© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

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

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Обоснование. Знание отличий ответа на терапию фенотипов обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) необходимо для улучшения результатов лечения. **Цель работы:** определить наиболее эффективные дополнительные фармакологические методы при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ. **Материал и методы.** В наблюдательное исследование включены больные, госпитализированные с обострением ХОБЛ с вирусной ($n = 60$) и вирусно-бактериальной ($n = 60$) инфекцией, и группа сравнения — с обострением ХОБЛ с бактериальной инфекцией ($n = 60$). Диагноз ХОБЛ основывался на спирографических критериях, вирусной инфекции — по результатам ПЦР-RV мокроты на РНК респираторных вирусов. Лечение проводилось в реальной клинической практике. Группы сопоставимы по применению системных глюкокортикоидов, короткодействующих бронхолитиков. Оценивали одышку по индексу TDI (первичная точка), функцию легких (спирография, диффузионная способность по монооксиду углерода), толерантность к нагрузке (тест 6-минутной ходьбы), продолжительность госпитализации (вторичные точки). Взаимосвязи определяли методом пропорциональных рисков Кокса. **Результаты.** В группах вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений, в отличие от бактериальных, с достижением TDI +1 были связаны (отношение шансов — ОШ, 95% доверительный интервал — ДИ) следующие виды лечения: фиксированная тройная комбинация (ОШ 2,69; 95% ДИ 1,48–4,90; $p = 0,010$ и ОШ 2,74; 95% ДИ 1,29–3,8; $p = 0,031$), ингаляции 3% раствора натрия хлорида (ОШ 3,64; 95% ДИ 1,45–5,42; $p = 0,001$ и ОШ 3,23; 95% ДИ 2,15–5,43; $p = 0,042$), противовирусные препараты (ОШ 2,91; 95% ДИ 1,15–3,62; $p = 0,009$ и ОШ 2,76; 95% ДИ 1,31–3,90; $p = 0,008$). В результате лечения наблюдали увеличение DLco/Va, SpO₂ после 6-минутной ходьбы, уменьшение продолжительности госпитализации. **Заключение.** Определение вирус-ассоциированных инфекций — перспективный маркер для определения показаний к назначению длительнодействующих антихолинергических препаратов и бета-адреномиметиков, ингаляционных кортикостероидов, ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида и противовирусных препаратов при обострении ХОБЛ.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких; респираторная вирусная инфекция; тройная терапия в едином ингаляторе; ингаляции гипертонического раствора; противовирусные препараты.

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Кармановская С.А., Паначева Л.А., Аникина Е.В. Оценка эффективности фармакотерапии обострений хронической обструктивной болезни легких, ассоциированных с вирусной инфекцией. *Клиническая медицина*. 2024;102(2):152–162.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-152-162>

Для корреспонденции: Котова Ольга Сергеевна — e-mail: ok526@yandex.ru

Lyubov A. Shpagina, Olga S. Kotova, Ilya S. Shpagin, Galina V. Kuznetsova, Evgeny M. Loktin, Anastasia A. Rukavitsyna, Svetlana A. Karmanovskaya, Lyudmila A. Panacheva, Ekaterina V. Anikina

ASSESSMENT OF PHARMACOTHERAPY EFFICACY FOR THE TREATMENT OF EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ASSOCIATED WITH VIRAL INFECTION

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Justification. Knowledge of the differences in response to therapy between phenotypes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is necessary to improve treatment outcomes. **Objective:** to determine the most effective additional pharmacological methods for virus-associated exacerbations of COPD. **Material and methods.** The study included patients hospitalized with exacerbations of COPD with viral ($n = 60$) and viral-bacterial ($n = 60$) infections, and a comparison group with exacerbations of COPD with bacterial infection ($n = 60$). The diagnosis of COPD was based on spirometric criteria, viral infection — according to the results of PCR-RV of sputum for RNA of respiratory viruses. Treatment was carried out in real clinical practice. The groups were comparable in the use of systemic glucocorticoids, short-acting bronchodilators. Dyspnea was assessed using the TDI index (primary endpoint), lung function (spirometry, diffusion capacity for carbon monoxide), exercise tolerance (6-minute walk test), length of hospital stay (secondary endpoints). The correlations were determined with the use of Cox proportional hazards model. **Results.** In the groups with virus-associated and viral-bacterial exacerbations, unlike bacterial exacerbations, the following types of treatment were associated with achieving TDI +1 (odds ratio — OR, 95% confidence interval — CI): fixed triple combination (OR 2.69; 95% CI 1.48–4.90; $p = 0.010$ and OR 2.74; 95% CI 1.29–3.80; $p = 0.031$), inhalation of 3% sodium chloride solution (OR 3.64; 95% CI 1.45–5.42; $p = 0.001$ and OR 3.23; 95% CI 2.15–5.43; $p = 0.042$), antiviral drugs (OR 2.91; 95% CI 1.15–3.62; $p = 0.009$ and OR 2.76; 95% CI 1.31–3.90; $p = 0.008$). As a result of treatment, an increase in DLco/Va, SpO₂ after a 6-minute walk, and a decrease in the length of hospital stay were observed. **Conclusion.** Detection of virus-associated infections is a promising marker for determining indications for prescribing long-acting anticholinergic drugs and beta-adrenomimetics, inhaled corticosteroids, inhalations of hypertonic sodium chloride solution, and antiviral drugs for exacerbations of COPD.

Key words: exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; respiratory viral infection; triple therapy in a single inhaler; inhalation of hypertonic solution; antiviral drugs.

For citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Loktin E.M., Rukavitsyna A.A., Karmanovskaya S.A., Panacheva L.A., Anikina E.V. Assessment of pharmacotherapy efficacy for the treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease associated with viral infection. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):152–162.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-152-162>

For correspondence: Olga S. Kotova — e-mail: ok526@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.09.2023
Accepted 24.10.2023

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — неотложное, потенциально жизнеугрожающее состояние [1]. Несмотря на большой интерес к проблеме со стороны исследователей и практикующих врачей, результаты лечения остаются неудовлетворительными. Смертность составляет 9% [2] (до 18% в группе больных, госпитализированных в отделение реанимации [3]). Так как обострение — гетерогенное состояние [1], индивидуализация терапии на основании фенотипирования представляет возможность улучшить исходы.

В 48,8% случаев триггером обострения ХОБЛ является респираторная вирусная инфекция [4]. Вирусы влияют на биомеханизмы воспаления и фенотип обострения [4, 5]. Патогенетической основой обострения ХОБЛ является внезапное повышение активности воспаления дыхательных путей, приводящее к увеличению степени бронхообструкции и «воздушных ловушек» из-за отека слизистой, продукции мокроты, бронхоспазма [6]. В соответствии с биомеханизмами развития основными лекарственными средствами для лечения обострений ХОБЛ являются короткодействующие бронхолитики, антибактериальные препараты и глюкокортикоиды [1]. Клиническими рекомендациями установлено, что терапию длительнодействующими бронхолитиками и ингаляционными глюкокортикоидами (ИГКС) в период обострения необходимо продолжить [1]. Влияние препаратов для длительной терапии ХОБЛ на результат лечения непосредственно обострений изучено недостаточно. Исходя из механизма действия указанных лекарственных средств, можно предположить, что их назначение при обострении способствует достижению положительного результата.

Обострение ХОБЛ характеризуется усилением кашля и продукции мокроты. Решение о применении препаратов, влияющих на секрецию и реологические свойства мокроты, принимается индивидуально [1]. При этом фенотипы с наибольшей пользой от применения муколитических средств четко не определены, нет данных сравнительной эффективности различных препаратов этой группы.

Несмотря на значимость вирусной инфекции для развития обострений, все еще неясной остается применимость противовирусной терапии [7].

Цель исследования: определить наиболее эффективные дополнительные фармакологические методы при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ.

Материал и методы

Проведен анализ эффективности терапии, назначенной в реальной клинической практике, в трех группах больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ. В зависимости от этиологии обострения сформированы 2 основные исследуемые страты — обострение ХОБЛ

с вирусной ($n = 60$) и вирусно-бактериальной ($n = 60$) инфекцией, группа сравнения — обострение ХОБЛ с бактериальной ($n = 60$) инфекцией.

Критерии включения в исследования: информированное согласие больного на участие; ранее установленный диагноз ХОБЛ, соответствующий спирографическому критерию — отношение постбронходилаторных объемов форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) равно или меньше 0,7 [1]; госпитализация в стационар в связи с обострением ХОБЛ не позднее 3 сут от начала явного ухудшения респираторных симптомов, наличие данных спирографического исследования, выполненного в рамках диспансерного наблюдения больного ХОБЛ не ранее чем за 52 нед. до визита; до обострения значения постбронходилаторного ОФВ1 30–79%.

Критерии невключения: потребность в длительной кислородотерапии или домашней неинвазивной вентиляции легких до обострения; другие, кроме ХОБЛ, хронические заболевания бронхолегочной системы; пневмония в день госпитализации; злокачественные новообразования; сердечная недостаточность III стадии; хроническая болезнь почек С5; цирроз печени, класс В и С по Чайлду–Пью.

Обострением ХОБЛ считали острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии [1].

Пациента распределяли в страту обострений с вирусной инфекцией при наличии положительного результата исследования мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на РНК вирусов гриппа А и В, риновируса, респираторно-синцитиального вируса, коронавируса SARS-CoV-2, в страту с бактериальной инфекцией — при преобладании нейтрофилов при цитологическом исследовании ЖБАЛ или мокроты, положительном результате теста на прокальцитонин иммунохроматографическим методом, при выявлении бактериального агента стандартным культуральным методом, в страту с вирусно-бактериальной инфекцией — при наличии одновременно маркеров и вирусной, и бактериальной инфекции.

Анализируемый период наблюдения составил 10 дней от момента поступления (начала терапии). Всем больным исходно оценивали тяжесть одышки по индексу BDI, далее ежедневно — по индексу TDI [8], в день 1-й и 10-й выполнены спирография с пробой с бронхолитиком [9] (спирограф MAC2-C, «Белинтелмед», Республика Беларусь), исследование диффузионной способности лег-

ких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха (DLco/Va) (бодиплетизмограф PowerCube Body, Shiller, Германия) [10], тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) [11], оценка газового состава артериальной крови (анализатор OPTI (OPTI Medical Systems, США)), пульсоксиметрия в покое при дыхании атмосферным воздухом, исследование общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, фибриногена методом Клаусса, С-реактивного белка методом твердофазного иммуноферментного метода.

Первичная конечная точка исследования — время до достижения значения TDI минимум +1 балл. Вторичные конечные точки — динамика TDI, ОФВ1, DLco/Va, дистанции ТШХ, сатурации и одышки по шкале Борга после ТШХ, изменение числа эозинофилов крови, фибриногена, СРБ, парциальное напряжение кислорода артериальной крови через 10 дней от начала лечения, продолжительность госпитализации.

Статистический анализ. Программное обеспечение статистического анализа — Statistica 9 и SPSS 24. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы $p < 0,01$ при сравнении трех групп с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений, $p < 0,05$ при сравнении двух групп. Нормальность распределения данных оценивали методом Колмогорова–Смирнова. Выполнены следующие описательные статистические методы: расчет медианы и межквартильного интервала, данные представлены в виде Me (25-й процентиль; 75-й процентиль), определение долей для ординальных и номинальных переменных, результат представлен в процентах. Независимые группы по непрерывным переменным сравнивали методом Крускала–Уоллиса, по качественным — при помощи критерия χ^2 . Взаимосвязи определяли методом пропорциональных рисков Кокса, многофакторные модели построены методом последовательного включения переменных, начиная с переменной с наибольшим значением коэффициента регрессии в однофакторном анализе. При корреляции переменных между собой в расчете регрессионных моделей учитывали только одну из них. Для исключения вмешивающихся факторов в модели включали параметры: суммарная доза системных глюкокортикоидов, ОФВ1 до обострения. Медиану времени до первичной конечной точки определяли методом Каплана–Майера, различия между группами устанавливали при помощи критерия Гехана.

Этическая экспертиза. При проведении исследования следовали этическим принципам, изложенным в Бюллетене высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека», в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты

В группе вирус-ассоциированных обострений из мокроты/ЖБАЛ 45 (75%) больных была выделена РНК риновируса, 15 (25%) — SARS-CoV-2, 12 (20%) — респираторно-синцитиального вируса, 3 (5%) — вирусов гриппа.

В группе вирусно-бактериальных обострений вирусная инфекция была представлена риновирусом в 43 (72%) случаях, респираторно-синцитиальным вирусом в 15 (25%), SARS-CoV-2 в 14 (23,3%), вирусами гриппа в 2 (3%) случаях. Несколько респираторных вирусных агентов было выделено у 25% больных группы обострений с вирусной и 23,3% — с вирусно-бактериальной инфекцией.

У больных группы бактериальных обострений выявляли инфекцию *Str. pneumoniae* у 16 (26,7%) больных, *Staphylococcus aureus* MRSA у 15 (25,0%), *Haemophilus influenzae* у 13 (21,7%), *Staphylococcus aureus* MRSS у 12 (20,0%), *Pseudomonas aeruginosa* у 11 (18,3%), *Moraxella catarrhalis* у 8 (13,3%), *Klebsiella pneumoniae* у 8 (13,3%). В страте вирусно-бактериальных обострений по результатам бактериологического исследования выявляли *Str. pneumoniae* у 19 (31,7%) человек, *Staphylococcus aureus* MRSA у 18 (30,0%), *Haemophilus influenzae* у 16 (26,7%), *Pseudomonas aeruginosa* у 15 (25,0%), *Staphylococcus aureus* MRSS у 9 (15,0%), *Klebsiella pneumoniae* у 9 (15,0%), *Moraxella catarrhalis* у 8 (13,3%). Два и более бактериальных агентов выделено у 36 участников.

Лечение больных соответствовало требованиям Федеральных клинических рекомендаций. Курс короткодействующих бронхолитиков (ипратропия бромид/фенотерол), системные глюкокортикоиды (преднизолон или дексаметазон) получали все исследуемые больные. Суммарная доза системных глюкокортикоидов в пересчете на преднизолон в исследуемых группах равнялась 210 (180; 280) мг, 200 (180; 240) мг и 210 (200; 240) мг, $p = 0,349$. В группах обострений бактериальной и вирусно-бактериальной природы пациенты получали антибактериальные препараты (амоксциллин — 25 больных, цефтриаксон — 33, амоксициллин/клавулановая кислота — 18, цефотаксим/сульбактам — 17, пиперацillin/тазобактам — 17, левфлоксацин — 10 человек). Респираторную поддержку (ингаляцию кислорода или неинвазивную вентиляцию легких) проводили 51 (85%) больному с вирус-ассоциированными, 41 (68,3%) с бактериальными и 53 (88,3%) больным с вирусно-бактериальными обострениями.

В группе обострений с вирусной инфекцией фиксированную тройную комбинацию длительнодействующими антихолинергическими (ДДАХЭ)/длительнодействующими бета-2 агонистами (ДДБА)/ингаляционными глюкокортикоидами (ИГКС) назначили 25 (41,7%) больным, из них 3 больных получали терапию в едином ингаляторе до обострения, 8 — ранее получали свободные комбинации трех препаратов, 14 — до обострения принимали ДДАХЭ/ДДБА. В группе бактериальных обострений фиксированную тройную комбинацию назначили 21 (35,0%) больному, из них до обострения данный вид лечения получали 4 человека, свободную тройную комбинацию — 5, ДДАХЭ/ДДБА — 12. В группе вирусно-бактериальных обострений ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС в едином ингаляторе назначены 23 (38,3%) больным, из них до индексного события фиксированную тройную комбинацию принимали 2, свободную тройную

комбинацию — 9, ДДАХЭ/ДДБА — 12 человек. Применяемые препараты тройной терапии в едином ингалято-ре — гликопиррония бромид/формотерол/будесонид — у 11 и умеклидиния бромид/вилантерол/флутиказона фураат — у 58 человек.

Свободную тройную комбинацию назначи-ли 20 (33,3%) больным с вирус-ассоциированными обо-стрениями (до индексного события 7 получали тройную терапию, 13 — двойную бронходилатацию), 22 (36,7%) больным с бактериальными обострениями (до ин-дексного события 5 человек принимали тройную тера-пию, 17 — ДДАХЭ/ДДБА), 19 (31,7%) участникам груп-пы вирусно-бактериальных обострений (до индексного события 8 получали тройную терапию, 11 — двойную бронходилатацию). Применяемые схемы: будесонид/

формотерол плюс тиотропия бромид у 18, будесонид плюс тиотропия бромид/олодатерол у 13 и будесонид плюс умеклидиний/индакатерол у 30 больных.

Двойную бронхолитическую терапию продол-жали 15 (25%) больных с вирус-ассоциированны-ми обострениями, 17 (28,3%) — с бактериальны-ми, 18 (30,0%) — с вирусно-бактериальными. Применяли препараты тиотропия бромид/олодатерол у 17 и умекли-диний/индакатерол — у 33 больных.

Муколитическая терапия была назначена 58 (96,7%) больным группы обострений с вирусной инфек-цией, 60 (100%) — группы с бактериальной и 57 (95%) — группы с вирусно-бактериальной инфекцией. Приме-няли ингаляции 3% раствора натрия хлорида с натрия гиалуронатом у 23 (38,3%) больных вирус-ассоцииро-

Таблица 1. Исходная характеристика больных
Table 1. Initial characteristics of patients

Параметр/Parameter	Обострения ХОБЛ/Exacerbations of COPD			p
	с вирусной инфекцией with a viral infection, n = 60	с бактериальной инфекцией with a bacterial infection, n = 60	с вирусно-бактериальной инфекцией with viral-bacterial infection, n = 60	
Пол/Gender				
Мужчины/man, n (%)	57 (95)	55 (91,7)	56 (93,3)	0,405
Женщины/woman, n (%)	3 (5)	5 (8,3)	4 (6,7)	n/n
Возраст, годы/Age, years	52 (48; 55)	56 (52; 58)	51 (48; 56)	0,139
Доля курящих/Proportion of smokers, n (%)	41 (68,3%)	38 (63,3%)	38 (63,3%)	0,749
ОФВ1 до индексного обострения, % FEV1 before index exacerbation, %	59 (57; 62)	58 (56; 62)	58 (55; 62)	0,512
ОФВ1/ФЖЕЛ до индексного обострения, % FEV1/FVC before index exacerbation, %	0,59 (0,55; 0,64)	0,58 (0,56; 0,63)	0,58 (0,55; 0,63)	0,420
BDI, баллы	2 (1; 3)	3 (3; 4)	2 (1; 2)	0,009*
ОФВ1 до начала лечения/FEV1 before treatment, %	49,0 (45,4; 53,9)	42,5 (36,5; 48,2)	38,2 (30,4; 40,6)	0,003*
DLco/Va до начала лечения/DLco/Va before treatment, %	45,2 (40,0; 50,3)	55,8 (47,2; 60,5)	42,7 (38,8; 49,6)	0,009*
SpO ₂ до начала лечения/SpO ₂ before treatment, %	93 (93; 95)	97 (94; 98)	92 (91; 94)	0,002*
PaO ₂ до начала лечения, мм рт. ст. PaO ₂ before treatment, mm Hg	65 (58; 71)	83 (78; 87)	57 (51; 63)	0,002
Частота обострений в предыдущий год Frequency of exacerbations in the previous year	0,90	1,02	0,95	0,248
Индекс массы тела, кг/м ² /Body mass index, kg/m ²	24 (22; 28)	25 (24; 31)	25 (23; 29)	0,163
Коморбидность/Comorbidity, n (%)				
Гипертоническая болезнь/Hypertonic diseases	13 (21,7)	14 (23,3)	15 (25,0)	0,184
Сахарный диабет 2-го типа/Diabetes mellitus type 2	7 (11,7)	10 (16,7)	7 (11,7)	0,092
Хроническая болезнь почек С1–С4 Chronic kidney disease C1–C4	15 (25,0)	17 (28,3)	15 (25,0)	0,596
Сердечная недостаточность/Heart failure	26 (43,3)	25 (41,7)	29 (48,3)	0,340
Ишемическая болезнь сердца — стенокардия напряжения/Coronary heart disease — exertional angina	5 (8,3)	6 (10,0)	4 (6,7)	0,159
Ишемическая болезнь сердца — перенесенная ЧКВ без истории острого инфаркта миокарда и стенокардии на момент исследования/Coronary heart disease — undergone PCI without a history of acute myocardial infarction and angina at the time of the study	9 (15,0)	10 (16,7)	11 (18,3)	0,298
Ишемическая болезнь сердца — перенесенный в прошлом инфаркт миокарда/Coronary heart disease — previous myocardial infarction	7 (11,7)	5 (8,3)	9 (15,0)	0,205

Примечание. * — различия достоверны между всеми группами.
Note. * — differences are significant between all groups.

ванными обострениями, у 25 (41,6%) — с бактериальными, у 24 (40,0%) — с вирусно-бактериальными обострениями, ингаляции амброксола — у 13 (21,7%), 19 (31,7%) и 16 (26,7%), амброксол внутрь — у 22 (36,7%), 16 (26,7%) и 17 (28,3%) больных исследуемых групп.

Противовирусные препараты применяли у 16 (26,7%) наблюдаемых группы обострений с вирусной и у 14 (23,3%) с вирусно-бактериальной инфекцией, умифеновир у 11 и фавипиравир у 19 исследуемых.

Исходные характеристики больных представлены в табл. 1.

В течение 10 дней наблюдения значение индекса TDI +1 балл и более достигнуто у 31 (51,7%) больного группы обострений с вирусной инфекцией, 29 (48,3%) с бактериальной и 35 (58,3%) — с вирусно-бактериальной. Медиана времени до достижения первичной конечной точки, определенная методом Каплана–Майера, составила

в группах обострений с вирусной и вирусно-бактериальной инфекцией 7 сут, в группе бактериальных инфекций — 9 сут, различия статистически незначимы, $p = 0,086$.

По результатам анализа эффективности применявшейся фармакотерапии методом пропорциональных рисков Кокса выявлены различия ответа на терапию обострений ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора (вирусная инфекция или бактериальная).

В группе обострений с вирусной инфекцией вероятность достижения первичной конечной точки в течение 10 дней увеличивали фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС, смена терапии на тройную комбинацию во время обострения, ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида/натрия гиалуроната, противовирусные препараты (табл. 2). Прием ингаляционных глюкокортикоидов без учета лекарственной фор-

Таблица 2. Взаимосвязь лечения и увеличения TDI минимум на 1 балл через 10 дней терапии обострения ХОБЛ в группе обострений с вирусной инфекцией (однофакторный анализ)

Table 2. Correlation between treatment and increase of TDI by at least 1 point after 10 days of COPD exacerbation therapy in the group with viral infection (univariate analysis)

Лечение/Treatment	Коэффициент регрессии (B) Regression coefficient (B)	Отношение рисков Risk ratio	95% ДИ отношения рисков 95% CI of risk ratio	Статистика Вальда Wald Statistics	p
Фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС Fixed triple combination of DDACE/LABA/ICS	0,97	2,63	1,42–6,13	6,95	0,008
Свободная тройная комбинация ДДАХЭ/ДББА и ИГКС или ИГКС/ДДБА и ДДАХЭ Free triple combination of LAMA/DBBA and ICS or ICS/LABA and DDACE	-0,55	0,58	0,32–2,09	1,81	0,179
Двойная бронходилатация ДДАХЭ/ДДБА Dual bronchodilation LAACE/LABA	-0,69	0,50	0,28–2,86	1,97	0,161
Смена терапии на тройную комбинацию у ранее не получавших ИГКС во время обострения/Changing therapy to a triple combination in those who have not previously received ICS during an exacerbation	0,77	2,15	1,26–4,89	4,39	0,036
ИГКС в составе фиксированной или тройной комбинации ICS as part of a fixed or triple combination	0,69	1,99	1,03–3,44	1,97	0,161
Натрия хлорид 3%/натрия гиалуронат Sodium chloride 3%/sodium hyaluronate	0,82	2,26	1,08–6,96	5,12	0,024
Амброксол ингаляционно/Ambroxol inhalation	-0,153	0,86	0,52–4,95	0,11	0,736
Амброксол внутрь/Ambroxol inside	-0,55	0,58	0,32–1,84	1,95	0,163
Противовирусная терапия/Antiviral therapy	0,90	2,47	1,29–3,96	5,94	0,015

Таблица 3. Взаимосвязь лечения и увеличения TDI минимум на 1 балл через 10 дней терапии обострения ХОБЛ в группе обострений с вирусной инфекцией (многофакторный анализ)

Table 3. Correlation between treatment and increase of TDI by at least 1 point after 10 days of COPD exacerbation therapy in the group with viral infection (multivariate analysis)

Лечение/Treatment	Коэффициент регрессии (B) Regression coefficient (B)	Отношение рисков Risk ratio	95% ДИ отношения рисков 95% CI of risk ratio	Статистика Вальда Wald Statistics	p
Фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС Fixed triple combination of DDACE/LABA/ICS	0,99	2,69	1,48–4,90	6,57	0,010
Натрия хлорид 3%/натрия гиалуронат Sodium chloride 3%/sodium hyaluronate	1,29	3,64	1,45–5,42	11,41	0,001
Противовирусная терапия/Antiviral therapy	1,07	2,91	1,15–3,62	6,78	0,009

Таблица 4. Взаимосвязь лечения и увеличения TDI минимум на 1 балл через 10 дней терапии обострения ХОБЛ в группе обострений с бактериальной инфекцией (однофакторный анализ)

Table 4. Correlation between treatment and increase of TDI by at least 1 point after 10 days of COPD exacerbation therapy in the group with bacterial infection (univariate analysis)

Лечение/Treatment	Коэффициент регрессии (B) Regression coefficient (B)	Отношение рисков Risk ratio	95% ДИ отношения рисков 95% CI of risk ratio	Статистика Вальда Wald Statistics	p
Фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС/Fixed triple combination of DDACE/LABA/ICS	0,64	1,89	1,15–2,08	2,84	0,092
Свободная тройная комбинация ДДАХ/ДББА и ИГКС или ИГКС/ДДБА и ДДАХЭ/Free triple combination of LAMA/DBBA and ICS or ICS/LABA and DDACE	-0,37	0,69	0,42–1,29	0,91	0,340
Двойная бронходилатация ДДАХЭ/ДДБА/Dual bronchodilation LAACE/LABA	-0,27	0,76	0,15–1,65	0,39	0,531
Смена терапии на тройную комбинацию у ранее не получавших ИГКС во время обострения/Changing therapy to a triple combination in those who have not previously received ICS during an exacerbation	0,80	2,23	1,08–5,22	3,37	0,066
ИГКС в составе фиксированной или тройной комбинации/ICS as part of a fixed or triple combination	0,27	1,31	0,96–1,67	0,39	0,531
Натрия хлорид 3%/натрия гиалуронат Sodium chloride 3%/sodium hyaluronate	0,70	2,02	1,05–3,14	3,51	0,061
Амброксол ингаляционно/Ambroxol inhalation	-0,15	0,86	0,62–1,59	0,15	0,700
Амброксол внутрь/Ambroxol inside	-0,73	0,48	1,25–3,49	2,21	0,136

Таблица 5. Взаимосвязь лечения и увеличения TDI минимум на 1 балл через 10 дней терапии обострения ХОБЛ в группе обострений с вирусно-бактериальной инфекцией (однофакторный анализ)

Table 5. Correlation between treatment and increase of TDI by at least 1 point after 10 days of COPD exacerbation therapy in the group with viral-bacterial infection (univariate analysis)

Лечение/ Treatment	Коэффициент регрессии (B) Regression coefficient (B)	Отношение рисков Risk ratio	95% ДИ отношения рисков 95% CI of risk ratio	Статистика Вальда Wald Statistics	p
Фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС/Fixed triple combination of DDACE/LABA/ICS	0,74	2,09	1,32–5,03	4,67	0,031
Свободная тройная комбинация ДДАХ/ДББА и ИГКС или ИГКС/ДДБА и ДДАХЭ/Free triple combination of LAMA/DBBA and ICS or ICS/LABA and DDACE	-0,51	0,60	0,49–1,27	1,72	0,190
ИГКС в составе фиксированной или тройной комбинации/ICS as part of a fixed or triple combination	0,31	1,37	0,59–2,73	0,66	0,418
Двойная бронходилатация ДДАХЭ/ДДБА Dual bronchodilation LAACE/LABA	-0,31	0,73	0,50–2,14	0,66	0,418
Смена терапии на тройную комбинацию у ранее не получавших ИГКС во время обострения Changing therapy to a triple combination in those who have not previously received ICS during an exacerbation	0,70	2,02	1,18–3,62	4,28	0,039
Натрия хлорид 3%/натрия гиалуронат Sodium chloride 3%/sodium hyaluronate	0,69	2,00	1,12–4,82	4,14	0,042
Амброксол ингаляционно/Ambroxol inhalation	0,12	1,12	1,02–4,28	0,10	0,757
Амброксол внутрь/Ambroxol inside	-0,70	0,50	0,18–0,79	2,45	0,118
Противовирусная терапия/Antiviral therapy	0,82	2,24	1,46–3,94	5,00	0,025

мы (фиксированная или свободная комбинация) не влиял на вероятность увеличения TDI на 1 балл через 10 дней лечения.

По данным многофакторного анализа, фиксированная тройная комбинация, ингаляции 3% натрия хлорида/натрия гиалуроната, противовирусная терапия были независимо ассоциированы с первичной точкой (табл. 3).

В группе бактериальных обострений ни один из анализируемых вариантов лечения не показал преимущества перед другими, все влияли на TDI одинаково (табл. 4).

У больных с вирусно-бактериальными обострениями ХОБЛ наблюдали такие же закономерности ответа на терапию, что и в группе с вирус-ассоциированными (табл. 5 и 6). Также дополнительный эффект обеспечива-

Таблица 6. Взаимосвязь лечения и увеличения TDI минимум на 1 балл через 10 дней терапии обострения ХОБЛ в группе обострений с вирусно-бактериальной инфекцией (многофакторный анализ)**Table 6. Correlation between treatment and increase of TDI by at least 1 point after 10 days of COPD exacerbation therapy in the group with viral-bacterial infection (multivariate analysis)**

Лечение/ Treatment	Коэффициент регрессии (B) Regression coefficient (B)	Отношение рисков Risk ratio	95% ДИ отношения рисков 95% CI of risk ratio	Статистика Вальда Wald Statistics	p
Фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС/ Fixed triple combination of DDACE/LABA/ICS	1,01	2,74	1,29–3,86	7,38	0,007
Натрия хлорид 3%/натрия гиалуронат Sodium chloride 3%/sodium hyaluronate	1,17	3,23	2,15–5,43	9,16	0,002
Противовирусная терапия/Antiviral therapy	1,02	2,76	1,31–3,90	7,06	0,008

ли назначение фиксированной тройной комбинации, смена терапии на тройную комбинацию, если до обострения больной не принимал ИГКС, применение в качестве муколитического препарата гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом натрия и назначение анти-вирусных средств.

Проанализировано изменение одышки, функции легких, толерантности к нагрузке на фоне лечения фиксированной тройной комбинацией в сравнении с сочетанием ДДАХЭ/ДДБА и ИГКС или ИГКС/ДДБА и ДДАХЭ; у получавших ингаляции натрия хлорида в сравнении с другими вариантами муколитической терапии (табл. 7).

Уменьшение одышки наблюдали на фоне всех вариантов исследуемой терапии. Выраженность эффекта фиксированной тройной комбинации была максимальной в группах вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений, эффекта ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида — в группе вирусно-бактериальных обострений.

На фоне фиксированной тройной комбинации изменение ОФВ1 было сопоставимым в подгруппах вирусно-бактериальных и бактериальных инфекций и меньше — при вирус-ассоциированных обострениях. Вероятно, это связано с исходно меньшей бронхообструкцией в группе вирусных обострений. При этом были увеличены значения DLco/Va, SpO₂ покоя и после нагрузки, парциального напряжения кислорода артериальной крови, уменьшена одышка после ТШХ при обострениях, связанных с вирусной инфекцией, преимущественно в подгруппе сочетания вирусной и бактериальной инфекции. Максимальное увеличение дистанции ТШХ — у больных с обострениями ХОБЛ бактериальной этиологии, но без различий между подгруппами изучаемой терапии и сравнения. Кроме того, при обострениях с участием вирусной инфекции в подгруппах лечения ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС наблюдали снижение эозинофилии и фибриногена крови.

При стратификации по назначению ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида для больных с вирусными обострениями ХОБЛ получен дополнительный положительный результат относительно диффузионной способности легких, SpO₂ покоя, PaO₂, тяжести одышки и SpO₂ после 6-минутной ходьбы, преимущественно в подгруппе вирусно-бактериальных обострений.

Изменения показателей в зависимости от лечения противовирусными препаратами не оценивали в связи с тем, что в большинстве случаев они были назначены одновременно с другой исследуемой терапией.

Применение фиксированной тройной комбинации позволило снизить общую продолжительность госпитализации у больных с вирус-ассоциированными и вирусно-бактериальными обострениями. Значения показателя составили соответственно 8 (8; 9) дней в сравнении с 15 (14; 16) днями при лечении тройной терапией в свободных комбинациях и 8 (7; 10) дней в сравнении с 16 (15; 16) днями. Стратификация по виду муколитической терапии или по наличию противовирусной терапии значимых различий не выявила. При бактериальных обострениях исследуемая терапия на продолжительность госпитализации существенно не влияла.

Обсуждение

Клиническая и патогенетическая гетерогенность обострений ХОБЛ [12] требует поиска стратифицирующих признаков, позволяющих выделить более однородные группы больных и увеличить эффективность терапии за счет индивидуализации, повышения точности воздействия на клеточно-молекулярные механизмы. В настоящее время разработаны маркеры, используемые для дифференцированного назначения антибактериальных препаратов, известны принципы формирования подгрупп, нуждающихся в респираторной поддержке. В остальном рекомендации общие для всей популяции больных [1].

В данном исследовании по результатам наблюдения реальной клинической практики определены фармакотерапевтические подходы, позволяющие увеличить вероятность эффективности терапии, оцененной по индексу TDI, уменьшить время до достижения TDI +1: тройная терапия ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС в едином ингаляторе, ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида с натрия гиалуронатом, противовирусные препараты.

Вирусная инфекция известна как этиологический фактор обострений, формирующий отдельный фенотип [12]. Иммуный ответ на вирус видоизменяет хроническое воспаление, составляющее основу ХОБЛ [13]. В результате происходит изменение клеточно-молекулярных механизмов, определяющее особенности клинических проявлений и ответа на терапию. В том числе

Таблица 7. Изменение симптомов ХОБЛ, функции легких, активности воспаления через 10 дней лечения
Table 7. Changes in symptoms of COPD, lung function, and inflammation activity after 10 days of treatment

Параметр/Parameter	Этиология обострения ХОБЛ/Etiology of exacerbation of COPD								
	с вирусной инфекцией with a viral infection			с вирусно-бактериальной инфекцией with viral-bacterial infection			с вирусно-бактериальной инфекцией with viral-bacterial infection		
	исследуемая терапия investigational therapy	сравнение comparison	<i>p</i>	исследуемая терапия investigational therapy	сравнение comparison	<i>p</i>	исследуемая терапия investigational therapy	сравнение comparison	<i>p</i>
Фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС в сравнении с применением свободной комбинации Fixed triple combination of DDAE/LABA/ICS versus free combination									
TDI, баллы/points	3 (0; 3) ²	0 (0; 2)	0,008	1 (0; 2) ^{1,3}	1 (0; 1)	0,049	3 (0; 3) ²	1 (0; 2)	0,001
ОФВ1, мл FEV1, ml	172 (152; 184) ^{2,3}	117 (101; 140)	0,001	306 (294; 347) ¹	109 (95; 136)	0,001	310 (286; 342) ¹	118 (103; 127)	0,001
DLco/Va, %	6,3 (5,7; 7,6) ^{2,3}	4,9 (4,6; 5,1)	0,018	2,5 (2,1; 3,0) ^{1,3}	2,0 (1,9; 3,0)	0,132	7,0 (6,1; 8,3) ^{1,2}	5,1 (4,2; 6,3)	0,009
SpO ₂ в покое/SpO ₂ at rest, %	2 (1; 3) ^{2,3}	1 (1; 2)	0,035	1 (1; 2) ^{1,3}	1 (1; 1)	0,214	3 (3; 4) ^{1,2}	2 (2; 3)	0,009
PaO ₂ , мм рт. ст./PaO ₂ , mm Hg	17 (15; 23) ^{2,3}	10 (8; 15)	0,001	10 (5; 12) ^{1,3}	9 (5; 13)	0,306	25 (20; 27) ^{1,2}	19 (17; 23)	0,001
Дистанция ТШХ, м Distance TSH, m	159 (137; 171) ^{2,3}	121 (110; 131)	0,008	175 (151; 192) ^{1,3}	171 (159; 193)	0,006	168 (132; 184) ^{1,2}	125 (105; 138)	0,001
SpO ₂ после ТШХ, % SpO ₂ after TSH, %	5 (2; 5) ^{2,3}	3 (2; 3)	0,009	1 (1; 1) ^{1,3}	0 (0; 1)	0,008	6 (5; 7) ^{1,2}	5 (3; 5)	0,009
Тяжесть одышки по шкале Борга после ТШХ, баллы Severity of shortness of breath according to the Borg scale after TSH, points	-2 (-2; -3) ^{2,3}	-1 (-1; -1)	0,001	-1 (-1; -1) ^{1,2}	-1 (-1; 0)	0,009	-3 (-3; -3) ^{1,2}	-1 (-1; -1)	0,001
Эозинофилия крови, клеток/мкл Blood eosinophilia, cells/μl	-152 (-162; -139) ²	-73 (-86; -52)	0,001	-45 (-32; -61) ^{1,3}	-48 (-39; -60)	0,483	-149 (-165; -128) ²	-78 (-85; -49)	0,001
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	-5,2 (-5,8; -4,0)	-3,1 (-3,9; -2,5)	0,001	-2,1 (-3,0; -1,5)	-1,8 (-2,9; -1,5)	0,612	-5,5 (-6,0; -4,2)	-2,8 (-4,0; -2,3)	0,001
С-реактивный белок, мкг/мл C-reactive protein, μg/ml	-3,2 (-3,9; -2,0)	-2,8 (-3,7; -2,0)	0,647	-3,0 (-4,0; -2,5)	-2,8 (-3,7; -2,3)	0,520	-3,3 (-3,5; -2,1)	-3,0 (-4,0; -1,9)	0,841
Ингаляции 3% натрия хлорида/натрия гиалуроната в сравнении с амброксом или отсутствием муколитической терапии Inhalation 3% sodium chloride/sodium hyaluronate compared with ambroxol or no mucolytic therapy									
TDI, баллы/TDI, points	2 (0; 3) ^{2,3}	0 (0; 2)	0,040	1 (0; 2) ^{1,3}	1 (0; 1)	0,046	2 (2; 3,5) ^{1,2}	0 (0; 1)	0,001
ОФВ1, мл FEV1, ml	110 (90; 182) ^{2,3}	92 (86; 116)	0,022	155 (104; 168) ¹	125 (93; 137)	0,031	162 (98; 101) ¹	102 (95; 130)	0,011
DLco/Va, %	4,5 (4,0; 7,3) ^{2,3}	3,8 (3,1; 4,9)	0,013	2,0 (1,5; 2,6) ^{1,3}	2,0 (1,7; 2,8)	0,144	5,1 (3,7; 5,5) ^{1,2}	3,5 (3,0; 3,8)	0,009
SpO ₂ в покое/SpO ₂ at rest, %	2 (1; 2) ^{2,3}	1 (1; 1)	0,031	1 (1; 2) ^{1,3}	1 (1; 1)	0,074	2 (2; 2) ^{1,2}	1,0 (1; 1)	0,015
PaO ₂ , мм рт. ст./PaO ₂ , mm Hg	10 (10; 12) ^{2,3}	5 (5; 10)	0,029	5 (0; 5) ^{1,3}	5 (0; 5)	0,136	12 (10; 15) ^{1,2}	8 (5; 13)	0,020
Дистанция ТШХ, м Distance TSH, m	127 (113; 145) ^{2,3}	113 (104; 120)	0,005	134 (130; 141) ^{1,3}	131 (125; 140)	0,229	145 (119; 156) ^{1,2}	115 (110; 122)	0,009
SpO ₂ после ТШХ, % SpO ₂ after TSH, %	3 (2; 3) ^{2,3}	1 (1; 2)	0,010	1 (0; 1) ^{1,3}	0 (0; 1)	0,025	3 (3; 4) ^{1,2}	2 (2; 3)	0,025
Тяжесть одышки по шкале Борга после ТШХ, баллы Severity of shortness of breath according to the Borg scale after TSH, points	-2 (-2; -1)	-1 (-1; 0)	0,020	-1 (-1; -1)	-1 (-1; 0)	0,032	-2 (-1; -2)	-1 (-1; 0)	0,009
Эозинофилия крови, клеток/мкл Blood eosinophilia, cells/μl	-68 (-82; -40)	-62 (-85; -51)	0,112	-70 (-85; -42)	-65 (-90; -50)	0,128	-75 (-86; -70)	-69 (-82; -65)	0,098
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	-2,3 (-3,0; -1,8)	-2,2 (-3,0; -1,7)	0,714	-2,0 (-2,8; -1,4)	-1,9 (-2,9; -1,3)	0,685	-2,5 (-3,0; -1,9)	-2,3 (-3,0; -3,0)	0,705
С-реактивный белок, мкг/мл C-reactive protein, μg/ml	-2,5 (-3,1; -1,5)	-2,0 (-2,5; -1,4)	0,131	-1,9 (-2,7; -1,5)	-2,0 (-2,5; -1,3)	0,916	-2,9 (-3,2; -1,7)	-2,0 (-2,8; -1,4)	0,105

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Me (Q1; Q3). Сравнение подгрупп исследуемой терапии: ¹ — достоверность отличий от обострений с вирусной инфекцией; ² — достоверность отличий от обострений с бактериальной инфекцией; ³ — достоверность отличий от обострений с вирусно-бактериальной инфекцией, *p* < 0,01.

Note. Data are presented as median and interquartile range — Me (Q1; Q3). Comparison of subgroups of the study therapy: ¹ — reliability of differences from exacerbations with a viral infection; ² — reliability of differences from exacerbations with a bacterial infection; ³ — reliability of differences from exacerbations with a viral-bacterial infection, *p* < 0.01.

для большинства респираторных вирусных инфекций характерно воспаление с эозинофилией [13]. Этот паттерн воспаления чувствителен к глюкокортикоидам [14], эозинофилия крови/мокроты используется в качестве маркера для определения показаний к назначению ИГКС для длительного лечения [1]. Однако данный показатель характеризуется значительной вариабельностью [15], что затрудняет практическое применение в условиях острого состояния. В настоящее время системные глюкокортикоиды составляют основу лечения обострения ХОБЛ и назначаются при всех фенотипах. Доказанные эффекты системных стероидов — уменьшение времени госпитализации и разрешения обострения, уменьшение бронхообструкции и дыхательной недостаточности [16]. В качестве дополнения к системным глюкокортикоидам широко используют ингаляционные формы [1]. В исследуемой когорте больных при обострениях с вирусной инфекцией, в отличие от бактериальных, наблюдали дополнительную эффективность назначения тройной терапии у пациентов, ранее не принимавших ИГКС, а также тройной терапии ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС в едином ингаляторе. Ранее доказано преимущество фиксированной комбинации в том числе для улучшения функции легких при лечении стабильной фазы ХОБЛ [17]. Увеличение эффекта при обострениях, связанных с вирусной инфекцией, в сравнении с результатами лечения бактериальных можно объяснить особенностями биомеханизмов воспаления в ответ на вирус (вероятно, чувствительность к глюкокортикоидам). Лучшая динамика диффузионной способности легких, толерантности к нагрузке и дыхательной недостаточности может быть следствием воздействия ИГКС на интерстициальный компонент воспаления при вирусной инфекции.

По данным литературы, применение муколитиков при обострении ХОБЛ позволяет увеличить вероятность положительного результата лечения, улучшает функцию легких, уменьшает кашель [18]. Назначение в стабильную фазу заболевания ацетилцистеина, карбоцистеина, эрдостеина и амброксола уменьшают риск обострений [19], ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида с натрия гиалуронатом улучшают функцию легких [20]. Данное исследование показало возможные преимущества гипертонического раствора натрия хлорида при вирусных обострениях ХОБЛ, особенно при сочетании с бактериальной инфекцией. Влияние на одышку и функцию легких может быть результатом улучшения дренажной функции бронхов.

Также дополнительная эффективность может быть получена при применении противовирусных препаратов. У наблюдаемых больных противовирусная терапия была назначена не позднее 3 сут от появления респираторных симптомов. В целом применение этиотропной терапии при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ ограничено поздней обращаемостью больных. Действие противовирусных препаратов, предположительно, может быть связано со снижением активности локального и системного воспаления вследствие уменьшения антигенной нагрузки.

Обострения, обусловленные сочетанием вирусной и бактериальной инфекции, продемонстрировали те же закономерности, что и вирус-ассоциированные, за исключением динамики ОФВ1 и дистанции ТШХ, одинаковых с бактериальными обострениями.

Обострение — острое неблагоприятное событие в течение ХОБЛ, признак отсутствия контроля над заболеванием и показание к пересмотру длительной терапии ХОБЛ в сторону усиления активности [1–2]. Полученные данные показывают, что пересмотр целесообразно провести уже в период обострения. Назначение тройной терапии, особенно в едином ингаляторе, позволит не только достигнуть контроля ХОБЛ в отдаленный период, но и увеличить эффективность терапии обострения.

Заключение

При обострениях ХОБЛ с вирусной и вирусно-бактериальной инфекцией применение тройной терапии ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС в едином ингаляторе, а также муколитическая терапия гипертоническим раствором хлорида натрия с гиалуроновой кислотой, противовирусные препараты в дополнение к стандартной терапии обострения независимо увеличивают вероятность клинически значимого уменьшения одышки в течение 10 дней.

Назначение «базисной» тройной терапии больным указанных групп, ранее не получавшим ИГКС, уже в период обострения ХОБЛ увеличивает вероятность эффективности лечения.

У больных вирус-ассоциированными и вирусно-бактериальными обострениями ХОБЛ тройная терапия в едином ингаляторе эффективнее свободной комбинации для увеличения DLco/Va, SpO₂ в покое, PaO₂, дистанции ТШХ, SpO₂ после 6-минутной ходьбы, уменьшения одышки после ТШХ, эозинофилии крови, концентрации фибриногена крови, уменьшения времени госпитализации. Применение гипертонического раствора натрия хлорида дополнительно улучшает функцию легких, толерантность к физической нагрузке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):356–392. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
2. Luo Z., Zhang W., Chen L., Xu N. Prognostic value of neutrophil: lymphocyte and platelet: lymphocyte ratios for 28-day mortality of patients with AECOPD. *Int. J. Gen. Med.* 2021;14:2839–2848. DOI: 10.2147/IJGM.S312045
3. Brown H., Dodic S., Goh S.S., Green C., Wang W.C., Kaul S., Tiruvoipati R. Factors associated with hospital mortality in critically ill patients with exacerbation of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018;13:2361–2366. DOI: 10.2147/COPD.S168983
4. Choi J., Oh J.Y., Lee Y.S., Hur G.Y., Lee S.Y., Shim J.J., Kang K.H., Min K.H. Bacterial and viral identification rate in acute exacerbation

- of chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Yonsei Med. J.* 2019;60(2):216–222. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.2.216
5. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Герасименко Д.А., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А. и др. Клинико-молекулярные особенности вирус-ассоциированных обострений хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский совет*. 2022;16(18):30–39. [Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Gerasimenko D.A., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A. et al. Clinical and molecular features of virus-induced acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;16(18):30–39. (In Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-30-39
 6. MacLeod M., Papi A., Contoli M., Beghé V., Celli B.R., Wedzicha J.A., Fabbri L.M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26(6):532–551. DOI: 10.1111/resp.14041
 7. Cafferkey J., Coultas J.A., Mallia P. Human rhinovirus infection and COPD: role in exacerbations and potential for therapeutic targets. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020;14(8):777–789. DOI: 10.1080/17476348.2020.1764354
 8. Mahler D.A., Witek T.J. Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD*. 2005;2(1):99–103. DOI: 10.1081/copd-200050666
 9. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики» Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов». *Пульмонология*. 2023;33(3):307–340. [Kameneva M.Yu., Cherniakov A.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S. et al. Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society” All-Russian Public Organization “Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics” All-Russian Public Organization “Russian Scientific Medical Society of Therapists”. *Pulmonologiya*. 2023;33(3):307–340. (In Russian)]. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340
 10. Graham B.L., Brusasco V, Burgos F, 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
 11. 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):111–7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
 12. MacDonald M.I., Osadnik C.R., Bulfin L., Leahy E., Leong P., Shafuddin E. et al. MULTI-PHACET: multidimensional clinical phenotyping of hospitalised acute COPD exacerbations. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00198–2021. DOI: 10.1183/23120541.00198-2021
 13. Geo-Parke H., Linden D., Weldon S., Kidney J.C., Taggart C.C. 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
 14. Sivapalan P., Lapperre T.S., Janner J. et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir. Med.* 2019;7:699–709. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30176-6
 15. Abe Y., Suzuki M., Kimura H., Shimizu K., Takei N., Oguma A. et al. Blood eosinophil count variability in chronic obstructive pulmonary disease and severe asthma. *Allergol. Int.* 2023;72(3):402–410. DOI: 10.1016/j.ait.2022.11.012
 16. Walters J.A., Tan D.J., White C.J., Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;3(3):CD006897. DOI: 10.1002/14651858.CD006897.pub4
 17. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J., Fabbri L.M., Wang C., Ichinose M. 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
 18. Papadopoulou E., Hansel J., Lazar Z., Kostikas K., Tryfon S., Vestbo J., Mathioudakis A.G. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023;32(167):220141. DOI: 10.1183/16000617.0141-2022
 19. Poole P., Sathananthan K., Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;5(5):CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub6
 20. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Новые возможности контроля над обострениями хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018;28(3):318–324. [Ignatova G.L., Antonov V.N. New possibilities to control acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2018;28(3):318–324. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-318-324

Поступила 12.09.2023

Принята в печать 24.10.2023

Информация об авторах

Шпагина Любовь Анатольевна — д-р мед. наук, профессор, ведущая кафедра госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-0871-7551>

Котова Ольга Сергеевна — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-0724-1539>

Шпагин Илья Семенович — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-3109-9811>

Кузнецова Галина Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0001-7428-9159>

Локтин Евгений Михайлович — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-7370-6958>

Рукавицына Анастасия Александровна — ассистент кафедры сестринского дела лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0001-9342-4416>

Кармановская Светлана Александровна — д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-3446-8018>

Паначева Людмила Алексеевна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-8230-8141>

Аникина Екатерина Валентиновна — ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-6047-1707>

Information about the authors

Lyubov A. Shpagina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0003-0871-7551

Olga S. Kotova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0003-0724-1539

Ilya S. Shpagin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0002-3109-9811

Galina V. Kuznetsova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0001-7428-9159

Evgeny M. Loktin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Anaesthesiology and CCM of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID 0000-0002-7370-6958

Anastasiya A. Rukavitsyna — Assistant at the Department of Nursing, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID 0000-0001-9342-4416

Svetlana A. Karmanovskaya — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0003-3446-8018

Lyudmila A. Panacheva — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical

Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0002-8230-8141

Ekaterina V. Anikina — Assistant at the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0002-6047-1707