

# Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении хронической обструктивной болезни легких

С.Н.Авдеев<sup>1,2</sup>, З.Р.Айсанов<sup>3</sup>, В.В.Архипов<sup>4</sup>, А.С.Белевский<sup>3</sup>, И.В.Лещенко<sup>5</sup>, С.И.Овчаренко<sup>1</sup>, А.В.Емельянов<sup>6</sup>, И.В.Демко<sup>7</sup>, Г.Л.Игнатова<sup>8</sup>, И.Н.Трофименко<sup>9</sup>, Е.И.Шмелев<sup>10</sup>

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России: 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41;
- 7 – 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;
- 8 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, Воровского, 64;
- 9 – 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: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100;
- 10 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

## Информация об авторах

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

**Архипов Владимир Владимирович** – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us

**Белевский Андрей Станиславович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

**Лещенко Игорь Викторович** – д. м. н., профессор кафедры физиотрипии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

**Овчаренко Светлана Ивановна** – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-45-23; e-mail: svetfki@mail.ru

**Емельянов Александр Викторович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

**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, главный внештатный специалист-пульмонолог Сибирского федерального округа; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

**Игнатова Галина Львовна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.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.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

**Шмелев Евгений Иванович** – д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

## Резюме

Основными задачами терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются уменьшение выраженности симптомов заболевания и снижение риска обострений. В статье обсуждается роль локального и системного воспаления в патогенезе ХОБЛ, а также различные механизмы фармакологического влияния на него. Рассмотрены подходы к назначению базисной терапии пациентам

с ХОБЛ, рекомендуемые различными национальными и глобальными руководствами (клинические рекомендации Российского респираторного общества, критерии Глобальной стратегии по лечению хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD), руководство Национального института совершенствования здравоохранения Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE)), а также рекомендации по периодичности пересмотра терапии. В настоящее время в мире разрабатываются и регистрируются т. н. тройные комбинации – фиксированные комбинации двойных бронхолитических препаратов с ингаляционными глюкокортикостероидами, при этом их место и значение в лечении ХОБЛ вызывает многочисленные дискуссии. В работе обсуждается роль фиксированных тройных комбинаций при снижении частоты обострений ХОБЛ, воздействии на функциональные и пациент-репортированные исходы, приведены рекомендации по применению тройных комбинаций у пациентов с ХОБЛ с учетом соотношения польза / риск.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), поддерживающая терапия ХОБЛ, тройная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, тройные комбинации, обострения ХОБЛ.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Лешенко И.В., Овчаренко С.И., Емельянов А.В., Демко И.В., Игнатова Г.Л., Трофименко И.Н., Шмелев Е.И. Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 330–343. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-330-343

## Inhalation glucocorticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

*Sergey N. Avdeev*<sup>1,2</sup>, *Zaurbek R. Aisanov*<sup>3</sup>, *Vladimir V. Arkhipov*<sup>4</sup>, *Andrey S. Belevskiy*<sup>3</sup>, *Igor' V. Leshchenko*<sup>5</sup>, *Svetlana I. Ovcharenko*<sup>1</sup>, *Aleksandr V. Emel'yanov*<sup>6</sup>, *Irina V. Demko*<sup>7</sup>, *Galina L. Ignatova*<sup>8</sup>, *Irina N. Trofimenko*<sup>9</sup>, *Evgeny I. Shmelev*<sup>10</sup>

1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

3 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;

4 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;

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

6 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia;

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

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

9 – Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training: mkr Yubileynyy 100, Irkutsk, 664079, Russia;

10 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

### Author information

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

**Vladimir V. Arkhipov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Federal State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us

**Andrey S. Belevskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Head of Laboratory of Pulmonary Rehabilitation and Respiratory Health Research; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

**Igor' V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthiisology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

**Svetlana I. Ovcharenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetftk@mail.ru

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

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

**Galina L. Ignatova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-04; e-mail: iglign@mail.ru

**Irina N. Trofimenko**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

**Evgeny I. Shmelev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Differential Diagnostics, Federal State Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Tuberculosis of Federal Agency for Scientific Organizations; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

### Abstract

The main objectives of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) therapy are to reduce the severity of symptoms and the risk of exacerbations. The article discusses the role of local and systemic inflammation in the pathogenesis of COPD as well as various mechanisms of pharmacological influence on it. Approaches to prescribing basic therapy for patients with COPD, recommended by various national and global guidelines (clinical recommendations of the Russian respiratory society, criteria of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), guidelines of the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)), as well as recommendations on the therapy frequency review are considered. Currently, so-called triple combinations – fixed combinations of double bronchodilators with inhaled glucocorticosteroids – are being developed and registered in the world, and their place and significance in the treatment of COPD raise many discussions. The paper discusses the role of fixed

triple combinations in reducing the incidence of COPD exacerbations, the impact on functional and patient-reported outcomes, and provides recommendations for the use of triple combinations in patients with COPD, taking into account the benefit/risk ratio.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), supportive therapy for COPD, triple therapy, glucocorticosteroids inhalation, triple combinations, exacerbations of COPD.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Emel'yanov A.V., Demko I.V., Ignatova G.L., Trofimenko I.N., Shmelev E.I. Inhalation glucocorticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 330–343 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-330-343

В последние годы тема необходимой и достаточной базисной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) вызывает оживленные научные дискуссии. По мере публикации результатов новых клинических исследований регулярно и порой радикально меняются клинические рекомендации. Такие быстрые изменения могут создавать сложности для практического врача при выборе препарата для лечения больных ХОБЛ. К числу наиболее активно обсуждаемых проблем современной терапии данного заболевания относятся место и значение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС).

### Роль воспаления при хронической обструктивной болезни легких

Персистирующее воспаление нижних дыхательных путей с участием нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов и других клеточных элементов играет важнейшую роль в патогенезе ХОБЛ уже на ранних стадиях заболевания [1]. Согласно критериям последних редакций Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), из определения нозологии исключено указание на воспаление, однако подчеркивается, что это касается лишь оптимизации формулировки и не означает переоценку значимости воспаления в развитии и особенно – при прогрессировании заболевания [2]. Хроническое воспаление приводит к структурным изменениям дыхательных путей. Основными составляющими повреждения легких при ХОБЛ являются поражение малых дыхательных путей (bronхов диаметром < 2 мм) и формирование эмфиземы легких. К моменту выявления клинических признаков ХОБЛ у пациентов возможно редуцирование около половины площади всех малых дыхательных путей [3].

Наряду с местным воспалением дыхательных путей важнейшую роль в прогрессировании ХОБЛ играет системное воспаление. Наличие маркеров системного воспаления (в частности, повышенного уровня лейкоцитов крови, фибриногена и С-реактивного белка и др.) ассоциировано со значительным увеличением частоты обострений ХОБЛ (1,5 случая vs 0,9 случая на 1 пациента в год;  $p < 0,001$ ) и летальности (13 % vs 2 %;  $p < 0,001$ ) [4]. Кроме того, системное воспаление у пациентов с ХОБЛ сопровождается увеличением риска коморбидных заболеваний – пневмонии, сахарного диабета, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, злокачественных новообразований [5].

В зависимости от ведущих клеточных и молекулярных механизмов при ХОБЛ выделяются нейтрофильный и эозинофильный типы воспаления [6, 7].

Нейтрофильный (инфламмосомный) тип воспаления встречается примерно в 70 % случаев. В этой ситуации ключевую роль играют макрофаги, которые в ответ на неспецифические повреждающие стимулы образуют инфламмосомы и выделяют множество цитокинов – интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , IL-23, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и т. п. Эти вещества совместно с различными медиаторами, образуемыми эпителиальными клетками, активируют нейтрофилы, которые выделяют нейтрофильную эластазу, металлопротеиназы и активные формы кислорода. Попытки использовать терапевтические подходы, нацеленные на сигнальные пути отдельных медиаторов нейтрофильного типа воспаления (препараты против IL-1, IL-17, TNF- $\alpha$ ), при ХОБЛ оказались неэффективными [8]. К числу препаратов, которые могут оказывать влияние на этот тип воспаления, относятся макролидные антибактериальные препараты (азитромицин и эритромицин) при длительном применении [9], рофлумиласт и мукоактивные препараты (N-ацетилцистеин, карбоцистеин) [10].

Эозинофильный тип воспаления наблюдается примерно у 15–30 % больных. В его развитии принимают участие Th2-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, которые рекрутируют эозинофилы с помощью IL-5 и других цитокинов. Этот тип воспаления в наибольшей степени отвечает на применение глюкокортикостероидов (ГКС), что предположительно связано с апоптозом эозинофилов под действием этих противовоспалительных агентов [6, 7]. Следует отметить отсутствие статистически значимого влияния на частоту обострений ХОБЛ препаратов моноклональных антител, направленных против IL-5 (меполизумаб) или рецепторов к IL-5 (бенрализумаб) [11, 12]. Вероятно, это обусловлено отсутствием их влияния на «резидентные» эозинофилы, количество которых не регулируется IL-5 [7].

Данные о связи между уровнем эозинофилов крови и риском обострений ХОБЛ противоречивы. По данным ретроспективного исследования [13] показано, что у пациентов с уровнем эозинофилов крови > 300 кл. / мкл частота обострений в 1,25 раза выше по сравнению с больными, у которых уровень эозинофилов ниже. Однако по данным 3-летнего наблюдения [14] различий по частоте обострений и летальности вне зависимости от выбранного порогового уровня эозинофилов (2, 3 или 4 %) не обнаружено.

Более высокий уровень содержания эозинофилов в периферической крови позволяет ожидать лучшего эффекта от назначения иГКС-содержащей терапии,



однако пороговый уровень, начиная с которого, иГКС показаны, окончательно не определен [15]. Согласно положениям GOLD (2020), в качестве критерия для уверенной поддержки назначения иГКС предлагается рассматривать уровень эозинофилов крови  $\geq 300$  кл. / мкл, а в качестве критерия против назначения иГКС – уровень  $< 100$  кл. / мкл. Промежуточные показатели (100–300 кл. / мкл) расцениваются как ситуация, в которой назначение иГКС может рассматриваться [2].

Основным ожидаемым эффектом применения иГКС у пациентов с ХОБЛ является снижение риска обострений, а основным показанием к назначению препаратов этой группы – частые обострения ХОБЛ в анамнезе [2]. При этом объективная оценка частоты и тяжести обострений является непростой задачей, поскольку существующее определение обострения ХОБЛ опирается на субъективные и вариабельные симптомы, а объективные маркеры, которые могли бы указывать на начало обострения и определять его тяжесть, отсутствуют [16]. В качестве возможной комбинации маркеров, с высокой достоверностью позволяющей диагностировать обострение ХОБЛ, предлагается рассматривать усиление одышки, повышение количества нейтрофилов и уровня С-реактивного белка в сыворотке крови [17].

Обострения ХОБЛ могут быть классифицированы согласно доминирующим маркерам воспаления на следующие частично пересекающиеся кластеры: бактериальный (55 %), вирусный (29 %) и эозинофильный (28 %); также обнаруживается кластер с минимальными воспалительными изменениями [18]. Эти типы обострений могут чередоваться у каждого конкретного пациента – так, после бактериального обострения следующее может быть вирусным или эозинофильным. Однако бактериальный и эозинофильный типы являются более стабильными, чем вирусный [19].

Вероятно, иГКС могут оказывать определенный эффект на системное воспаление – у пациентов с ХОБЛ (группа D по GOLD) при терапии комбинацией будесонид (БУД) / формотерол (ФОРМ) снижался уровень С-реактивного белка в сыворотке крови по сравнению с получавшими тиотропия бромид, хотя динамика других маркеров – лейкоцитов, фибриногена, IL-8 и др. – не различалась между группами [20].

Взаимодействие клеток в рамках повреждения и воспаления при ХОБЛ регулируется не только цитокинами, но и вегетативной нервной системой. Синтез цитокинов лимфоидными клетками зависит от активности стимулов парасимпатической и симпатической нервной системы. Этим можно отчасти объяснить синергизм действия иГКС и бронходилататоров – антихолинергических препаратов и  $\beta_2$ -агонистов, при назначении которых уменьшается синтез провоспалительных медиаторов (IL-5, -13, -22) [21]. Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) также обладают синергизмом между собой – ДДБА оказывают замедляющее действие при выделении ацетилхолина,

а ДДАХП блокируют связывание ацетилхолина с M3-холинорецепторами [21]; действие иГКС также направлено на усиление эффектов ДДАХП, при этом увеличивается число M2-холинорецепторов, стимуляция которых приводит к снижению выделения ацетилхолина, и активируется фермент холинэстераза [22]. В свою очередь, при воздействии ДДАХП восстанавливается чувствительность клеток воспаления к иГКС, которые реализуют свое действие с участием фермента гистондеацетилазы-2 [23]. По данным эксперимента показано, что активность гистондеацетилазы-2 снижается под воздействием IL-17, играющего при ХОБЛ важную роль в поддержании оксидативного стресса и воспаления, и увеличивается – при добавлении к ДДАХП тиотропия бромида [24].

Активно изучается процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации при ХОБЛ, который характеризуется фрагментацией ретикулярной базальной мембраны бронхов и проникновением эпителиальных клеток в субэпителиальный слой слизистой оболочки [25]. Эпителиальные клетки при этом активируются и приобретают черты мезенхимальных. По данным пилотного исследования [25] у больных ХОБЛ показана способность иГКС (флутиказона пропионат) вызывать регресс упомянутых признаков эпителиально-мезенхимальной трансформации. Таким образом, можно предположить, что иГКС оказывают влияние не только на процессы ремоделирования при ХОБЛ, но и на риск онкогенеза, где эпителиально-мезенхимальной трансформации отводится важная роль. Действительно, этим можно объяснить обнаруженное при ретроспективном анализе национальной базы данных Южной Кореи снижение риска развития рака легкого у больных ХОБЛ, получающих иГКС (скорректированное по стажу курения и индексу коморбидности отношение рисков (ОР) – 0,74; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,57–0,96) по сравнению с пациентами, не получавшими иГКС [26]. Очевидно, что требуется подтверждение полученных по данным проспективных исследований результатов.

Таким образом, основу развития и прогрессирования ХОБЛ составляет локальное и системное воспаление. В настоящее время основными препаратами с противовоспалительным действием при ХОБЛ являются иГКС.

Наибольшая эффективность иГКС продемонстрирована у больных с преобладанием эозинофильного воспаления, однако согласно положениям GOLD, их применение рекомендуется только в составе комбинаций с длительно действующими бронходилататорами (ДДБД). Фенотип воспаления и уровень эозинофилов в крови могут быть вариабельными, их прогностическое значение до конца не изучено.

#### **Комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих $\beta_2$ -агонистов в лечении хронической обструктивной болезни легких**

Основу клинической эффективности иГКС в составе комбинаций с ДДБА у больных ХОБЛ может

составлять их противовоспалительная активность. При применении иГКС / ДДБА (салметерол (САЛ) / флутиказона пропионат (ФП)) по сравнению с плацебо у пациентов с ХОБЛ в биоптатах стенки бронхов снижалось содержание клеток, участвующих в воспалении (CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов) [27]. При назначении будесонида (БУД) в виде монотерапии в жидкости бронхоальвеолярного лаважа также уменьшалось содержание нейтрофилов и IL-8, хотя этот эффект не сопровождался улучшением спирометрических параметров [28].

По данным ряда исследований изучалось влияние иГКС / ДДБА на скорость снижения функции легких [28]. В большинстве этих работ различия между группами иГКС / ДДБА и плацебо были незначительными и / или недостоверными. Максимальный эффект обнаружен по результатам исследования TORCH ( $n = 6\ 112$ ) – при наблюдении в течение 3 лет средняя скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) составила 39 мл в год в группе САЛ / ФП и 55 мл в год – в группе плацебо [29]. Согласно выводам, полученным по результатам систематического обзора 17 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучалась динамика ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ на фоне терапии иГКС, эффект зависел от длительности исследования [28]. В исследованиях продолжительностью до 1 года чаще обнаруживалось увеличение ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным уровнем и преимуществами иГКС-содержащей терапии, тогда как при более длительном применении иГКС отмечалось постепенное снижение ОФВ<sub>1</sub> и отсутствие достоверных различий между режимами, включающими иГКС, и терапией сравнения [28], что, вероятно, связано с прогрессированием заболевания. С другой стороны, при отмене иГКС у пациентов, ранее в течение 30 мес. получавших САЛ / ФП, наблюдалось ускоренное снижение функции легких [30]. У пациентов, получавших иГКС < 50 % времени в течение последующего 5-летнего периода наблюдения, ОФВ<sub>1</sub> снижался в среднем на 68 мл в год быстрее ( $p = 0,002$ ), чем во время терапии комбинацией САЛ / ФП.

Отмечается также эффективное воздействие иГКС / ДДБА на клинические симптомы ХОБЛ. Так, при назначении комбинации БУД / ФОРМ уже через 7 дней терапии достоверно уменьшалась выраженность одышки и увеличивалась толерантность к физической нагрузке по сравнению как с плацебо, так и с формотеролом [31].

При назначении комбинации иГКС / ДДБА отмечено снижение частоты обострений ХОБЛ – как среднетяжелых (при которых требуется терапия антибактериальными препаратами и / или системными ГКС), так и тяжелых (при которых требуется госпитализация). По данным разных исследований, снижение частоты обострений ХОБЛ в группе БУД / ФОРМ по сравнению с монотерапией формотеролом составляло от 24 до 35 % [32–34]. При терапии комбинацией САЛ / ФП частота среднетяжелых

и тяжелых обострений ХОБЛ снижалась на 25 % по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,001$ ) и на 12 % – по сравнению с группой получавших салметерол ( $p < 0,001$ ) [29]. При назначении комбинации беклометазона дипропионата (БДП) / ФОРМ также достоверно уменьшалась частота обострений у больных тяжелой ХОБЛ с обострениями заболевания в течение последних 12 мес., при этом различие с группой формотерола составило 28 % ( $p < 0,001$ ) [35].

По данным метаанализа [36], эффективность комбинации иГКС / ДДБА при изучении влияния на риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ достоверно превосходит таковую у получавших плацебо, а также большинство соответствующих монокомпонентных ДДБА. ОР обострения по сравнению с монотерапией ДДБА для БУД / ФОРМ составило 0,75, для САЛ / ФП – 0,85, для вилантерола (ВИ) / флутиказона фуората (ФФ) – 0,82.

Повышение уровня эозинофилов в периферической крови связано с нелинейным ростом частоты обострений у пациентов, получавших ДДБА. Данное утверждение продемонстрировано по результатам *post-hoc*-анализа 3 РКИ, в которых изучалось влияние БУД / ФОРМ или формотерола на частоту обострений ХОБЛ [37]. Профилактический эффект иГКС в отношении обострений усиливался с возрастанием содержания эозинофилов в крови, причем различие с монотерапией ДДБА становилось достоверным, начиная с уровня 100 кл. / мкл [37].

Данные по влиянию иГКС в составе комбинаций иГКС / ДДБА на летальность больных ХОБЛ пока неоднозначны, хотя отмечается тенденция к положительному эффекту. Пограничные результаты получены в исследовании TORCH, по данным которого у больных с ОФВ<sub>1</sub> < 60 %<sub>долж.</sub> снижение риска летального исхода при терапии САЛ / ФП составило 17,5 % по сравнению с таковым на фоне плацебо (95%-ный ДИ – 0,681–1,002;  $p = 0,052$ ) [30]. В крупном исследовании SUMMIT ( $n = 16\ 590$ ) у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> 50–80 %<sub>долж.</sub>) риск смерти от всех причин в группе ВИ / ФФ оказался на 12 % ниже, чем в группе плацебо, но это снижение было статистически незначимым [38].

Терапия иГКС / ДДБА у больных ХОБЛ может сопровождаться повышением риска развития пневмонии. По данным коокрановского метаанализа 12 исследований ( $n = 11\ 076$ ), риск развития пневмонии в течение 1 года наблюдения оказался приблизительно равным 4 % при терапии иГКС / ДДБА и 3 % – при монотерапии ДДБА (отношение шансов (ОШ) – 1,55; 95%-ный ДИ – 1,20–2,01) [39]. При решении вопроса о назначении иГКС больным ХОБЛ необходимо рассматривать соотношение «польза / вред», что в данном контексте означает баланс между предотвращенными случаями тяжелых обострений ХОБЛ и риском «добавленных» случаев пневмонии [40].

Таким образом, противовоспалительный эффект иГКС обеспечивается синергизмом с ДДАХП и ДДБА, при этом иГКС должны назначаться при ХОБЛ только в комбинациях с этими препаратами.

При назначении иГКС / ДДБА отмечено не только снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо и монотерапией ДДБА, ни и эффективное воздействие на одышку и переносимость физической нагрузки.

**Тройные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов при лечении хронической обструктивной болезни легких**

В настоящее время в практику лечения ХОБЛ активно внедряются фиксированные тройные комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП [41]. В России первый такой препарат\* зарегистрирован в 2019 г. Однако еще до появления фиксированных тройных комбинаций накапливались клинические данные об эффективности сочетанного применения иГКС, ДДБА и ДДАХП в виде комбинаций в нескольких устройствах доставки (обычно в 2 отдельных ингаляторах – иГКС / ДДБА + ДДАХП или иГКС + ДДБА / ДДАХП). Так, по данным ретроспективного когортного исследования [42] ( $n = 2\ 853$ ; средняя продолжительность наблюдения – 4,65 года) продемонстрировано, что при тройной терапии (добавление тиотропия к терапии иГКС / ДДБА) по сравнению с терапией иГКС / ДДБА снижается риск госпитализации больных ХОБЛ в связи с респираторными причинами (ОР – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,73–0,99;  $p = 0,04$ ), а также риск смерти от любых причин (ОР – 0,65; 95%-ный ДИ – 0,57–0,75;  $p < 0,001$ ).

В настоящее время накоплен существенный объем данных РКИ по эффективности тройных комбинаций при ХОБЛ по сравнению как с комбинациями иГКС / ДДБА (эффект добавления 2-го ДДБА), так и с комбинациями 2 ДДБА (эффект добавления иГКС) (табл. 1). Именно этот эффект – добавление иГКС к ДДБА / ДДАХП, которым обусловлены возможные различия между тройными и двойными комбинациями ДДБА, будет рассматриваться подробнее.

В исследовании TRIBUTE [45] изучалась эффективность комбинации БДП / ГЛИ / ФОРМ (в настоящее время не зарегистрирована в России) в виде дозированного аэрозольного ингалятора, создающего экстрамелкодисперсный аэрозоль, по сравнению с комбинацией ГЛИ / ИНД в виде порошкового ингалятора. Первичной конечной точкой являлась частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ в течение 52 нед. терапии. В исследование включены пациенты ( $n = 1\ 532$ ) с показателем  $ОФВ_1 < 50\%$  долж., выраженными симптомами (сумма баллов при проведении теста оценки хронической обструктивной болезни легких (COPD Assessment Test – САТ) составила  $\geq 10$ ) и как минимум с 1 среднетяжелым / тяжелым обострением ХОБЛ за предыдущие 12 мес., исходно получавшие регулярную терапию одним из сочетаний препаратов (иГКС + ДДБА, иГКС + ДДАХП или ДДБА + ДДАХП). Частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ составила 0,50 случая на 1 пациента в год (95%-ный ДИ – 0,45–0,57) в группе БДП / ГЛИ / ФОРМ и 0,59 случая на 1 пациента в год (95%-ный ДИ – 0,53–0,67) – в группе ГЛИ / ИНД. Таким образом, частота среднетяжелых / тяжелых обострений в группе тройной терапии была на 15 % меньше, чем при терапии 2 бронходилататорами (отношение частоты (ОЧ) – 0,848; 95%-ный ДИ – 0,723–0,995;  $p = 0,043$ ). При анализе предикторов наилучшего ответа на тройную терапию обнаружено, что статистически значимый эффект достигался у пациентов с фенотипом хронического бронхита. Другим предиктором ответа являлся уровень эозинофилов крови  $\geq 2\%$  [45].

По данным исследования IMPACT [43] изучалась эффективность комбинации вилантерол (ВИ) / умеклидиний (УМ) / флутиказона фуоат (ФФ) по сравнению с двухкомпонентными препаратами (ВИ / ФФ и ВИ / УМ); все препараты применялись посредством порошкового ингалятора Эллипта. Первичной конечной точкой, как и в предыдущем

**Таблица 1**  
**Сравнительные исследования тройных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов при хронической обструктивной болезни легких**

**Table 1**  
**Comparative study of triple combinations of inhaled glucocorticosteroids / long-acting  $\beta_2$ -agonists / long-acting anticholinergic drugs in chronic obstructive pulmonary disease**

Комбинация иГКС / ДДБА / ДДАХП	Исследования в сравнении с ДДБА / ДДАХП	Исследования в сравнении с иГКС / ДДБА
ВИ / УМ / ФФ	IMPACT [44] (vs ВИ / ФФ) FULFIL [45] (vs БУД / ФОРМ)	IMPACT (vs УМ / ФФ)
БДП / ГЛИ / ФОРМ*	TRIBUTE [46] (vs ГЛИ / ИНД) TRINITY [48] (vs БДП / ФОРМ + тиотропий vs тиотропий)	TRILOGY [47] (vs БДП / ФОРМ)
БУД / ГЛИ / ФОРМ*	KRONOS [49] (vs ГЛИ / ФОРМ)	KRONOS (vs БУД / ФОРМ)

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; БДП – беклометазона дипропионат; БУД – будесонид; ВИ – вилантерол; ГЛИ – гликопирроний; ИНД – индакатерол; УМ – умеклидиний; ФОРМ – формотерол; ФФ – флутиказона фуоат; \* – комбинации БДП / ГЛИ / ФОРМ и БУД / ГЛИ / ФОРМ не зарегистрированы в России.

Note: \*, Beclomethasone dipropionate/glycopyrronium/formoterol and budesonide/glycopyrronium/formoterol are not registered in Russia.

\* Треледжи Эллипта. Инструкция по медицинскому применению. РУ ЛП-005809. Доступно на: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5b16a779-e965-4383-bcdb-146536f0b53e&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b16a779-e965-4383-bcdb-146536f0b53e&t=) [Дата обращения: 11.05.2020].



исследовании, являлась частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ в течение 52 нед. терапии. В исследование включались пациенты с ОФВ<sub>1</sub> < 50 %<sub>долж.</sub> при наличии хотя бы 1 среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ за предыдущие 12 мес., а также с ОФВ<sub>1</sub> 50–80 %<sub>долж.</sub> при наличии ≥ 2 среднетяжелых или ≥ 1 тяжелого обострения за предыдущие 12 мес.

Частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ в группе тройной терапии ВИ / УМ / ФФ составила 0,91 случая на 1 пациента в год – на 25 % меньше, чем при терапии 2 бронходилататорами (ВИ / УМ) (1,21 случая на 1 пациента в год; ОЧ – 0,75; 95%-ный ДИ – 0,70–0,81;  $p < 0,001$ ), и на 15 % меньше, чем при терапии ВИ / ФФ (ОЧ – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,80–0,90;  $p < 0,001$ ) [43].

В исследовании IMPACT вновь подтвердилась роль эозинофилов в прогнозировании ответа на иГКС. Различия по частоте обострений в пользу тройной терапии по сравнению с терапией 2 бронходилататорами возрастали параллельно с увеличением уровня эозинофилов крови – у пациентов с числом эозинофилов < 90 кл. / мкл разница являлась статистически незначимой (ОЧ – 0,88; 95%-ный ДИ – 0,74–1,04), однако увеличивалась при превышении этого порога. При уровне эозинофилов ≥ 310 кл. / мкл ОЧ для обострений достигало 0,56 (95%-ный ДИ – 0,47–0,66) [49].

Кроме того, по данным исследования IMPACT зарегистрировано статистически значимое снижение риска смерти от всех причин в группе тройной терапии по сравнению с ВИ / УМ (ОР – 0,58; 95%-ный ДИ – 0,38–0,88;  $p = 0,01$ ) [44]. При исследовании комбинации БДП / ГЛИ / ФОРМ отмечалась аналогичная тенденция – по сравнению с группой пациентов, получавших монотерапию тиотропия бромидом, значение ОР составило 0,66, а по сравнению с группой ИНД / ГЛИ – 0,76, однако при этом уровень достоверности не достигнут (95%-ный ДИ – 0,37–1,18;  $p = 0,163$  и 95%-ный ДИ – 0,39–1,46;  $p = 0,409$  соответственно). Указанные данные представлены в незапланированном протоколами суммарном анализе исследований комбинации БДП / ФОР / ГЛИ, при определении дизайна исследования подобный анализ не предусматривался [50].

В исследовании KRONOS ( $n = 1\ 902$ ) изучалась терапия комбинацией БУД / ГЛИ / ФОРМ в форме дозированного аэрозольного ингалятора (в настоящее время в России не зарегистрирована). Обнаружено снижение риска среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ на фоне тройной терапии по сравнению с ГЛИ / ФОРМ, однако частота обострений ХОБЛ не являлась первичной конечной точкой, а анамнез обострений не использовался в качестве одного из критериев включения в исследование [48].

Результаты исследований тройных комбинаций в отношении риска развития пневмонии у больных ХОБЛ неоднородны. В исследовании IMPACT при иГКС-содержащей терапии (ВИ / УМ / ФФ, ВИ / ФФ) отмечена более высокая частота развития пневмонии по сравнению с таковой в группе пациентов,

у которых применялся двойной бронходилататор (8, 7 и 5 % соответственно) [43]. Однако частота случаев фатальной пневмонии не зависела от включения в режим терапии иГКС-компонента и составляла < 1 % у пациентов всех 3 исследуемых групп [43]. По данным других рассмотренных исследований достоверного повышения риска пневмонии у больных, составлявших группы тройной терапии по сравнению с лицами, не получавшими иГКС, не обнаружено; так, в исследовании KRONOS [48] пневмония возникала с частотой < 2 % у пациентов всех группах сравнения, а в исследовании TRIBUTE – у 4 % [45].

Известно, что риск развития пневмонии при ХОБЛ различается в зависимости от стадии заболевания, анамнеза обострений, выраженности бронхиальной обструкции, индекса массы тела и других факторов [51]. В связи с этим сравнение между собой частоты развития пневмонии в разных клинических исследованиях представляется не вполне корректным. Отмечено, что прямые сравнительные исследования применения разных иГКС в рамках одного клинического исследования были бы более информативными, однако в литературе они встречаются нечасто. Следует подчеркнуть, что наблюдаемое увеличение риска пневмонии не препятствует снижению общей летальности больных ХОБЛ на фоне иГКС-содержащей терапии [52].

В последние годы широко обсуждается тема развития нежелательных эффектов у пациентов с ХОБЛ в зависимости от дозы иГКС. Системные проявления при длительном применении иГКС у больных ХОБЛ (подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, остеопороз, сахарный диабет), отмеченные по данным ряда обзоров и метаанализов, в большинстве случаев носили дозозависимый характер и проявлялись вследствие абсорбции иГКС в системный кровоток при применении высоких доз препаратов [53–56]. Существует мнение [57], что клиническая эффективность низких доз иГКС при ХОБЛ определяется в основном их противовоспалительным действием, что в ряде случаев может привести к снижению бактериальной нагрузки и уменьшению риска инфекционных осложнений [53, 58]. Высокие дозы иГКС действуют преимущественно как иммуносупрессивные агенты, в этих случаях проявляются их нежелательные эффекты, связанные в т. ч. с подавлением функции противоинфекционной защиты [57–60].

Полученные данные свидетельствуют о том, что тройные комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП обладают статистически значимыми преимуществами перед 2-компонентными комбинациями по влиянию на частоту среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ. Эффект иГКС-содержащих комбинаций в отношении обострений ХОБЛ увеличивается при более высоком уровне эозинофилов крови.

Терапия иГКС может сопровождаться повышением риска развития пневмонии. Рекомендуется оценивать необходимость применения иГКС при ХОБЛ с учетом соотношения польза / риск.

### Рекомендации по применению комбинаций, содержащих ингаляционные глюкокортикостероиды, при лечении хронической обструктивной болезни легких

Продолжается активное обсуждение места 2- и 3-компонентных иГКС-содержащих комбинаций при лечении ХОБЛ [61, 62], при этом к их назначению предлагаются разные подходы (согласно международным и национальным рекомендациям). При принятии решения о добавлении к терапии иГКС обычно учитываются риск обострений ХОБЛ на фоне предшествующей терапии, маркеры эозинофильного воспаления, анамнез бронхиальной астмы (БА), а также риск развития пневмонии и других нежелательных явлений иГКС. *A. Agusti et al.* (2018) сформулированы следующие важные принципы использования иГКС при ХОБЛ:

- иГКС не должны применяться в виде монотерапии;
- наиболее вероятна польза от добавления иГКС у пациентов с повторными или тяжелыми обострениями, несмотря на терапию ДДБА, особенно при уровне эозинофилов в крови  $> 300$  кл. / мкл или указаниях на БА в анамнезе;
- риск пневмонии при терапии иГКС повышается при использовании более высоких доз, у более пожилых пациентов, при низком индексе массы тела, а также при уровне эозинофилов в крови  $< 100$  кл. / мкл [63].

Впоследствии эти тезисы были включены в доклад GOLD (2020) [2] в качестве факторов, которые необходимо учитывать при решении вопроса о добавлении иГКС к бронходилатационной терапии (табл. 2). Данные факторы применимы у пациентов, у которых обострения сохраняются на фоне адекватной бронходилатационной терапии (1 или 2 препаратами длительного действия). Подчеркивается, что пограничные значения эозинофилов крови 100 и 300 кл. / мкл в настоящее время условны, а уровень эозинофилов в крови у конкретного больного может меняться с течением времени [2, 64].

Согласно положениям GOLD (2020), на этапе стартовой терапии ХОБЛ иГКС в комбинации с ДДБА

могут быть назначены только пациентам с выраженными симптомами и высоким риском обострений (группа D), у которых уровень эозинофилов в крови составляет  $\geq 300$  кл. / мкл; тройная терапия в качестве начального выбора не рекомендуется [2]. Если в дальнейшем ответ на начальную терапию недостаточен, то объем терапии рекомендуется пересматривать в зависимости от доминирующего синдрома – одышки или обострений. Тройная терапия иГКС / ДДБА / ДДАХП может назначаться при недостаточном эффекте 2-компонентных комбинаций (если терапия ДДБА + ДДАХП или иГКС / ДДБА не приводит к снижению частоты обострений), а также у пациентов с недостаточным облегчением одышки при применении иГКС / ДДБА [2].

Согласно руководству Национального института совершенствования здравоохранения (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*, Великобритания) [58], больным ХОБЛ в качестве стартовой базисной терапии должны назначаться комбинации либо ДДБА + ДДАХП, либо иГКС / ДДБА. Комбинации иГКС / ДДБА показаны в случаях, когда у пациента отмечаются факторы, при которых эффективность иГКС предполагается, – анамнез БА и / или атопии, высокий уровень эозинофилов крови, выраженная обратимость бронхиальной обструкции (прирост ОФВ<sub>1</sub> в бронходилатационном тесте  $> 400$  мл или суточная вариабельность пиковой скорости выдоха  $> 20\%$ ).

Эксперты NICE считают, что необходимы отдельные рекомендации по назначению тройной терапии для пациентов, получающих иГКС + ДДБА или ДДБА + ДДАХП, поскольку в первом случае польза от назначения тройных комбинаций имеет большую доказательную базу [65]. Добавление иГКС-компонента к 2-компонентному бронходилататору может быть рассмотрено при сохранении обострений ( $\geq 2$  среднетяжелых или  $\geq 1$  тяжелое обострение за предшествующий год). Кроме того, пациентам, у которых на фоне терапии ДДБА + ДДАХП сохраняются выраженные симптомы, влияющие на качество жизни, вне зависимости от анамнеза обострений также показана пробная трой-

**Таблица 2**  
**Факторы, влияющие на решение о назначении ингаляционных глюкокортикостероидов (в сочетании с 1 или 2 бронходилататорами длительного действия), больным хронической обструктивной болезнью легких [2, 63]**

**Table 2**  
**Factors affecting the decision to prescribe inhaled glucocorticosteroids (in combination with 1 or 2 long-acting bronchodilators) to patients with chronic obstructive pulmonary disease [2, 63]**

Факторы, в значительной степени поддерживающие назначение иГКС	Рассмотреть назначение иГКС	Факторы против назначения иГКС
Любая госпитализация по поводу обострения ХОБЛ*	1 среднетяжелое обострение ХОБЛ в течение 1 года*	Повторные пневмонии
$\geq 2$ среднетяжелых обострения ХОБЛ в течение 1 года*	Уровень эозинофилов крови 100–300 кл. / мкл	Уровень эозинофилов крови $< 100$ кл. / мкл
Уровень эозинофилов крови $> 300$ кл. / мкл		Микобактериальная инфекция в анамнезе
БА (в настоящее время или в анамнезе)		

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; \* – несмотря на адекватную поддерживающую терапию бронходилататорами длительного действия.

Note: \*, despite adequate maintenance therapy with long-acting bronchodilators.



ная терапия в течение 3 мес. При улучшении симптомов целесообразно ее дальнейшее продолжение, при этом рекомендуется ежегодно пересматривать необходимость продолжения терапии иГКС и документировать ее причины, чтобы избежать необоснованного длительного применения иГКС [65].

Таким образом, при назначении тройной терапии руководством NICE предлагается учитывать не только количество и тяжесть обострений, но и влияние симптомов на качество жизни [65].

В алгоритме, предложенном группой экспертов из Сербии (*M.Vukoja et al.* [66]), иГКС-содержащая терапия назначается при сохранении частых и / или тяжелых обострений и повышенном уровне эозинофилов крови на фоне бронходилатационной терапии (используются пороговые значения 100 или 300 кл. / мкл в зависимости от частоты и тяжести обострений).



Рисунок. Алгоритм ведения пациентов с установленным диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких [67]

Примечание: НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; mMRC (modified Medical Research Council) – модифицированная шкала выраженности одышки; CAT (COPD Assessment Test) – тест оценки хронической обструктивной болезни легких; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; \* – на фоне терапии  $\geq 2$  обострений в год или 1 обострение, при котором потребовалась госпитализация; \*\* – высокая эффективность терапии ингаляционными глюкокортикостероидами показана при наличии в анамнезе бронхиальной астмы или повышенном содержании эозинофилов в мокроте и / или крови вне обострения. Figure. Management algorithm of a patient with chronic obstructive pulmonary disease [68]

Note: \*, against the background of the therapy  $\geq 2$  exacerbations per year or 1 exacerbation that required hospitalization; \*\*, high efficacy of glucocorticosteroid inhalation therapy is indicated in the presence of bronchial asthma in the history or elevated eosinophils in sputum and/or blood without exacerbation.

Согласно российским клиническим рекомендациям по ХОБЛ, необходимость в назначении иГКС в составе комбинации с ДДБА или тройной терапии существует, когда на фоне проводимой терапии ДДБД возникают повторные обострения, особенно при наличии указания на БА или повышенное содержание эозинофилов в крови или мокроте (см. рисунок) [67]. В ряде ситуаций иГКС могут быть безопасно отменены [64].

Хотя в большинстве руководств по ХОБЛ не рекомендуется использовать тройную терапию в качестве стартовой [2, 65, 67], по мнению некоторых экспертов, возможны ситуации, когда тройные комбинации следует назначать сразу же после установления диагноза ХОБЛ, например, если у пациента с выраженными симптомами и высоким риском обострений отмечается высокий уровень эозинофилов или сопутствующая БА [68].

Проведение тройной терапии возможно при использовании 2 ингаляторов (фиксированные комбинации ДДБА / иГКС + ДДАХП или ДДБА / ДДАХП + иГКС) или комбинации всех 3 субстанций в 1 ингаляторе, что предпочтительно для достижения более высокой приверженности терапии [67]. При выборе препарата или их сочетания необходимо учитывать тип ингаляционного устройства и способность пациента его использовать, а в случае применения препаратов в разных ингаляторах желательно, чтобы устройства были одного типа и при этом требовался сходный ингаляционный маневр [67].

## Заключение

Воспаление является важным компонентом патогенеза ХОБЛ [2], при этом частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ снижается при применении иГКС как препаратов с доказанным противовоспалительным действием в составе 2- и 3-компонентных комбинаций ДДБД.

Согласно российским клиническим рекомендациям, комбинации иГКС / ДДБА и иГКС / ДДБА / ДДАХП назначаются в ситуациях, при которых, несмотря на терапию ДДБД, у пациентов сохраняются частые и / или тяжелые обострения ХОБЛ, особенно при наличии эозинофильного фенотипа (уровень эозинофилов крови  $> 300$  кл. / мкл) или сопутствующей БА. Кроме того, назначение иГКС рассматривается у пациентов с обострениями и уровнем эозинофилов крови  $> 100-300$  кл. / мкл.

Также рекомендуется регулярно оценивать необходимость продолжения терапии иГКС с учетом соотношения польза / риск.

## Благодарности

Статья подготовлена при поддержке компании Акционерное общество «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами добросовестной практики научных публикаций (*Good Publication Practice*).

## Acknowledgements

This publication is supported by GlaxoSmithKline Trading Joint Stock Company, according to the current legislation of Russian Federation and Good Publication Practice standards.

## Литература

- Barnes P.J., Burney P.G.J., Silverman E.K. et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15076. DOI: 10.1038/nrdp.2015.76.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19-WMV.pdf> [Accessed: May 11, 2020].
- McDonough J.E., Yuan R., Suzuki M. et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (17): 1567–1575. DOI: 10.1056/NEJMoa1106955.
- Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
- Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L. et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 2013; 309 (22): 2353–2361. DOI: 10.1001/jama.2013.5732.
- Brightling C., Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (2): 1900651. DOI: 10.1183/13993003.00651-2019.
- Barnes P.J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy.* 2019; 74 (7): 1249–1256. DOI: 10.1111/all.13760.
- Yousuf A., Brightling C.E. Biologic drugs: a new target therapy in COPD? *COPD.* 2018; 15 (2): 99–107. DOI: 10.1080/15412555.2018.1437897.
- Cui Y., Luo L., Li C. et al. Long-term macrolide treatment for the prevention of acute exacerbations in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3813–3829. DOI: 10.2147/COPD.S181246.
- Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L. et al. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis. *COPD.* 2017; 14 (5): 552–563. DOI: 10.1080/15412555.2017.1347918.
- Pavord I.D., Chanez P., Criner G.J. et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (17): 1613–1629. DOI: 10.1056/NEJMoa1708208.
- Criner G.J., Celli B.R., Brightling C.E. et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (11): 1023–1034. DOI: 10.1056/NEJMoa1905248.
- Zeiger R.S., Tran T.N., Butler R.K. et al. Relationship of blood eosinophil count to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (3): 944–954.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.10.004.
- Zysman M., Deslee G., Caillaud D. et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1819–1824. DOI: 10.2147/COPD.S129787.
- Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Мержоева З.М. и др. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 144–152. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000426.
- Criner G.J., Martinez F.J., Aaron S. et al. Current controversies in chronic obstructive pulmonary disease. A report from the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Scientific Committee. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (1): 29–39. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201808-557PS.
- Noell G., Cosío B.G., Faner R. et al. Multi-level differential network analysis of COPD exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1700075. DOI: 10.1183/13993003.00075-2017.
- Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (6): 662–671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
- Mayhew D., Devos N., Lambert C. et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax.* 2018; 73 (5): 422–430. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210408.
- Lin Y.H., Liao X.N., Fan L.L. et al. Long-term treatment with budesonide/formoterol attenuates circulating CRP levels in chronic obstructive pulmonary disease patients of group D. *PLoS One.* 2017; 12 (8): e0183300. DOI: 10.1371/journal.pone.0183300.
- Yamada M., Ichinose M. The Cholinergic Pathways in Inflammation: A Potential Pharmacotherapeutic Target for COPD. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1426. DOI: 10.3389/fphar.2018.01426.
- Jacoby D.B., Yost B.L., Kumaravel B. et al. Glucocorticoid treatment increases inhibitory m(2) muscarinic receptor expression and function in the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24 (4): 485–491. DOI: 10.1165/ajrcmb.24.4.4379.
- Barnes P.J. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD. *Annu. Rev. Physiol.* 2009; 71: 451–464. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163257.
- Anzalone G., Gagliardo R., Bucchieri F. et al. IL-17A induces chromatin remodeling promoting IL-8 release in bronchial epithelial cells: Effect of Tiotropium. *Life Sci.* 2016; 152: 107–116. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.03.031.
- Singh Sohail S., Soltani A., Reid D. et al. A randomized controlled trial of inhaled corticosteroids (ICS) on markers of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in large airway samples in COPD: an exploratory proof of concept study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 533–542. DOI: 10.2147/COPD.S63911.
- Lee Y.M., Kim S.J., Lee J.H., Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int. J. Cancer.* 2018; 143 (9): 2311–2318. DOI: 10.1002/ijc.31632.
- Barnes N.C., Qiu Y.S., Pavord I.D. et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (7): 736–743. DOI: 10.1164/rccm.200508-1321OC.
- Ozol D., Aysan T., Solak Z.A. et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respir. Med.* 2005; 99 (12): 1494–1500. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.04.025.
- Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789. DOI: 10.1056/NEJMoa063070.
- Kunz L.I.Z., Postma D.S., Klooster K. et al. Relapse in FEV<sub>1</sub> decline after steroid withdrawal in COPD. *Chest.* 2015; 148 (2): 389–396. DOI: 10.1378/chest.14-3091.
- Worth H., Peterson S., Nihlen U., Magnussen H. Improved exercise tolerance with budesonide/formoterol vs placebo and formoterol in COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A6193. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2009.179.1\_MeetingAbstracts.A6193.
- Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive

- tive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 912–919. DOI: 10.1183/09031936.03.00027003.
33. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 74–81. DOI: 10.1183/09031936.03.00031402.
  34. Sharafkhaneh A., Southard J.G., Goldman M. et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir. Med.* 2012; 106 (2): 257–268. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.020.
  35. Agusti A., Corradi M., Cohuet G. et al. FORWARD: A study of extrafine beclomethasone/formoterol compared with formoterol alone in patients with severe COPD and a history of exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 762.
  36. Oba Y., Lone N.A. Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 469–479. DOI: 10.2147/COPD.S48492.
  37. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet. Respir. Med.* 2018; 6 (2): 117–126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
  38. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10030): 1817–1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
  39. Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (9): CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
  40. Suissa S., Ernst P. Precision medicine urgency: The case of inhaled corticosteroids in COPD. *Chest.* 2017; 152 (2): 227–231. DOI: 10.1016/j.chest.2017.05.020.
  41. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов. *Пульмонология.* 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72.
  42. Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H.J. et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonist therapy in COPD. *Chest.* 2012; 141 (1): 81–86. DOI: 10.1378/chest.11-0038.
  43. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
  44. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (4): 438–446. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC.
  45. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
  46. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
  47. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10082):1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
  48. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet. Respir. Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
  49. Pascoe S., Barnes N., Brusselle G. et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (9): 745–756. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30190-0.
  50. Singh D., Fabbri L.M., Vezzoli S. et al. Extrafine triple therapy delays COPD clinically important deterioration vs ICS/LABA, LAMA, or LABA/LAMA. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 531–546. DOI: 10.2147/COPD.S196383.
  51. Williams N.P., Coombs N.A., Johnson M.J. et al. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 313–322. DOI: 10.2147/COPD.S121389.
  52. Lee H.W., Park J., Jo J. et al. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med.* 2019; 16 (11): e1002958. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002958.
  53. Brassard P., Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (5): 675–678. DOI: 10.1164/rccm.201007-1099OC.
  54. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (9): 941–955. DOI: 10.1001/archinte.159.9.941.
  55. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
  56. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123 (11): 1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
  57. Izquierdo J.L., Cosio B.G. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3539–3547. DOI: 10.2147/COPD.S175047.
  58. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy



- for stable COPD: a systematic review. *Chest*. 2009; 136 (4): 1029–1038. DOI: 10.1378/chest.09-0821.
59. Sabroe I., Postma D., Heijink I., Dockrell D.H. The yin and the yang of immunosuppression with inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2013; 68 (12): 1085–1087. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203773.
  60. 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. Pulmon. Dis*. 2013; 8: 295–304. DOI: 10.2147/COPD.S42366.
  61. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 199–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206.
  62. Авдеев С.Н., Невзорова В.А., Куделя Л.М. и др. Вопросы тройной терапии в лечении хронической обструктивной болезни легких. Комментарии к алгоритму. Резолюция Совета экспертов от 13.06.18 (Владивосток). *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 365–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374.
  63. Agusti A., Fabbri L.M., Singh D. et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur. Respir. J*. 2018; 52 (6): 1801219. DOI: 10.1183/13993003.01219-2018.
  64. Avdeev S., Aisanov Z., Arkhipov V. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2019; 14: 1267–1280. DOI: 10.2147/COPD.S207775.
  65. NICE 2019 guideline. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Available at: <https://www.guidelines.co.uk/respiratory/nice-copd-guideline/454912.article> [Accessed: May 11, 2020].
  66. Vukoja M., Kopitovic I., Lazić Z. et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in Serbia: an expert group position statement. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2019; 14: 1993–2002. DOI: 10.2147/COPD.S214690.
  67. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Accessed: December 21, 2019].
  68. Vanfleteren L.E.G.W., Ullman A., Nordenson A. et al. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: thinking out of the box. *ERJ Open Res*. 2019; 5 (1): 00185–2018. DOI: 10.1183/23120541.00185-2018.
- comes in COPD: A novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
5. Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L. et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013; 309 (22): 2353–2361. DOI: 10.1001/jama.2013.5732.
  6. Brightling C., Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur. Respir. J*. 2019; 54 (2): 1900651. DOI: 10.1183/13993003.00651-2019.
  7. Barnes P.J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019; 74 (7): 1249–1256. DOI: 10.1111/all.13760.
  8. Yousuf A., Brightling C.E. Biologic drugs: a new target therapy in COPD? *COPD*. 2018; 15 (2): 99–107. DOI: 10.1080/15412555.2018.1437897.
  9. Cui Y., Luo L., Li C. et al. Long-term macrolide treatment for the prevention of acute exacerbations in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 3813–3829. DOI: 10.2147/COPD.S181246.
  10. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L. et al. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis. *COPD*. 2017; 14 (5): 552–563. DOI: 10.1080/15412555.2017.1347918.
  11. Pavord I.D., Chanez P., Criner G.J. et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377 (17): 1613–1629. DOI: 10.1056/NEJMoa1708208.
  12. Criner G.J., Celli B.R., Brightling C.E. et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381 (11): 1023–1034. DOI: 10.1056/NEJMoa1905248.
  13. Zeiger R.S., Tran T.N., Butler R.K. et al. Relationship of blood eosinophil count to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2018; 6 (3): 944–954.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.10.004.
  14. Zysman M., Deslee G., Caillaud D. et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2017; 12: 1819–1824. DOI: 10.2147/COPD.S129787.
  15. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Merzhoeva Z.M. et al. [Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91 (10): 135–143. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000426 (in Russian).
  16. Criner G.J., Martinez F.J., Aaron S. et al. Current controversies in chronic obstructive pulmonary disease. A report from the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Scientific Committee. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2019; 16 (1): 29–39. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201808-557PS.
  17. Noell G., Cosío B.G., Faner R. et al. Multi-level differential network analysis of COPD exacerbations. *Eur. Respir. J*. 2017; 50 (3): 1700075. DOI: 10.1183/13993003.00075-2017.
  18. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 184 (6): 662–671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
  19. Mayhew D., Devos N., Lambert C. et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax*. 2018; 73 (5): 422–430. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210408.
  20. Lin Y.H., Liao X.N., Fan L.L. et al. Long-term treatment with budesonide/formoterol attenuates circulating CRP levels in chronic obstructive pulmonary disease patients of group D. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0183300. DOI: 10.1371/journal.pone.0183300.

Поступила 29.05.20

## References

1. Barnes P.J., Burney P.G.J., Silverman E.K. et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15076. DOI: 10.1038/nrdp.2015.76.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19-WMV.pdf> [Accessed: May 11, 2020].
3. McDonough J.E., Yuan R., Suzuki M. et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2011; 365 (17): 1567–1575. DOI: 10.1056/NEJMoa1106955.
4. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical out-

21. Yamada M., Ichinose M. The Cholinergic Pathways in Inflammation: A Potential Pharmacotherapeutic Target for COPD. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1426. DOI: 10.3389/fphar.2018.01426.
22. Jacoby D.B., Yost B.L., Kumaravel B. et al. Glucocorticoid treatment increases inhibitory m(2) muscarinic receptor expression and function in the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24 (4): 485–491. DOI: 10.1165/ajrcmb.24.4.4379.
23. Barnes P.J. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD. *Annu. Rev. Physiol.* 2009; 71: 451–464. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163257.
24. Anzalone G., Gagliardo R., Bucchieri F. et al. IL-17A induces chromatin remodeling promoting IL-8 release in bronchial epithelial cells: Effect of Tiotropium. *Life Sci.* 2016; 152: 107–116. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.03.031.
25. Singh Sohail S., Soltani A., Reid D. et al. A randomized controlled trial of inhaled corticosteroids (ICS) on markers of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in large airway samples in COPD: an exploratory proof of concept study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 533–542. DOI: 10.2147/COPD.S63911.
26. Lee Y.M., Kim S.J., Lee J.H., Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int. J. Cancer.* 2018; 143 (9): 2311–2318. DOI: 10.1002/ijc.31632.
27. Barnes N.C., Qiu Y.S., Pavord I.D. et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (7): 736–743. DOI: 10.1164/rccm.200508-1321OC.
28. Ozol D., Aysan T., Solak Z.A. et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respir. Med.* 2005; 99 (12): 1494–1500. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.04.025.
29. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789. DOI: 10.1056/NEJMoa063070.
30. Kunz L.I.Z., Postma D.S., Klooster K. et al. Relapse in FEV<sub>1</sub> decline after steroid withdrawal in COPD. *Chest.* 2015; 148 (2): 389–396. DOI: 10.1378/chest.14-3091.
31. Worth H., Peterson S., Nihlen U., Magnussen H. Improved exercise tolerance with budesonide/formoterol vs placebo and formoterol in COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A6193. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2009.179.1\_MeetingAbstracts.A6193.
32. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 912–919. DOI: 10.1183/09031936.03.00027003.
33. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 74–81. DOI: 10.1183/09031936.03.00031402.
34. Sharafkhaneh A., Southard J.G., Goldman M. et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir. Med.* 2012; 106 (2): 257–268. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.020.
35. Agusti A., Corradi M., Cohuet G. et al. FORWARD: A study of extrafine beclomethasone/formoterol compared with formoterol alone in patients with severe COPD and a history of exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 762.
36. Oba Y., Lone N.A. Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 469–479. DOI: 10.2147/COPD.S48492.
37. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet. Respir. Med.* 2018; 6 (2): 117–126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
38. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10030): 1817–1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
39. Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (9): CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
40. Suissa S., Ernst P. Precision medicine urgency: The case of inhaled corticosteroids in COPD. *Chest.* 2017; 152 (2): 227–231. DOI: 10.1016/j.chest.2017.05.020.
41. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Perspectives of pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease: opportunities of dual bronchodilation and a role of inhaled steroids. Expert Council Consensus]. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72 (in Russian).
42. Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H.J. et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonist therapy in COPD. *Chest.* 2012; 141 (1): 81–86. DOI: 10.1378/chest.11-0038.
43. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
44. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (4): 438–446. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC.
45. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
46. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
47. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
48. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet. Respir. Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.

49. Pascoe S., Barnes N., Brusselle G. et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (9): 745–756. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30190-0.
50. Singh D., Fabbri L.M., Vezzoli S. et al. Extrafine triple therapy delays COPD clinically important deterioration vs ICS/LABA, LAMA, or LABA/LAMA. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 531–546. DOI: 10.2147/COPD.S196383.
51. Williams N.P., Coombs N.A., Johnson M.J. et al. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 313–322. DOI: 10.2147/COPD.S121389.
52. Lee H.W., Park J., Jo J. et al. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med.* 2019; 16 (11): e1002958. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002958.
53. Brassard P., Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (5): 675–678. DOI: 10.1164/rccm.201007-1099OC.
54. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (9): 941–955. DOI: 10.1001/archinte.159.9.941.
55. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
56. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123 (11): 1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
57. Izquierdo J.L., Cosio B.G. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3539–3547. DOI: 10.2147/COPD.S175047.
58. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest.* 2009; 136 (4): 1029–1038. DOI: 10.1378/chest.09-0821.
59. Sabroe I., Postma D., Heijink I., Dockrell D.H. The yin and the yang of immunosuppression with inhaled corticosteroids. *Thorax.* 2013; 68 (12): 1085–1087. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203773.
60. 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. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 295–304. DOI: 10.2147/COPD.S42366.
61. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (2): 199–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206 (in Russian).
62. Avdeev S.N., Nevzorova V.A., Kudelya L.M. et al. [Issues of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Comments to the algorithm. A resolution of expert panel, June 13, 2018, Vladivostok]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (3): 365–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374 (in Russian).
63. Agusti A., Fabbri L.M., Singh D. et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801219. DOI: 10.1183/13993003.01219-2018.
64. Avdeev S., Aisanov Z., Arkhipov V. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 1267–1280. DOI: 10.2147/COPD.S207775.
65. NICE 2019 guideline. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Available at: <https://www.guidelines.co.uk/respiratory/nice-copd-guideline/454912.article> [Accessed: May 11, 2020].
66. Vukoja M., Kopitovic I., Lazic Z. et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in Serbia: an expert group position statement. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 1993–2002. DOI: 10.2147/COPD.S214690.
67. Russian Respiratory Society. Federal clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Accessed: December 21, 2019] (in Russian).
68. Vanfleteren L.E.G.W., Ullman A., Nordenson A. et al. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: thinking out of the box. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (1): 00185-2018. DOI: 10.1183/23120541.00185-2018.

Received: May 29, 2020