

## ВЛИЯНИЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

И.И. Баранова<sup>1</sup>, И.В. Лещенко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ООО Медицинское объединение «Новая больница», 620109 Екатеринбург; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, 620028 Екатеринбург

У больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) среднетяжелого (38 мужчин, средний возраст  $60,6 \pm 10,2$  года) и тяжелого (42 мужчины, средний возраст  $61,2 \pm 7,2$  года) течения в продолжение 24 нед (1-й этап) проводили лечение тремя препаратами: тиотропия бромид, формотерол, беклометазона дипропионат, затем в течение 12 нед (2-й этап) — монотерапию ТБ, в последующие 12 нед (3-й этап) — комбинированную терапию длительно действующими бронходилататорами (ДДБД) — тиотропия бромидом и формотеролом. После каждого этапа лечения у пациентов изучались симптомы ХОБЛ (по опроснику госпиталя Святого Георгия для больных ХОБЛ), суточную потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия (БАКД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), объем форсированного выдоха в 1-ю секунду до и после пробы с БАКД, насыщение гемоглобина в артериальной крови кислородом при пульсоксиметрии до и после теста 6-минутной ходьбой, определение уровня сурфактантного протеина D в плазме крови. Контрольную группу составили 34 здоровых мужчины (средний возраст  $62,3 \pm 5,8$  года). У больных ХОБЛ среднетяжелого течения во время 2-го этапа лечения наблюдалось нарастание симптомов ХОБЛ ( $p < 0,001$ ), суточной потребности в БАКД ( $p < 0,001$ ), увеличение ЧСС ( $p = 0,01$ ), уменьшение объема форсированного выдоха в 1-ю секунду после пробы с бронходилататором ( $p < 0,05$ ), повышение уровня сурфактантного протеина D в плазме крови ( $p = 0,01$ ) по сравнению с показателем на 1-м этапе лечения. На 3-м этапе лечения установлена положительная динамика изучаемых показателей по сравнению с таковыми на 2-м этапе, кроме симптомов ХОБЛ и ЧСС. У больных ХОБЛ III стадии при изменении объема базисной терапии динамики клинических и лабораторных показателей не выявлено. Полученные результаты исследования свидетельствуют о необходимости назначения комбинированной терапии ДДБД или тройной базисной терапии больным со среднетяжелым течением ХОБЛ и возможности применения монотерапии или двух ДДБД с разной точкой приложения у пациентов со стабильным течением ХОБЛ III стадии.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких; базисная терапия.

### EFFECT OF BASAL THERAPY ON CLINICAL SYMPTOMS, QUALITY OF LIFE AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I.I. Baranova<sup>1</sup>, I.V. Leshchenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>«Novaya bol'nitsa» Medical Association; <sup>2</sup>Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia

The study included 38 men with moderately severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (mean age  $60.6 \pm 10.2$  yr) and 42 men with severe COPD (mean age  $61.2 \pm 7.2$  yr). They were treated with tiotropium bromide, formoterol and beclomethasone dipropionate for 24 weeks (stage 1), TB alone for 12 weeks (stage 2) and TB+formoterol (long-acting bronchodilators, LABD) for another 12 weeks. Each stage was followed by evaluation of COPD symptoms using the St-George's Hospital questionnaire, daily requirements for short-acting beta-2 agonists (SABA), heart rate (HR), forced expiratory volume in the 1<sup>st</sup> second (FEV-1) before and after SABA test, hemoglobin saturation with oxygen in arterial blood during pulse oxymetry before and after 6 min walking test, blood surfactant protein D level (SP-D). The control group was comprised of 34 healthy men (mean age  $62.3 \pm 5.8$  yr). Patients with moderately severe COPD experienced worsening of clinical symptoms ( $p < 0.001$ ), required more SABA ( $p < 0.001$ ), had increased HR ( $p = 0.01$ ) and SP-D levels ( $p = 0.01$ ) whereas FEV-1 ( $p = 0.05$ ) decreased during stage 2 as compared with stage 1. Positive dynamics of all these variables except COPD symptoms and HR was observed at stage 3. Alteration in the extent of basal therapy in patients with stage III COPD did not result in dynamics of clinical and laboratory characteristics. The data obtained suggest the necessity of combined therapy with LABD or triple basal therapy of moderately severe COPD and the possibility of therapy with one or two LABD having different sites of action in the patients with clinically stable stage II COPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; basal therapy.

Согласно общепринятым положениям о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), показатели функции внешнего дыхания (ФВД), в частности объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отражают тяжесть ХОБЛ, а постепенное изменение ОФВ<sub>1</sub>, определяемое в течение года, было общепринятым показателем прогрессирования заболевания [1]. Хотя спирометрия и является доступным, объективным и наиболее воспроизводимым методом [2] оценки тяжести заболевания, отмечена слабая корреляционная связь ОФВ<sub>1</sub> с клиническими симптомами (например, с одышкой, показателями качества жизни — КЖ), результатами лучевой диагностики (выраженностью эмфиземы, изменением калибра мелких бронхов) и стоимостью лечения [2, 3].

Очевидно, что необходимы более чувствительные показатели для оценки тяжести и прогрессирования ХОБЛ. Эти показатели должны отражать несколько компонентов, например выраженность воспаления, прогрессирование ХОБЛ, структурные изменения, активность заболевания, влияние на КЖ и прогноз.

Воспаление дыхательных путей является основным компонентом в патогенезе ХОБЛ [3, 4]. Необходимость определения маркеров воспаления, позволяющих в количественном выражении в более короткий срок оценить регресс местного и системного воспаления, подтверждается при рассмотрении ХОБЛ как системного заболевания [5]. Следует отметить, что в настоящее время исследуется много препаратов для проведения противовоспалительной терапии при ХОБЛ, но пока эффек-

Таблица 1. Число включенных и выбывших пациентов в разные периоды исследования

Показатель	Больные ХОБЛ		Здоровые лица (контрольная группа)	Всего
	II стадия	III стадия		
<b>Скрининговый период</b>				
Число обследованных:				
всего	96	98	43	237
выбывших во время скрининга	58	56	9	123
<b>Основной (лечебный) период</b>				
Число обследованных:				
всего включенных	38	42	34	114
выбывших на 2-м этапе	2	3	0	5
оставшихся на 3-м этапе	36	39	34	109

тивных методов лечения не найдено. Остается неясным, в какой степени и как быстро клинические параметры могут изменяться у больных ХОБЛ. В этой ситуации очень важно определение биомаркеров, которые можно использовать для оценки воспаления [6] и влияния противовоспалительной терапии на течение ХОБЛ.

Цель настоящего исследования — изучить влияние разной по объему базисной терапии ингаляционными глюкокортикоидами (ИГК) и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия (БАДД) в сочетании с длительно действующими антихолинергическими препаратами на изменение показателей ФВД, КЖ и системное воспаление у больных ХОБЛ II и III стадий.

### Материал и методы

Исследование включало 2 периода: скрининговый (вводный) длительностью 2 нед и основной (лечебный) продолжительностью 48 нед, включающий 3 этапа. Для каждого периода исследования разработаны критерии включения.

На скрининговом периоде обследовано 237 больных ХОБЛ. Критериям включения в основной период наблюдения соответствовало 109 (46%) больных мужского пола. Контрольную группу составили 34 здоровых мужчины.

Критерии включения на скрининговом периоде: диагноз ХОБЛ (по GOLD, 2010) установлен не менее чем за 12 мес до начала исследования; индекс курящего человека 20 пачко-лет и более.

Критерии включения больных в основной период наблюдения: тяжесть ХОБЛ, соответствующая II и III стадиям по GOLD 2010; отсутствие обострений заболевания в течение 12 мес.

Критерии исключения: другие заболевания легких, кроме ХОБЛ; тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы; другие сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; постоянный прием системных глюкокортикоидов; злоупотребление алкоголем, употребление наркотических препаратов; отказ от участия в исследовании.

Основной (лечебный) период включал 3 этапа. Во время 1-го этапа (24 нед) всем больным ХОБЛ назначали тройную базисную терапию: тиотропия бромид — порошок ингалятор ХандиХалер® (18 мкг/сут), формотерол — дозированный аэрозольный ингалятор технологией Модулит® (по 12 мкг 2 раза в сутки) и беклометазона дипропионат — дозированный аэрозольный ингалятор (1000 мкг/сут). В течение 2-го этапа (12 нед) у больных ХОБЛ в качестве базисной терапии оставлен только тиотропия бромид. Во время 3-го этапа продолжительностью 12 нед все пациенты получали лечение одновременно двумя длительно действующими бронхоли-

тическими препаратами: тиотропия бромид (18 мкг/сут) и формотерол (по 12 мкг 2 раза в сутки). В течение основного (лечебного) периода больные пользовались ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами короткого действия (БАКД) «по потребности».

Количество включенных и выбывших из исследования пациентов отражено в табл. 1. Из исследования исключены 5 пациентов, у которых начиналось обострение заболевания на любом из трех этапов лечения.

Демографическая характеристика лиц основного этапа представлена в табл. 2.

На I-м этапе лечения назначали тиотропия бромид, формотерол и бекламетазона дипропионат в течение 24 нед, на 2-м этапе — тиотропия бромид в течение 12 нед, на 3-м — тиотропия бромид и формотерол в течение 12 нед.

Исследование проведено в амбулаторных условиях в ООО Медицинское объединение «Новая больница» Екатеринбург и одобрено на заседании локального этического комитета при УГМА Минздрава России.

Оценку клинических симптомов, суточной потребности в БАКД, физической активности пациентов и влияния заболевания на КЖ проводили с помощью опросника госпиталя Святого Георгия для больных ХОБЛ (St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients — SGRQ-C), версии 1.1 от 11 декабря 2008 г., основанного на взвешенной оценке показателей в баллах [7—9]. Количественную оценку одышки у больных ХОБЛ проводили по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale (MRC): 0 баллов — одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки; 4 балла — одышка при минимальной физической нагрузке. Респираторную функцию оценивали у всех больных по показателям ОФВ<sub>1</sub>, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, проводили анализ

Таблица 2. Демографическая характеристика пациентов на основном этапе

Показатель	Больные ХОБЛ		Здоровые лица (контрольная группа)
	II стадия	III стадия	
Число обследованных	38	42	34
Возраст, годы ( $M \pm \sigma$ )	60,6 ± 10,2	61,2 ± 7,2	62,3 ± 5,8
Индекс курящего человека, пачко-лет ( $M \pm \sigma$ )	41,3 ± 10,5	42,4 ± 10,3	0

Таблица 3. Клинико-функциональная и лабораторная характеристика больных ХОБЛ II стадии в зависимости от объема базисной терапии (M±σ)

Показатель	Этап лечения			p <sub>1-2</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-3</sub>
	1-й	2-й	3-й			
Число больных	38	36	36	—	—	—
Симптомы ХОБЛ (по опроснику SGRQ-C), баллы	45,0 ± 13,5	55,5 ± 20,3	48,1 ± 16,4	< 0,001	—	—
Суточная потребность в БАКД, количество ингаляций в сутки	2,0 ± 0,9	3,9 ± 1,0	2,4 ± 0,8	< 0,001	< 0,001	—
ЧСС в минуту	76,2 ± 15,4	87,6 ± 11,2	86,3 ± 10,4	= 0,01	—	—
ОФВ <sub>1</sub> (после пробы с БАКД): л	1,8 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,5	< 0,05	< 0,04	—
% от должной величины	58,0 ± 6,3	49,5 ± 7,0	59,1 ± 7,6	< 0,001	< 0,001	—
SpO <sub>2</sub> , %:						
до теста с 6-минутной ходьбой	92,7 ± 2,0	91,5 ± 1,1	93,0 ± 2,8	0,02	0,03	—
после теста с 6-минутной ходьбой	94,8 ± 2,0	91,8 ± 2,2	94,5 ± 2,0	< 0,001	< 0,001	—
SP-D, нг/мл	590,5 ± 250,7	860 ± 396,8	766,8 ± 502,8	0,01	—	—

Примечание. Приведены только статистически достоверные различия показателей на 1, 2 и 3-м этапах.

кривой поток—объем на спироанализаторе MicroLab фирмы «Micro Medical Ltd» (Великобритания). Исследование осуществляли в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [10]. Спирометрические показатели оценивали в процентах и абсолютном выражении до и после ингаляции сальбутамола в дозе 400 мкг (проба с БАКД).

У всех пациентов проводили тест с 6-минутной ходьбой. Насыщение гемоглобина в артериальной крови кислородом при пульсоксиметрии (SpO<sub>2</sub>) измеряли с помощью пульсоксиметра ONYX 9500 фирмы NONIN (США) до теста с 6-минутной ходьбой и после него.

Для определения одного из биомаркеров системного воспаления у больных ХОБЛ — сурфактантного протеина D (SP-D) у всех больных ХОБЛ забор крови осуществляли трехкратно, у лиц контрольной группы — однократно.

Уровень SP-D в плазме крови определяли по окончании каждого этапа основного периода и у здоровых лиц контрольной группы планшетным методом при помощи набора моноклональных антител Nuscult biotech Human SP-D ELISA (Нидерланды). Всего проведено 269 исследований SP-D (112 — у больных ХОБЛ II стадии, 123 — у больных ХОБЛ III стадии, 34 — у здоровых лиц контрольной группы).

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Microsoft Office 2007. Для сравнения количественных показателей использовали двусторонний критерий Стьюдента. Статистически значимые различия определяли при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Клинико-функциональная и лабораторная характеристика больных ХОБЛ II стадии в зависимости от

объема базисной терапии представлена в табл. 3.

При сравнительной оценке изучаемых показателей у больных ХОБЛ II стадии, получающих базисную терапию в разном объеме, выявлены следующие особенности. У больных, получающих монотерапию туберкулеза — ТБ (2-й этап лечения) по сравнению с больными этой же группы, получающими тройную базисную терапию (1-й этап лечения), наблюдается достоверное увеличение выраженности симптомов заболевания (по анкете SGRQ-C;  $p < 0,001$ ). Согласно опроснику SGRQ-C, в нашем исследовании у больных ХОБЛ II стадии при уменьшении объема базисной терапии отмечены тенденции к снижению физической активности и некоторое ухудшение КЖ из-за болезни без статистически значимых различий. Во время 2-го лечебного этапа пациенты чаще пользовались БАКД ( $p < 0,001$ ), что сопровождалось умеренной тахикардией ( $p = 0,01$ ). Выявлено достоверное снижение SpO<sub>2</sub> после теста с 6-минутной ходьбой у пациентов на 2-м этапе лечения, свидетельствующее о дыхательной недостаточности (ДН) I степени ( $< 0,001$ ). На 2-м этапе лечения (монотерапия ТБ) уменьшение переносимости физической нагрузки с развитием ДН I степени сопровождалось падением постбронходилататорного показателя ОФВ<sub>1</sub> ( $p = 0,044$ ).

На 3-м этапе во время комбинированной терапии тиотропия бромида и формотеролом произошли следующие позитивные изменения по сравнению со 2-м этапом лечения: уменьшилась потребность в БАКД ( $p < 0,001$ ), увеличился ОФВ<sub>1</sub> (в литрах и процентах;  $p < 0,04$  и  $p < 0,001$  соответственно), SpO<sub>2</sub> в покое и при физической нагрузке ( $p = 0,03$  и  $p < 0,001$  соответственно). Выраженность симптомов ХОБЛ и уровень SD-D в плазме крови достоверно не изменились.

Сравнительная оценка клинико-функциональных показателей 1-м и 3-м этапах лечения не выявила достоверных различий. Так, во время комбинированной терапии ДДБД симптомы ХОБЛ, суточная потребность в БАКД, показатели ОФВ<sub>1</sub>, SpO<sub>2</sub> и уровень SD-D в плазме крови статистически не отличались от таковых у больных ХОБЛ II стадии во время проведения тройной базисной терапии.

Заслуживает внимания то, что при уменьшении объема базисной терапии до монотерапии ТБ (2-й этап) отмечены повышение уровня SP-D в плазме крови у больных ХОБЛ II стадии ( $p = 0,01$ ) и его тенденция к снижению при комбинированной терапии ДДБД (3-й этап) без достоверных различий с показателями на 1-м и 2-м этапах лечения.

D. Sin и соавт. [11] отметили значимое снижение уровня SP-D в плазме крови под влиянием флутиказона пропионата и комбинации флутиказона пропионата с сальметеролом при ХОБЛ у пациентов с ОФВ<sub>1</sub> менее 65%, что предполагало возможность использования показателя SP-D для рутинной диагностики системного воспаления при ХОБЛ и оценки терапевтического эффекта базисной терапии, однако в дальнейших исследованиях эти данные не были подтверждены [12]. В нашей работе у больных ХОБЛ II стадии отмена ИГК и ДДБД привела к повышению уровня SP-D в плазме крови, что могло косвенно свидетельствовать об активации воспаления в дыхательных путях.

В соответствии с рекомендациями GOLD (2011) [2] наблюдаемые в нашем исследовании больные ХОБЛ II стадии относятся к категории В. Согласно GOLD 2011, у пациентов этой категории рекомендуется применение в качестве базисной терапии монотерапии ДДБД или их комбинации. Результаты нашего исследования подтверждают необходимость применения комбинации ТБ и ФОРМ у больных ХОБЛ, относящихся к категории В.

Таблица 4. Клинико-функциональная и лабораторная характеристика больных ХОБЛ III стадии в зависимости от объема базисной терапии ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Этап лечения		
	1-й	2-й	3-й
Число больных	42	39	39
Выраженность симптомов ХОБЛ, баллы	61,1 ± 27,1	73,3 ± 26,8	70,2 ± 23,8
Суточная потребность в БАКД (количество ингаляций в сутки)	3,5 ± 1,6	4,1 ± 1,3	3,7 ± 1,4
ЧСС в минуту	98,7 ± 16,7	96,8 ± 16,1	97,5 ± 14,5
ОФВ <sub>1</sub> (после пробы с БАКД):			
л	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,2
% от должной величины	36,5 ± 6,1	34,4 ± 6,8	37,3 ± 8,1
SpO <sub>2</sub> , %:			
до теста с 6-минутной ходьбой	92,3 ± 2,2	91,3 ± 3,2	92,0 ± 2,3
после теста с 6-минутной ходьбой	90,2 ± 4,0	87,6 ± 5,3	90,4 ± 6,0
SP-D, нг/мл	474,9 ± 187,4	666,2 ± 172,4	639,1 ± 164,4

Клинико-функциональная и лабораторная характеристика больных ХОБЛ III стадии в зависимости от объема базисной терапии представлена в табл. 4.

При изучении клинических, функциональных показателей и уровня SP-D в плазме крови выявлено, что у больных ХОБЛ III стадии при разных объемах базисной терапии не получены достоверные статистические различия изучаемых показателей.

Представляла интерес сравнительная оценка уровня SP-D в плазме крови у больных ХОБЛ, получающих разную по объему базисную терапию, с таковым в контрольной группе (здоровые лица).

В табл. 6 приведены значения уровня SP-D в плазме крови на разных этапах лечения у больных ХОБЛ II и III стадии в сравнении с показателями в контрольной группе.

При определении уровня SP-D в плазме крови у больных ХОБЛ II и III стадий после каждого периода лечения выявлено, что средний уровень SP-D у пациентов, получающих тройную базисную терапию, не имеет статистически значимых различий с показателем в контрольной группе. После отмены ИГК и БАДД у больных ХОБЛ II стадии на фоне приема ТБ (2-й этап) через 3 мес уровень SP-D в плазме крови повысился и достиг достоверных различий с показателями в контрольной группе ( $< 0,001$ ).

На 3-м этапе снижение уровня SP-D в плазме крови у этих же пациентов не имело достоверных различий с показателями на 2-м этапе лечения; его значение также не имело достоверных различий с показателем SP-D после 1-го этапа лечения, но значимо отличалось от среднего уровня SP-D в контрольной группе (см. табл. 6). Этот факт является интересным, но недостаточным для назначения ориентированного на биомаркер лечения.

Значение уровня SP-D в плазме крови у больных

ХОБЛ III стадии на фоне тройной базисной терапии ниже, чем на двух последующих этапах лечения, однако значимых различий показателя на разных этапах лечения не отмечено. Следовательно, базисная терапия существенным образом не повлияла на уровень SP-D в плазме крови у больных ХОБЛ III стадии.

Эту группу пациентов можно отнести к категории D модели комбинированного учета симптомов ХОБЛ [2], но с редкими обострениями, так как по классификации степени тяжести ограничения скорости воздушного потока они соответствуют GOLD 3 с частыми симптомами заболевания, которые оценивали по анкете SGRQ-C. По результатам нашего исследования у больных ХОБЛ III стадии с редкими обострениями изучаемые показатели не имели значимых различий во время 3-этапной базисной терапии. В настоящее время активно изучается влияние терапии ИГК на частоту обострений ХОБЛ [13—15], смертность [16—18], степень падения ОФВ<sub>1</sub> [19, 20], динамику клинических симптомов, а также на течение сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистой патологии [21—23], у больных ХОБЛ разной степени тяжести, но данные противоречивы, приводятся аргументы за и против назначения ИГК при ХОБЛ. В нашем исследовании у больных ХОБЛ II и III стадий уровень SP-D в плазме крови повышается при исключении из базисной терапии ИГК, но у больных ХОБЛ II стадии изменения уровня SP-D более значимы. Независимо от объема базисной терапии у больных ХОБЛ III стадии не выявлено ухудшения показателей ФВД и КЖ по анкете SGRQ-C, т. е. у пациентов этой категории возможно назначение монотерапии ТБ или двухкомпонентной схемы (ТБ и БАДД) с последующим наблюдением.

Таким образом, в нашем исследовании показано, что у больных ХОБЛ II стадии наибольший клинико-функциональный и противовоспалительный эффект

Таблица 5. Уровень SP-D в плазме крови на разных этапах лечения у больных ХОБЛ II и III стадий по сравнению с показателями в контрольной группе ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Этап лечения			Контрольная группа ( $n = 34$ )	$p_{2-4}$	$p_{3-4}$
	1-й	2-й	3-й			
SP-D, нг/мл:						
ХОБЛ II стадии ( $n = 36$ )	590,5 ± 250,7	860,9 ± 396,8	766,8 ± 502,8		$< 0,001$	$< 0,05$
ХОБЛ III стадии ( $n = 39$ )	474,9 ± 187,4	666,2 ± 172,4	639,1 ± 164,4	419,1 ± 336,2	$< 0,01$	$< 0,01$

Примечание. Приведены только статистически достоверные различия показателей на 1, 2 и 3-м этапах.

установлен при назначении комбинированной терапии ДДБД или при использовании тройной базисной терапии в отличие от монотерапии ТБ. Интересным является факт повышения показателя SpO<sub>2</sub> у больных ХОБЛ II стадии после 6-МШП в сравнении с таковым до 6-МШП (соответственно с 92,7±2,0 до 94,8±2,0%) при применении тройной базисной терапии, который достигает практически нормальных величин, что может косвенно свидетельствовать о необходимости про-

ведения у этих пациентов кинезиотерапии. У больных ХОБЛ III стадии с редкими обострениями на всех этапах лечения независимо от объема базисной терапии в течение 48 нед не наблюдалось изменения клинических симптомов, показатель ОФВ<sub>1</sub> не изменялся и свидетельствовал о тяжелом течении ХОБЛ. У больных ХОБЛ этой категории возможно применение монотерапии ТБ или комбинации ТБ и БАДД с последующим наблюдением.

#### Сведения об авторах:

Баранова Илона Игоревна — врач пульмонологического отд. ООО Мед. объединение «Новая больница», Екатеринбург.

Лещенко Игорь Викторович — д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии Уральской государственной медицинской академии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. 2010. Accessed at [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2011.
3. Barnes P.J., Ito K., Adcock I.M. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet*. 2004; 363: 731—3.
4. Celli B.R., MacNee W., Agustí A., Anzueto A., Berg B., Buist A.S. et al. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932—46.
5. Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 189—99.
6. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 6—14.
7. Ferrer M., Villasante C., Alonso J., Sobradillo V., Gabriel R., Vilagut G. et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 405—13.
8. Meguro M., Barley E.A., Spencer S., Jones P.W. Development and validation of an improved COPD-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire. *Chest*. 2006; 132: 456—64.
9. Jones P.W. St George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C) manual, version 1.1, 11dec., 2008.
10. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A. et al. Standardization of spirometer. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319—38.
11. Sin D.D., Man S.F., Marciniuk D.D. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 1207—14.
12. Williamson P.A., Menzies D., Clearie K.L., Vaidyanathan S., Lipworth B.J. Dose — response for inhaled fluticasone on airway and systemic inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 37: 206—9.
13. Lomas D.A., Silverman E.K., Edwards L.D., Locantore N.W., Miller B.E., Horstman D.H. et al. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 95—102.
14. Ferguson G.T., Anzueto A., Fei R. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 µg) or salmeterol (50 µg) on COPD exacerbations. *Respir. Med.* 2008; 102: 1099—108.
15. Wouters E.F., Postma D.S., Fokkens B. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomized controlled trial. *Thorax*. 2005; 60: 480—7.
16. Kiri V.A., Pride N.B., Soriano J.B. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: results from two observational designs free of immortal time bias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 460—4.
17. Soriano J.B., Vestbo J., Pride N.B., Kiri V., Maden C., Maier V.C. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 819—25.
18. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775—89.
19. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902—9.
20. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948—53.
21. Huiart L., Ernst P., Ranouil X., Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 634—9.
22. Macie C., Wooldrage K., Manfreda J. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Chest*. 2006; 130: 640—6.
23. Loke Y.K., Kwok C.S., Singh S. Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1003—12.

Поступила 03.07.13