

- ionov srebra [Antibacterial properties and bactericidal mechanism of silver nanoparticles and ions]. Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta [Bulletin of Kazan Technological University]. 2012; 14: 170-172.
26. Larichev AB, et al. Osobennosti reparativnoj regeneracii pri zazhivlenii asepticheckoj rany pri razlichnyh sposobah podgotovki operacionnogo polja v uslovijah jeksperimenta [Features of reparative regeneration during the healing of an aseptic wound with various methods of preparation of the surgical field under experimental conditions]. Morfologija [Morphology]. 2014; 146 (6): 97-101.
27. Lisovskij AV. Preventivnye vozmozhnosti jekzogenogo monooksida azota i limfotropnoj antibiotikoprofilaktiki v planovoj abdominal'noj hirurgii [Preventive possibilities of exogenous nitric monoxide and lymphotropic antibiotic prophylaxis in planned abdominal surgery]. Yaroslavl': Yaroslavskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya [Yaroslavl: Yaroslavl State Medical Academy]. 2010; 22 p.
28. Kuznecova VL, Solov'eva AG. Oksid azota: svojstva, biologicheskaja rol', mehanizmy dejstvija [Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija [Modern problems of science and education]. 2015; 4: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>.

© Р.Ф. Хамитов, А.А. Визель, А.В. Жестков, Ю.В. Богданова, И.А. Галушина, Е.В. Зверева, Р.Х. Зулкарнеев, А.М. Кулбаисов, В.Ю. Мишланов, П.И. Павлов, В.Г. Сушенцов, О.И. Стародубцева, Р.Н. Стешенко, В.Д. Федотов, 2020

УДК 616.24-036.12-085.357.453.032.23(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).58-63

## ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ПЕРЕСМОТР КОНЦЕПЦИИ

**ХАМИТОВ РУСТЭМ ФИДАГИЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-8821-0421; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог Управления здравоохранения по г. Казани МЗ РТ, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 39, тел. +7-917-272-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

**ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог МЗ РТ, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 39, тел. +7-987-296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

**ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог ПФО, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. +7-987-445-14-90, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

**БОГДАНОВА ЮЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА**, канд. мед. наук, зав. отделением пульмонологии СОКБ им. В.Д. Середавина, гл. внештатный специалист-пульмонолог Самарской области, Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159, тел. +7-927-298-03-03, e-mail: svd70@list.ru

**ГАЛУШИНА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**, канд. мед. наук, зав. отделением пульмонологии ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»; гл. внештатный специалист-пульмонолог Ульяновской области, Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7, тел. +7-929-792-02-34, e-mail: galushinairina@yandex.ru

**ЗВЕРЕВА ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА**, врач-пульмонолог пульмонологического отделения КОГБУЗ «Кировская городская больница № 2»; гл. внештатный специалист-пульмонолог Кировской области, Россия, 610008, Киров, ул. Гагарина, 2, тел. +7-912-827-27-76, e-mail: lena.zvereva72@mail.ru

**ЗУЛКАРНЕЕВ РУСТЭМ ХАЛИТОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог Республики Башкортостан, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. +7-917-420-69-25, e-mail: zurustem@mail.ru

**КУЛБАИСОВ АМЫРЖАН МАГАЖАНОВИЧ**, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2»; гл. внештатный специалист-пульмонолог Оренбургской области, Россия, 460000, Оренбург, ул. Невельская, 24, тел. +7-903-360-89-74, e-mail: kul60@yandex.ru

**МИШЛАНОВ ВИТАЛИЙ ЮРЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог Пермской области, Россия, Пермь, ул. Куйбышева, 39, тел. +7-950-467-76-96, e-mail: permmed@hotmail.com

**ПАВЛОВ ПЕТР ИВАНОВИЧ**, зав. пульмонологическим отделением бюджетного учреждения Чувашской Республики «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики; гл. внештатный специалист-пульмонолог Республики Чувашия, Россия, 428018, Чебоксары, Московский просп., 9, тел. +7-927-854-72-24, e-mail: pi\_pavlov@mail.ru

**СУШЕНЦОВ ВАДИМ ГЕННАДЬЕВИЧ**, врач-пульмонолог ГБУ РМЭ Медсанчасть № 1 Республики Марий Эл, Россия, 424037, Йошкар-Ола, ул. Водопроводная, 83б, тел. +7-937-939-38-32, e-mail: vadiksushentsov@mail.ru

**СТАРДУБЦЕВА ОКСАНА ИВАНОВНА**, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР»; главный внештатный специалист-пульмонолог Республики Удмуртия, Россия, Ижевск, Воткинское шоссе, 57, тел. +7-912-458-70-56, e-mail: staroduboksan@mail.ru

**СТЕШЕНКО РУСЛАН НИКОЛАЕВИЧ**, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением ГУЗ «Саратовская областная клиническая больница»; гл. внештатный специалист-пульмонолог Саратовской области, Россия, 410053, Саратов, микрорайон Смирновское ущелье, здание 1, строение 1, тел. +7-927-629-31-93, e-mail: steshensaratov@mail.ru

**ФЕДОТОВ ВАСИЛИЙ ДМИТРИЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-4307-9321; канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогалика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог Нижегородской области, Россия, 603005, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1, тел. +7-920-014-61-06, e-mail: basil11@yandex.ru

**Реферат. Цель** – пересмотр концепции применения ингаляционных глюкокортикостероидов при хронической обструктивной болезни легких. **Материал и методы.** Заключение совета экспертов. **Результаты и их обсуждение.** Хроническая обструктивная болезнь легких является весьма распространенным заболеванием и оказывает существенное влияние на выживаемость пациентов, а также определяет значимые экономические потери здравоохранения. В первую очередь, эти потери определяются обострениями хронической обструктивной болезни легких, особенно тяжелыми, требующими госпитализации. Развитие понимания механизмов обострений хронической обструктивной болезни легких позволит оптимизировать применение имеющихся и новых вмешательств для профилактики и лечения данных состояний. Обсуждаются возможности практического использования биомаркеров, позволяющих персонализировать назначение ингаляционных глюкокортикостероидов пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и алгоритмы отмены данной группы препаратов с их замещением современными двойными бронхолитиками. **Выводы.** Совет экспертов заключил, что при назначении ингаляционных глюкокортикостероидов пациентам с хронической обструктивной болезнью легких без астмы рекомендовано учитывать уровень эозинофилов периферической крови выше 300 кл/мкл, сохраняющийся таковым в двух исследованиях, выполненных с интервалом 4–6 нед, не менее чем через 3 нед после обострения. Помимо уровня эозинофилов крови на решение вопроса о продолжении или отмене терапии ингаляционных глюкокортикостероидов должна влиять и оценка изначально повышенного риска развития инфекций (в том числе грибковых и вирусных), пневмоний, наличие сахарного диабета, остеопороза и переломов в анамнезе, туберкулеза, бронхоэктазии (особенно с выделением *Pseudomonas aeruginosa*).

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные кортикостероиды, двойные бронходилататоры.

**Для ссылки:** Ингаляционные глюкокортикостероиды и хроническая обструктивная болезнь легких: пересмотр концепции / Р.Ф. Хамитов, А.А. Визель, А.В. Жестков [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.58–63. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).58-63.

## INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A REVIEW OF THE CONCEPT

**KHAMITOV RUSTEM F.**, ORCID ID: 0000-0001-8821-0421; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University; Chief freelance specialist-pulmonologist at the Kazan Institute of Health of the Republic of Tatarstan, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 39, tel. +7-917-272-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

**VIZEL ALEXANDER A.**, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of phthiosipulmonology of Kazan State Medical University; Chief freelance pulmonologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 39, tel. +7-987-296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

**ZHESTKOV ALEXANDER V.**, ORCID ID: 0000-0002-3960-830; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of microbiology, immunology and allergy of Samara State Medical University; Chief freelance pulmonologist of the Volga Federal District, Russia, Samara, Chapayevskaya str., 89, tel. +7-987-445-14-90, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

**BOGDANOVA JULIA V.**, C. Med. Sci., the Head of the Department of pulmonology of Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; Chief freelance pulmonologist of the Samara region, Russia, 443095, Samara, Tashkentskaya str., 159, tel. +7-927-298-03-03, e-mail: svd70@list.ru

**GALUSHINA IRINA A.**, C. Med. Sci., the Head of the Department of pulmonology of Ulyanovsk Regional Clinical Hospital; Chief freelance pulmonologist of Ulyanovsk region, Russia, 432017, Ul'yanovsk, Tretiy Internatsional str., 7, tel. +7-929-792-02-34, e-mail: galushinairina@yandex.ru

**ZVEREVA ELENA V.**, pulmonologist of the Department of pulmonology of Kirov City Hospital № 2; Chief freelance pulmonologist of the Kirov region, Russia, 610008, Kirov, Gagarin str., 2, tel. +7-912-827-27-76, e-mail: ena.zvereva72@mail.ru

**ZULKARNEEV RUSTEM KH.**, D. Med. Sci., professor, professor of the Department of introduction to internal medicine of Bashkir State Medical University; Chief freelance specialist of the Republic of Bashkortostan, Russia, Ufa, Lenin str., 3, tel. +7-917-420-69-25, e-mail: zurustem@mail.ru

**KULBAISOV AMYRZHAN M.**, C. Med. Sci., the Head of the Department of pulmonology of Orenburg Regional Clinical Hospital № 2; Chief freelance pulmonologist of Orenburg region, Russia, 460000, Orenburg, Nevelskaya str., 24, tel. +7-903-360-89-74, e-mail: kul60@yandex.ru

**MISHLANOV VITALY YU.**, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; D. Med. Sci., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, the Head of the Department of introduction to internal medicine № 1 of Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner; Chief freelance pulmonologist of the Perm region, Russia, Perm, Kuibyshev str., 39, tel. +7-950-467-76-96, e-mail: permmed@hotmail.com

**PAVLOV PETER I.**, the Head of the Department of pulmonology Republican Clinical Hospital of the Ministry of health of the Chuvash Republic; Chief freelance pulmonologist of Chuvash Republic, Russia, 428018, Cheboksary, Moskovsky av., 9, tel. +7-927-854-72-24, e-mail: pi\_pavlov@mail.ru

**SUSHENTSOV VADIM G.**, pulmonologist of Medical Unit № 1 of the Republic of Mari El, Russia, 424037, Yoshkar-Ola, Vodoprovodnaya str., 83b, +7-937-939-38-32, e-mail: vadiksushentsov@mail.ru

**STARODUBTSEVA OKSANA I.**, C. Med. Sci., the Head of the Department of pulmonology First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Udmurtia Republic; Chief freelance pulmonologist of the Republic of Udmurtia, Russia, 426039, Izhevsk, Votkinsk highway, 57, tel. +7-912-458-70-56, e-mail: staroduboksan@mail.ru

**STESHENKO RUSLAN N.**, C. Med. Sci., the Head of the Department of pulmonology Saratov Regional Clinical Hospital; Chief freelance pulmonologist of the Saratov region, Russia, 410053, Saratov, Smirnov Gorge microdistrict, building 1, block 1, tel. +7-927-629-31-93, e-mail: steshensaratov@mail.ru

**FEDOTOV VASILY D.**, ORCID ID: 0000-0003-4307-9321; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of advanced internal medicine named after V.G. Vogralik of Volga Research Medical University; Chief freelance pulmonologist of Nizhny Novgorod region, Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky square, 10/1, tel. +7-920-014-61-06, e-mail: basil11@yandex.ru

**Abstract. Aim.** Revision of the concept of inhaled glucocorticosteroids administration in chronic obstructive pulmonary disease. **Material and methods.** Conclusion of the Council of Experts. **Results and discussion.** Chronic obstructive pulmonary disease is a very common disease and has a significant impact on patient survival, as well as a significant economic loss to health care. First of all, such losses are determined by exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, especially severe ones requiring hospitalization. The development of understanding of the mechanisms of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease will make it possible to optimize the application of existing and new interventions for prevention and treatment of these conditions. Possibilities of practical use of biomarkers allowing personalizing prescription of inhaled glucocorticosteroids to patients with chronic obstructive pulmonary disease and algorithms of withdrawal of this group of drugs with their substitution by modern double bronchodilators are being discussed. **Conclusion.** The Council of Experts concluded that, when prescribing inhaled glucocorticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease without asthma, it is recommended to consider peripheral blood eosinophilic counts higher than 300 kl/ $\mu$ l, which persist in two studies performed at intervals of 4–6 weeks, at least 3 weeks after exacerbation. In addition to eosinophilic counts, the decision on whether to continue or discontinue glucocorticosteroid inhalation therapy should be influenced by the assessment of the initially elevated risk of infections (including fungal and viral), pneumonia, diabetes mellitus, osteoporosis and fractures in the history, tuberculosis, and bronchoectasia (especially with the release of *Pseudomonas aeruginosa*).

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, double bronchodilators.

**For reference:** Khamitov RF, Vigel AA, Zhestkov AV, Bogdanova JuV, Galushina IA, Zvereva EV, Zulkarneev RKh, Kulbaisov AM, Mishlanov VYu, Pavlov PI, Sushentsov VG, Starodubtseva OI, Steshenko RN, Fedotov VD. Inhaled corticosteroids and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the concept. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (3): 58-63. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).58-63.

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является весьма распространенным заболеванием, характеризующимся стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, вызванными нарушениями со стороны дыхательных путей и/или альвеол, обычно обусловленными значительным воздействием вредных частиц или газов [1]. ХОБЛ в последние годы уверенно входит в группу пяти ведущих причин смерти во всем мире [2].

Профилактика и лечение ХОБЛ являются важными задачами общественного здравоохранения, обусловленными существенным влиянием заболевания на выживаемость пациентов, а также значимыми экономическими потерями. В первую очередь, эти потери определяются обострениями ХОБЛ, особенно тяжелыми, требующими госпитализации. Помимо значимого и длительного влияния на состояние здоровья и исходы обострения также негативно влияют на темпы долговременного снижения функции легких. Значительная доля обострений не регистрируется и поэтому не лечится, что приводит к дополнительному ухудшению прогноза. Обострения ХОБЛ неоднородны и различаются по биологической основе, прогнозу и реакции на терапию. Идентификация биомаркеров может позволить использовать фенотипориентированные подходы для лечения и предотвращения обострений, наиболее вероятно отвечающих на пероральные кортикостероиды и антибиотики. Снижение частоты обострений может оказать существенное влияние на исходы и прогноз пациента. Профилактические стратегии традиционно включали воздействие на факторы риска, лечение сопутствующих заболеваний, использование бронхолитической терапии с использованием бета-2-агонистов длительного действия и/или антихолинергических препаратов длительного действия (ДДАХ) и ингаляционных кортикостероидов (ИКС) [3].

Дальнейшее развитие понимания механизмов, лежащих в основе обострений ХОБЛ, позволит оптимизировать применение имеющихся в современном

арсенале новых вмешательств для профилактики и лечения обострений. Иными словами, все новые лечебные подходы, помимо оценки влияния на показатели выживаемости пациентов с ХОБЛ, в настоящее время в обязательном порядке тестируются в отношении потенциала снижения частоты обострений.

Достаточно давно предпринимались попытки выделения факторов риска и маркеров частых обострений ХОБЛ. К таковым различными авторами были отнесены бактериальные и вирусные инфекции, быстрые темпы ухудшения легочной функции, уровень интерлейкина 8 и фибриногена [4, 5, 6].

В этом же русле следует рассматривать исследования влияния различных лечебных стратегий (противоинфекционных или противовоспалительных) на уменьшение частоты обострений.

Известно, что пациенты с ХОБЛ и признаками эозинофильного воспаления дыхательных путей хорошо реагируют на терапию ИКС [7]. В большом количестве исследований ранее доказано, что назначение комбинированной терапии ИКС с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА) пациентам с ХОБЛ достоверно уменьшало число обострений ХОБЛ, а также позитивно влияло на темпы прогрессирования заболевания. При этом у ряда групп пациентов также улучшался витальный прогноз [8].

Тем не менее, особенно учитывая различные фенотипы ХОБЛ, было установлено, что не все пациенты с ХОБЛ одинаково хорошо отвечают на терапию, включающую ИКС. Также вызвала все больше вопросов долгосрочная безопасность таких подходов. Результаты исследований отмены терапии ИКС давали неоднозначные результаты при оценке функции легких, симптоматики и обострений. Некоторые исследования показали увеличение риска обострений и/или симптомов после отмены ИКС, в то время как в других исследованиях были получены противоположные результаты. Определение последствий отмены ИКС путем систематического обзора рандомизированных контролируемых ис-

следований (РКИ) и результатов неинтервенционных исследований в «реальной» клинической практике предпринимались многими авторами [9]. Так W. Ye et al. (2018) в своем обзоре показали, что различные эффекты отмены ИКС у пациентов с ХОБЛ в разных исследованиях могут зависеть от различий в тяжести заболевания, использования бронхолитических препаратов длительного действия, возможного сочетания с клинически значимой гиперреактивностью дыхательных путей [10].

В частности, в крупном исследовании WISDOM, в котором одним из первых была продемонстрирована возможность постепенной отмены ИКС с продолжением двойной бронхолитической терапии без увеличения риска обострений. В данном исследовании пациенты использовали терапию комбинацией ДДБА+ДДАХ, в то время как в ряде других исследований применялась только монотерапия ДДБА [11]. Кроме того, в WISDOM включались только пациенты с обострениями среднетяжелой и тяжелой степени, соответственно, вероятность увеличения риска легких обострений при отмене ИКС оценить было невозможно.

Согласно данным исследования DACCORD в условиях «реальной клинической практики», в течение однолетнего периода наблюдения терапия ДДБА+ДДАХ превзошла тройную терапию ДДБА+ДДАХ+ИКС с точки зрения влияния как на обострения, так и на состояние здоровья (общий балл CAT) со статистически значимыми различиями между двумя группами [12].

Анализ данных различных исследований позволил экспертам GOLD (2017) для пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести и низким риском обострений рекомендовать отмену ИКС как безопасную альтернативу в отношении риска обострений, функции легких и симптомов, а также позволяющую избежать побочных реакций ИКС, таких как пневмонии, осиплость голоса, оральный кандидоз и туберкулез [13–15].

Авторы метаанализа одиннадцати исследований, включающих 9839 участников, ставили целью сравнение результатов терапии пациентов со среднетяжелой/тяжелой ХОБЛ двойными бронхолитиками (ДДБА+ДДАХ) и комбинациями ИКС+ДДБА. Комбинация ДДБА+ДДАХ показала меньший риск обострений, улучшение ОФВ<sub>1</sub>, более низкий риск пневмонии и превалирующее улучшение качества жизни по опроснику SGRQ в гетерогенных исследованиях с периодом наблюдения менее одного года [16].

В метаанализе 2018 г. комбинация ДДБА+ДДАХ, которая может назначаться в продолжение базовой терапии пациентам с ХОБЛ после отмены ИКС, продемонстрировала наилучшие результаты по уменьшению риска обострений заболевания, оказавшись более эффективной, чем монотерапия, для улучшения симптомов и оценки качества жизни [17].

С целью обсуждения возможностей практического применения результатов международных рандомизированных клинических исследований, определивших предпосылки для модификации существовавшей многие годы концепции влияния на

частоту обострений ХОБЛ в условиях практического здравоохранения российских регионов, состоялось совещание экспертов-пульмонологов Приволжского федерального округа. В повестку обсуждения были включены вопросы эффективности и безопасности терапии ИКС у пациентов с ХОБЛ. Обсуждались биологические маркеры и связанные с ними возможности и ограничения фенотипоориентированной терапии, а также расширяющаяся информационная база потенциала комбинированной бронхолитической терапии по снижению риска будущих обострений.

Большое внимание было уделено причинам неоправданно широкого применения ИКС в клинических реалиях российских регионов у пациентов с ХОБЛ и связанными с этими перспективами ограничения подобной практики. Широко обсуждались возможности практического использования биомаркеров, позволяющих персонализировать назначение ИКС пациентам с ХОБЛ, а также алгоритмы отмены данной группы препаратов с акцентом на возможности их замещения современными двойными бронхолитиками.

В частности, эксперты поднимали ряд не до конца решенных вопросов, актуальных для диагностики эозинофилии периферической крови: как часто следует определять уровень эозинофилов; насколько оправдано продолжение терапии ИКС, назначенной пациентам с уровнем эозинофилов более 300 клеток в одном микролитре, если на фоне терапии произошло существенное снижение уровня эозинофилов; насколько оправдано продолжение базовой терапии пациента с ХОБЛ препаратами ИКС, если на фоне обострения, протекавшего с высоким уровнем эозинофилии, назначение курса оральных стероидов привело к нормализации их уровня. Также обсуждались проблемы, связанные с дефектами оценки уровня эозинофилии в анализах, выполненных на автоматических анализаторах; возможности других (не связанных с эозинофильным фенотипом ХОБЛ) причин повышения уровня эозинофилов, которые могут послужить причиной неоправданных рекомендаций по назначению ИКС.

В конечном итоге по результатам обсуждения вопроса о показаниях к ИКС-терапии у пациентов с ХОБЛ без бронхиальной астмы было рекомендовано учитывать уровень эозинофилов периферической крови выше 300 клеток в одном мкл, сохраняющийся таковым в двух исследованиях, выполненных с интервалом 4–6 нед, не менее чем через 3 нед после обострения.

Помимо уровня эозинофилов периферической крови на решение вопроса о продолжении или отмене терапии ИКС должна влиять и оценка изначально повышенного риска развития инфекций (в том числе грибковых и вирусных), пневмоний, наличие коморбидного состояния в виде сахарного диабета (СД), остеопороза с костными переломами, туберкулеза, бронхоэктазии (особенно с подтвержденным высевам *Pseudomonas aeruginosa*).

Учитывая повсеместное чрезмерное применение ИГКС при ХОБЛ и нередкие случаи необоснованного назначения этих препаратов, лечащий врач должен пересмотреть показания к использованию ИГКС у

тех больных ХОБЛ, которые уже получают такую терапию, и при отсутствии четких показаний [сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА), обратимость бронхиальной обструкции >12% и >200 мл объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в бронходилатационном тесте, эозинофилия периферической крови >300 кл/мкл, 2 и более эпизодов обострений ХОБЛ в течение предшествующего года] возможно отменить ИГКС при сохранении базисной терапии двумя длительно действующими бронхолитиками и при тщательном контроле за динамикой состояния пациента.

Несмотря на имеющиеся данные, отмена ИГКС у больных ХОБЛ оставляет много вопросов: в каком режиме надо отменять ИГКС (одномоментно или с постепенным снижением дозы), какой должна быть длительность стабильного периода, позволяющая безопасно отменить ИГКС. Поиск ответов на эти и многие другие вопросы является задачей будущих клинических исследований.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2019 GOLD Reports. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports/> (Accessed: December 11, 2018).
2. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P.2095–2128.
3. Exacerbations of COPD / I.D. Pavord, P.W. Jones, P.-R. Burgel, K.F. Rabe // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. –Vol. 11 (Spec. Iss). – P.21–30.
4. Sethi, S. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease / S. Sethi, T.F. Murphy // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359 (22). – P.2355–2365.
5. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease / J.A. Wedzicha, S.E. Brill, J.P. Allinson, G.C. Donaldson // *BMC Med.* – 2013. – Vol. 11. – P.181.
6. COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations / K.H. Groenewegen, D.S. Postma, W.C. Hop [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 133 (2). –P.350–357.
7. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / C.E. Brightling, W. Monteiro, R. Ward [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356 (9240). – P.1480–1485.
8. Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С.Н. Авдеев, З.П. Айсанов, В.В. Архипов [и др.] // *Пульмонология*. – 2019. – № 29 (3). – С.334–345.

9. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms / S. Avdeev, Z. Aisanov, V. Arkhipov [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2019. – Vol. 14. – P.1267–1280.
10. Systematic review of inhaled corticosteroid withdrawal effects in chronic obstructive pulmonary disease, and comparison with two «real-life» studies / W. Ye, X. Guo, T. Yang, F. Han // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – № 10 (7). – P.4565–4573.
11. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD / H. Magnussen, B. Disse, R. Rodriguez-Roisin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P.1285–1294.
12. Dual bronchodilation vs triple therapy in the «real-life» COPD DACCORD study / R. Buhl, C.P. Criée, P. Kardos, C.F. Vogelmeier [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P.2557–2568.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary / C.F. Vogelmeier, G.J. Criner, F.J. Martinez [et al.] // *Respirology*. – 2017. – Vol. 22. – P.575–601.
14. Derom, E. Efficacy of tiotropium–olodaterol fixed-dose combination in COPD / E. Derom, G.G. Brusselle, G.F. Joos // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P.3163–3177.
15. Место фиксированной комбинации бронходилататоров длительного действия тиотропий/олодате́рол в стартовой терапии хронической обструктивной болезни легких. Заключение совета экспертов Российского респираторного общества / С.Н. Авдеев, З.П. Айсанов, А.С. Белевский [и др.] // *Пульмонология*. – 2016. – № 26 (4). – С.505–513.
16. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / N. Horita, A. Goto, Y. Shibata [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 10 (2). – CD012066.
17. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis / Y. Oba, E. Keeney, N. Ghatehorde, S. Dias // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 12. – CD012620.

## REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. GOLD Reports. 2019; <https://goldcopd.org/gold-reports/>
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
3. Pavord ID, Jones PW, Pierre-Régis Burgel, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 21–30. DOI: 10.2147/COPD.S85978.
4. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359 (22): 2355–2365.
5. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013; 11: 181.
6. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlösser NJ, Wouters EF, COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*. 2008; 133 (2): 350–357.

7. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, Pavord ID. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 356 (9240): 1480-1485.
8. Avdeev S, Aisanov Z, Arkhipov V, Belevskiy A, Leshchenko I, Ovcharenko S, Shmelev E, Miravittles M. Otmena ingalyatsionnykh glykokortikosteroidov u pacientov s chronochoeskoj obstruktivnoi bolezni lyegkih [Withdrawal of inhaled glucocorticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonologiya* [Pulmonology]. 2019; 29 (3): 334–345. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-334-345.
9. Avdeev S, Aisanov Z, Arkhipov V, Belevskiy A, Leshchenko I, Ovcharenko S, Shmelev E, Miravittles M. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019; 14: 1267–1280.
10. Ye W, Guo X, Yang T, Han F. Systematic review of inhaled corticosteroid withdrawal effects in chronic obstructive pulmonary disease, and comparison with two «real-life» studies. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (7): 4565-4573. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.151.
11. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1285-1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154/
12. Buhl R, Criée CP, Kardos P, Vogelmeier CF, Kostikas K, Lossi NS, Worth H. Dual bronchodilation vs triple therapy in the «real-life» COPD DACCOR study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 2557-2568.
13. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Respirology*. 2017; 22: 575-601. DOI: 10.1111/resp.13012.
14. Derom E, Brusselle GG, Joos GF. Efficacy of tiotropium–olodaterol fixed-dose combination in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 3163–3177. DOI: 10.2147/COPD.S92840.
15. Avdeev S, Aisanov Z, Belevskiy A, Zyikov K, Leshchenko I, Ovcharenko S, Shmelev E, Arkhipov V, Gorblyanskii U, Emelyanov A, Ignatova G, Kazantsev V, Karoli N, Kolbasnikov S, Kudelya L, Kuzubova N, Sinopalnikov A, Stepanyan I, Trofimenko I, Fassahov R, Hamitov R, Shaporova N. Mesto fixirovannoi kombinacii bronhodilatatorov dlitelnogo deistviya tiotropii/olodaterol v startovoi terapii chronochoeskoj obstruktivnoi bolezni lyegkih; zakluchenie Soveta ekspertov Rossiiskogo respiratornogo obschestva [The place of a fixed combination of long-acting bronchodilators tiotropium/olodaterol in the initial therapy of chronic obstructive pulmonary disease; conclusion of the expert Council of the Russian respiratory society]. *Pulmonologiya* [Pulmonology]. 2016; 26 (4): 505-513.
16. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2: CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub2
17. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 12: CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD012620.pub2.

© Р.И. Шаймуратов, 2020

УДК 616.24-001.28-02:615.849(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3). 63-73

## РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**ШАЙМУРАТОВ РУСТЕМ ИЛЬДАРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-5940-1656; Web of Science Researcher ID: Q-3122-2019; канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: russtem@gmail.com

**Реферат.** Радиационно-индуцированное поражение легких является одним из частых осложнений лучевой терапии. В последнее время повышается частота проведения диагностических и интервенционных исследований в связи с увеличением онкологических заболеваний, растет число пациентов, перенесших лучевую терапию.

**Цель исследования** – обзор последних данных по эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению пациентов с радиационно-индуцированным поражением легких. **Материал и методы.** Выполнен поиск публикаций в базах Elibrary, PubMed и общими поисковыми запросами. **Результаты и их обсуждение.** Радиационно-индуцированное поражение легких – это распространенное, тяжелое и в ряде случаев фатальное осложнение лучевой терапии, ведущее к снижению качества жизни онкологических больных. В связи с ростом онкологической заболеваемости происходит увеличение количества пациентов с радиационно-индуцированным поражением легких; эпидемиологические исследования показывают, что радиационно-индуцированные поражения легких недостаточно диагностируются. Представлены данные по распространенности радиационно-индуцированных поражений легких, по факторам риска, диагностике, основам радиопротекции и лекарственным препаратам, оказывающим влияние на течение болезни. **Выводы.** В настоящее время радиационно-индуцированное поражение легких хорошо изучено в экспериментальных моделях и в клинических наблюдениях, но вместе с тем остаются вопросы диагностики, профилактики и лечения пациентов с радиационно-индуцированным поражением легких, которые требуют проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** радиационно-индуцированное поражение легких, диагностика, прогноз, факторы риска, лечение.

**Для ссылки:** Радиационно-индуцированные поражения легких. Современное состояние проблемы / Р.И. Шаймуратов // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.63–73. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).63-73.