

Эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированного обострения

Л.А.Шпагина, О.С.Котова , И.С.Шпагин, Г.В.Кузнецова, С.А.Кармановская, Л.А.Паначева, Е.В.Аникина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

Резюме

Респираторная вирусная инфекция (РВИ) — одна из наиболее частых причин обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Особенности течения заболевания после обострения, ассоциированного с вирусной инфекцией, включая ответ на терапию, изучены недостаточно. **Целью** исследования явилось определение влияния фиксированной тройной комбинации длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) / длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) адренорецепторов / ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) на симптомы ХОБЛ, функцию легких, переносимость физической нагрузки по данным 6-минутного шагового теста (6-МШТ), активность воспаления в сравнении со свободными комбинациями у больных, перенесших вирус-ассоциированное обострение ХОБЛ. **Материалы и методы.** Выполнено наблюдательное проспективное когортное исследование с участием больных ХОБЛ (спирографический критерий), госпитализированных с обострением ХОБЛ с вирусной ($n = 60$) или вирусно-бактериальной ($n = 60$) инфекцией, группа сравнения ($n = 60$) — больные ХОБЛ с бактериальным обострением. Вирусная инфекция определялась при исследовании мокроты или лаважной жидкости методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на РНК риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вирусов гриппа А и В, SARS-CoV-2; бактериальная — при наличии гнойной мокроты и / или по результатам теста на прокальцитонин и / или исследования мокроты культуральным методом. В период обострения исследовались цитокины крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. В реальной клинической практике больным назначалась тройная комбинация ДДАХП / ДДБА / иГКС — фиксированная (исследуемая терапия) или свободная (терапия сравнения). Наблюдение для оценки эффективности начиналось через 4 нед. после завершения обострения и выписки из стационара. **Результаты.** Через 52 нед. лечения у больных группы исследуемой терапии наблюдалось меньшее снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$). Отмечены более существенные различия в показателях пациентов подгруппы свободной комбинации, перенесших обострения при вирусной инфекции (-69 (-75 ; -10) мл vs -75 (-78 ; -72) мл) и вирусно-бактериальной инфекции ($-67,5$ (-69 ; $-37,25$) мл vs $-75,5$ (-84 ; $-70,25$) мл), и терапии сравнения соответственно. Увеличение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) с поправкой на альвеолярный объем (V_a) (DL_{CO} / V_a), снижение коэффициента бронходилатации, результатов 6-МШТ, числа эозинофилов и концентрации фибриногена крови отмечено только у больных после вирус-ассоциированных или вирусно-бактериальных обострений на фоне терапии фиксированной тройной комбинацией. В модели линейной регрессии выявлена прямая связь концентрации интерлейкина-5 с динамикой $ОФВ_1$ ($B = 0,848$) на фоне исследуемой терапии, а также DL_{CO} / V_a ($B = 0,117$), и отрицательная — концентрации N-терминального пептида проколлагена-III с DL_{CO} / V_a ($B = -0,021$). **Заключение.** У больных ХОБЛ, перенесших обострение с вирусной, вирусно-бактериальной инфекцией, при использовании фиксированной тройной терапии ДДАХП / ДДБА / иГКС эффективнее свободных комбинаций замедляется снижение $ОФВ_1$, увеличиваются DL_{CO} , результаты 6-МШТ, уменьшается активность воспаления дыхательных путей.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, респираторная вирусная инфекция, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование осуществлялось за счет средств федерального бюджета на исполнение государственного задания № 056-00034-21-00.

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

© Шпагина Л.А. и соавт., 2023

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Паначева Л.А., Аникина Е.В. Эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированного обострения. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 739–749. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-739-749

Efficacy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced exacerbations

Lyubov A. Shpagina, Olga S. Kotova , Ilya S. Shpagin, Galina V. Kuznetsova, Svetlana A. Karmanovskaya, Lyudmila A. Panacheva, Ekaterina V. Anikina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation: Krasnyy prospect 52, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Viral respiratory infection is one of the main etiologic factors for acute exacerbations of COPD (AECOPD). The disease course after virus-associated AECOPD and the response to treatment have not been studied adequately. **The aim** was to evaluate the efficacy of single-inhaler triple thera-

py (SITT) of long-acting anticholinergic drugs (LAMA)/long-acting β_2 -agonists (LABA) of adrenergic receptors/inhaled glucocorticosteroids (ICS) on COPD symptoms, lung function, exercise tolerance, and inflammatory activity compared with multiple-inhaler triple therapy (MITT) after a virus-associated COPD exacerbation. **Methods.** This was an observational prospective cohort study of COPD patients (spirometric criterion) hospitalized for AECOPD with viral ($n = 60$) or viral-bacterial ($n = 60$) infection. The comparison group included patients with bacterial AECOPD ($n = 60$). Viral infection was diagnosed by PCR-RT of sputum or bronchoalveolar lavage fluid for RNAs of rhinovirus, RS virus, influenza A and B viruses, or SARS-CoV-2 virus. Bacterial infection was demonstrated by sputum purulence and/or procalcitonin test results and/or standard culture data. During AECOPD, blood cytokines were measured by ELISA. The patients were treated with SITT (investigational treatment) or MITT (comparison treatment) of LAMA/LABA/ICS in real-world clinical practice. The follow-up started 4 weeks after AECOPD regression and discharge from hospital. **Results.** After 52 weeks of treatment, FEV₁ decline was smaller than in the SITT group. Differences from the MITT group were greater in patients with viral AECOPD (-69 (-75 ; -10) ml vs -75 (-78 ; -72) ml) or viral-bacterial AECOPD (-67.5 (-69 ; -37.25) ml vs -75.5 (-84 ; -70.25) ml). An increase in DL_{CO}/V_a, 6-minut walk test (6MWT) results, a decrease in bronchodilation coefficient, blood eosinophils and fibrinogen was seen only in subjects who received SITT and had viral- or viral-bacterial AECOPD. A multiple regression model revealed a direct association between blood interleukin-5 and improvement in FEV₁ ($B = 0.848$) and DL_{CO}/V_a ($B = 0.117$) and a negative correlation with blood levels of amino-terminal propeptide of type-III procollagen and improvement in DL_{CO}/V_a ($B = -0.021$). **Conclusion.** SITT with LAMA/LABA/ICS was more effective in preventing FEV₁ decline, increasing DL_{CO}, 6MWT results, and decreasing airway inflammation in virus-associated or viral-bacterial AECOPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; exacerbation; respiratory viral infection; inhaled corticosteroid; long-acting β_2 -agonist; long-acting muscarinic antagonist.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. Federal budget funds for the implementation of state task No.056-00034-21-00 were used.

Ethical review. The studies were conducted in accordance with the ethical principles of scientific medical research involving human subjects set out in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and in compliance with the ethical standards and rules set forth in the Bulletin of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education of Russia No.3 of 2002 "On the procedure for conducting biomedical research in human subjects." The study was approved by the ethics committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation.

© Shpagina L.A. et al., 2023

For citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Panacheva L.A., Anikina E.V. Efficacy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced exacerbations. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 739–749 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-739-749

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается значимым фактором, оказывающим влияние на общественное здоровье. Заболевание входит в список 10 наиболее распространенных и является 3-й причиной смерти от хронической неинфекционной патологии в мире [1]. В Российской Федерации ХОБЛ является основной причиной смерти от болезней органов дыхания [2–4].

Известно, что патогенез, тяжесть течения и прогноз ХОБЛ существенно различаются у больных разных групп. Поэтому для снижения негативного влияния патологии как на индивидуальном, так и на популяционном уровне целесообразны фенотипирование и оценка особенностей ответа на терапию фенотипов [5, 6]. Наиболее неблагоприятным вариантом является ХОБЛ с обострениями. Обострения ассоциированы с риском смерти и сердечно-сосудистых событий, повторных обострений, выраженными симптомами заболевания, снижением качества жизни больных [7–9]. Как и заболевание в целом, обострения ХОБЛ неоднородны. Для прогноза учитываются преимущественно обострения, при которых потребовались госпитализация, назначение антибактериальных препаратов и / или системных глюкокортикостероидов (ГКС) [10, 11].

Респираторная вирусная инфекция – одна из наиболее частых причин обострения ХОБЛ. По разным данным, с вирусной инфекцией связаны от $1/3$ до $1/2$ всех обострений [12, 13]. При воздействии вируса изменяются активность и паттерн персистирующего воспаления дыхательных путей, что оказывает влияние на клинические, функциональные и клеточно-молекулярные особенности обострения [14–16]. По некоторым данным, особенности патогенеза ста-

бильной ХОБЛ также определяют вирусы [16, 17]. Таким образом, актуальным является изучение влияния респираторной вирусной инфекции на фенотип ХОБЛ, включая поиск наиболее эффективных схем терапии после вирус-ассоциированных обострений.

Возможности доступных в настоящее время методов лечения ХОБЛ – контроль над симптомами, профилактика обострений и связанные с ними улучшение качества жизни и снижение риска преждевременной смерти [18, 19].

Основными лекарственными средствами, позволяющими достичь заявленных целей, являются бронхолитические препараты – антагонисты M₁-холинорецепторов пролонгированного действия (или длительно действующие антихолинергические препараты) (ДДАХП), а также длительно действующие агонисты β_2 -адренорецепторов (ДДБА), ингаляционные ГКС (иГКС), антагонисты фосфодиэстеразы 4-го типа, макролиды [18, 19]. Прецизионный подход в терапии ХОБЛ направлен на повышение эффективности лечения при минимизации фармакологической нагрузки и снижении риска нежелательных лекарственных реакций. Так, очевидна необходимость применения иГКС у пациентов с ХОБЛ и эозинофильным воспалением, сопутствующей бронхиальной астмой, частыми обострениями [20] при недостаточности данных для других фенотипов. Важен выбор не только молекулы действующего вещества, но и вида ингалятора [21]. Появление в последнее время фиксированных комбинаций ДДАХП / ДДБА / иГКС открывает новые возможности контроля над ХОБЛ [21]. Вместе с тем представляет интерес определение групп больных, в большей степени нуждающихся в таком лечении.

Целью исследования явилось определение влияния в условиях реальной клинической практики фиксированной тройной комбинации ДДАХП / ДДБА / иГКС на симптомы ХОБЛ, функцию легких, толерантность к физической нагрузке (ТФН), активность воспаления в сравнении со свободными комбинациями у больных, перенесших вирус-ассоциированное обострение ХОБЛ.

Материалы и методы

В наблюдательное проспективное когортное исследование включены больные, госпитализированные с вирус-ассоциированным ($n = 60$) и вирусно-бактериальным ($n = 60$) обострениями ХОБЛ. Группу контроля составили пациенты ($n = 60$), госпитализированные с бактериальным обострением ХОБЛ. Все больные получали терапию при обострении и последующей стабильной фазе ХОБЛ в соответствии с действующими федеральными клиническими рекомендациями.

Все участники перенесли обострение ХОБЛ, поэтому им была назначена комбинация ДДАХП, ДДБА и иГКС [18–20]. Решение о применении фиксированной тройной комбинации (основная исследуемая терапия) или сочетания фиксированной двойной комбинации с 3-м препаратом в отдельном ингаляторе – ДДБА / ДДАХП плюс иГКС или иГКС / ДДБА в сочетании с ДДАХП (терапия сравнения) принимали лечащие врачи в реальной клинической практике. До индексного обострения фиксированную тройную комбинацию лекарств для лечения ХОБЛ получали 3 (5,0 %) больных группы вирусных обострений, 4 (6,0 %) – группы бактериальных и 2 (3,3 %) – группы вирусно-бактериальных обострений.

Дизайн исследования включал обследование больного в период обострения (визит 1), через 4 (визит 2) и 52 (визит 3) недели после выписки из стационара.

Все включенные в исследование пациенты были обследованы методом спирометрии с пробой с бронхолитическим препаратом не ранее 52 нед. до включения. Спирограммы повторно оценивались при принятии решения о включении / исключении пациента.

Критерии включения в исследование:

- достоверный диагноз ХОБЛ на основании спирометрического критерия (соотношение постбронходилатационных показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких ($ФЖЕЛ$) $< 0,7$ [18–20]);
- тяжелая и среднетяжелая бронхообструкция по классификации Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) [18–20];
- возраст больных 45–65 лет.

Вирусная этиология обострения определялась по результатам исследования мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени на РНК риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вирусов гриппа А и В,

SARS-CoV-2; бактериальная – на основании наличия гнойной мокроты (преобладание нейтрофильных лейкоцитов при цитологическом исследовании мокроты или бронхоальвеолярного лаважа) и / или положительного результата теста на прокальцитонин методом иммунохроматографии и / или выявления бактериального агента культуральным методом. При наличии одновременно признаков вирус-ассоциированного и бактериального обострения пациент включался в группу вирусно-бактериальных обострений.

Эффективность терапии на момент включения и через 52 нед. наблюдения оценивалась при помощи следующих данных:

- оценки симптомов по шкале *COPD Assessment Test (CAT)* [22]
- спирометрии с пробой с бронхолитическим препаратом (спирограф MAC2-C; Белинтелмед, Республика Беларусь) [23];
- исследования диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом одиночного вдоха (бодиплетизмограф *PowerCube Body (Shiller, Германия)*) [24];
- сатурации кислородом (SpO_2);
- 6-минутного шагового теста (6-МШТ) [25];
- общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы;
- исследования уровня фибриногена методом Клаусса, С-реактивного белка (СРБ) крови методом твердофазного иммуноферментного анализа.

В период индексного обострения в крови больных были определены концентрации эозинофильного катионного белка, интерлейкина (IL)-5, нейтрофильной эластазы, гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора, моноцитарного хемотаксического протеина-1, фактора роста фибробластов-2, трансформирующего фактора роста β_1 , гиалуроновой кислоты, N-терминального пептида проколлагена-III (P1NP), матриксных металлопротеиназ-1 и -9, IL-1 β , СРБ, фибриногена.

Статистический анализ. Расчеты выполнены с применением программного обеспечения SPSS 24. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы – $p < 0,01$ с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений и $p < 0,05$ – для сравнения двух групп. Применялись стандартные методы описательной статистики – для непрерывных переменных рассчитывались медиана и межквартильный интервал, данные представлены в виде медианы (25-й – 75-й процентиля), для ординальных и номинальных переменных определялись доли (результат представлен в процентах). Для сравнения независимых групп по непрерывным переменным применялся тест Крускала–Уоллиса, по качественным – критерий χ^2 , взаимосвязанные группы сравнивались при помощи теста Уилкоксона.

Взаимосвязи эффективности лечения с активностью воспаления в период обострения ХОБЛ определялись методом линейной регрессии. Для исключения влияния вмешивающихся факторов в модели включались исходные значения $ОФВ_1$, возраст, статус курения.

Результаты

Фиксированную тройную комбинацию получали 35 (58,3 %) пациентов группы вирус-ассоциированных обострений, 31 (51,7 %) пациент группы бактериальных и 38 (63,3 %) – группы вирусно-бактериальных обострений ($p = 0,125$). Сочетание фиксированной комбинации ДДАХП / ДДБА и монопрепарата иГКС назначено 7 (11,7 %), 5 (8,3 %) и 3 (5,0 %) больным, фиксированной комбинации иГКС / ДДБА и монопрепарата ДДАХП – 18 (30,0 %), 24 (40,0 %) и 19 (31,7 %) пациентам соответственно.

Досрочно завершили участие в исследовании 1 больной, перенесший вирус-ассоциированное обострение (получал фиксированную комбинацию), и 2 больных после вирусно-бактериальных обострений (1 получал фиксированную комбинацию, 1 – из группы контроля), которые наблюдались в течение 2, 4 и 6 мес. соответственно. Для анализа результатов

использовались данные всех пациентов, включенных в наблюдение (ITT-population).

Основные характеристики обследуемых пациентов представлены в табл. 1.

На фоне исследуемой терапии у больных, перенесших вирус-ассоциированное или вирусно-бактериальное обострение, в течение 52 нед. наблюдалось дополнительное уменьшение симптомов заболевания. Снижение оценки по САТ (в баллах) происходило в первую очередь за счет уменьшения интенсивности кашля и одышки, на продукцию мокроты терапия значимого влияния не оказывала. После бактериальных обострений исследуемая терапия и терапия сравнения обеспечивали стабильные показатели по САТ с одинаковой эффективностью. При этом при лечении фиксированной тройной комбинацией у больных наблюдалось снижение продукции мокроты.

На фоне фиксированной тройной комбинации у пациентов всех исследуемых групп скорость сниже-

Таблица 1
Основные характеристики обследуемых пациентов
Table 1
Baseline characteristics of the examined patients

Параметр	Перенесли обострение ХОБЛ						p
	с вирусной инфекцией (n = 60)		с бактериальной инфекцией (n = 60)		с вирусно-бактериальной инфекцией (n = 60)		
	основная группа (n = 35)	группа сравнения (n = 25)	основная группа (n = 31)	группа сравнения (n = 29)	основная группа (n = 38)	группа сравнения (n = 22)	
Пол:							
• мужской	34 (97)	23 (92)	29 (94)	26 (90)	36 (95)	20 (91)	0,095
• женский	1 (3)	2 (8)	2 (6)	3 (10)	2 (5)	2 (9)	
Возраст, годы	52 (47; 54)	53 (48; 55)	55 (50; 57)	56 (53; 60)	50 (47; 55)	52 (49; 57)	0,139
Статус курения, n (%):							
• курящие	15 (43)	12 (48)	13 (42)	12 (41)	16 (42)	9 (41)	0,329
• бывшие курильщики	8 (23)	6 (24)	7 (23)	6 (21)	9 (24)	4 (18)	
• некурящие	12 (34)	7 (28)	11 (35)	11 (38)	13 (34)	9 (41)	
ОФВ₁, %:							
• до индексного обострения	58 (56; 61)	59 (57; 62)	57 (55; 62)	58 (56; 62)	57 (55; 61)	58 (55; 63)	0,493
• на момент начала наблюдения	58 (56; 62)	60 (57; 63)	57 (55; 62)	58 (57; 62)	57 (55; 62)	58 (55; 62)	
ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %:							
• до индексного обострения	0,58 (0,56; 0,62)	0,59 (0,55; 0,64)	0,58 (0,56; 0,63)	0,57 (0,55; 0,61)	0,58 (0,55; 0,62)	0,58 (0,55; 0,63)	0,497
• на момент начала наблюдения	0,57 (0,56; 0,61)	0,59 (0,55; 0,64)	0,58 (0,56; 0,63)	0,56 (0,54; 0,60)	0,58 (0,55; 0,62)	0,57 (0,54; 0,60)	0,542
Коэффициент бронходилатации на момент начала наблюдения, %	8,5 (7,4; 9,1)	8,2 (7,0; 8,9)	3,1 (2,5; 4,3)	3,2 (2,1; 3,9)	9,0 (7,5; 9,2)	8,5 (7,1; 9,1)	0,219
IL-5, пг / мл	10,6 (8,5; 15,2)	12,4 (9,0; 17,3)	0,5 (0,2; 0,8)	0,5 (0,3; 0,8)	9,9 (6,8; 15,7)	12,3 (7,9; 16,2)	0,001
PIIINP, нг / мл	245,4 (219,8; 262,7)	249,2 (221,8; 263,7)	30,9 (21,5; 38,2)	31,3 (22,8; 40,6)	252,7 (236,2; 260,9)	253,1 (232,2; 265,8)	0,001
Частота обострений в предыдущий год	0,88	0,91	1,04	1,02	0,96	0,94	0,248

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; PIIINP (Procollagen Type III N-terminal peptide) – N-терминальный пептид проколлагена-III.

ния показателей ОФВ₁ была меньше. При этом у лиц, перенесших обострение ХОБЛ вирусной или вирусно-бактериальной этиологии, различия с подгруппой терапии сравнения были больше. Следует отметить, что после обострений ХОБЛ на фоне вирусной или вирусно-бактериальной инфекции лечение фиксированной тройной комбинацией позволило снизить коэффициент бронходилатации (табл. 2).

У больных ХОБЛ, перенесших вирус-ассоциированные и вирусно-бактериальные обострения, в динамике наблюдения на фоне исследуемой терапии в большей степени, чем в подгруппах терапии сравнения, увеличились показатели ФЖЕЛ и DL_{CO} / V_a. У перенесших бактериальные обострения значимого влияния терапии на данные показатели не отмечено.

Отсутствие изменений SpO₂ во всех исследуемых подгруппах, вероятно, связано с исходно низкой вариабельностью распределения данного показателя.

Несмотря на клинически незначимые различия дистанции 6-МШТ [26], у больных, перенесших вирусные и вирусно-бактериальные обострения ХОБЛ, по завершении теста наблюдались наибольшие значения SpO₂, также отмечено снижение тяжести одышки по шкале Борга (табл. 3). Кроме того, у пациентов, получавших

фиксированную тройную терапию, выявлены статистически значимые более высокие показатели ТФН.

У пациентов, перенесших вирус-ассоциированное обострение, наблюдалось снижение эозинофилии крови, более выраженное – 152 (121; 168) кл. / мкл vs 82 (54; 101) кл. / мкл – у получавших исследуемую терапию по сравнению свободными комбинациями ($p = 0,005$). У перенесших вирусно-бактериальное обострение данный показатель составил 125 (118; 163) кл. / мкл vs 74 (45; 81) кл. / мкл ($p = 0,006$). В группе пациентов с бактериальными обострениями динамика эозинофилии крови была незначимой, составив –21 (–32; 10) кл. / мкл vs –15 (–20; 11) кл. / мкл ($p = 0,214$).

Также у лиц, перенесших вирус-ассоциированное обострение ХОБЛ, наблюдалось снижение уровня фибриногена в крови, а следовательно, и активности системного воспаления. В группе вирус-ассоциированных обострений снижение составило 5 (3; 6) г / л vs 2 (1; 3) г / л на фоне исследуемой терапии и терапии сравнения соответственно ($p = 0,001$), в группе вирусно-бактериальных обострений – 4 (3; 5) и 2 (2; 3) г / л ($p = 0,009$). В группе бактериальных обострений исследуемая терапия и терапия сравнения не оказали существенного влияния на уровень фибриногена в кро-

Таблица 2
Динамика симптомов хронической обструктивной болезни легких через 4 и 52 недели после индексного обострения*

Table 2
Dynamics of chronic obstructive pulmonary disease symptoms at 4 and 52 weeks after the index exacerbation*

Параметр	Перенесли обострение ХОБЛ									p ^{***}
	с вирусной инфекцией			с бактериальной инфекцией			с вирусно-бактериальной инфекцией			
	группа лечения		p ^{**}	группа лечения		p ^{**}	группа лечения		p ^{**}	
	основная (n = 35)	сравнения (n = 25)		основная (n = 31)	сравнения (n = 29)		основная (n = 38)	сравнения (n = 22)		
Оценка по САТ, баллы:										
• баллы	–3 (–5; –1)	–1 (–1,75; 2)	0,001	–1 (–2; 0)	0 (–2,75; 0)	0,739	–4 (–5,25; –1,75)	–2 (–3; 3)	0,001	0,005 [#]
• вопрос 1 (кашель)	–1 (–2; –1)	1 (–1; 2)	0,003	–1 (–1; 0)	–0,5 (–1; 0)	0,132	–2 (–3; –0,5)	–1 (–1; 3)	0,001	0,001 [#]
• вопрос 2 (мокрота)	0 (0; 0)	0,5 (0; 0,5)	0,810	–0,25 (–0,5; 0)	0 (–0,25; 0)	0,045	0 (–0,5; 0)	–0,5 (–0,5; 0)	0,792	0,003 [#]
• вопрос 4 (одышка)	–2 (–3; –1)	–1 (–1,75; 0)	0,001	–0,75 (–0,75; 0)	0 (0; 0)	0,048	–2 (–2,5; –1,25)	–0,5 (–3; 3)	0,001	0,001 [#]
ОФВ ₁ , мл	–69 (–75; –10)	–75 (–78; –72)	0,001	–55 (–57; –55)	–60 (–65; –58)	0,015	–67,5 (–69; –37,25)	–75,5 (–84; –70,25)	0,001	0,001 [#]
ФЖЕЛ, мл	50 (31; 102)	25 (9; 56,5)	0,005	5,5 (–1; 10,25)	4 (–2; 14,75)	0,953	41,5 (17; 70)	20 (13,5; 58,5)	0,031	0,001 [#]
Коэффициент бронходилатации, %	–5,1 (–6,7; –3,5)	2,2 (0,5; 4,1)	0,001	–0,5 (–1; 0)	0,25 (–2; 1,15)	0,122	–3,9 (–1,9; –6)	1,8 (1; 4,5)	0,001	0,001 [#]
DL _{CO} / V _a , %	5,1 (4,5; 6,2)	2,1 (–0,75; 2,95)	0,001	1,0 (–2,3; 1,5)	0,5 (–0,7; 2,15)	0,744	6,1 (4,0; 6,8)	1,5 (0,85; 2,3)	0,001	0,001 [#]
SpO ₂ в покое, %	0 (0; 0,5)	0 (0; 0,5)	0,925	0 (0; 0)	0 (0; 0,5)	0,865	0,5 (0; 0,5)	0,5 (0; 0,25)	0,729	0,232

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САТ (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} / V_a – диффузионная способность легких с поправкой на альвеолярный объем; SpO₂ – сатурация кислородом; * – рассчитано по следующей формуле: изменение параметра = значение на визите «неделя 52» – значение на визите «неделя 4»; ** – достоверность различий между подгруппами основной исследуемой терапии и сравнения; *** – достоверность различий между подгруппами основной исследуемой терапии у лиц, перенесших вирус-ассоциированные, бактериальные или вирусно-бактериальные обострения хронической обструктивной болезни легких; # – различия достоверны между всеми подгруппами основной терапии; # – различия достоверны по отношению к подгруппе основной терапии у лиц, перенесших бактериальные обострения.

Note: *, calculated using the following formula: change in the parameter = value at week 52 visit – value at week 4 visit; **, significance of differences between the main treatment and comparison treatment subgroups; ***, significance of differences between the main treatment and comparison treatment subgroups of patients with virus-associated, bacterial, or viral-bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; #, differences are significant between all main treatment subgroups; #, the differences are significant between main treatment subgroups in patients with bacterial exacerbations.

Таблица 3
Динамика* переносимости физической нагрузки по данным 6-минутного шагового теста через 4 и 52 недели после индексного обострения

Table 3
Dynamics* of exercise tolerance according to the 6-minute walk test at 4 and 52 weeks after the index exacerbation

Параметр	Перенесли обострение ХОБЛ									p***
	с вирусной инфекцией			с бактериальной инфекцией			с вирусно-бактериальной инфекцией			
	группа лечения		p**	группа лечения		p**	группа лечения		p**	
	основная (n = 35)	сравнения (n = 25)		основная (n = 31)	сравнения (n = 29)		основная (n = 38)	сравнения (n = 22)		
Дистанция 6-МШТ, м	10 (-7; 15)	-11 (-13,5; 10)	0,001	18 (17; 22)	10 (3,5; 13)	0,001	8 (3; 17,25)	-5 (-8,5; 1,75)	0,010	0,001
SpO ₂ по завершении 6-МШТ, %	3 (2; 4)	1 (0; 1)	0,001	1 (0; 1)	0 (0; 1)	0,07	4 (2,75; 4)	1 (1; 1)	0,001	0,006
Шкала Борга по завершении 6-МШТ, баллы	3 (3; 4)	1 (1; 1)	0,001	1 (1; 2)	1 (1; 2,5)	0,645	3,5 (3; 4)	1 (1; 1,25)	0,001	0,001

Примечание: 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO₂ – сатурация кислородом; * – рассчитано по следующей формуле: изменение параметра = значение на визите «неделя 52» – значение на визите «неделя 4»; ** – достоверность различий между подгруппами основной исследуемой терапии и сравнения; *** – достоверность различий между подгруппами основной исследуемой терапии у лиц, перенесших вирус-ассоциированные, бактериальные или вирусно-бактериальные обострения хронической обструктивной болезни легких.

Note: *, calculated using the following formula: change in parameter = value at week 52 visit – value at week 4 visit; **, significance of differences between the main treatment and comparison treatment subgroups; ***, significance of differences between main treatment subgroups in patients with virus-associated, bacterial, or viral-bacterial exacerbations of COPD.

ви, показатель снизился на 0,5 (0; 1) и 1 (0; 1,5) г / л соответственно ($p = 0,104$). Различий уровней СРБ крови и скорости оседания эритроцитов не выявлено.

Методом линейной регрессии определено, что с эффективностью тройной фиксированной комбинации ДДАХП / ДДБА / иГКС в последующую стабильную фазу взаимосвязаны молекулярные факторы воспаления и фиброза в период обострения ХОБЛ. Изменение на фоне лечения ОФВ₁ зависело от концентрации ИЛ-5 в системной циркуляции (прямая связь, объясняющая 29,1 и 40,5 % дисперсии ОФВ₁ в группах пациентов,

перенесших обострение ХОБЛ с вирусной и вирусно-бактериальной инфекцией, соответственно). Изменение DL_{CO} / V_a было обратно связано с ИЛ-5 и маркером активности фиброобразования PPIINP, взаимосвязью объяснялись 44,6 и 32,5 % дисперсии показателя у пациентов группы вирус-ассоциированных обострений и 28,2 и 38,3 % – вирусно-бактериальных обострений. При одновременной оценке обеих молекул в многофакторной линейной модели сохранялась значимая ассоциация с ИЛ-5, при этом корреляции между ИЛ-5 и PPIINP не отмечено (табл. 4).

Таблица 4
Взаимосвязь молекулярных факторов в период обострения хронической обструктивной болезни легких с изменением функции легких у пациентов, получавших фиксированную тройную комбинацию (результаты однофакторного линейного регрессионного анализа)

Table 4
Relationship between molecular factors associated with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and changes in lung function in patients receiving a fixed triple combination (results of univariate linear regression analysis)

Независимая переменная	Прогнозируемая переменная	B (95%-ный ДИ)	Стандартная ошибка	β	t	p
У перенесших вирус-ассоциированное обострение						
ИЛ-5, пг / мл	ОФВ ₁	0,848 (0,109–1,587)	0,369	0,291	2,298	0,025
			R ² = 0,291			
ИЛ-5, пг / мл	DL _{CO} / V _a	0,117 (0,055–0,179)	0,031	0,446	3,767	0,001
			R ² = 0,446			
PPIINP, нг / мл	DL _{CO} / V _a	-0,028 (-0,039 – (-0,017))	0,005	-0,570	-5,242	0,001
			R ² = 0,325			
У перенесших вирусно-бактериальное обострение						
ИЛ-5, пг / мл	ОФВ ₁	0,689 (0,281–1,098)	0,204	0,405	3,378	0,001
			R ² = 0,405			
ИЛ-5, пг / мл	DL _{CO} / V _a	0,055 (0,006–0,103)	0,024	0,282	2,242	0,029
			R ² = 0,282			
PPIINP, нг / мл	DL _{CO} / V _a	-0,021 (-0,025– (-0,016))	0,002	-0,757	-8,826	0,001
			R ² = 0,573			

Примечание: ИЛ – интерлейкин; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} / V_a – диффузионная способность легких с поправкой на альвеолярный объем; PPIINP (Procollagen Type III N-terminal peptide) – N-терминальный пептид проколлагена-III; B – коэффициент регрессии; ДИ – доверительный интервал; R² – коэффициент детерминации.

Note: PPIINP – N-terminal procollagen-III peptide; B – regression coefficient; R² – coefficient of determination.

Таким образом, при увеличении концентрации IL-5 – маркера активности воспаления в период обострения ХОБЛ – уменьшалась скорость снижения $ОФВ_1$ и увеличивался прирост DL_{CO} на фоне фиксированной тройной комбинации в течение последующего года, т. е. эффективность терапии была выше. И наоборот, при увеличении концентрации маркера фиброобразования PIPNP снижались возможности терапии в отношении DL_{CO} .

Обсуждение

Таким образом, у больных, перенесших обострение ХОБЛ, при терапии фиксированной тройной комбинацией ДДАХП / ДДБА / иГКС в течение следующего после обострения года по сравнению со свободной тройной комбинацией дополнительно уменьшались симптомы ХОБЛ, предупреждалось прогрессирование бронхообструкции и улучшалась DL_{CO} (что может говорить о замедлении ремоделирования легких), увеличивалась ТФН, снижалась активность системного воспаления.

При этом в зависимости от этиологии индексного обострения ХОБЛ наблюдались некоторые особенности ответа на терапию. В группе пациентов с обострениями вирусной или вирусно-бактериальной инфекции при исследуемой терапии уменьшались тяжесть одышки и интенсивность кашля, однако влияния на объем выделяемой мокроты не наблюдалось. У пациентов с обострениями ХОБЛ бактериальной этиологии терапия фиксированной тройной комбинацией оказалась эффективнее терапии сравнения – уменьшалась продукция мокроты, однако оба варианта лечения одинаково влияли на одышку и интенсивность кашля. Замедление прогрессирования бронхообструкции в большей степени было выражено в группах пациентов, перенесших вирус-ассоциированные и вирусно-бактериальные обострения. Дополнительно после обострений, связанных с вирусной инфекцией, наблюдались улучшение DL_{CO} (положительная динамика DL_{CO} / V_a), уменьшение рестриктивного компонента вентиляционных нарушений (положительная динамика ФЖЕЛ). Не исключено, что интерстициальные нарушения как особенность вирусного обострения ХОБЛ [27] являются возможной точкой приложения для ГКС.

После вирусных обострений ХОБЛ при терапии фиксированной тройной комбинацией у больных уменьшилась обратимость бронхообструкции. У пациентов, перенесших бактериальное обострение, данный показатель исходно был низким, возможно, поэтому размер эффекта оказался незначимым.

ТФН, оцененная при помощи 6-МШТ, была выше при терапии фиксированной тройной комбинацией, преимущественно у лиц после вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений ХОБЛ.

Также после обострений, связанных с вирусной инфекцией, при помощи исследуемой терапии удалось снизить уровень эозинофилии и фибриногена крови, что можно интерпретировать как снижение активности локального и системного воспаления.

Согласно литературным данным, показано преимущество фиксированной тройной комбинации ДДАХП / ДДБА / иГКС относительно улучшения функции легких, качества жизни и уменьшения симптомов ХОБЛ, что доказано по результатам рандомизированных клинических исследований.

Показана эффективность по сравнению с двойными комбинациями. Так, по данным исследования TRILOGY, при терапии комбинацией беклометазон / гликопирроний / формотерол по сравнению с комбинацией беклометазон / формотерол дополнительно отмечено повышение пребронходилатационного $ОФВ_1$ на 81 мл, постбронходилатационного – на 117 мл [28]. В когорте пациентов, принявших участие в исследовании IMPACT, различия $ОФВ_1$ на фоне лечения комбинациями флутиказона фуруат / вилантерол / умеклидиний и флутиказона фуруат / вилантерол составили 97 мл, вилантерол / умеклидиний – 54 мл. Доля случаев значимого уменьшения одышки, определенного как снижение значения индекса TDI на ≥ 1 балл, была выше в группе пациентов, получавших фиксированную тройную комбинацию в сравнении с комбинацией флутиказон фуруат / вилантерол на – 36 %, вилантерол / умеклидиний – на 33 %. При оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями с помощью вопросника госпиталя Святого Георгия (*St. Georges Respiratory questionnaire – SGRQ*) улучшение на ≥ 4 балла на фоне тройной терапии было на 41 % выше по отношению к пациентам обеих групп сравнения [29]. По данным исследования KRONOS отмечено, что при терапии комбинацией будесонид / формотерол / гликопирроний улучшалась функция легких по сравнению с комбинациями будесонид / формотерол и гликопирроний / формотерол [30].

Проведено сравнение эффективности тройной терапии в едином ингаляторе в сравнении со свободными тройными комбинациями. По данным исследования INTREPID показано, что при терапии комбинацией флутиказона фуруат / вилантерол / умеклидиний в большей степени, чем при использовании свободной тройной комбинации, увеличивался $ОФВ_1$ и снижалась оценка по САТ [31]. Также флутиказон фуруат / вилантерол / умеклидиний и свободные тройные комбинации оказывали одинаковое влияние на изменение $ОФВ_1$ от исходного значения [32]. По опубликованным данным, эффективность тройной терапии увеличивается с нарастанием числа эозинофилов крови [30]. Этими наблюдениями определена необходимость научного поиска «целевой» популяции для лечения фиксированной тройной комбинацией.

Полученные результаты позволяют предположить, что одной из групп больных ХОБЛ, получающих дополнительную пользу от фиксированной тройной терапии, являются пациенты после обострений ХОБЛ с вирусной и вирусно-бактериальной инфекцией. Помимо $ОФВ_1$, у этих больных наблюдаются улучшение DL_{CO} , ТФН, эозинофилии, концентрации фибриногена в крови. Известно, что иммуносупрессивная (противовоспалительная) активность ГКС зависит от паттерна воспаления. Чувствительными являются

воспаление с эозинофилией или T2-тип воспаления дыхательных путей [33], аутоиммунное [34], аллергическое [35] воспаление, синдром активации макрофагов [36]. Рефрактерные варианты – воспаление с нейтрофилезом, Th-17-ассоциированное воспаление [37]. Возможно, вирусная инфекция индуцирует воспаление с хорошей восприимчивостью к ГКС.

Благодаря выявленным связям динамики ОФВ₁ и DL_{CO} с уровнями IL-5 и РППНР в период обострения также показана значимость паттерна вирус-индуцированного воспаления. IL-5 – молекула воспаления с эозинофилией [33], чем можно объяснить прямую связь с эффективностью противовоспалительного лечения с применением ГКС. Увеличение уровня РППНР может указывать на формирование интерстициального фиброза [38] как исхода респираторной вирусной инфекции, при этом закономерно снижаются возможности терапии. Данные молекулы могут быть исследованы как маркеры прогноза эффективности тройной терапии.

Заключение

У больных ХОБЛ, перенесших обострение с вирусной, вирусно-бактериальной инфекцией, фиксированная тройная терапия ДДАХП / ДДБА / иГКС эффективнее свободных комбинаций предупреждает снижение ОФВ₁, при этом увеличиваются показатели ФЖЕЛ и DL_{CO}, пройденная дистанция при выполнении 6-МШТ, SpO₂ по завершении 6-МШТ, уменьшается одышка после выполнения 6-МШТ и снижается активность воспаления дыхательных путей.

Литература

- GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the global burden of disease study 2019. *EclinicalMedicine*. 2023; 59: 101936. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101936.
- Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Российский статистический ежегодник: статистический сборник. М; 2022. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejagodnik_2022.pdf
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 551–561. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561.
- 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.
- Шпагина Л.А., Котова О.С., Сараскина Л.Е., Ермакова М.А. Особенности клеточно-молекулярных механизмов профессиональной хронической обструктивной болезни легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; 110 (2): 37–45. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-37-45.
- Wu J.J., Xu H.R., Zhang Y.X. et al. The characteristics of the frequent exacerbator with chronic bronchitis phenotype and non-exacerbator phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and system review. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 103. DOI: 10.1186/s12890-020-1126-x.
- Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н. и др. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study. *Пульмонология*. 2020; 30 (1): 42–52. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52.
- Müllerová H., Marshall J., de Nigris E. et al. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Adv. Respir. Dis.* 2022; 16: 17534666221113647. DOI: 10.1177/17534666221113647.
- Ghebre M.A., Pang P.H., Diver S. et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (6): 2027–2036.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.013.
- Hurst J.R., Han M.K., Singh B. et al. Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 213. DOI: 10.1186/s12931-022-02123-5.
- Visseaux B., Burdet C., Voiriot G. et al. Prevalence of respiratory viruses among adults, by season, age, respiratory tract region and type of medical unit in Paris, France, from 2011 to 2016. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0180888. DOI: 10.1371/journal.pone.0180888.
- Jafarinejad H., Moghooei M., Mostafaei S. et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: a meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2017; 113: 190–196. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.10.021.
- Liao K.M., Chen Y.J., Shen C.W. et al. The influence of influenza virus infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 2253–2261. DOI: 10.2147/COPD.S378034.
- Mahmud S.M.H., Al-Mustanjid M., Akter F. et al. Bioinformatics and system biology approach to identify the influences of SARS-CoV-2 infections to idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Brief. Bioinform.* 2021; 22 (5): bbab115. DOI: 10.1093/bib/bbab115.
- Guo-Parke H., Linden D., Weldon S. et al. Mechanisms of virus-induced airway immunity dysfunction in the pathogenesis of COPD disease, progression, and exacerbation. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1205. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01205.
- D’Anna S.E., Maniscalco M., Cappello F. et al. Bacterial and viral infections and related inflammatory responses in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Med.* 2021; 53 (1): 135–150. DOI: 10.1080/07853890.2020.1831050.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 GOLD Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [Accessed: August 04, 2023].
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 109–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-109-118.
- Alcázar-Navarrete B, Jamart L, Sánchez-Covisa J. et al. Clinical characteristics, treatment persistence, and outcomes among patients with COPD treated with single- or multiple-inhaler triple therapy: a retrospective analysis in Spain. *Chest*. 2022; 162 (5): 1017–1029. DOI: 10.1016/j.chest.2022.06.033.
- Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
- Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (1): 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

26. Puhan M.A., Chandra D., Mosenifar Z. et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (4): 784–790. DOI: 10.1183/09031936.00063810.
27. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С. и др. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированных обострений. *Терапевтический архив.* 2023; 95 (3): 217–222. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202086.
28. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_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.
29. 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.
30. 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.
31. Halpin D.M.G., Kendall R., Shukla S. et al. Cost-effectiveness of single- versus multiple-inhaler triple therapy in a UK COPD population: the INTREPID trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 2745–2755. DOI: 10.2147/COPD.S370577.
32. Ferguson G.T., Brown N., Compton C. et al. Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 131. DOI: 10.1186/s12931-020-01360-w.
33. David B., Bafadhel M., Koenderman L., De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax.* 2021; 76 (2): 188–195. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215167.
34. Насонов Е.Л., ред. Российские клинические рекомендации: Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
35. De Sadeleer L.J., Hermans F., De Dycker E. et al. Effects of corticosteroid treatment and antigen exposure in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: a single-centre cohort study. *J. Clin. Med.* 2018; 8 (1): 14. DOI: 10.3390/jcm8010014.
36. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
37. Ponce-Gallegos M.A., Ramírez-Venegas A., Falfán-Valencia R. Th17 profile in COPD exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1857–1865. DOI: 10.2147/COPD.S136592.
38. Su Y., Gu H., Weng D. et al. Association of serum levels of laminin, type IV collagen, procollagen III N-terminal peptide, and hyaluronic acid with the progression of interstitial lung disease. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (18): e6617. DOI: 10.1097/MD.00000000000006617.
5. 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.
6. Shpagina L.A., Kotova O.S., Saraskina L.E., Ermakova M.A. [Peculiarities of cellular molecular mechanisms of professional chronic obstructive pulmonary disease]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie.* 2018; 110 (2): 37–45. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-37-45 (in Russian).
7. Wu J.J., Xu H.R., Zhang Y.X. et al. The characteristics of the frequent exacerbator with chronic bronchitis phenotype and non-exacerbator phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and system review. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 103. DOI: 10.1186/s12890-020-1126-x.
8. Zykov K.A., Ovcharenko S.I., Avdeev S.N. et al. [Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in POPE-study in the Russian Federation]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (1): 42–52. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52 (in Russian).
9. Müllerová H., Marshall J., de Nigris E. et al. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Adv. Respir. Dis.* 2022; 16: 17534666221113647. DOI: 10.1177/17534666221113647.
10. Ghebre M.A., Pang P.H., Diver S. et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (6): 2027–2036.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.013.
11. Hurst J.R., Han M.K., Singh B. et al. Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 213. DOI: 10.1186/s12931-022-02123-5.
12. Visseaux B., Burdet C., Voirit G. et al. Prevalence of respiratory viruses among adults, by season, age, respiratory tract region and type of medical unit in Paris, France, from 2011 to 2016. *PLoS One.* 2017; 12 (7): e0180888. DOI: 10.1371/journal.pone.0180888.
13. Jafarnejad H., Moghooei M., Mostafaei S. et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: a meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2017; 113: 190–196. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.10.021.
14. Liao K.M., Chen Y.J., Shen C.W. et al. The influence of influenza virus infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 2253–2261. DOI: 10.2147/COPD.S378034.
15. Mahmud S.M.H., Al-Mustanjid M., Akter F. et al. Bioinformatics and system biology approach to identify the influences of SARS-CoV-2 infections to idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Brief. Bioinform.* 2021; 22 (5): bbab115. DOI: 10.1093/bib/bbab115.
16. Guo-Parke H., Linden D., Weldon S. et al. Mechanisms of virus-induced airway immunity dysfunction in the pathogenesis of COPD disease, progression, and exacerbation. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1205. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01205.
17. D'Anna S.E., Maniscalco M., Cappello F. et al. Bacterial and viral infections and related inflammatory responses in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Med.* 2021; 53 (1): 135–150. DOI: 10.1080/07853890.2020.1831050.
18. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 GOLD Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [Asseced: August 04, 2023].
20. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. [Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic continuum for patients with chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (1): 109–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-109-118 (in Russian).
21. Alcázar-Navarrete B, Jamart L, Sánchez-Covisa J. et al. Clinical characteristics, treatment persistence, and outcomes among patients with COPD treated with single- or multiple-inhaler triple therapy: a retrospective analysis in Spain. *Chest.* 2022; 162 (5): 1017–1029. DOI: 10.1016/j.chest.2022.06.033.
22. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.

Поступила: 11.09.23
Принята к печати: 30.09.23

References

1. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the global burden of disease study 2019. *EClinicalMedicine.* 2023; 59: 101936. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101936.
2. Federal State Statistics Service (Rosstat). [Russian statistical yearbook: statistical handbook]. Moscow; 2022. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2022.pdf (in Russian).
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
4. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. [The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015 – 2019)]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (5): 551–561. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561 (in Russian).

23. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
24. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
25. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (1): 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
26. Puhan M.A., Chandra D., Mosenifar Z. et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (4): 784–790. DOI: 10.1183/09031936.00063810.
27. Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S. et al. [Clinic and functional features of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced acute exacerbations]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2023; 95 (3): 217–222. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202086 (in Russian).
28. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_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.
29. 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.
30. 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.
31. Halpin D.M.G., Kendall R., Shukla S. et al. Cost-effectiveness of single- versus multiple-inhaler triple therapy in a UK COPD population: the INTREPID trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 2745–2755. DOI: 10.2147/COPD.S370577.
32. Ferguson G.T., Brown N., Compton C. et al. Once-daily single-inhaler versus twice-daily multiple-inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 131. DOI: 10.1186/s12931-020-01360-w.
33. David B., Bafadhel M., Koenderman L., De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021; 76 (2): 188–195. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215167.
34. Nasonov E.L., ed. [Clinical guidelines: Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russian).
35. De Sadeleer L.J., Hermans F., De Dycker E. et al. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: a single-centre cohort study. *J. Clin. Med.* 2018; 8 (1): 14. DOI: 10.3390/jcm8010014.
36. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
37. Ponce-Gallegos M.A., Ramirez-Venegas A., Falfán-Valencia R. Th17 profile in COPD exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1857–1865. DOI: 10.2147/COPD.S136592.
38. Su Y., Gu H., Weng D. et al. Association of serum levels of laminin, type IV collagen, procollagen III N-terminal peptide, and hyaluronic acid with the progression of interstitial lung disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (18): e6617. DOI: 10.1097/MD.0000000000006617.

Received: September 11, 2023

Accepted for publication: September 30, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Шпагина Любовь Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: lshpagina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)

Lyubov A. Shpagina, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: lshpagina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)

Котова Ольга Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: ok526@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>)

Olga S. Kotova, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: ok526@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>)

Шпагин Илья Семенович — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>)

Ilya S. Shpagin, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>)

Кузнецова Галина Владимировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>)

Galina V. Kuznetsova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>)

Кармановская Светлана Александровна — д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>)

Svetlana A. Karmanovskaya, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: ok526@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>)

Паначева Людмила Алексеевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8230-8142>)

Lyudmila A. Panacheva, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8230-8142>)

Аникина Екатерина Валентиновна — ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>)

Ekaterina V. Anikina, Assistant, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>)

Участие авторов

Шпагина Л.А. – концепция и дизайн исследования

Котова О.С., И Шпагин С., Г Кузнецова В., Кармановская С.А., Паначева Л.А., Аникина Е.В. – сбор и обработка материала

Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С. – написание текста

Шпагина Л.А. – утверждение итогового варианта рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Shpagina L.A. – concept and design of the study

Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Panacheva L.A., Anikina E.V. – data collection, analysis, and interpretation

Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S. – writing the text

Shpagina L.A. – approval of the final manuscript.

All authors made a significant contribution to conducting the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.