals. The author's opinion could differ from the position of the company. Chiesi Pharmaceuticals is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

## Литература

1. Müllerová H., Shukla A., Hawkins A., Quint J. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open*. 2014; 4 (12): e006171. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006171.
2. Johannesdottir S.A., Christiansen C.F., Johansen M.B. et al. Hospitalization with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and associated health resource utilization: A population-based Danish cohort study. *J. Med. Econ.* 2013; 16 (7): 897–906. DOI: 10.3111/13696998.2013.800525.
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: November 11, 2018].
5. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin. Transl. Med.* 2015; 4: 26. DOI: 10.1186/s40169-015-0068-z.
6. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016; 71 (2): 118–125. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021.
7. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
8. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., Soriano J.B. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1252–1256. DOI: 10.1183/09031936.00118912.
9. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1697–1700.
10. Kolsum U., Damera G., Pham T.H. et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (4): 1181–1184e7. DOI: 10.1183/09031936.00162414.
11. Pavord I.D., Chanez P., Criner G.J. et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1613–1629. DOI: 10.1056/NEJMoa1708208.
12. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B. et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by base-

- line eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 549–556. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
13. Alfigeme I., Reyes N., Merino M. et al. The effect of airflow limitation on the cause of death in patients with COPD. *Chron. Respir. Dis.* 2010; 7 (3): 135–145. DOI: 10.1177/1479972310368692.
  14. 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.
  15. Soler-Cataluña J.J., Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: How much real, how much fictitious? *COPD.* 2010; 7 (4): 276–284. DOI: 10.3109/15412555.2010.496817.
  16. Cosío B.G., Dacal D., de Llano L.P. Asthma–COPD overlap: identification and optimal treatment. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753466618805662. DOI: 10.1177/1753466618805662.
  17. Невзорова В.А., Авдеев С.Н., Кондрашова Н.М. и др. Дискуссионные вопросы терапии хронической обструктивной болезни легких (материалы совета экспертов ДФО от 13.06.2018 г., Владивосток). *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019; 1 (75): 5–12.
  18. Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (12): 1497–1504. DOI: 10.1164/rccm.200410-1414OC.
  19. Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: Руководство для практикующих врачей. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
  20. Singh D., Brooks J., Hagan G. et al. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax.* 2008; 63 (7): 592–598. DOI: 10.1136/thx.2007.087213.
  21. Lee S.D., Xie C.M., Yunus F. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology.* 2016; 21 (1): 119–127. DOI: 10.1111/resp.12646.
  22. Usmani O.S., Singh D., Spinola M. et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116: 19–27. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.006.
  23. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2013; (2): 15–26.
  24. Yanai M., Sekizawa K., Ohru T. et al. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1992; 72 (3): 1016–1023. DOI: 10.1152/jappl.1992.72.3.1016.
  25. Burgel P.R. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20 (119): 023–033. DOI: 10.1183/09059180.00010410.
  26. Postma D.S., Brightling C., Baldi S. et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (5): 402–416. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9.
  27. Cottini M., Lombardi C., Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res. Pract.* 2015; 1: 13. DOI: 10.1186/s40733-015-0013-3.
  28. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1153–1162. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.05.013.
  29. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16030. DOI: 10.1038/nppjcr.2016.30.
  30. Brusselle G., Pavord I.D., Landis S. et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir. Med.* 2018; 138: 21–31. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.03.016.
  31. Nair P. Update on clinical inflammometry for the management of airway diseases. *Can. Respir. J.* 2013; 20: 602936. DOI: 10.1155/2013/602936.
  32. Lipworth B.J., Kuo C.R., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3003–3009. DOI: 10.2147/copd.s177333.
  33. Postma D.S., Roche N., Colice G. et al. Comparing the effectiveness of small-particle versus large-particle inhaled corticosteroid in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 1163–1186. DOI: 10.2147/COPD.S68289.
  34. Crisafulli E., Pisi R., Aiello M. et al. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration.* 2017; 93: 32–41. DOI: 10.1159/000452479.
  35. Singh D., Nicolini G., Bindi E. et al. Extrafine Beclomethasone/Formoterol Compared to Fluticasone/Salmeterol Combination Therapy in COPD. *BMC Pulm Med.* 2014; 14: 43. DOI: 10.1186/1471-2466-14-43.
  36. Sonnappa S., Martin R., Israel E. et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PLoS One.* 2017; 15: 12 (6): e0178112. DOI: 10.1371/journal.pone.0178112.

Поступила 27.04.20

## References

1. Müllerová H., Shukla A., Hawkins A., Quint J. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open.* 2014; 4 (12): e006171. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006171.
2. Johannesdottir S.A., Christiansen C.F., Johansen M.B. et al. Hospitalization with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and associated health resource utilization: A population-based Danish cohort study. *J. Med. Econ.* 2013; 16 (7): 897–906. DOI: 10.3111/13696998.2013.800525.
3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Russian Respiratory Society. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Lung Disease. *Pul'monologiya.* 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [Accessed: November 11, 2018].
5. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin. Transl. Med.* 2015; 4: 26. DOI: 10.1186/s40169-015-0068-z.

6. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016; 71 (2): 118–125. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021.
7. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
8. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., Soriano J.B. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1252–1256. DOI: 10.1183/09031936.00118912.
9. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1697–1700.
10. Kolsum U., Damera G., Pham T.H. et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (4): 1181–1184e7. DOI: 10.1183/09031936.00162414.
11. Pavord I.D., Chanez P., Criner G.J. et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1613–1629. DOI: 10.1056/NEJMoa1708208.
12. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B. et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 549–556. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
13. Alfageme I., Reyes N., Merino M. et al. The effect of airflow limitation on the cause of death in patients with COPD. *Chron. Respir. Dis.* 2010; 7 (3): 135–145. DOI: 10.1177/1479972310368692.
14. 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.
15. Soler-Cataluña J.J., Rodriguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: How much real, how much fictitious? *COPD*. 2010; 7 (4): 276–284. DOI: 10.3109/15412555.2010.496817.
16. Cosío B.G., Dacal D., de Llano L.P. Asthma–COPD overlap: identification and optimal treatment. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753466618805662. DOI: 10.1177/1753466618805662.
17. Nevzorova V.A., Avdeev S.N., Kondrashova N.M. et al. [Argumentative issues of chronic obstructive pulmonary disease (materials of panel of experts, Far Eastern Federal District from 06/13/2018, Vladivostok)]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 1 (75): 5–12 (in Russian).
18. Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (12): 1497–1504. DOI: 10.1164/rccm.200410-1414OC.
19. Ovcharenko S.I., Leshchenko I.V. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Practical handbook]. Edited by A.G.Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
20. Singh D., Brooks J., Hagan G. et al. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax*. 2008; 63 (7): 592–598. DOI: 10.1136/thx.2007.087213.
21. Lee S.D., Xie C.M., Yunus F. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology*. 2016; 21 (1): 119–127. DOI: 10.1111/resp.12646.
22. Usmani O.S., Singh D., Spinola M. et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116: 19–27. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.006.
23. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. [Agreed recommendations on the rationale for the choice of therapy for bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, taking into account the phenotype of the disease and the role of the small respiratory tract]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2013; (2): 15–26 (in Russian).
24. Yanai M., Sekizawa K., Ohru T. et al. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1992; 72 (3): 1016–1023. DOI: 10.1152/jappl.1992.72.3.1016.
25. Burgel P.R. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20 (119): 023–033. DOI: 10.1183/09059180.00010410.
26. Postma D.S., Brightling C., Baldi S. et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (5): 402–416. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9.
27. Cottini M., Lombardi C., Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res. Pract.* 2015; 1: 13. DOI: 10.1186/s40733-015-0013-3.
28. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1153–1162. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.05.013.
29. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16030. DOI: 10.1038/npjpcrm.2016.30.
30. Brusselle G., Pavord I.D., Landis S. et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir. Med.* 2018; 138: 21–31. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.03.016.
31. Nair P. Update on clinical inflammometry for the management of airway diseases. *Can. Respir. J.* 2013; 20: 602936. DOI: 10.1155/2013/602936.
32. Lipworth B.J., Kuo C.R., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3003–3009. DOI: 10.2147/copd.s177333.
33. Postma D.S., Roche N., Colice G. et al. Comparing the effectiveness of small-particle versus large-particle inhaled corticosteroid in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 1163–1186. DOI: 10.2147/COPD.S68289.
34. Crisafulli E., Pisi R., Aiello M. et al. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration*. 2017; 93: 32–41. DOI: 10.1159/000452479.
35. Singh D., Nicolini G., Bindi E. et al. Extrafine Beclomethasone/Formoterol Compared to Fluticasone/Salmeterol Combination Therapy in COPD. *BMC Pulm Med.* 2014; 14: 43. DOI: 10.1186/1471-2466-14-43.
36. Sonnappa S., Martin R., Israel E. et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PLoS One*. 2017; 15; 12 (6): e0178112. DOI: 10.1371/journal.pone.0178112.

Received: April 27, 2020