

УДК 616.24-006.811.6-036.12:615.23

DOI: 10.12737/article_5c898bc73eda90.73117662

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ РОФЛУМИЛАСТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ

Изучены возможности прогнозирования эффективности лечения рофлумиластом в составе комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с низким и с высоким риском путем оценки клинико-функциональных параметров (функции внешнего дыхания, выраженности респираторных жалоб, частоты обострений за предыдущий год) и сывороточных показателей системного воспаления (С-реактивного белка, TNF- α , IL-6, IL-8, фибриногена). В одногодичное исследование включено 60 больных ХОБЛ, из них 22 – категории низкого риска (1 группа) и 38 – категории высокого риска (2 группа) согласно многомерной классификации заболевания. Каждая группа разделена на 2 подгруппы в зависимости от полученного ответа на проводимую терапию: подгруппа А – пациенты, у которых терапия была эффективной и подгруппа Б – пациенты, у которых лечение было неэффективным. Критериями эффективности лечения считали: в 1 группе – отсутствие обострений за год или 1 эпизод, не требующий госпитализации, тест САТ (COPD Assessment Test) – 10 баллов и ниже, одышка по шкале mMRC не более 2 баллов, прирост показателя ОФВ₁ на 11% и более; у пациентов 2 группы – количество обострений 0 или не более 2, не требующих госпитализации, одышка по шкале mMRC не более 2 баллов, отсутствие падения ОФВ₁. Эффективность лечения оценивалась в баллах (4 балла – эффективное, ниже 4 баллов – неэффективное). Установлено, что у больных 1 группы в подгруппе А до и после лечения были существенно ниже ($p < 0.001$), чем в подгруппе Б результаты теста САТ, содержание IL-8, TNF- α . Во 2 группе до и после лечения в подгруппе А были достоверно ниже ($p < 0.001$), чем в подгруппе Б тест САТ, СРБ, IL-6. Выявленные закономерности легли в основу создания математической модели прогнозирования эффективности применения рофлумиласта в составе комплексной терапии методом дискриминантного анализа для фенотипа «с частыми обострениями» и фенотипа «с редкими обострениями», которые позволяют решать клиницистам задачу персонализированного подхода к отбору больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, прогнозирование, системное воспаление, обострение, рофлумиласт.

SUMMARY**PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT WITH ROFLUMILAST IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE****E.G.Kulik, V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina**

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

There were studied the possibilities of predicting the effectiveness of treatment with roflumilast in the complex therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with low and high risk by assessing the clinical and functional parameters (lung function, severity of respiratory complaints, frequency of exacerbations in the previous year) and serum indicators of systemic inflammation (C-reactive protein, TNF- α , IL-6, IL-8, fibrinogen). One-year study included 60 patients with COPD, among whom there were 22 patients with low risk (group 1) and 38 patients with high risk (group 2), according to the multi-faceted classification of disease. Each group was divided into 2 subgroups depending on the response to treatment: subgroup A included the patients whose therapy was effective and subgroup B consisted of the patients whose therapy was not effective. The criteria for the effectiveness of the treatment were: group 1 – the absence of exacerbations during a year or 1 episode that did not require hospitalization, the initial test CAT (COPD Assessment Test) – 10 points and lower, dyspnea on the mMRC scale no more than 2 points, an increase in FEV₁ by 11% or more; in patients of group 2 the number of exacerbations was 0 or no more than 2 and they did not require hospitalization, dyspnea on the mMRC scale was no more than 2 points, there was no decrease in FEV₁. The effectiveness of treatment was evaluated in points (4 points meant effective treatment, below 4 points – not effective treatment). It was found out that in group 1 in subgroup A after treatment the results of CAT ($p < 0.001$), IL-8 ($p < 0.001$), TNF- α ($p < 0.001$) were significantly lower than in group B ($p < 0.001$). In group 2 after treatment in subgroup A test CAT ($p < 0.001$), CRP ($p < 0.001$) and IL-6 ($p < 0.01$) were significantly lower than in subgroup B. The revealed regularities formed the basis for the creation of mathematical model for predicting the effective application of roflumilast by discriminant analysis for different phenotypes of the disease which allow clinicians to solve the prob-

lem of a personalized approach to the selection of patients with COPD with low and high risk.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, prognosis, systemic inflammation, exacerbation, roflumilast.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) считается заболеванием, которое возможно предотвратить и лечить (GOLD, 2017). Согласно положениям современных рекомендаций терапия ХОБЛ должна включать препараты с противовоспалительным эффектом, среди которых наибольшим потенциалом обладает ингибитор фосфодиэстеразы 4 – рофлумиласт [4, 7, 13]. Имеется ряд работ, изучающих эффективность рофлумиласта на частоту обострений [1, 5, 14], функцию внешнего дыхания [8], показатели системного воспаления и его внелегочные проявления у больных ХОБЛ тяжелого течения [3], в том числе с коморбидной патологией [6]. Также встречаются исследования, изучающие диагностические предикторы частых обострений у больных ХОБЛ и прогностические маркеры исходов заболевания [2, 9]. Между тем, не изучена возможность прогнозирования эффективности долгосрочной (в течение 1 года) противовоспалительной терапии с включением рофлумиласта у больных ХОБЛ в зависимости от клинического фенотипа заболевания – «фенотип с редкими обострениями» и «фенотип с частыми обострениями». Это и определило цель нашего исследования – разработать математическую модель прогнозирования эффективности одногодичного лечения больных ХОБЛ «с частыми» и «редкими» обострениями с включением препарата рофлумиласта, на основе дискриминантного анализа путем интегральной оценки клинико-функциональных показателей и маркеров системного воспаления.

Материалы и методы исследования

В открытое проспективное сравнительное исследование включено 60 больных ХОБЛ в возрасте от 40 до 72 лет, среди которых преобладали мужчины (93,3%). Диагноз ХОБЛ выставлен в соответствии с рекомендациями GOLD (2013 г.) на основании анамнеза, клинической картины и результатов дополнительных методов обследования. В соответствии с интегральной оценкой заболевания участники исследования были разделены простым слепым методом на 2 группы: в 1 группу включены больные ХОБЛ с низким риском (n=22), во 2 группу – больные ХОБЛ с высоким риском (n=38). По возрасту, половому признаку, анамнезу курения и длительности заболевания группы были сопоставимыми. Вне зависимости от фенотипа заболевания все пациенты получали регулярную терапию длительнодействующими бронхолитиками (β_2 -агонисты, М-холинолитики), которая была дополнена пероральным ингибитором фосфодиэстеразы 4 рофлумиластом (Daxas[®], Nyscomed GmbH, Germany) по 500 мкг ежедневно. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. К завершению этапа исследования каждая группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от по-

лученного ответа на проводимую терапию: подгруппа А – пациенты, у которых терапия была эффективной и подгруппа Б – пациенты, у которых лечение было неэффективным. Эффективность лечения оценивалась в баллах: есть изменение показателя – 1 балл, нет изменения – 0 баллов. Критериями эффективности лечения у пациентов категории «с редкими обострениями» (1 группа) считали: отсутствие обострений за 1 год или 1 эпизод обострения, не требующий госпитализации (1 балл); тест САТ (COPD Assessment Test) 10 баллов и ниже (1 балл); одышка по шкале mMRC (modified Medical Research Council) не более 2 баллов (1 балл); прирост показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на 11% и более (1 балл). Критерии эффективности лечения у пациентов категории «с частыми обострениями» (2 группа): число обострений 0 или не более 2 обострений, не требующих госпитализации (1 балл); одышка по шкале mMRC не более 2 баллов (1 балл); отсутствие падения ОФВ₁ (1 балл). При наборе 4 баллов лечение расценивалось как эффективное, ниже 4 баллов – как неэффективное.

Оценка клинической значимости изменений показателей функции внешнего дыхания проводилась на основе рекомендаций ATS/ERS по стандартизации легочных функциональных тестов (2005 г.) [11]. Увеличение показателя ОФВ₁ более, чем на 0,33 л или на 11% в течение определенного интервала времени рассматривается как клинически значимое изменение.

Эпизодом обострения ХОБЛ считали резкое ухудшение самочувствия больного с изменением клинической картины, требующее усиление медикаментозной терапии [10].

Функцию внешнего дыхания оценивали методом спирометрии на аппарате Erich Jaeger GmbH (Германия). Анализировали жизненную ёмкость лёгких (ЖЕЛ), форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), ОФВ₁ и соотношение этих параметров ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Влияние ХОБЛ на качество жизни пациента оценивали с помощью теста САТ. Выраженность одышки измеряли по шкале mMRC.

Концентрация интерлейкинов (ИЛ) 6,8, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Комплексное обследование пациентов проводилось дважды – исходно и через 12 месяцев лечения.

Для построения математической модели прогнозирования эффективности терапии использовали следующие исходные клинические и лабораторные критерии: результаты теста САТ, частота возникших обострений ХОБЛ за предыдущий год (ЧОГ), степень выраженности одышки, уровень биомаркеров системного воспаления (фибриноген, СРБ, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8).

Общий протокол исследования одобрен Этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии. От каждого пациента получено добровольное информированное согласие на проведение исследова-

ния и обработку персональных данных.

Результаты исследования обработаны основными методами параметрической вариационной статистики с использованием прикладного программного пакета Statistical10.0. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD). Дискриминантный анализ проведен с пошаговым включением независимых переменных. Критический уровень значимости принимали менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования установлено, что лечение с применением рофлумиласта было эффективно у 13 (40,9%) пациентов 1 группы (подгруппа 1А) и у 22 (57,9%) 2 группы (подгруппа 2А).

В таблице 1 продемонстрирована динамика клинико-функциональных параметров и показателей системного воспаления у больных ХОБЛ в подгруппах с фенотипом «редкие обострения». В подгруппе с положительным исходом лечения (1А) прирост ОФВ₁ составил 12,3%, снизились исходные значения оценочного теста САТ на 19,6% (p<0,01), выраженность одышки на 19,01% (p<0,01), ЧОГ составила 0,51±0,21 раз за год лечения (p<0,001), что ассоциировалось с существенным снижением уровня биомаркеров системного воспаления. В подгруппе 1Б динамика

изучаемых показателей была менее заметной.

Определено, что наибольшие различия между подгруппами 1А и 1Б до и после лечения определялись в содержании ИЛ-8, ФНО-α и итогами теста САТ.

Динамика клинико-функциональных и лабораторных показателей в подгруппах пациентов с фенотипом «частые обострения» на фоне терапии рофлумиластом представлена в таблице 2.

Установлено, что в подгруппе 2А в процессе лечения прирост ОФВ₁ составил 5,4% (p>0,05), в то время как в подгруппе 2Б отмечалось падение данного показателя на 2,4%, снизились исходные значения теста САТ на 22,1% (p<0,01), выраженность одышки на 23,5% (p<0,01) и ЧОГ на 38,5% (p<0,001). В подгруппе 2Б сдвиги клинической симптоматики, функциональных легочных тестов и лабораторных показателей были статистически менее значимыми. Наибольшие различия между подгруппами 2А и 2Б исходно и после лечения определялись в содержании СРБ, ИЛ-6 и результатами теста САТ.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что ответ больных ХОБЛ на терапию рофлумиластом неоднозначный. Это может быть связано с сочетанием различных клинических фенотипов ХОБЛ у одного больного [12]. Поэтому в клинической практике очень важно провести отбор пациентов на предполагаемую терапию еще до начала лечения.

Таблица 1

Сравнительная характеристика изучаемых параметров у больных ХОБЛ 1 группы (M±SD) до и после лечения

Показатели	подгруппа 1А (n=13)		% изменений	подгруппа 1Б (n=9)		% изменений	p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		
ОФВ ₁ % долж.	67,26±5,37	76,65±5,52*	+12,3	65,34±6,19	70,79±7,26*	+7,7	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % долж.	64,34±5,58	67,82±6,69	+5,1	62,34±5,34	64,43±5,49	+3,2	>0,05
Оценочный тест САТ (баллы)	8,91±1,70	7,16±0,64**	-19,6	14,18±1,72	12,30±1,64*	-13,3	<0,001
Одышка по шкале mMRC (баллы)	1,42±0,70	1,15±0,39**	-19,01	1,54±0,52	1,38±0,43*	-10,4	<0,05
ЧОГ за предыдущий год	1,05±0,40	0,51±0,21***	-51,4	1,12±0,40	0,77±0,29**	-31,3	<0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,32±1,59	6,15±1,41*	-15,9	7,86±1,84	7,23±1,42	-8,01	>0,05
Фибриноген, г/л	3,74±0,56	3,33±0,46*	-10,9	3,87±0,89	3,62±0,63	-6,4	>0,05
СРБ, г/л	4,65±1,01	3,58±0,86**	-23,0	4,52±1,12	3,64±0,94**	-19,5	>0,05
ИЛ-6, пг/мл	15,15±4,31	9,15±3,86***	-39,6	15,25±5,44	12,42±4,19**	-18,56	<0,05
ИЛ-8, пг/мл	16,73±2,44	13,12±2,37**	-21,6	22,92±10,3	19,04±7,4*	-16,9	<0,01
ФНО-α, пг/мл	7,85±1,24	5,63±0,97**	-28,3	10,38±1,27	7,92±1,32*	-23,7	<0,01

Примечание: здесь и в следующей таблице символом (*) обозначены достоверные различия в подгруппах до и после проведенного лечения (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001); p – критерий достоверности различий между показателями 1А и 1Б подгрупп после лечения.

Таблица 1

Сравнительная характеристика изучаемых параметров у больных ХОБЛ 1 группы (M±SD) до и после лечения

Показатели	подгруппа 1А (n=13)		% изменений	подгруппа 1Б (n=9)		% изменений	p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		
ОФВ ₁ % долж.	47,03±5,12	49,72±4,42	+5,4	44,71±4,76	43,65±4,32	-2,4	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % долж.	54,07±4,48	57,01±4,32	+5,2	52,34±5,21	53,12±5,64	-1,5	>0,05
Оценочный тест САТ (баллы)	15,94±3,9	12,4±3,67**	-22,1	22,12±4,56	19,79±3,29*	-10,5	<0,001
Одышка по шкале mMRC (баллы)	2,64±0,63	2,02±0,48**	-23,5	2,80±0,43	2,39±0,57*	-14,6	<0,05
ЧОГ за предыдущий год	2,0±0,63	1,23±0,54***	-38,5	2,19±0,61	1,76±0,68**	-21,5	<0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,49±1,37	6,34±1,3*	-2,3	6,51±1,78	6,71±1,47	-3,0	>0,05
Фибриноген, г/л	3,56±0,89	3,32±0,54	-6,7	3,85±0,9	3,68±0,63	-4,4	>0,05
СРБ, г/л	6,52±2,84	5,10±1,68**	-21,8	9,69±2,18	8,03±2,12*	-17,1	<0,01
ИЛ-6, пг/мл	13,73±6,39	12,11±5,09*	-11,8	18,74±5,74	16,98±6,8*	-9,4	<0,01
ИЛ-8, пг/мл	18,34±3,30	16,58±4,54*	-9,6	23,17±6,46	22,89±6,53	-1,3	<0,01
ФНО-α, пг/мл	8,74±0,87	6,30±0,77**	-27,9	10,91±2,09	8,48±0,96**	-22,3	<0,01

Примечание: p – критерий достоверности различий между показателями 2А и 2Б подгрупп после лечения.

С учетом полученных данных, используя дискриминантный аппарат, предложен способ прогнозирования эффективности долгосрочного (в течение 12 месяцев) лечения с включением препарата рофлумиласт в базисную терапию у больных ХОБЛ для каждого из исследуемых фенотипов.

Для больных ХОБЛ фенотипа «с редкими обострениями» дискриминантное уравнение выглядит следующим образом:

$$D = 0,56 \times \text{САТ} + 0,58 \times \text{ФНО-}\alpha + 0,14 \times \text{ИЛ8-14,3}$$

при значении дискриминантной функции (D) <0 прогнозируется эффективное лечение рофлумиластом. Вероятность правильного распознавания случая составляет 92,6%.

Для больных ХОБЛ фенотипа «с частыми обострениями» дискриминантное уравнение выглядит следующим образом:

$$D = 8,44 - 0,20 \times \text{САТ} - 0,39 \times \text{СРБ} - 0,12 \times \text{ИЛ6}$$

при D >0 прогнозируется эффективное лечение рофлумиластом. Вероятность правильности классификации составляет 93,3%.

Полученные правила прогноза лечения для больных ХОБЛ в зависимости от фенотипа могут служить вспомогательным инструментом в дифференцированном отборе пациентов для назначения современной противовоспалительной терапии рофлумиластом и позволяют обосновать выбор тактики лечения.

Выводы

1. Ответ пациентов с ХОБЛ на терапию с применением современного противовоспалительного препа-

рата рофлумиласт может быть разным – эффективным и недостаточно эффективным, что необходимо учитывать при лечении.

2. Разработанные математические модели прогнозирования позволяют решать клиницистам задачу персонализированного подхода к отбору больных ХОБЛ разных фенотипов для включения препарата рофлумиласт в базисную терапию.

3. К факторам, определяющим клиническую эффективность одногодичной терапии с применением препарата рофлумиласт у пациентов с ХОБЛ категории «с редкими обострениями», отнесены: исходные значения оценочного теста САТ, уровни сывороточной концентрации ФНО-α и ИЛ-8; у пациентов категории «с частыми обострениями» – исходные значения оценочного теста САТ и уровни СРБ, ИЛ-6.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский А.С., Нуралиева Г.С., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Применение нового противовоспалительного препарата рофлумиласт у больного хронической обструктивной болезнью легких // Практическая пульмонология. 2015. №2. С.57–60.

2. Колосов В.П., Павленко В.И. Прогнозирование частоты обострения хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.45. С.35–37.

3. Кулик Е.Г., Нарышкина С.В., Павленко В.И. Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы-4 на функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных

хронической обструктивной болезнью легких // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. №4(62). С.53–55.

4. Овчаренко С.И., Галецкайте Я.К. Эволюция глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких и новый подход к противовоспалительной терапии // Лечащий врач. 2014. №1. С.75–81.

5. Павленко В.И., Кулик Е.Г., Нарышкина С.В. Оценка эффективности применения препарата рофлумиласт в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями // Аллергология и иммунология. 2017. Т.18, №4. С.231.

6. Провоторов В.М., Будневский А.В., Шишкина Е.С. Динамика качества жизни у больных с хронической обструктивной болезнью легких в стадии обострения и сопутствующей ишемической болезнью сердца при применении рофлумиласта // Перспективы науки. 2017. №3(90). С.38–42.

7. Прозорова Г.Г., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Дробышева Е.С., Шкатова Я.С. Роль системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2017. №67. С.152–158.

8. Савелихина И.А., Островский Н.Н. Особенности нарушений функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких III стадии в процессе комплексного лечения с использованием рофлумиласта // Вестник Витебского ГМУ. 2013. Т.12, №3. С.48–54.

9. Кьяв Со А. Обострение как прогностически неблагоприятный фактор хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2018. Т.28, №1. С.104–109. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-104-109>

10. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2014; №3. С.15–54. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54>

11. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J.; ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. General considerations for lung function testing // Eur. Respir. J. 2005; Vol.26, №1. P.153–161.

12. Miravittles M., Huerta A., Valle M., García-Sidro P., Forné C., Crespo C., López-Campos J.L. Clinical variables impacting on the estimation of utilities in chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015. Vol.10. P.367–377. doi: 10.2147/COPD.S76397

13. Rabe K.F. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Expert Rev. Resp. Med. 2010. Vol.4, №5. P.543–545. doi: 10.1586/ers.10.56

14. Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M., Brendenbröker D., Martinez F.J. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD // Respir. Res. 2011. Vol.12. P.18. doi: 10.1186/1465-9921-12-18

REFERENCES

1. Belevskiy A.S., Nuraliyeva G.S., Avdeev S.N., Neklyudova G.V. The use of a new anti-inflammatory drug roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2015; 2:57–60 (in Russian).

2. Kolosov V.P., Pavlenko V.I. Prognostication of the frequency of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation combined with the ischemic heart disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2012; 45:35–37 (in Russian).

3. Kulik E.G., Naryshkina S.V., Pavlenko V.I. The influence of phosphodiesterase-4 inhibitor on the functional condition of vascular endothelium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pacific Medical Journal* 2015; 4:53–55 (in Russian).

4. Ovcharenko S.I., Galetskayte Ya.K. Evolution of the Global initiative for chronic obstructive lung disease and a new approach to anti-inflammatory therapy. *Lechashchiy vrach* 2014. №1. S.75-81(in Russian).

5. Pavlenko V.I., Kulik E.G., Naryshkina S.V. Evaluation of the efficacy roflumilast in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations. *Allergologiya i immunologiya* 2017; 18(4):231 (in Russian).

6. Provotorov V.M., Budnevsky A.V., Shishkina E.S. Dynamics of Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Acute Stage and Related Ischemic Heart Disease When Using Roflumilast. *Reports Scientific Society* 2017; 3:38–42 (in Russian).

7. Prozorova G.G., Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Drobysheva E.S., Shkatova Ya.S. The role of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya* 2017; 67:152–158 (in Russian).

8. Savelikhina I.A., Ostrovskiy N.N. Features of infringements of function of external respiration in patients with chronic obstructive lung disease stage 3 in the process of complex treatment with the use of roflumilast. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta* 2013; 12(3):48–54 (in Russian).

9. Kyaw Soe A. Acute exacerbations as a poor prognostic factor of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology* 2018; 28(1):104–109 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-104-109>

10. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Russian Respiratory Society. Federal Guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology* 2014; (3):15–54 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54>

11. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grin-

ten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J.; ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(1):153–161.

12. Miravittles M., Huerta A., Valle M., García-Sidro P., Forné C., Crespo C., López-Campos J.L. Clinical variables impacting on the estimation of utilities in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct.*

Pulmon. Dis. 2015; 10:367–377. doi: 10.2147/COPD.S76397

13. Rabe K.F. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Resp. Med.* 2010; 4(5):543–545. doi: 10.1586/ers.10.56

14. Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M., Brendenbröcker D., Martinez F.J. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir. Res.* 2011; 12:18. doi: 10.1186/1465-9921-12-18

Поступила 08.02.2019

Контактная информация

Екатерина Геннадьевна Кулик,
ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: rybas_katya@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ekaterina G.Kulik,
MD, Assistant of Department of Faculty and Polyclinic Therapy,
Amur State Medical Academy,
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.
E-mail: rybas_katya@mail.ru