

Эффективность различных форм глюкокортикостероидной терапии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких

П.Одончимэг¹, Д.Ичинноров², Ж.Сарантуяа², Ц.Тумур-Очир¹, Г.Чойжамц²

1 – III Центральная клиническая больница: Монголия, Улан-Батор, ул. Ард Аюуш, 1;

2 – Монгольский Национальный университет медицинских наук: 210648, Монголия, Улан-Батор, ул. С.Зоригийн, 3

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности в мире. При обострении ХОБЛ у больных снижаются качество жизни (КЖ) и функция легких. Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ. При обострениях ХОБЛ назначаются системные глюкокортикостероиды (ГКС) как наиболее мощное противовоспалительное средство. Целью данного сравнительного рандомизированного исследования являлась оценка эффективности и безопасности терапии больных, госпитализированных с обострением нетяжелой ХОБЛ, при помощи следующих препаратов: преднизолон (внутривенное введение) ($n = 40$); порошковый прессированный будесонид ($n = 40$); ингаляционный будесонид через небулайзер ($n = 40$). Эффективность терапии оценивалась со дня госпитализации до дня выписки. Клиническое улучшение оценивалось по улучшению параметров объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁); форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также отношения данных показателей (ОФВ₁ / ФЖЕЛ); шкалы Борга; КЖ по шкале Респираторного вопросника Клиники Святого Георгия (SGRQ-C); расстоянию, пройденному при проведении 6-минутного шагового теста; появлению побочных реакций. При использовании различных форм ГКС (внутривенное введение, применение через небулайзер и порошкового прессированного ингалятора) у больных с обострением ХОБЛ улучшалась бронхиальная проводимость легких. При использовании ингаляционных ГКС отсутствовал системный эффект по сравнению с системным применением ГКС. По результатам исследования показано, что применение ингаляционных ГКС может стать альтернативой системному применению ГКС в лечении нетяжелых обострений ХОБЛ.

Ключевые слова: системные кортикостероиды, ингаляционные кортикостероиды, обострение, бронхиальная обструкция.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-58-63

Efficacy of different regimens of steroid therapy in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

P.Odonchimeg¹, D.Ichinnorov², Zh.Sarantuyaa², Ts.Tumur-Ochir¹, G.Choyzhamts²

1 – The 3rd Central Clinical Hospital: 1, Ard Ayuush str., Ulan Bator, Mongolia;

2 – Mongolian National University of Medical Science: 3, S.Zorigiyn str., Ulan Bator, 210648, Mongolia

Summary

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) negatively influences on mortality, health-related quality of life and lung function decline. Systemic corticosteroids are used to treat acute exacerbations of COPD. *Aim.* This randomized parallel-group study was performed to evaluate short-term efficacy and safety of nebulized budesonide ($n = 40$) and budesonide via a dry powder inhaler (DPI) ($n = 40$) compared with intravenous (IV) prednisolone ($n = 40$) in patients with acute non-severe COPD exacerbations requiring hospitalization. *Methods.* The efficacy of treatment was assessed from the study entry to the Day 10. Clinical improvement was assessed according to an improvement in FEV₁, FVC, FEV / FVC, Borg scale, 6-minute walking test (6-MWT), SGRQ-C and occurrence of adverse events. *Results.* Systemic prednisolone, budesonide DPI and nebulized budesonide improved lung function in patients with acute exacerbation of COPD. Inhaled corticosteroids did not demonstrate systemic activity compared to systemic prednisolone. *Conclusion.* Our study suggests that nebulized budesonide and high-dose budesonide DPI could be an alternative treatment to systemic steroids in patients with acute non-severe exacerbation of COPD.

Key words: systemic corticosteroids, inhaled corticosteroids, exacerbation, airflow obstruction.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности в мире [1, 2].

По прогнозам Исследования глобального ущерба от ХОБЛ, данное заболевание, в 1990 г. занимавшее 6-е место по числу летальных исходов, к 2030-му году выйдет на 3-е место [3].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ. Их частота прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. При обострениях у больных ХОБЛ снижаются качество жизни (КЖ) [4], функция легких [5], а также ускоряется темп снижения функции легких [6], значительно повышаются социально-экономические издержки. Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ [7–9].

Обострение ХОБЛ – это острое состояние, характеризующееся таким ухудшением респираторных симптомов у пациента, которое выходит за рамки

ежедневных обычных колебаний и приводит к изменению применяемой терапии [10–12]. В период обострения усиливается степень воспалительного процесса [6]. Наряду с интенсивной терапией бронхолитическими и антибактериальными препаратами при обострении ХОБЛ показано проведение системной терапии глюкокортикостероидами (ГКС-терапии) [1]. При проведении даже короткого курса с помощью высоких доз ГКС часто выявляется подавление функции надпочечников [13]. У больных ХОБЛ часто отмечаются сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет), в связи с чем представляется актуальным применение у пациентов с обострением ХОБЛ ингаляционных ГКС с меньшими побочными эффектами [14–16]. В лечении нетяжелых случаев обострения ХОБЛ отмечена эффективность небулайзерной ГКС-терапии или применения ингаляционного ГКС в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами [17–20].

Целью настоящей работы являлась сравнительная рандомизированная оценка эффективности и побочных эффектов различных способов проведения ГКС-терапии при обострении ХОБЛ в случаях, когда показана госпитализация.

Материалы и методы

В данное исследование были включены пациенты ($n = 120$), поступившие в 2011–2014 гг. в пульмонологическое отделение III Центральной клинической больницы Улан-Батора по поводу обострения ХОБЛ. Критериями включения служили возраст старше 40 лет, индекс курения (ИК) ≥ 10 пачко-лет, а также ограничение воздушной проходимости, которое определялось постдилатационно как отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $< 70\%$ и ОФВ₁ $< 80\%$ долж. Обострение ХОБЛ определялось при нарастании одышки и присутствии ≤ 2 следующих симптомов в течение ≤ 24 ч: увеличение частоты или силы кашля, количества мокроты / гнойной мокроты и свистящего дыхания. Из исследования были исключены пациенты с осложненной пневмонией, бронхиальной астмой, пневмотораксом или сердечной недостаточностью, а также применявшие системные ГКС или высокие дозы ингаляционных ГКС в ближайший месяц.

Эффективность лечения и развитие побочных явлений оценивались с 1-го по 10-й день госпитализации. Больные исключались из исследования при отсутствии эффекта от лечения и появлении показаний для интенсивной терапии по заключению лечащего врача.

Исследование было одобрено Этическим комитетом при Монгольском национальном университете медицинских наук. У всех участников исследования получено письменное согласие.

Лечение. После получения согласия на участие в исследовании пациенты были распределены с помощью таблицы случайных чисел на 3 группы в со-

ответствии с одним из способов ГКС-терапии: преднизолоном (ПРЕД) ($n = 40$), порошковым прессированным ингаляционным будесонидом (БУД-И) ($n = 40$) и будесонидом через небулайзер (БУД-Н) ($n = 40$). В группе ПРЕД применялся преднизолон 25 мг / мл (*Nicomed*, Австрия) по 0,5 мг / кг внутривенно каждые 12 ч (1 мг / кг в сутки) в течение 10 дней. У пациентов группы БУД-И применялся будесонид (*Frenolin*) 400 мкг (*Medochemie*, Кипр) в форме порошкового прессированного ингалятора 800–1200 мг в сутки в течение 10 дней. Пациенты группы БУД-Н получали будесонид (*Budesal*) 0,5 мг / мл (*Cipla*, Индонезия) 1,0 мг каждые 12 ч через небулайзер в течение 10 дней.

Пациенты 3 групп получали быстродействующие бронхолитические препараты (β_2 -агонист + антихолинергический препарат через небулайзер, антибиотики – амоксициллин / клавулановая кислота, ципрофлоксацин, цефуроксим, цефтриаксон, цефтазидим), кислородотерапию для достижения сатурации кислородом (SpO_2) $> 90\%$.

Измерения. Состояние больных оценивалось в первые 3 дня каждые 12 ч, в последующие 7 дней – каждые 24 ч. Спирометрия проводилась до и через 15 мин после применения бронхолитического препарата через небулайзер (β_2 -агонист и ипратропия бромид) при помощи аппарата *Viasys Micro Med* (США). Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью 6-минутного шагового теста (6-МШТ), одышка – по шкале Борга [21]. SpO_2 измерялась при дыхании комнатным воздухом или кислородом. КЖ оценивалось по шкале Респираторного опросника Клиники Святого Георгия (SGRQ-C), валидизированного в Монголии [22]. Побочные реакции, возникшие в течение 10-дневной терапии ГКС, оценивались с 1-го по 10-й день исследования. Общий анализ крови проводился до и после ГКС-терапии. Уровни сахара, натрия, калия и С-реактивного белка (СРБ) измерялись в 1-й, 3-й и 10-й дни исследования.

Конечные точки. Клиническое улучшение оценивалось согласно следующим показателям: возрастание параметров ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, шкалы Борга, опросника КЖ SGRQ-C, удлинение расстояния, пройденного при проведении 6-МШТ, появление побочных реакций. Побочные явления определялись как любой медицинский случай, отмеченный пациентом в течение 10 дней лечения. Терапия прекращалась при появлении побочных явлений, отсутствии эффективности, требующем интенсификации лечения или проведения вентиляторной поддержки.

Статистический анализ. Измерения параметров ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, SpO_2 , шкалы Борга, опросника КЖ SGRQ-C, расстояния 6-МШТ сравнивались в 3 группах в 1-й и 10-й дни. Значения измеряемых величин представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее значение, m – математическое ожидание дисперсии). Различие между параметрами считалось статистически достоверным при $p < 0,05$. Вычисления проводились с использованием программного пакета SPSS-17.

Результаты и обсуждение

Популяция. Больные (n = 120: 86 (71,7 %) мужчин и 34 (28,3 %) женщины; средний возраст – 59,2 ± 7,3 года) были рандомизированы на 3 группы. К началу терапии все группы были сопоставимы по основным клиническим симптомам и характеристикам (табл. 1).

Среднее значение ОФВ₁ улучшилось равномерно в группах ПРЕД, БУД-И и БУД-Н на 4,6; 4,0 и 4,9 пунктов с 1-го по 10-й день исследования, а ФЖЕЛ – на 7,9; 8,3 и 8,5 пунктов соответственно (рис. 1, 2). Изменения показателей КЖ по SGRQ-C > 4 считались минимально клинически значимой разницей. Общий показатель КЖ по SGRQ-C значительно

Таблица 1
Характеристика пациентов
Table 1
Characteristics of patients

Показатель	Всего	Группа терапии		
		ПРЕД, n = 40	БУД-И, n = 40	БУД-Н, n = 40
Возраст, годы	59,2 ± 7,3	61,5 ± 6,5	57,8 ± 8,2	58,1 ± 6,4
Пол (муж. / жен.)	86 / 34	29 / 11	27 / 13	30 / 10
ИК, пачко-лет	22,1 ± 12,5	23,8 ± 13,3	20,0 ± 11,4	22,3 ± 12,7
ИМТ, кг / м ²	25,9 ± 5,7	25,8 ± 2,4	25,8 ± 2,2	25,0 ± 1,5
ОФВ ₁ , %долж.	63,6 ± 9,3	63,5 ± 9,0	64,7 ± 9,9	62,7 ± 9,1
ФЖЕЛ, %долж.	78,0 ± 12,3	78,7 ± 11,8	79,8 ± 11,3	75,4 ± 13,4
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %долж.	65,0 ± 9,0	64,9 ± 8,7	64,9 ± 8,6	65,1 ± 9,7
SpO ₂ , %	91,2 ± 1,5	90,6 ± 1,4	91,1 ± 1,3	91,7 ± 0,8
6-МШТ, м	343,5 ± 41,9	345,2 ± 41,2	347,4 ± 43,1	337,9 ± 41,7
СРБ, мг / л	7,9 ± 2,6	8,1 ± 2,7	7,2 ± 2,1	8,3 ± 2,6
Глюкоза, ммоль / л	5,1 ± 0,7	5,0 ± 0,4	5,2 ± 0,5	5,0 ± 0,9
mMRC	3,0 ± 0,4	3,1 ± 0,3	2,9 ± 0,2	2,8 ± 0,4
Индекс BODE	3,9 ± 0,5	4,0 ± 0,4	4,0 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Шкала Борга (день 1-й терапии)	5,7 ± 0,7	5,7 ± 0,7	5,6 ± 0,7	5,8 ± 0,6
SGRQ-C:				
симптомы	59,4 ± 15,4	58,5 ± 14,3	58,5 ± 14,1	61,1 ± 11,8
активность	59,4 ± 18,8	60,6 ± 16,7	59,9 ± 17,2	57,8 ± 17,5
влияние на повседневную жизнь	46,2 ± 15,9	44,9 ± 14,5	45,7 ± 14,7	43,0 ± 15,8
общая оценка	50,2 ± 11,3	47,7 ± 12,7	46,9 ± 12,0	48,3 ± 11,0

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

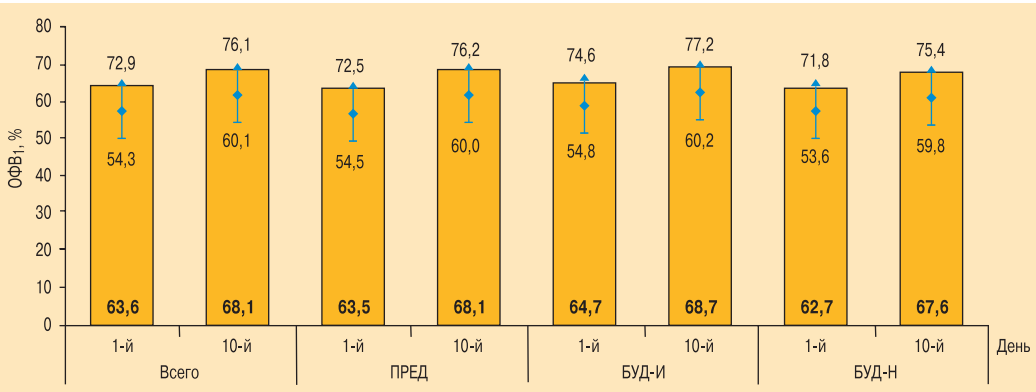


Рис. 1. Улучшение ОФВ₁ на 10-й день по сравнению с показателем в 1-й день терапии
Fig. 1. Improvement in FEV₁ to the 10th day compared to the baseline (the 1st day)

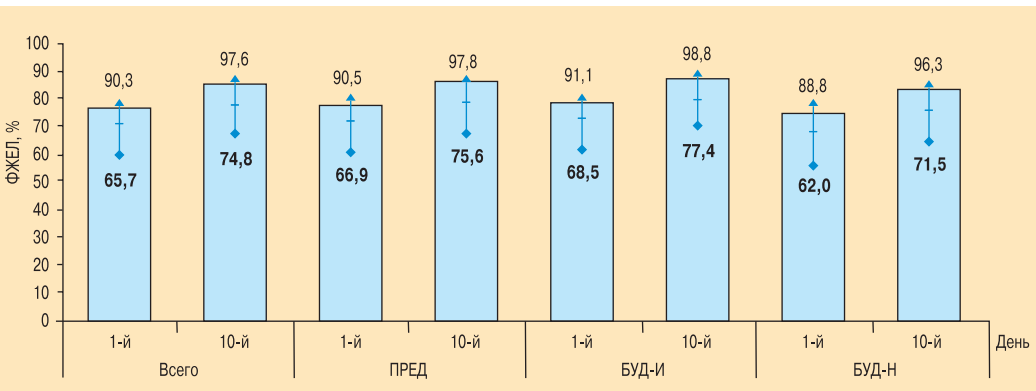


Рис. 2. Улучшение ФЖЕЛ на 10-й день по сравнению с показателем в 1-й день терапии
Fig. 2. Improvement in FVC to the 10th day compared to the baseline (the 1st day)

улучшился во всех группах: в группе ПРЕД – на 14,3, в группе БУД-И – на 10,4, в группе БУД-Н – на 12,9 балла (табл. 2).

Разница в улучшении КЖ между группами была статистически незначимой. Однако увеличение показателей симптомов и общего показателя выше в группе ПРЕД. Увеличение дистанции 6-МШТ в 3 группах было статистически незначимым (рис. 3): ПРЕД – на 88,1 м; БУД-И – на 87,2 м; БУД-Н – на 95,7 м.

Из группы БУД-И ввиду неудачи терапии были исключены 2 пациента (см. табл. 2). В группе ПРЕД отмечено 18 эпизодов гипергликемии и 22 эпизода артериальной гипертензии, в группе БУД-И – 12 случаев охриплости голоса.

Заключение

В данном исследовании оценивались кратковременный эффект и безопасность применения в лечении обострения ХОБЛ системного (внутривенного) применения преднизолона, ингаляционного будесонида и будесонида через небулайзер. Полученные данные, отмеченные также и в других работах, свидетельствуют о том, что при использовании системных ГКС улучшаются воздухопроводимость и физичес-

кая активность у пациентов с нетяжелым обострением ХОБЛ, подлежащих госпитализации [23–25]. В литературе мало данных о результатах применения монотерапии ингаляционным ГКС в лечении обострения ХОБЛ [26], их роль должна быть определена более четко [16].

Продемонстрирована эффективность ингаляционных ГКС при лечении пациентов с нетяжелым обострением ХОБЛ. Эффективность небулайзерной терапии будесонидом и ингаляций порошкового будесонида через прессированный ингалятор при улучшении воздухопроводимости и физической активности были сопоставимы. По сравнению с внутривенным введением преднизолона при использовании ингаляционных ГКС не отмечены случаи гипергликемии и артериальной гипертензии, как в группе ПРЕД.

При использовании системного преднизолона, порошкового прессированного будесонида и небулайзерной терапии будесонидом улучшалась воздухопроводимость у пациентов с обострением ХОБЛ. У ингаляционных ГКС установлен наименьший системный эффект. Отмечено, что небулайзерная терапия будесонидом и высокие дозы ингаляционного будесонида могут быть альтернативой системным ГКС у пациентов с нетяжелым обострением ХОБЛ.

Таблица 2
Показатели КЖ по опроснику SGRQ-C, баллы
Table 2
Quality of life according to SGRQ-C

Показатель	Общая оценка, n = 120	Группа терапии		
		ПРЕД, n = 40	БУД-И, n =38	БУД-Н, n = 40
Симптомы:				
при поступлении	59,4 ± 15,4	58,5 ± 14,3	58,5 ± 14,1	61,1 ± 11,8
10-й день терапии	35,3 ± 14,1	31,5 ± 13,0	36,4 ± 13,0	37,9 ± 11,7
Активность:				
при поступлении	59,4 ± 18,8	60,6 ± 16,7	59,9 ± 17,2	57,8 ± 17,5
10-й день терапии	37,5 ± 16,3	37,7 ± 17,2	39,1 ± 16,8	35,6 ± 15,7
Влияние на повседневную жизнь:				
при поступлении	46,2 ± 15,9	44,9 ± 14,5	45,7 ± 14,7	43,0 ± 15,8
10-й день терапии	22,5 ± 14,7	21,5 ± 13,0	23,5 ± 13,8	23,5 ± 13,6
Общая оценка:				
при поступлении	50,2 ± 11,3	47,7 ± 12,7	46,9 ± 12,0	48,3 ± 11,0
10-й день терапии	35,8 ± 12,6	33,4 ± 11,3	36,5 ± 11,7	35,4 ± 11,3

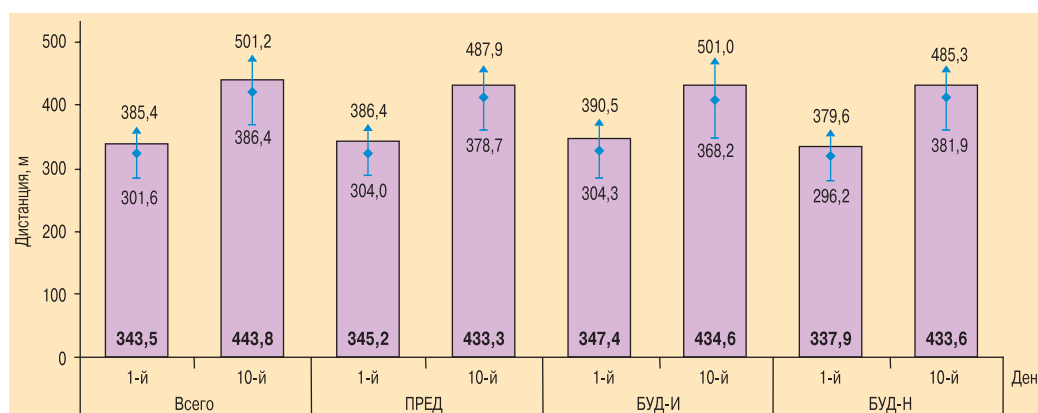


Рис. 3. Дистанции 6-МШТ в 3 группах с 1-го по 10-й день терапии
Fig. 3. Six-minute walking distance in three groups in 1st to 10th day

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs. Updated 2013. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013Feb13.pdf
2. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S.P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with COPD. *Thorax*. 2005; 60: 925–931.
3. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of COPD: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 698–703.
4. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 660–667.
5. Henzen C., Suter A., Lerch E. et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet*. 2000; 355: 542–545.
6. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
7. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in the management of COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
8. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
9. Calverley P.M., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of COPD: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9356): 449–456.
10. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
11. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exer.* 1982; 14: 377–381.
12. Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1941–1947.
13. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M.A. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet*. 1999; 354: 456–460.
14. Albert R.K., Martin T.R., Lewis S.W. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory failure. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 753–758.
15. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 698–703.
16. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85: 25–31.
17. Falk J.A., Minai O.A., Mosenifar Z. Inhaled and systemic corticosteroids in Chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 506–512.
18. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
19. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
20. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Browmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in COPD. *Thorax*. 2002; 57: 847–852.
21. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Browmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1608–1613.
22. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest*. 2000; 117: 398–401.
23. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 41: 46S–53S.
24. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
25. Чучалин А.Г. Стандарты диагностики и лечения ХОБЛ. М.: Атмосфера; 2010.
26. Авдеев С.Н. Карманное руководство для практических врачей. М.: Атмосфера; 2010.

Поступила 19.08.14
УДК 616.24-036.12-085.356

References

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs. Updated 2013. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013Feb13.pdf
2. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S.P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with COPD. *Thorax*. 2005; 60: 925–931.
3. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of COPD: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 698–703.
4. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 660–667.
5. Henzen C., Suter A., Lerch E. et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet*. 2000; 355: 542–545.
6. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
7. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in the management of COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
8. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
9. Calverley P.M., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of COPD: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9356): 449–456.
10. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
11. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exer.* 1982; 14: 377–381.
12. Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1941–1947.

13. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M.A. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet*. 1999; 354: 456–460.
14. Albert R.K., Martin T.R., Lewis S.W. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory failure. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 753–758.
15. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 698–703.
16. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85:25–31.
17. Falk J.A., Minai O.A., Mosenifar Z. Inhaled and systemic corticosteroids in Chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 506–512.
18. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
19. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
20. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Browmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in COPD. *Thorax*. 2002; 57: 847–852.
21. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Browmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1608–1613.
22. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest*. 2000; 117: 398–401.
23. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 41: 46S–53S.
24. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
25. Chuchalin A.G. Standards of diagnosis and treatment of COPD. *Moscow: Atmosfera*; 2010 (in Russian).
26. Avdeev S.N. Pocket handbook. *Moscow: Atmosfera*; 2010 (in Russian).

Received August 19, 2014
UDC 616.24-036.12-085.356

Информация об авторах

Одончимэг Пунцаг – аспирант кафедры пульмонологии Монгольского национального университета медицинских наук, врач-пульмонолог пульмонологического отделения III Центральной клинической больницы; тел.: (976) 9985-57-89; e-mail: uujiomod@yahoo.com

Ичинноров Дашцэрэн – к. м. н., доцент, зав. кафедрой пульмонологии Медицинского факультета Монгольского национального университета медицинских наук; тел.: (976) 9997-15-61; e-mail: ichinnorov@mnums.edu.mn

Сарантуяа Жав – к. м. н., профессор, зав. кафедрой клеточной биологии и генетики факультета фармации и биомедицины Монгольского национального университета медицинских наук; тел.: (976) 9909-27-71; e-mail: sarantuya@mnums.edu.mn

Тумур-Очир Цэдэв-Очир – к. м. н., директор III Центральной клинической больницы, консультант пульмонологического отделения; тел.: (976) 9903-72-27; e-mail: ttumurochir@yahoo.com

Чойжамц Готов – к. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии факультета фармации и биомедицины Монгольского национального университета медицинских наук; тел.: (976) 9911-42-53; e-mail: choijamts@mnums.edu.mn

Author information

Odonchimeg Puntsag, PhD student, respiratory specialist, Pneumology Department, the 3rd Central Clinical Hospital; tel.: 976-998-557-89; e-mail: uujiomod@yahoo.com

Ichinnorov Dashtseren, PhD, Assistant Professor of the Chair of Pneumology, Medical Faculty, Mongolian National University of Medical Science; tel.: 976-999-715-61; e-mail: ichinnorov@mnums.edu.mn

Sarantuyaa Zhav, PhD, Head of Chair of Cell Biology and Genetics, Faculty of Pharmacia and Bionedecine, Mongolian National University of Medical Science; tel.: 976-990-927-71; e-mail: sarantuya@mnums.edu.mn

Tumur-Ochir Tsedev-Ochir, PhD, Head of the 3rd Central Clinical Hospital, consultant of Pneumology Department; tel.: 976-990-372-27; e-mail: ttumurochir@yahoo.com

Choyzhamts Gotov, PhD, Professor of Chair of Clinical Pharmacology, Faculty of Pharmacia and Bionedecine, Mongolian National University of Medical Science; tel.: 976-991-142-53, e-mail: choijamts@mnums.edu.mn