

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

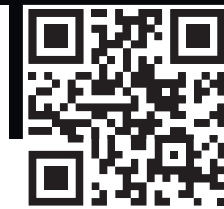
Клинико-функциональные параметры при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; современные методы доклинической диагностики поражения органа зрения при саркоидозе

ОБЗОРЫ

Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных бронхиальной астмой; мукорегуляторы в программе лечения острой респираторной вирусной инфекции

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Уникальный пример сочетания врожденной ангиодисплазии (синдром Клиппеля – Треноне – Вебера – Рубашова) и хронического абсцесса легкого

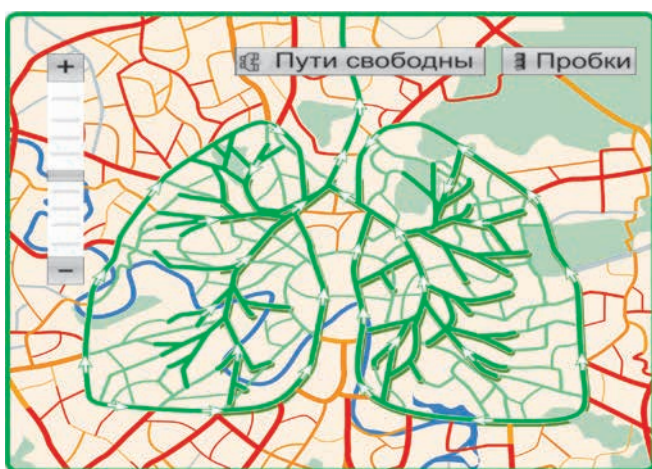


ФЛУИФОРТ

Карбоцистеина лизиновая соль

Уникальный мукорегулятор с превосходящей традиционные муколитики эффективностью

«Зеленый свет»
мукоцилиарному транспорту



- Устраняет кашель и выводит мокроту с 1-го дня заболевания¹
- Быстрые темпы выздоровления²
- Профилактика вторичной инфекции³

СИРОП И ГРАНУЛЫ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Режим приема

1 саше / сутки с 16 лет



Прием
1 раз
в день

Режим приема

Дети

от 1 до 5 лет

2,5 мл 2-3 р/день

старше 5 лет

5 мл 2-3 р/день

Взрослые

15 мл 2-3 р/день

1. Мизерничий Ю.Л. и др.//РВГП.-2016.-№5.-С.19-24. 2. Severi G.// Brit Med J.-1990; 13: 337-340. 3. Bonci M., Bozzi A.//Journal Minerva Medica.-1992.-83:3-7.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., профессор, ФГАОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., профессор, ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФГАОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логотова Л.С., профессор, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Чичасова Н.В., профессор, ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

Бельская Г.Н., профессор, ФПДПО ФГАОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи»

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, Москва

Шляпников С.А., профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостаков Н.А., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.)

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различий полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравнивают с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.»

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белосер Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопроводить краткой подрисунковой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

PMЖ

№ 3 (I), 2018

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23–41
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор
А.М. Шутая

шеф-редактор
Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы
А.А. Делендик
Е.В. Каннер

редактор-корректор
В.Н. Калинина

коммерческий директор
О.В. Филатова

отдел рекламы
Е.А. Соснина
С.А. Борткевича

дизайн
Д.Б. Баранов
В.В. Рочев

отдел распространения
М.В. Казаков
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка
и версия в Интернет**
К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»
Адрес: 107023, Москва,
ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 234119

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,476

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

28.03.2018

Содержание

Клинико-функциональные параметры, содержание оксида азота и особенности клеточного состава индуцированной мокроты при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

*С.В. Чубарова, Е.А. Собко, И.В. Демко, А.А. Соловьева,
Е.С. Минеева, Е.С. Кублик* 4

Современные методы доклинической диагностики поражения органа зрения при саркоидозе

*С.Н. Скорняков, Е.В. Сабадаш, И.Д. Медвинский,
А.П. Демин, Е.А. Егоров, М.В. Перетрухина, М.А. Черненко,
Е.А. Филатова, И.А. Дьячков, Е.Д. Иванчикова* 9

Мукорегуляторы в программе лечения острой респираторной вирусной инфекции

И.Л. Клячкина, Ю.Г. Белоцерковская, А.Г. Романовских 14

Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных бронхиальной астмой (лекция)

А.В. Емельянов 20

Влияние биорегуляционных препаратов на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких

Л.Ю. Долинина 26

Современная муколитическая терапия заболеваний дыхательных путей

Н.П. Княжеская, Е.В. Бобков 30

Хронический абсцесс легкого у пациента с синдромом Клиппеля – Треноне – Вебера – Рубашова

*С.Н. Скорняков, Е.В. Сабадаш, И.Д. Медвинский, Р.Б. Бердников,
П.М. Хольный, И.А. Дьячков, М.О. Николаева, М.И. Щиголев,
Д.Д. Масютина, Е.Д. Иванчикова* 36

Клинико-функциональные параметры, содержание оксида азота и особенности клеточного состава индуцированной мокроты при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

К.м.н. С.В. Чубарова^{1,2}, профессор Е.А. Собко^{1,2}, профессор И.В. Демко^{1,2},
А.А. Соловьева¹, Е.С. Минева¹, Е.С. Кублик¹

¹ ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить клинико-функциональные параметры, содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе и особенности клеточного состава индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой (БА) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы: всего в исследование включено 57 респондентов, которые были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 20 больных БА, во 2-ю — 19 больных с сочетанием БА+ХОБЛ, 3-ю группу составили 19 больных ХОБЛ. Во всех случаях было проведено общеклиническое исследование, оценка функционального состояния респираторной системы с помощью методов спирографии и бодиплетизмографии, изучение клеточного состава индуцированной мокроты и содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Результаты исследования: согласно полученным данным, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе значительно выше при сочетании БА и ХОБЛ и сопряжен с количеством обострений заболевания ($r=0,60$, $p=0,022$), что свидетельствует о высокой степени воспаления в бронхиальном дереве. Анализ цитограмм индуцированной мокроты свидетельствует о формировании эозинофильного типа воспаления при БА, нейтрофильного — при ХОБЛ. При сочетании БА и ХОБЛ наблюдается нарушение физиологических соотношений отдельных клеточных популяций в индуцированной мокроте в сторону увеличения количества эозинофилов и нейтрофилов, что свидетельствует о смешанном паттерне воспаления и взаимосвязано с увеличением объема базисной терапии ($r=0,70$, $p=0,021$).

Заключение: сочетание БА и ХОБЛ характеризуется более тяжелым течением, низкими показателями функции внешнего дыхания, гиперинфляцией и высоким уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе в сравнении с тяжелой БА. Клеточный состав индуцированной мокроты свидетельствует об эозинофильном типе воспаления при БА, нейтрофильном типе при ХОБЛ и смешанном типе при сочетании БА и ХОБЛ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, индуцированная мокрота, оксид азота в выдыхаемом воздухе, воспаление.

Для цитирования: Чубарова С.В., Собко Е.А., Демко И.В. и др. Клинико-функциональные параметры, содержание оксида азота и особенности клеточного состава индуцированной мокроты при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. 2018. № 3(1). С. 4–8.

ABSTRACT

Clinical and functional parameters, nitric oxide content and peculiarities of induced sputum in combination of asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Chubarova S.V.^{1,2}, Sobko E.A.^{1,2}, Demko I.V.^{1,2}, Soloveva A.A.¹, Mineeva E.S.¹, Kublik E.S.¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky

² Regional clinical hospital, Krasnoyarsk

Aim: To study the clinical and functional parameters, the content of exhaled nitric oxide and peculiarities of the cellular composition of induced sputum in patients with a combination of asthma and COPD.

Patients and Methods: The study enrolled 57 respondents, which were divided into 3 groups. The first group included 20 patients with asthma, the second group included 19 patients with a combination of asthma and COPD, the third group consisted of 19 patients with COPD. All patients underwent a general clinical study, evaluation of the functional state of the respiratory system using the methods of spirometry and body plethysmography, the study of the cell composition of induced sputum and the content of exhaled nitric oxide.

Results: According to the data obtained, the level of exhaled NO is much higher in the patients with the combination of asthma and COPD and is associated with the number of exacerbations of the disease ($r = 0.60$, $p = 0.022$), which indicates a high degree of inflammation in the bronchial tree. The analysis of cytograms of induced sputum indicates the formation of eosinophilic type of inflammation in asthma, neutrophilic — in COPD. The combination of asthma and COPD is characterized by the violation of physiological ratios of

individual cell populations in induced sputum in the direction of increasing the number of eosinophils and neutrophils, which indicates a mixed pattern of inflammation and correlates with the increase in the basic treatment ($r=0,70$, $p=0,021$).

Conclusion: The combination of asthma and COPD is characterized by a more severe course of the disease, low rates of respiratory function, hyperinflation, and a high level of exhaled NO compared with the patients with severe asthma. The cellular composition of induced sputum testifies of the eosinophilic type of inflammation in asthma, neutrophilic type in COPD and mixed type in the combination of asthma and COPD.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, induced sputum, exhaled nitric oxide, inflammation.

For citation: Chubarova S.V., Sobko E.A., Demko I.V. et al. Clinical and functional parameters, nitric oxide content and peculiarities of induced sputum in combination of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // RMJ. 2018. № 3(1). P. 4–8.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – два самостоятельных, наиболее часто встречающихся заболевания респираторной системы. По данным ВОЗ, ХОБЛ страдают 230 млн человек в мире. Ежегодно от данного заболевания умирают 2,74 млн, и к 2020 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин смерти [1]. В течение длительного времени ХОБЛ диагностировалась преимущественно у мужчин, однако в настоящее время во всем мире возросло потребление табака женщинами, что привело к росту заболеваемости ХОБЛ в женской популяции.

В мире около 300 млн человек страдают БА – каждый 20-й житель планеты. Распространенность этого заболевания в разных странах мира колеблется от 1 до 18%. По данным ВОЗ, летальность от астмы составляет 250 тыс. человек в год. Исходя из результатов аналитико-прогностических исследований не исключено, что при стремительных темпах урбанизации к 2025 г. БА разовьется дополнительно у 100–150 млн человек [2, 3].

Социальная и экономическая значимость ХОБЛ и БА определяют необходимость глубокого изучения их сочетания у одного пациента. Несмотря на четкие диагностические критерии, в ряде случаев трудно провести границу между этими заболеваниями [4]. В 2014 г. впервые выделен синдром перекреста БА и ХОБЛ, или ACOS-синдром, который сочетает в себе признаки обеих нозологий [5]. Частота сочетания БА и ХОБЛ колеблется от 12,1 до 55,2% среди больных ХОБЛ и от 13,3 до 61,0% среди больных БА [6].

Морфологической основой обоих заболеваний является хроническое воспаление в бронхиальном дереве, нарушающее целостность эпителиального слоя, обуславливающее запуск бронхоконстрикторных реакций, приводящих к бронхиальной обструкции [7, 8]. Известно, что табакокурение способствует дисбалансу протеаз и антипротеаз в легочной ткани и развитию системного окислительного стресса, усиливающего воспаление [9, 10]. Необходимо отметить, что риск развития ХОБЛ у курящего астматика значительно выше, чем у некурящего, хотя суммарная интенсивность курения ниже по сравнению с людьми, страдающими только ХОБЛ [11]. При этом характер воспаления при БА и ХОБЛ имеет принципиальные различия.

Согласно определению, «ACOS-синдром характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, рядом признаков, ассоциированных с астмой, и рядом признаков, ассоциированных с ХОБЛ» [12]. В настоящий момент сочетание БА и ХОБЛ может быть диагностировано при наличии 3-х признаков характерных для БА и 3-х признаков характерных для ХОБЛ [9].

Признаки характерные для БА

1. Возраст дебюта заболевания до 20 лет.
2. Проявления гиперреактивности (симптомы варьируют по минутам, часам и дням).

3. Ухудшение ночью или в ранние утренние часы.
4. Симптомы появляются во время нагрузки, эмоций, контакта с аллергеном.
5. Вариабельные ограничения воздушного потока.
6. Нормальная функция легких между симптомами.
7. Ранее диагностировалась астма.
8. Наличие отягощенной наследственности по БА или другим атопическим заболеваниям.
9. Течение заболевания характеризуется отсутствием прогрессирования симптомов или наличием сезонной вариабельности.
10. Возможно спонтанное улучшение или быстрый эффект при лечении бронхолитиками или в течение нескольких недель в ответ на ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС).
11. Нормальная рентгенологическая картина.

Признаки характерные для ХОБЛ

1. Возраст дебюта заболевания после 40 лет.
2. Симптомы персистируют, несмотря на лечение.
3. Наличие «хороших» и «плохих» дней, но симптомы ежедневные.
4. Хронический кашель и продукция мокроты обычно предшествуют одышке и не связаны с триггерами.
5. Персистирующее ограничение воздушного потока.
6. Сниженная функция легких между симптомами.
7. Ранее диагностировалась ХОБЛ.
8. Интенсивное воздействие факторов риска (курение, органическое топливо).
9. Течение заболевания характеризуется тем, что симптомы медленно прогрессируют (прогрессирование год от года).
10. Короткодействующие бронхолитики приносят временное облегчение.
11. Рентгенологическая картина: гиперинфляция.

Прогрессирующее ухудшение легочной функции при сочетании БА и ХОБЛ обуславливает выраженность клинической симптоматики, наряду с которой отмечается снижение качества и продолжительности жизни у данной категории больных [13]. Именно поэтому пациенты с перекрестом БА и ХОБЛ нуждаются в интенсивном использовании ресурсов здравоохранения и требуют назначения персонализированной фармакотерапии [14]. Комплексное изучение респираторных показателей во взаимосвязи с клиническими особенностями будет способствовать пониманию патофизиологических изменений дыхательной системы и позволит упростить дифференциальную диагностику бронхообструктивных заболеваний [15, 16].

Цель исследования: изучить клинико-функциональные параметры, содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе и особенности клеточного состава индуцированной мокроты при сочетании БА и ХОБЛ.

Таблица 1. Основные клинико-анамнестические данные

Показатель	Единицы измерения	БА (n=20)	БА+ХОБЛ (n=19)	ХОБЛ (n=18)	Значимость различий	
		1-я группа	2-я группа	3-я группа		
Возраст	Me [Q ₁ ; Q ₃]	51 [46; 59]	60 [57; 59]	58,5 [54; 64,75]	p ₁₋₂ =0,019 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,483	
Пол	М	Абс./%	7/35	13/68,4	15/83,3	p ₁₋₂ =0,039 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,252
	Ж	Абс./%	13/65	6/31,5	3/16,6	p ₁₋₂ =0,039 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,252
Давность заболевания	Me [Q ₁ ; Q ₃]	7 [3; 15]	11 [5,5; 20]	4 [3; 5,75]	p ₁₋₂ =0,279 p ₁₋₃ =0,067 p ₂₋₃ <0,001	
Курение	Абс./%	7/35	14/73,2	18/100	p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,011	
Стаж курения	Me [Q ₁ ; Q ₃]	20 [12,5; 22,5]	34,5 [22,5; 44,75]	38 [30; 42,25]	p ₁₋₂ =0,033 p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,731	
Индекс пачка/лет	Me [Q ₁ ; Q ₃]	20 [11,25; 20]	23,5 [12; 41,75]	38 [30; 48,25]	p ₁₋₂ =0,294 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,006	

Примечание: значимость различий качественных показателей оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 . Значимость различий количественных показателей оценивали при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни

Задачи исследования

1. Оценить клинико-функциональные особенности у больных сочетанной патологией в сравнении с пациентами с ХОБЛ и пациентами с БА.
2. Изучить особенности клеточного состава индуцированной мокроты у больных БА, ХОБЛ и их сочетанием.
3. Изучить содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе при БА и ХОБЛ и их сочетании.
4. Выявить возможные взаимосвязи между показателями бронхиальной проходимости, уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе и показателями индуцированной мокроты при бронхообструктивных заболеваниях легких.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего исследовано 57 респондентов, которые были разделены на 3 группы.

Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 75 лет; получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие в анамнезе хронических заболеваний легких, кроме БА и ХОБЛ; сахарный диабет; цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные ишемические атаки), заболевания сердца (инфаркт миокарда в течение года до момента включения, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность II и III стадии); злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; беременные и кормящие женщины.

В 1-ю группу вошли 20 больных БА, во 2-ю группу – 19 с сочетанием БА и ХОБЛ, в 3-ю группу – 18 больных с ХОБЛ (табл. 1). Все пациенты находились на стационарном лечении в легочно-аллергологическом центре ККБ. Во 2-й и 3-й груп-

пах преобладали мужчины (68,4% и 83,3%, при p=0,039 и p=0,003 соответственно), тогда как среди больных БА больше было женщин. Возраст пациентов с БА составил 51 (46; 59) год, что существенно меньше, чем у пациентов 2-й и 3-й группы (p=0,019, p=0,004 соответственно).

Диагноз БА был верифицирован у больных, имеющих менее 3-х признаков ХОБЛ.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценку симптомов заболевания и одышки по шкале MRS.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало проведение: общей бодиплетизмографии (измерение функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ), определение общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ) и их отношения (ООЛ/ОЕЛ), сопротивление дыхательных путей на вдохе (СДП вд.) и на выдохе (СДП выд.) и спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола) (измерение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), индекса Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ)).

Исследование индуцированной мокроты проводилось путем последовательной ингаляции 3%, 4% и 5% раствора хлорида натрия через ультразвуковой небулайзер (OMRON, Япония) сеансами по 5 мин под контролем ФВД, с последующим подсчетом не менее 400 клеток в 100 полях зрения. Получившееся количество клеток выражали в процентах [10].

Исследование оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха проводилось с помощью аппарата NOBreath (ppb).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы Statistica версии 7,0. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). При сравнительном анализе групп по количественным признакам использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни (не зафиксировано нормальное распределение выборки, определяемое по методу Колмогорова – Смирнова и критерию Шапиро – Уилка). Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее значимая длительность заболевания регистрировалась у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ и составила 11 (5,5; 20) лет. Следует подчеркнуть, что ХОБЛ у больных с сочетанной патологией, включенных в исследование, сформировалась на фоне длительного течения БА. Более того, у пациентов 3-й группы показатель давности заболевания оказался наименьшим и составил 4 (3; 5,75) года, что может быть связано с несвоевременной диагностикой и поздней обращаемостью пациентов.

Согласно полученным данным, табакокурение как фактор риска ХОБЛ регистрировалось в 100% случаев в 3-й группе. Более того, интенсивность курения, которая оценивалась с помощью индекса пачка/лет, была существенно выше у больных ХОБЛ в сравнении с показателями в 1-й и 2-й группе (p=0,003, p=0,006 соответственно).

Вместе с тем, наименьшее число курящих пациентов отмечалось в группе больных БА и составило 35%, что существенно меньше, чем во 2-й и 3-й группе ($p=0,017$, $p<0,001$ соответственно).

При оценке клинических симптомов установлено, что у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ количество приступов удушья в течение суток составило 6 (3,5; 8), что существенно выше в сравнении с больными 1-й группы ($p=0,031$) и 2-й группы ($p=0,029$): 3 (2; 5) и 2 (1; 2,75) соответственно. Наибольшая потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА) также была зафиксирована при сочетании БА и ХОБЛ ($p<0,001$). Кроме того, в этой группе отмечена тенденция более частого использования высоких доз ИГКС, которая регистрировалась у 63,2% пациентов в сравнении с больными БА и ХОБЛ (15%, $p=0,004$ и 42,1%, $p=0,046$ соответственно) [17].

Одним из признаков, характеризующих тяжесть заболевания, является количество обострений и госпитализаций в течение года. Согласно полученным результатам, у пациентов с сочетанной патологией отмечается наибольшее количество обострений, требующих госпитализации, которое составило 2 (1,5; 3), тогда как при БА данный показатель равен 1,5 (1; 3,25) ($p=0,279$) и при ХОБЛ – 2 (1; 2) ($p=0,031$).

По данным спирометрии, во всех группах регистрировалось нарушение бронхиальной проходимости. Наиболее значимые изменения выявлены у больных ХОБЛ ($p<0,05$), наименее выраженные – у больных БА. Скоростные показатели среди пациентов с сочетанной патологией принимали промежуточные значения (табл. 2).

Согласно результатам исследования, по данным спирометрии, в группе больных ХОБЛ изменения скоростных показателей ассоциированы с интенсивностью курения, что подтверждено отрицательной корреляционной связью между стажем курения, параметрами $ОФВ_1$ ($r=-0,50$, $p=0,041$) и $ФЖЕЛ$ ($r=-0,57$, $p=0,016$), а также между индексом пачка/лет, величиной $ОФВ_1$ ($r=-0,49$, $p=0,038$) и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($r=-0,48$, $p=0,039$). Кроме того, снижение $ОФВ_1$ сопряжено с нарастанием показателя MRS ($r=-0,68$, $p=0,014$).

По данным бодиплетизмографии установлено, что во всех группах регистрировалось повышение сопротивления дыхательных путей как на вдохе, так и на выдохе (табл. 3), наибольшие показатели регистрировались у больных ХОБЛ, а наименьшие – у больных БА ($p<0,05$). Высокие показатели $ФОЕ$ и внутригрудного объема ($ВГО$) при ХОБЛ и сочетании ХОБЛ и БА свидетельствуют о наличии гиперинфляции легочной ткани [18].

В группе больных ХОБЛ повышение бронхиального сопротивления, по данным бодиплетизмографии, ассоциировано с выраженностью клинических проявлений, о чем свидетельствует прямая корреляционная взаимосвязь между бронхиальным сопротивлением выдоха и суточной потребностью в КДБА ($r=0,58$; $p=0,018$). Кроме того, наличие гипервоздушности легочной ткани взаимосвязано с длительностью заболевания, что подтверждается прямыми корреляционными взаимосвязями с $ООЛ/ОЕЛ$, $ООЛ$ ($r=0,59$, $p=0,015$; $r=0,8$, $p<0,001$ соответственно). У пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ выраженность легочной гиперинфляции сопряжена с более частой потребностью в препаратах неотложной помощи ($r=0,81$, $p=0,039$). В группе больных БА увеличение количества приступов удушья и потребности в КДБА взаимосвязано с показателями $ООЛ$ ($r=0,90$, $p=0,037$ и $r=0,97$, $p=0,004$ соответственно).

Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания в исследуемых группах

Показатель	БА (n=20)	БА+ХОБЛ (n=19)	ХОБЛ (n=18)	Значимость различий
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
ФЖЕЛ, % от должного	83,7 [74,8; 88,1]	79,15 [70,1; 88,38]	57,65 [53,625; 64,975]	$p_{1-2}=0,830$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОФВ ₁ , % от должного	58,15 [50,93; 66,4]	47 [40,8; 62,95]	27,55 [24,4; 32,93]	$p_{1-2}=0,177$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % от должного	71,32 [65,9; 75,15]	55,57 [48,78; 62,16]	38,45 [35,7; 41,64]	$p_{1-2}=0,004$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Примечание: значимость различий оценивали при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни

Таблица 3. Показатели бодиплетизмографии в исследуемых группах

Показатель	БА	БА+ХОБЛ	ХОБЛ	Значимость различий
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
СДП вд., кПа-л-с	0,28 [0,16; 0,27]	0,38 [0,24; 0,5]	0,56 [0,39; 0,91]	$p_{1-2}=0,020$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
СДП выд., кПа-л-с	0,4 [0,29; 0,72]	0,55 [0,43; 0,84]	1,18 [0,74; 1,72]	$p_{1-2}=0,057$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
СДП выд./СДП вд.	1,42 [1,26; 1,89]	1,52 [1,3; 1,8]	1,82 [1,62; 2,42]	$p_{1-2}=0,836$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,006$
ОЕЛ, % от должного	120 [106,7; 129,8]	127,1 [117,8; 142,7]	137,15 [130,1; 166,5]	$p_{1-2}=0,040$ $p_{1-3}=0,015$ $p_{2-3}<0,001$
ООЛ, % от должного	170,15 [131,5; 179,5]	193,7 [166,3; 244,8]	281,1 [238,6; 346,2]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ООЛ/ОЕЛ, % от должного	136,7 [110,9; 150]	154,8 [139,4; 169,9]	190,8 [184,2; 217,8]	$p_{1-2}=0,004$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
РО выд., % от должного	82,65 [38,7; 99,9]	61,1 [35,9; 96,4]	80,85 [53,1; 93,5]	$p_{1-2}=0,510$ $p_{1-3}=0,272$ $p_{2-3}=0,950$
ВГО, % от должного	136 [117,5; 154,8]	161,5 [136,1; 189,7]	213,4 [188; 258]	$p_{1-2}=0,013$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ФОЕ, % от ОЕЛ	60,15 [54,75; 64,03]	65,64 [60,37; 70,47]	67,3 [64,1; 73,24]	$p_{1-2}=0,075$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Примечание: значимость различий оценивали при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни

Среди маркеров воспаления дыхательных путей при БА большое внимание уделяется определению оксида азота в выдыхаемом воздухе, повышенное содержание которого считают наиболее ранним и достоверным маркером аллергического воспаления дыхательных путей [12, 19]. При ХОБЛ единичные данные противоречивые, а при сочетании БА и ХОБЛ и вовсе отсутствуют.

Таблица 4. Клеточный состав индуцированной мокроты

Клетки	БА	БА+ХОБЛ	ХОБЛ	Значимость различий
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Эозинофилы, %	4 [1,5; 11]	5 [1; 18,75]	2 [0; 4]	$p_{1-2}=0,173$ $p_{1-3}=0,023$ $p_{2-3}=0,018$
Нейтрофилы, %	56 [42; 80,75]	80 [61; 91]	72 [85,25; 96]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,006$ $p_{2-3}=0,136$
Макрофаги, %	28 [3; 40,25]	26 [16; 34]	31 [19; 59]	$p_{1-2}=0,084$ $p_{1-3}=0,068$ $p_{2-3}=0,136$

Примечание: значимость различий оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2

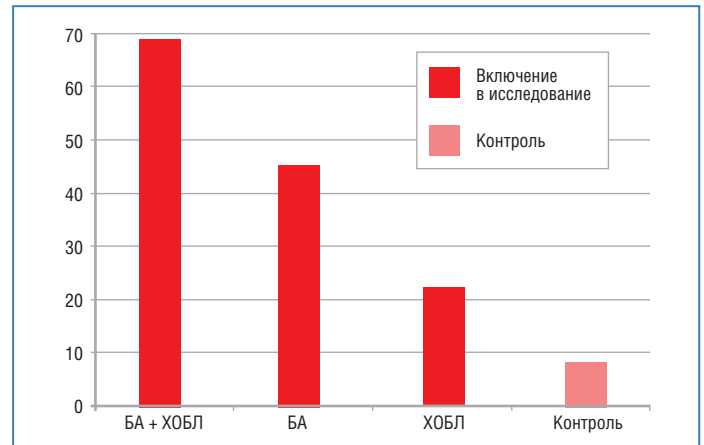


Рис. 1. Содержание оксида азота (ppb) в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов исследуемых групп (значимость различий оценивали при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни)

Согласно полученным данным, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе существенно выше при сочетанной патологии в сравнении с БА и ХОБЛ взятых в отдельности ($p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно) (рис. 1) и ассоциировано с количеством обострений заболевания ($r = 0,60$, $p = 0,022$) [12], что свидетельствует об эозинофильном характере воспаления в дыхательных путях.

Отклонения клеточного состава индуцированной мокроты от нормы могут характеризовать тип воспаления, который определяют по содержанию в мокроте эффекторных воспалительных клеток — эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов. Их количество зависит от активности процесса, т. к. именно они первыми реагируют на патогенный агент и запускают воспаление [20]. Одним из основных методов исследования является подсчет клеток мокроты и формирование цитограммы, в которой указывается процентное содержание каждого типа клеток. В результате многочисленных исследований выделили 4 клеточных фенотипа: 1) эозинофильный ($\geq 2\%$ эозинофилов); 2) нейтрофильный ($\geq 61\%$ нейтрофилов); 3) смешанный; 4) незозинофильный (эозинофилов $< 2\%$) и ненейтрофильный (нейтрофилов $< 61\%$) [21].

Так, в ходе анализа цитограммы индуцированной мокроты наибольшее содержание эозинофилов отмечалось при БА и при сочетанной патологии (табл. 4), что свидетельствует об эозинофильном типе воспаления [21].

Нейтрофилы рассматриваются не только как клетки, выполняющие функцию фагоцитоза и продуцирующие цитотоксические вещества при воспалении [19]. Они секретируют несколько протеиназ, таких, как нейтрофильная протеиназа, эластаза, нейтрофильный катепсин G и др., которые вызывают деструкцию паренхимы, участвуют в деградации эластина и тем самым приводят к развитию эмфиземы [22]. По данным Г.Б. Федосеева и соавт., при сочетании БА и ХОБЛ нейтрофильный фенотип мокроты встречается с частотой 59% [22] и может являться индикатором тяжелого течения заболевания. Для таких больных характерна низкая эффективность лечения ИГКС [23]. Согласно полученным данным, высокое содержание нейтрофильных клеток отмечается у больных ХОБЛ и у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ (см. табл. 4). Более того, во 2-й группе содержание нейтрофилов в индуцированной мокроте ассоциировано с повышением объема базисной терапии, что подтверж-

дено прямой корреляционной связью между количеством данных клеток и дозой ИГКС ($r = 0,70$, $p = 0,021$).

Таким образом, клеточный состав индуцированной мокроты меняется в зависимости от заболевания. Наибольшие изменения в цитограмме претерпевает содержание эозинофилов и нейтрофилов. Наличие разнообразного спектра эффекторных клеток при сочетании БА и ХОБЛ, включая эозинофилы и нейтрофилы, свидетельствует о смешанном паттерне воспаления.

Выводы

Сравнительный анализ показал, что при сочетании БА и ХОБЛ отмечается более выраженная гипервоздушность, проявляющаяся повышением функциональной остаточной емкости легких и внутригрудного объема, что может свидетельствовать о поражении дистальных бронхов и развитии легочной гиперинфляции.

При сочетанной патологии отмечается повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, которое взаимосвязано с количеством обострений заболевания.

Хронический воспалительный процесс бронхолегочной системы при сочетании БА и ХОБЛ характеризуется нарушением физиологических соотношений отдельных клеточных популяций в индуцированной мокроте в сторону увеличения количества эозинофилов и нейтрофилов, что взаимосвязано с увеличением объема базисной терапии.

Литература

1. Урясьев О.М., Рогачиков А.И. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы // Наука молодых — Eruditio Juvenium. 2014. №2. С.133–140 [Urjas'ev O.M., Rogachikov A.I. Rol' oksida azota v reguljacii dyhatel'noj sistemy // Nauka molodyh — Eruditio Juvenium. 2014. №2. S.133–140 (in Russian)].
2. Ненашева Н.М. Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы // Практическая пульмонология. 2013. №4. С.12–18 [Nenasheva N.M. Personalizirovannaja terapija bronhial'noj astmy: realii i perspektivy // Prakticheskaja pul'monologija. 2013. №4. S.12–18 (in Russian)].
3. Шмелев Е.И. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Международный медицинский журнал. 2006. №3. С.49–53 [Shmel'ov E.I. Sochetanie bronhial'noj astmy i hronicheskoj obstruktivnoj bolezni ljogkih // Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2006. №3. S.49–53 (in Russian)].
4. Bateman E., Reddel H.K., van Zyl-Smit R.N. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases // The Lancet Respiratory Medicine. 2015. Vol. 9. P.719–728.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Современные методы доклинической диагностики поражения органа зрения при саркоидозе

Профессор С.Н. Скорняков^{1,2}, к.м.н. Е.В. Сабадаш^{1,2}, профессор И.Д. Медвинский^{1,2},
А.П. Демин², к.м.н. Е.А. Егоров², М.В. Перетрухина¹, М.А. Черненко¹, Е.А. Филатова²,
И.А. Дьячков^{1,2}, Е.Д. Иванчикова¹

¹ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

² УНИИФ — филиал ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Работа посвящена оценке информативности дополнительных методов исследования органов зрения при саркоидозе легочной и внелегочной локализации.

Цель исследования: *оценить информативность оптической когерентной томографии (ОКТ) органа зрения при саркоидозе легочной локализации.*

Материал и методы: *проведено проспективное исследование, включившее 36 пациентов (72 глаза). В зависимости от наличия или отсутствия у них диагноза «саркоидоз» были сформированы 2 группы. Первую исследуемую группу составили больные с верифицированным впервые выявленным саркоидозом легочной и внелегочной локализации в количестве 18 человек (36 глаз). Вторую группу (контрольную) составили пациенты с туберкулезом различной локализации — 18 человек (36 глаз).*

Результаты исследования: *в группе пациентов с саркоидозом легочной и внелегочной локализации подавляющее большинство больных не предъявляли жалоб со стороны органов зрения, однако при исследовании сетчатки с помощью ОКТ были выявлены патологические изменения в виде отека, отслойки сетчатки и дегенеративных изменений в ней. В группе больных туберкулезом легких и опорно-двигательного аппарата не выявлено ни жалоб со стороны органов зрения, ни изменений сетчатки.*

Выводы: *ОКТ является высокоточным методом ранней диагностики, который позволяет делать прижизненную неинвазивную биопсию глаз на тканевом уровне. ОКТ сетчатки должна проводиться всем пациентам с саркоидозом легочной и внелегочной локализации для ранней диагностики и профилактики возникновения грозных осложнений — значительного снижения зрения и необратимой слепоты.*

Ключевые слова: *саркоидоз, туберкулез, оптическая когерентная томография.*

Для цитирования: *Скорняков С.Н., Сабадаш Е.В., Медвинский И.Д. и др. Современные методы доклинической диагностики поражения органа зрения при саркоидозе // PMJ. 2018. № 3(1). С. 9–11.*

ABSTRACT

Current methods of pre-clinical diagnostics of visual organ disorders in patients with sarcoidosis

Skorniyakov S.N.^{1,2}, Sabadash E.V.^{1,2}, Medvinsky I.D.^{1,2}, E.A. Egorov², Demin A.P.², Peretrukhina M.V.¹, Chernenko M.A.¹, Filatova E.A.², Dyachkov I.A.^{1,2}, Ivanchikova E.D.¹

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg

² Ural research Institute of Phthisiopulmonology, Yekaterinburg

The study is devoted to the evaluation of the informative value of additional methods of examination of the visual organs in pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis.

Aim: *to evaluate the informative value of optical coherent tomography (OCT) of the visual organ in pulmonary sarcoidosis.*

Patients and Methods: *a prospective study was conducted, it included 36 patients (72 eyes). Depending on the presence or absence of a diagnosis of sarcoidosis, two groups were formed. The first study group consisted of patients with verified newly diagnosed pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis, it included 18 people (36 eyes). The second group was the control group, consisted of patients with tuberculosis of various locations and included 18 people (36 eyes).*

Results: *in the group of patients with pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis, the vast majority of patients did not have complaints on the part of the visual organs, however, in the study of the retina with the help of an OCT, pathological changes were observed in the form of edema, retinal detachment and degenerative changes. In the group of patients with pulmonary and musculoskeletal tuberculosis, neither complaints on the part of visual organs nor changes in the retina were detected.*

Conclusions: *OCT is a high-precision method of early diagnosis, which allows to make an intravitreal non-invasive eye biopsy at the tissue level. OCT of the retina should be performed for all patients with pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis for early diagnosis and prevention of serious complications such as significant vision loss and irreversible blindness.*

Key words: *sarcoidosis, tuberculosis, optical coherence tomography.*

For citation: *Skorniyakov S.N., Sabadash E.V., Medvinsky I.D. et al. Current methods of pre-clinical diagnostics of visual organ disorders in patients with sarcoidosis // RMJ. 2018. № 3(1). P. 9–11.*

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз — системная гранулематозная болезнь неизвестной этиологии, которая характеризуется Т-лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрацией в пораженных органах, формированием несекретирующих эпителиоидно-клеточных неказеифицированных гранул и нарушением нормальной микроархитектоники тканей [1].

Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации остается предметом отдельных инициативных исследований. Анализ публикаций по эпидемиологии саркоидоза за последние 40 лет показал, что, несмотря на неоднородность данных, имеется общая тенденция роста заболеваемости и распространенности саркоидоза. Распространенность саркоидоза была наиболее высокой в Карелии — 73 на 100 тыс. населения, самой низкой — 8,2 на 100 тыс. населения — в Амурской области [1]. Чаще болезнь встречается у женщин молодого возраста от 20 до 40 лет.

Этиология саркоидоза до сих пор остается неясной. Предполагается, что имеется генетическая предрасположенность, а среди инфекционных агентов, выступающих триггерами, отдается предпочтение микобактериальным и пропиобактериальным антигенам, экзогенным антигенам — металлам и кремнеземам, эндогенным антигенам — сывороточному амилоиду А и виментину [2]. По последним данным литературы, известно, что саркоидоз имеет сложный патогенез с вовлечением как врожденного, так и приобретенного иммунитета [3]. В развитии саркоидоза участвуют NOD-подобные и Toll-подобные рецепторы врожденного иммунитета, дендритные клетки и макрофаги, а также Th1 и Th17-лимфоциты приобретенного иммунитета, регуляторные Т-клетки и В-клетки [4].

Вполне вероятно, что саркоидоз имеет не одну причину, а скорее является результатом взаимодействия между различными этиологическими агентами и иммунной системой у лиц с предрасположенностью к подобным изменениям [3].

Морфологические изменения могут выявляться в любом органе, но чаще во внутригрудных и периферических лимфатических узлах, легких, коже и глазах [1]. Орган зрения занимает 3–4-е место среди органов-мишеней. Поражения органа зрения при саркоидозе могут проявляться в виде саркоидозных увеитов, для которых характерно наличие саркоидных гранул в переднем или заднем отделе увеального тракта [5]. Диагностика саркоидоза органов зрения достаточно сложна, т. к. пациенты часто не предъявляют жалоб и нередко заболевания глаз обнаруживают только при осмотре офтальмологом [6]. Несмотря на совершенствование лучевых, иммунологических, клеточных, тканевых методов диагностики, проблема верификации и лечения саркоидоза до сих пор остается открытой. Значительно упрощает оценку хориоидальных гранул и макулярного отека оптическая когерентная томография (ОКТ) [7–12].

Цель исследования: оценить информативность оптической когерентной томографии органа зрения при саркоидозе легочной локализации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование в условиях клиники ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, включившее 36 пациентов (72 глаза). В зависимости от наличия или отсутствия у них диагноза «саркоидоз» были сфор-

мированы 2 группы. Первую исследуемую группу составили больные с верифицированным впервые выявленным саркоидозом легочной и внелегочной локализации в количестве 18 человек (36 глаз). Диагноз подтвержден на основании рентгенографии органов грудной клетки, компьютерной томографии, биопсии легких и лимфатических узлов. Вторую группу (контрольную) составили пациенты с туберкулезом различной локализации — 18 человек (36 глаз). Группы сопоставимы по возрасту и гендерному составу: средний возраст — 40 лет, женщин — 67%, мужчин — 33%.

Среди пациентов обеих групп было проведено анкетирование с помощью специально разработанного опросника «Ранняя диагностика поражений органов зрения при саркоидозе/туберкулезе» (см. приложение 1), ориентированного на выявление офтальмологической патологии. Проводилось офтальмологическое обследование по стандартному протоколу, на аппарате iVue-100 v3.2 (Optovue, США) выполнена ОКТ сетчатки в области центральной ямки, парафовеолярной и перифовеолярной областей.

Статистическую обработку и анализ полученных данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе пациенты по выявленным формам саркоидоза распределились следующим образом: 66,8% — впервые выявленный саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), 22,2% — впервые выявленный саркоидоз ВГЛУ и легких, 5,5% — впервые выявленный саркоидоз легких, 5,5% — впервые выявленный генерализованный саркоидоз легких, печени, периферических лимфоузлов и периферической нервной системы. По результатам анкетирования: 16 пациентов не предъявляли жалоб со стороны органа зрения и только двое указали на снижение остроты зрения, при последующем офтальмологическом обследовании у них была диагностирована миопия I степени. При проведении ОКТ поражение органа зрения обнаружено у 12 пациентов (24 глаза; 66,7% от общего числа больных саркоидозом), выявленные морфологические изменения структур сетчатки представлены в таблице 1.

Из 12 случаев поражения сетчатки глаза на 12 (33,3%) глазах выявили макулодистрофию сетчатки. На 4-х (11,1%) глазах диагностирован макулярный отек сетчатки. На 6 (16,7%) глазах выявлена отслойка нейрорепителлия сетчатки. В 1 случае (2 глаза — 5,6%) обнаружена эпиретинальная мембрана. У 6 пациентов (12 глаз — 33,3%) изменения сетчатки не выявлены.

Таблица 1. Морфологические изменения структур сетчатки, выявленные на ОКТ в первой группе (n=18)

Вариант морфологии структур сетчатки	Количество пациентов	Количество пациентов, %
Макулодистрофия сетчатки	6	33,3
Макулярный отек сетчатки	2	11,1
Отслойка нейрорепителлия сетчатки	3	16,7
Эпиретинальная мембрана	1	5,6
Норма	6	33,3
Всего	18	100

Во вторую группу были включены пациенты с туберкулезом легочной локализации (89%), костно-суставным туберкулезом (5,5%) и сочетанным поражением опорно-двигательного аппарата и легких туберкулезным процессом (5,5%). Среди пациентов данной группы никто не предъявлял жалоб со стороны органа зрения. При проведении ОКТ не выявлено морфологических изменений структур сетчатки и толщина ее в центральной фовеолярной зоне была практически равна средним показателям здоровых людей в популяции, включенных в нормативную базу данных ОКТ.

Выводы

1. При анкетировании пациентов с саркоидозом легких, ВГЛУ и генерализованным саркоидозом специфиче-

ских жалоб со стороны органов зрения не выявлено, однако расширенное томографическое исследование глаз с использованием ОКТ привело к обнаружению дегенеративно-дистрофических процессов, отека и отслойки сетчатки.

2. У пациентов с туберкулезом в отличие от пациентов с саркоидозом легких, ВГЛУ и генерализованным саркоидозом структурных изменений на сетчатке не выявлено.

3. ОКТ является высокоточным методом ранней диагностики, который позволяет делать прижизненную неинвазивную биопсию глаз на тканевом уровне.

4. Ранняя диагностика патологии глаз (при отсутствии жалоб со стороны органа зрения) у пациентов с впервые выявленным саркоидозом позволяет избежать грозных осложнений — значительного снижения зрения и необратимой слепоты.

Приложение 1

АНКЕТА «РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ ПРИ САРКОИДОЗЕ/ТУБЕРКУЛЕЗЕ»

ФИО: _____ Пол: _____ Возраст: _____ № истории болезни: _____

Отделение: _____ Давность заболевания, как выявлено: _____

Наличие поражения других органов и систем патологическим процессом: _____

Проводилось ли гистологическое исследование? Результат: _____

STATUS OPHTHALMICUS

	Осмотр
Жалобы	<p>В течение последних нескольких лет были ли жалобы на:</p> <ul style="list-style-type: none"> • боль в глазах, за глазом • чувство давления • жжение • сухость глаз • длительно текущие воспалительные процессы глаз • преходящую потерю зрения • снижение остроты зрения • диплопию • умеренное затуманивание зрения • зуд • затуманивание глаз • размытость • мелькание перед глазами • экзофтальм • деструкция или заворот век • отек, покраснение или птоз век • другие

	Осмотр
ВГД	
Острота зрения	
Придаточный аппарат	
Передний отдел	
Задний отдел	
Нейроофтальмологические проявления	
Диагноз	
RNFL Avg.	
RIM Volume	
Cup/Disp Area Ratio	
Rim Area	
GCC Avg	
FLV	
GL	
Толщина сетчатки	
Fovea	
Parafovea	
Perifovea	

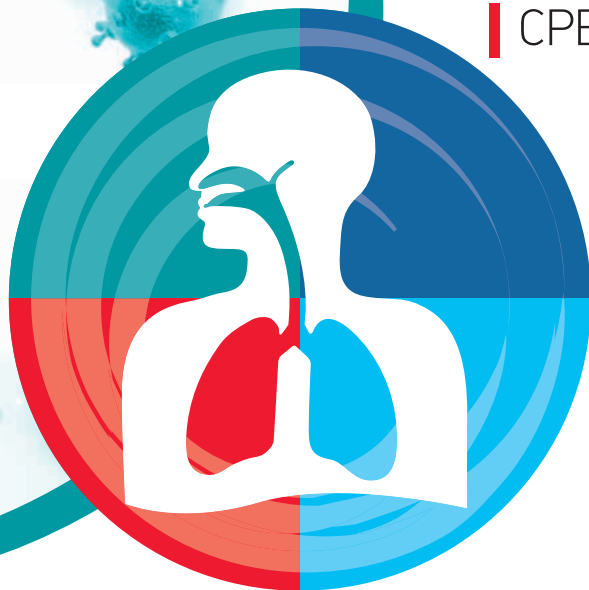
Литература

1. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т. 10. №5. С.66–73 [Vizel' A.A., Vizel' I.Ju., Amirov N.B. Jepidemiologija sarkoidoza v Rossijskoj federacii // Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2017. T. 10. №5. S.66–73 (in Russian)].
2. Jones N.P. Sarcoidosis // Curr. Opin. Ophthalmol. 2002. Vol. 13(6). P.393–396.

3. Pelletier F., Manzoni P., Jacoulet P. et al. Pulmonary and cutaneous sarcoidosis associated with interferon therapy for melanoma // Cutis. 2007. Vol. 80. P.441–445.
4. Els Beijer, Marcel Veltkamp, Bob Meek, David Robert Moller. Etiology and Immunopathogenesis of Sarcoidosis: Novel Insights. Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA // Semin Respir Crit Care Med. 2017. Vol. 38(04). P.404–416.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

КОМПЛЕКС
РЕСПИРАТОРНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ*



Эргоферон

Результат с 1-го дня терапии за счет противовирусного, противовоспалительного и антигистаминного действия^[2]



Способствует купированию симптомов ОРВИ уже ко 2-3-му дню терапии вне зависимости от сроков начала лечения^[3]



Позволяет исключить прием средств симптоматической терапии в половине случаев ОРВИ^[3]



Обширная доказательная база: 3 РКИ, международное наблюдательное исследование, более 8000 пациентов^[3,4]



Регистрационное удостоверение ЛСП-007362/10 от 29.07.10

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» 127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9 www.materiamedica.ru телефон: +7 495 276-15-71

Неинтервенционная наблюдательная программа



ЭРМИТАЖ

Программа изучения эффективности и безопасности применения препарата Эргоферон у пациентов с гриппом и ОРВИ. Оценка проводимой Терапии в Амбулаторной практике, независимо от места проживания пациентов³.

● Международная ● Наблюдательная ● Ретроспективная

519
Врачей
общей практики
8 стран



2 069
Пациентов (от 18 до 90 лет)
● 185
● Из них с аллергическими заболеваниями



6 005
Детей (от 6 мес до 18 лет)
● 481
● Из них с аллергическими заболеваниями

Пациенты с клиническими проявлениями ОРВИ и гриппа, независимо от сроков начала заболевания

РЕЗУЛЬТАТЫ

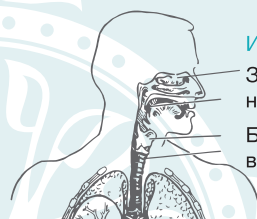
Результаты представлены для общей популяции, включающей данные всех пациентов от 6 мес до 90 лет

Нормализация температуры тела уже **после 1-го дня** лечения у **1/3** пациентов

Доли пациентов с нормальной t тела ($\leq 37,0^{\circ}\text{C}$) на фоне лечения



Устранение симптомов ОРВИ:



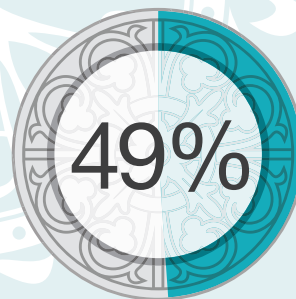
Интоксикация
Заложенность носа
Боли и першение в горле

2 дня терапии
3 дня терапии



всего **3,3%** получали антибактериальную терапию*

*на второй и последующий дни лечения Эргофероном.



– Эргоферон использовался в монотерапии ОРВИ и гриппа



98,9%

Врачей оценили терапию Эргофероном как **ЭФФЕКТИВНУЮ**



* Возможно использование препарата Эргоферон при респираторной патологии^[1] 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эргоферон 2. Рафальский В.В. и соавт. Справочник поликлинического врача. 2016; 6:24-36 3. Гепле Н.А. и соавт. Терапия. 2017; 8 (18): 63-78 4. <http://grls.rosminzdrav.ru> РКИ – рандомизированное клиническое исследование с двойным слепым плацебо контролем

Мукорегуляторы в программе лечения острой респираторной вирусной инфекции

К.м.н. И.Л. Клячкина, к.м.н. Ю.Г. Белоцерковская, к.м.н. А.Г. Романовских

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Острые респираторные вирусные инфекции — большая, этиологически разнородная группа инфекционных заболеваний. Несмотря на большое разнообразие вирусов, все они обладают тропностью к тканям респираторного тракта, а вызываемый ими инфекционный процесс характеризуется сходной клинической картиной. Чаще всего в амбулаторной практике встречаются риносинусит, экссудативный средний отит. При этом самым мучительным симптомом выступает острый кашель. Важное место в лечении этих заболеваний принадлежит мукоактивным препаратам, и в первую очередь мукорегуляторам. Яркие представители этой группы — карбоцистеин и лизиновая соль карбоцистеина (Флуифорт). Препарат активизирует синтез физиологической и менее вязкой слизи бокаловидными клетками, при этом объем секретуемой слизи уменьшается. Кроме того, он обладает противовоспалительным и противовирусным эффектом. Принимает участие в реструктуризации и регенерации поврежденной слизистой оболочки дыхательных путей, уменьшает количество бокаловидных клеток, повышает эффективность антибактериальной терапии. Препарат обладает хорошей переносимостью, благодаря чему возможно назначение суточной дозы в один прием. После 4-дневного приема эффективность препарата достигает своего максимума, и в течение не менее 8 дней реология слизи сохраняется на одном уровне.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), риносинусит, экссудативный средний отит, острый кашель, мукоактивные препараты, мукорегуляторы, карбоцистеин, Флуифорт.

Для цитирования: Клячкина И.Л., Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г. Мукорегуляторы в программе лечения острой респираторной вирусной инфекции // РМЖ. 2018. № 3(1). С. 14–18.

ABSTRACT

Mucoregulators in the treatment of acute respiratory viral infection
Klyachkina I.L., Belotserkovskaya Yu.G., Romanovskikh A.G.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Acute respiratory viral infections are a large, etiologically heterogeneous group of infectious diseases of a viral etiology. Despite a wide variety of viruses, all of them have a tropism to the tissues of the respiratory tract, and the infectious process caused by them is characterized by a similar clinical picture. Rhinosinusitis and exudative otitis media most often occur in outpatient practice. In this case, the most painful symptom is an acute cough. An important place in the treatment of these diseases belongs to mucoactive drugs and, first of all, mucoregulators. The main representatives of this group are carbocysteine and carbocysteine lysine salt (Fluifort). The drug activates the synthesis of physiological and less viscous mucus in goblet cells, while the amount of secreted mucus decreases. In addition, it has anti-inflammatory and antiviral effects. It takes part in the restructuring and regeneration of the damaged mucous membrane of the respiratory tract, reduces the number of goblet cells, increases the effectiveness of antibiotic therapy. The drug is well tolerated, and its daily dose can be administered in one scoop. After 4 days of treatment, the effectiveness of the drug reaches its maximum and for at least 8 days the rheology of mucus is maintained at the same level (pronounced aftereffect).

Key words: acute respiratory viral infections (ARVI), rhinosinusitis, exudative otitis media, acute cough, mucoactive drugs, mucoregulators, carbocysteine, Fluifort.

For citation: Klyachkina I.L., Belotserkovskaya Yu.G., Romanovskikh A.G. Mucoregulators in the treatment of acute respiratory viral infection // RMJ. 2018. № 3(1). P. 14–18.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — это большая этиологически разнородная группа инфекционных болезней, протекающих с поражением верхних и нижних дыхательных путей (ВДП и НДП) и ЛОР-органов (слуховой трубы и среднего уха), имеющих определенное сходство патологических механизмов и клинической симптоматики. ОРВИ и их основные клинические проявления — кашель, острый бронхит, риносинусит, отит — находятся в числе наиболее часто встречающихся заболеваний в практике терапевта. На их долю приходится

миллионы пропущенных учебных и рабочих дней, миллиардные суммы, затраченные на медицинскую помощь. Так, в 2005 г. в США траты на лечение только взрослых пациентов составили 1,94 млрд долл. [1].

Давно замечено, что в холодное время года (осенние и зимние месяцы) значительно увеличивается заболеваемость, количество госпитализаций и смертность от инфекций дыхательных путей (ДП) (ОРВИ, гриппа, «простуды») [2]. Но при этом явно недостаточно изучены причины сезонного изменения уровня заболеваемости, хотя

воздействие холода часто ассоциируется с увеличением частоты и тяжести инфекций ВДП и НДП, вызывающих воспалительные изменения слизистой оболочки. Иногда сезонность заболевания объясняют просто повышением в зимний период «скученности в помещениях» лиц, восприимчивых к инфекциям [3]. Кроме того, замечено, что чем дольше продолжается воздействие низких температур, тем выше риск инфицирования.

В свою очередь, R. Eccles et al. предположили, что сезонное воздействие холодного воздуха вызывает рост заболеваемости ОРВИ прежде всего за счет охлаждения ВДП (полости носа) [4]. Вдыхание холодного воздуха вызывает охлаждение носового эпителия, что приводит к подавлению местных механизмов защиты эпителия от инфекции (мукоцилиарного клиренса (МЦК) и фагоцитарной активности лейкоцитов).

Структура слизистой оболочки ВДП, НДП, а также ЛОР-органов (слуховой трубы и среднего уха) — псевдомногорядный реснитчатый эпителий, содержащий секреторные бокаловидные клетки.

Одной из основных функций эпителия ДП является обеспечение биохимической и механической защиты слизистой оболочек ДП посредством секреции слизи (бронхиальной и назальной) и выведения ее согласованными движениями мерцательных ресничек. Тонкий слой слизи, располагающийся на поверхности слизистой, постепенно перемещается, а плотная часть слизи — гель — улавливает взвешенные в воздухе частицы, в т. ч. бактерии и продукты жизнедеятельности клеток. МЦК служит первой линией защиты эпителия ДП и уха от микробных и вирусных возбудителей.

Многие исследования свидетельствуют о том, что вдыхаемый холодный воздух, охлаждение поверхности тела и холодовой стресс вызывают такие патофизиологические реакции, как сужение сосудов слизистых оболочек ДП и подавление иммунных реакций, которые отвечают за повышенную восприимчивость к инфекциям [5].

Наиболее частым этиологическим фактором ОРВИ являются вирусы (их известно не менее 200 видов). Гистологические эффекты вирусных инфекций варьируют от значительной эпителиальной деструкции слизистых оболочек ДП и уха до отсутствия каких-либо патологических изменений. Различается и клиническая картина заболеваний [4]. В большинстве случаев происходят вазодилатация и гиперпродукция вязкой слизи (бронхиальной и/или назальной). Так, при поражении ВДП в первую очередь страдают полости носа и придаточных пазух. В результате клинический синдром ОРВИ включает ринорею, заложенность носа, постназальный затек, потребность в прочищении горла (откашливании), боль в горле, чиханье и кашель.

Вязкий секрет способствует адгезии возбудителей респираторных инфекций на слизистых оболочках респираторного тракта, что создает благоприятные условия для развития бактериальной суперинфекции, которая зачастую и обуславливает тяжесть заболевания. Первичная вирусная инфекция может привести к активации эндогенной условно-патогенной флоры. Микроорганизмы и их токсины ухудшают движение ресничек эпителия, увеличивают вязкость секрета, нарушают дренажные функции бронхиального дерева и снижают бактерицидные свойства бронхиального секрета и местную иммунологическую защиту ДП с высоким риском развития хронических воспалительных процессов.

При нарушении дренажной функции слуховой (евстахиевой) трубы последствием может быть формирование хронического гнойного отита, экссудативного среднего отита с продукцией секрета особенно высокой вязкости, а ухудшение дренажа придаточных пазух при риносинуситах может способствовать формированию хронического гнойного синусита.

Несмотря на большую частоту и высокую заболеваемость ОРВИ, клиника их все еще недостаточно изучена.

T.J. Witek et al. проанализировали 226 эпизодов простуды у 104 человек [6]. Первые симптомы простуды развивались в течение 24 часов после переохлаждения. Предвестником болезни была боль в горле, сопровождающаяся такими симптомами, как заложенность носа, насморк, сухой кашель и головная боль. Симптомы риносинусита выходят на первый план на 2–5-е сутки болезни. В дополнение к этому может появляться шум в ушах и понижаться слух. Сухой кашель не был самым частым признаком болезни, но при этом продолжался на протяжении всего заболевания, становясь все более мучительным к 6–7-м суткам болезни.

Риносинуситы. Любое воспаление слизистой оболочки носа (ринит) всегда сочетается с воспалением слизистой оболочки придаточных пазух носа (синуситом), поэтому в настоящее время используется термин «риносинусит» [7].

Риносинусит — воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух различной этиологии, характеризующееся двумя или более симптомами: затруднением носового дыхания, заложенностью носа или выделениями из носа, болью и давлением в области лица, снижением или потерей обоняния. Для острого риносинусита характерна продолжительность симптомов менее 12 нед., усиление симптомов после 5-го дня заболевания или сохранение симптомов более 10 дней.

Одним из условий развития риносинусита является закрытие естественных соустьев околоносовых пазух, развивающееся вследствие воспаления слизистых оболочек. Считается, что нетяжелое течение ОРВИ (в т. ч. с риносинуситом) не требует особого внимания и является доброкачественным. Но при несвоевременной диагностике и неадекватной терапии любых риносинуситов возможно развитие риносинусогенных осложнений — местных, орбитальных, внутричерепных и септических.

Экссудативный средний отит (ЭСО) — это заболевание, при котором развивается воспаление слизистой оболочки в полости среднего уха [8]. Наиболее часто заболевание имеет вирусную этиологию (риновирусы встречаются в 40% случаев). Это одно из самых распространенных заболеваний в детской практике. Единственным симптомом отита является снижение слуха при отсутствии болевых ощущений, иногда больной ощущает звук переливающейся жидкости в голове.

В группе риска находятся часто болеющие дети со сниженным общим и местным иммунитетом. Немалую роль в развитии отита играет дисфункция слуховой (евстахиевой) трубы, наличие любых объемных образований в полости носа, а также патология носа и носоглотки. Именно поэтому нередко отмечается развитие ЭСО на фоне ОРВИ. Факторами, способствующими распространению инфекции, являются неправильное сморкание (через обе ноздри вместо поочередного), чиханье и кашель, повышающие давление в носоглотке, вследствие чего инфицированная

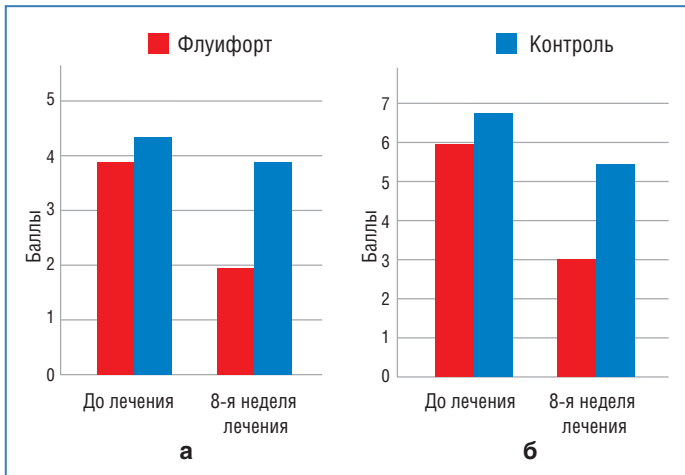


Рис. 1. Динамика выраженности ринореи (а) и затруднения носового дыхания (б) у детей с рецидивирующим и хроническим аденоидитом на фоне лечения Флуифортом

слизь форсированно преодолевает барьер — слуховую трубу. У грудных детей к развитию отита предрасполагают анатомически короткая и широкая слуховая труба, пребывание в горизонтальном положении, частые срыгивания, наличие аденоидов.

В большинстве случаев эпизоды ЭСО заканчиваются самовыздоровлением, но у 30–40% детей отмечается склонность к рецидивированию, а в 5–10% случаев заболевание продолжается более года. Частые ОРВИ, снижение иммунитета могут привести к дальнейшему прогрессированию заболевания — развитию гнойного процесса, перфорации барабанной перепонки, требующим оперативного лечения.

В настоящее время в основе лечения начальных стадий ЭСО лежит восстановление дренажной функции слуховой трубы (мукоактивные препараты), разгрузочная терапия (деконгестанты) и противовоспалительная терапия (интраназальные глюкокортикостероиды).

Острый кашель чаще всего приводит больного ОРВИ к врачу [9]. Причины острого кашля при ОРВИ неоднозначны, в первую очередь это развитие вирусного острого бронхита. Также немалую роль играют повышенная возбудимость рецепторов кашлевого рефлекса и выделение медиаторов воспаления (брадикинина, простагландинов и тахикининов), которые в результате постназального затека в составе назального секрета механически раздражают рецепторы кашлевого рефлекса. Таким образом, наиболее оптимальным препаратом может быть препарат с противовоспалительным эффектом.

Когда слизь, покрывающая эпителий ДП и уха, приобретает патологические свойства, мукоактивные препараты должны обеспечивать: 1) освобождение ДП и полости уха от патологически измененного секрета, которым они переполнены, восстановление дренажа (МЦК); 2) облегчение синтеза физиологической, менее вязкой, слизи и помощь в реструктуризации слизистой, которая обеспечивает изменение секреции слизи.

Решению первой задачи, казалось бы, могут способствовать любые мукоактивные препараты, но точки приложения большинства из них (экспекторанты, мукокинетики, муколитики) — НДП, трахеобронхиальное дерево. И только для мукорегуляторов точка приложения — это псевдомногорядный реснитчатый эпителий, располагающийся в ВДП, НДП и ЛОР-органах — слуховой трубе и среднем ухе. Про-

дукция нормальной физиологической слизи — это главный механизм действия мукорегуляторов [9].

Наиболее ярким представителем группы мукорегуляторов является лизиновая соль карбоцистеина (ЛСК) — Флуифорт.

Так, еще в 1994 г. М. Bonci и А. Bozzi провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки профилактической и терапевтической эффективности ЛСК при лечении 40 детей в возрасте от 6–7 лет с сохраненными аденоидами и 30 взрослых пациентов с острым секреторным средним отитом [10]. Больные принимали препарат 10–15 дней. Авторами было установлено ускоренное выздоровление больных и значительное уменьшение количества осложнений в виде снижения слуха (85% против 35% при применении плацебо). Флуифорт в 2 раза улучшает аудиометрические показатели у пациентов с секреторным отитом уже на 3-й день терапии, ускоряет разрешение экссудативного отита, быстро восстанавливает слух [10]. Этому способствует мощное мукорегуляторное действие Флуифорта, которое выражается в быстром восстановлении дренажа носовых пазух и среднего уха, более раннем наступлении продуктивного кашля и более скором разрешении среднего отита, быстрым выздоровлением.

Уже в наши дни (2014 г.) Е.П. Карпова с соавт. [8] в открытом рандомизированном сравнительном исследовании показали, что применение сиропа лизиновой соли карбоцистеина (Флуифорт) в возрастной дозировке при лечении ЭСО у детей 2–9 лет с рецидивирующим и хроническим аденоидитом более эффективно по сравнению с выжидательной тактикой (ирригационно-элиминационной терапией). В группе детей, получавших Флуифорт, выраженность ринореи и затрудненного дыхания снизилась в 2 раза к 14-му дню терапии. К 8-й неделе показатели продолжали улучшаться и были достоверно лучше в сравнении с таковыми у пациентов контрольной группы (рис. 1).

Механизм мукорегулирующего действия ЛСК связан с активацией сиаловой трансферазы, фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки ДП и уха. Активация этого фермента увеличивает продукцию кислых муцинов (сиаломуцинов), важнейшего структурного компонента слизи. Таким образом, ЛСК нормализует количественное соотношение кислых муцинов (сиаломуцинов) и нейтральных муцинов (фукомуцинов) слизи, уменьшает количество нейтральных гликопептидов и увеличивает количество гидроксисиамогликопептидов. В результате восстанавливается нормальная вязкость и эластичность слизи [11]. ЛСК стимулирует транспорт хлоридов через эпителий слизистой оболочки ДП и уха, что усиливает мукорегуляторный эффект, уменьшает объем вырабатываемой слизи, стимулирует трансмембранную электропроводность респираторных клеток [12]. Карбоцистеин не оказывает непосредственного воздействия на структуру слизи в отличие от таких муколитических препаратов, как ацетилцистеин или эрдостеин. Помимо этого, происходит восстановление секреции иммунологически активного иммуноглобулина А (специфическая защита), увеличивается число сульфгидрильных групп (неспецифическая защита), улучшается МЦК.

ЛСК обладает выраженной противовоспалительной, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью, снижает уровни основных провоспалительных цитокинов (интерлейкинов) ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, изопростана-8

в крови и выдыхаемом воздухе, повышает концентрацию ИЛ-10, ИЛ-12 и γ -интерферона, тем самым подавляя миграцию провоспалительных клеток в проксимальных и дистальных отделах ДП [13]. Описана способность препарата снижать активность эластазы в легочной ткани и нормализовать активность α 1-антитрипсина.

ЛСК может подавлять воспалительный процесс в слизистой оболочке, уменьшая продукцию цитокинов при риновирусных инфекциях. В экспериментах *in vitro* установлено, что карбоцистеин уменьшает адгезию бактериальных клеток и вирусов к клеткам реснитчатого эпителия [14]. Под воздействием препарата происходит регенерация слизистой оболочки, восстановление ее структуры, уменьшение (нормализация) количества бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхиолах. В результате снижения вязкости бронхиального секрета и отделяемого из придаточных пазух носа облегчается отхождение мокроты и назальной слизи, уменьшается кашель.

При назначении Флуифорта в среднем со 2-го дня увеличивается объем мокроты, она становится заметно менее вязкой и легче откашливается. Хороший и стабильный муколитический эффект отмечается к 4-м суткам лечения. Добавление лизина к молекуле карбоцистеина заметно повысило эффективность препарата (рис. 2) и обеспечило развитие постмукоактивного эффекта [15]. Авторы отмечают возможность отмены ЛСК уже после 4-х дней приема (например, при ОРВИ), при этом в течение 8 дней после прекращения приема сохраняется активность МЦК и нормальная вязкость бронхиального и назального секрета.

Флуифорт показан при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся образованием вязкого, трудноотделяемого бронхиального секрета (пневмонии, трахеиты, бронхиты, включая ХОБЛ, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь), острых и хронических воспалительных заболеваниях среднего уха, носа и его придаточных пазух (ринит, аденоидит, средний отит, синусит, туботимпанит). Одним из показаний к применению является коклюш у детей, сопровождающийся кашлем с затруднениями экспекторации.

Действие ЛСК одинаково эффективно во всех областях ДП и среднего уха, имеющих сходное с НДП строение эпителия (наличие реснитчатых и бокаловидных клеток). Абсорбция препарата быстрая и практически полная, биодоступность — низкая [11].

Показание к применению ЛСК при муковисцидозе обусловлено вызываемым им торможением выработки вязкой мокроты. Препарат может применяться у больных нетяжелым муковисцидозом в амбулаторных условиях. Продолжительность курсовой терапии при этом не должна превышать 1 мес., при необходимости повторные курсы лечения могут быть проведены с 1–2-месячными интервалами.

За счет своего антиоксидантного, мукорегулирующего и противовоспалительного действия карбоцистеин является препаратом выбора при лечении пациентов с ХОБЛ [16]. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования PEACE продемонстрировали значительное повышение эффективности стандартной терапии ХОБЛ при добавлении к ней карбоцистеина. Частота обострений снизилась на 24,5%, причем этот эффект не зависел от одновременного приема интраназальных глюкокортикостероидов [17]. Результаты этого

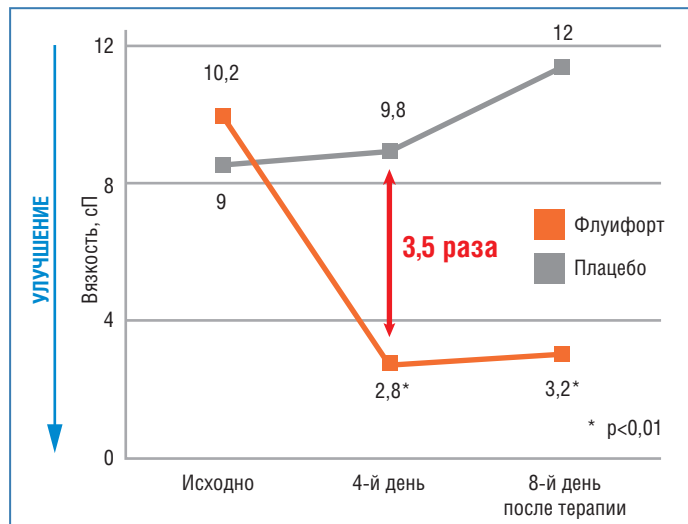


Рис. 2. Влияние Флуифорта на вязкость бронхиального секрета

исследования получили свое отражение в последней редакции GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), уровень доказательности В [16].

Результаты закончившегося в 2011 г. многоцентрового исследования показали более высокую клиническую эффективность Флуифорта как мукоактивного препарата по сравнению с муколитиком (ацетилцистеином) у детей с острыми и повторными респираторными инфекциями НДП, а также с обострением бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести на фоне ОРВИ. У пациентов, получавших Флуифорт (рис. 3), быстрее уменьшались выраженность влажного кашля, объем и период продуцирования мокроты. Уже на 2-е сутки лечения была отмечена клиническая эффективность, а к 4–6-му дню лечения разница стала достоверной. В отличие от больных, получавших ацетилцистеин, почти в 2 раза снизилась продолжительность сухих (соответственно $3,87 \pm 0,92$ и $1,75 \pm 0,24$ дня; $p=0,02$) и влажных хрипов в легких (соответственно $3,6 \pm 0,85$ и $1,57 \pm 0,24$ дня; $p=0,02$). Это можно объяснить более выраженным мукорегуляторным эффектом ЛСК при этой патологии.

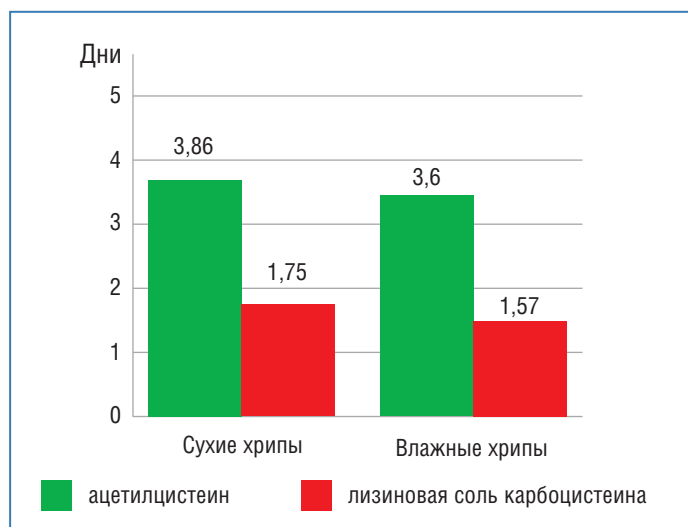


Рис. 3. Длительность сухих и влажных хрипов в легких при ОРВИ.

Достоверность различия показателей между группами рассчитана по критерию Манна — Уитни, $p < 0,05$ [12]

Следует отметить, что добавление лизина к молекуле карбоцистеина, с одной стороны, повысило эффективность препарата, а с другой — нейтрализовало кислую реакцию карбоцистеина. ЛСК является нейтральным соединением (рН 6,8), хорошо растворима в воде, поэтому не раздражает слизистую оболочку желудка, что значительно улучшает переносимость препарата и уменьшает число нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Именно этим обусловлена хорошая переносимость ЛСК у больных ХОБЛ при длительном приеме. Хорошая переносимость позволяет назначать суточную дозу препарата за один прием. Такой режим дозирования обеспечивает фармакологическую активность ЛСК в течение 8 дней после окончания его приема (выраженное последствие). Крайне редко возможны нежелательные явления: аллергические реакции в виде кожной сыпи и отека Квинке, головные боли, диспептические явления, боли в эпигастрии.

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности. С осторожностью должен назначаться при склонности к запорам. Необходимо учитывать наличие сахарозы в сиропах при лечении больных, страдающих сахарным диабетом.

Флуифорт может применяться у детей начиная с 5-летнего возраста, для них разработаны специальные лекарственные формы — сиропы.

Длительность лечения зависит от характера заболевания: 4–6 дней при остром процессе, 10–30 дней при хроническом процессе. Однократный прием суточной дозы назначается по схеме: 4 дня приема, затем перерыв 8 дней (последствие).

ЛСК повышает эффективность антибактериальной терапии, способствуя проникновению антибиотиков в бронхиальный секрет и слизистую оболочку, потенцирует бронхолитический эффект теофиллинов, обладает синергизмом при комбинации с глюкокортикостероидами. В то же время М-холиноблокаторы и противокашлевые препараты ослабляют его эффективность.

Таким образом, многолетним опытом лечения воспалительных заболеваний ВДП, НДП, околоносовых пазух и среднего уха подтверждена целесообразность включения в комплексную терапию препаратов, действующих на реологию слизи, и в первую очередь ЛСК. В настоящее время эти препараты внесены в российский стандарт лечения острых и хронических синуситов, пневмонии, бронхоэктатической болезни, ХОБЛ и в международные рекомендации. Раннее назначение муко-

регулятора лизиновой соли карбоцистеина — Флуифорта — восстанавливает МЦК и тем самым оказывает профилактическое действие относительно бактериальных осложнений.

Литература

1. Boujaoude Z.C., Pratter M.R. Clinical approach to acute cough // *Lung*. 2010. Vol. 188. Suppl.1. P.S41–S46.
2. Mourtoukou E.G., Falagas M.E. Exposure to cold and respiratory tract infections // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007. Vol. 11(9). P.938–943.
3. Eccles R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections // *Acta Otolaryngol*. 2002. Vol. 122(2). P.183–191.
4. Eccles R., Wilkinson J.E. Exposure to cold and acute upper respiratory tract infection // *Rhinology*. 2015. Vol. 53. P.99–106.
5. Mäkinen T.M., Juvonen R., Jokelainen J. et al. Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections // *Respir Med*. 2009. Vol. 103(3). P.456–462.
6. Witek T.J., Ramsey D.L., Carr A.N., Riker D.K. The natural history of community-acquired common colds symptoms assessed over 4-years // *Rhinology*. 2015. Vol. 53(1). P.81–88.
7. Рязанцев С.В., Коноплев О.И., Кривопапов А.А., Шаталов В.А. Противовоспалительная терапия острых риносинуситов // *Медицинский совет*. 2015. №15. С.8–11 [Ryazantsev S.V., Konoplev O.I., Krivopalov A.A., Shatalov V.A. Protivovospalitel'naya terapiya ostrykh rinosinusitov // *Meditsinskiy sovet*. 2015. №15. S.8–11 (in Russian)].
8. Карпова Е.П., Карпычева И.Е., Тулупов Д.А. Возможности терапии экссудативного среднего отита у детей с хроническим аденоидитом // *Вестник оториноларингологии*. 2014. №6. С.57–60 [Karpova Ye.P., Karpucheva I.Ye., Tulupov D.A. Vozmozhnosti terapii ekssudativnogo srednego otita u detey s khronicheskim adenoiditom // *Vestnik otorinolaringologii*. 2014. №6. S.57–60 (in Russian)].
9. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель. М.: Медицинское информационное агентство. 2013. 168 с. [Sinopal'nikov A.I., Klyachkina I.L. Kasha. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo. 2013. 168 s. (in Russian)].
10. Bonci M., Bozzi A. Terapia mucoregulatrice della patologia secretoria dell'occhio medio // *Minerva Med*. 1994. Vol. 85(3). P.83–87 (in Italian).
11. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель: дифференциальная диагностика и дифференцированное лечение // *Терапевтический архив*. 2012. №8. С.95–102 [Sinopal'nikov A.I., Klyachkina I.L. Kasha: differentsial'naya diagnostika i differentsirovannoye lecheniye // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012. №8. S.95–102 (in Russian)].
12. Guizzardi F., Rodighiero S., Binelli A. et al. S-CMC-Lys-dependent stimulation of electrogenic glutathione secretion by human respiratory epithelium // *J Mol Med*. 2006. Vol. 84. P.97–107.
13. Brandolini L., Allegretti M., Berdini V. et al. Carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-LYS) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs) // *Eur Cytokine Netw*. 2003. Vol. 14. P.20–26.
14. Suer E., Sayrac S., Sarinay E. et al. Variation in attachment of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells after treatment with S-carboxymethylcysteine // *J Infect Chemother*. 2008. Vol. 14. P.333–336.
15. Braga P.C., Allegra L., Rampoldi C. et al. Effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis // *Respiration*. 1990. Vol. 57. P.359–368.
16. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батошгаралова Б.Ц. и др. Клиническая эффективность лизиновой соли карбоцистеина при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей // *Вопр. практ. педиатрии*. 2011. №6(5). С.69–74 [Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M., Batozhargalova B.Ts. i dr. Klinicheskaya effektivnost' lizinovoy soli karbotsisteina pri ostrykh i khronicheskikh bronkholegichnykh zabolevaniyakh u detey // *Vopr. prakt. pediatrii*. 2011. №6(5). С.69–74 (in Russian)].
17. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (revised 2013). Электронный ресурс. URL: <http://goldcopd.org/> (Дата обращения: 01.03.2018).

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей
по заболеваниям дыхательной системы
в разделе "Пульмонология"

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных бронхиальной астмой (лекция)

Профессор А.В. Емельянов

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), механизмы их действия, эффективность и особенности клинического применения у больных бронхиальной астмой (БА). Эти препараты показаны при БА различной степени тяжести у взрослых и детей. При легком течении БА они используются в виде монотерапии, а при среднетяжелой и тяжелой БА — в виде комбинации с β_2 -адреномиметиками длительного действия, антилейкотриеновыми препаратами и длительно действующими теофиллинами. Рассматриваются режимы дозирования комбинации ИГКС и β_2 -адреномиметиков длительного действия. Приводятся рекомендации по снижению доз стероидов при достижении контроля астмы. При назначении ИГКС необходимо учитывать соотношение их эффективности и безопасности. Приводятся данные о возможных побочных эффектах, факторах, влияющих на их развитие, и методах профилактики. Обсуждаются перспективы клинического применения ИГКС у больных БА легкого течения.

Ключевые слова: ингаляционные глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность, бронхиальная астма.

Для цитирования: Емельянов А.В. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных бронхиальной астмой (лекция) // РМЖ. 2018. № 3(1). С. 20–25.

ABSTRACT

Efficacy and safety of inhaled glucocorticosteroids in patients with bronchial asthma (lecture)

Emelyanov A.V.

North-western State Medical University named after I.I.Mechnikov, St.Petersburg

The review is focused on the clinical pharmacology of inhaled glucocorticosteroids (IGCS), mechanisms of their action, efficacy and peculiarities of clinical use in patients with asthma. These drugs are indicated for the treatment of asthma of varying severity in adults and children. They are used as a monotherapy in mild asthma, for the treatment of moderate and severe asthma they are used in a combination with long-acting β_2 -agonists, antileukotriens and long-acting theophyllines. Dosage regimens for the combination of IGCS and long-acting β_2 -agonists are considered. The article provides recommendations for reducing steroid doses when asthma control is achieved. The ratio risk/benefit has to be considered when appointing IGCS. Data on possible side effects, factors affecting their development and methods of prevention are given. The prospects of clinical use of IGCS in patients with mild asthma are considered.

Key words: inhaled glucocorticosteroids, efficacy, safety, asthma.

For citation: Emelyanov A.V. Efficacy and safety of inhaled glucocorticosteroids in patients with bronchial asthma (lecture) // RMJ. 2018. № 3(1). P. 20–25.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) используются в клинической практике с 1972 г. Они играют важную роль в лечении бронхиальной астмы (БА). По сравнению с системными глюкокортикостероидами (ГКС) ИГКС имеют высокое сродство к рецепторам дыхательных путей, меньшую биодоступность и применяются в пониженных дозах. Эти особенности определяют их высокую эффективность при минимальной системной активности.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИГКС

Механизм действия ИГКС изучен недостаточно [1]. Предполагается, что эти препараты путем диффузии проникают в цитоплазму клетки и взаимодействуют с цитозольными (α -) рецепторами, которые в неактивном состоянии образуют комплексы с двумя молекулами белка теплового шока.

Образовавшийся комплекс гормона и рецептора перемещается в виде димера в ядро клетки, где связывается

с коактивирующими молекулами: белком, связывающим циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)-чувствительный элемент (СВР), коактиватор стероидного рецептора и др., а также с чувствительным элементом генов (геномный эффект действия ИГКС). СВР обладает свойствами ацетилтрансферазы и активирует ацетилирование гистонов, что приводит к уменьшению плотности хроматина и считыванию генетической информации. Таким путем в клетках активируются процессы синтеза белков, обладающих противовоспалительным эффектом: липокортина 1, секреторного ингибитора протеаз лейкоцитов, ингибитора ядерного фактора каппа В (NF- κ B), интерлейкина 10, β_2 -адренорецепторов клеток легких и др.

В последние годы было установлено, что гормонорецепторные комплексы (в виде мономера) непосредственно и через молекулы СВР взаимодействуют с факторами транскрипции (активирующий протеин 1 (AP-1), NF- κ B и др.). Активность последних в клетках возрастает под влиянием оксидантов, медиаторов воспаления и вирусов. Ито-

гом этого является торможение транскрипции «воспалительных» генов (трансрепрессия), которое, в свою очередь, уменьшает образование в клетках следующих белков и пептидов: провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 16, 17, 18 и др.), индуцибельной синтазы оксида азота и циклооксигеназы, фосфолипазы А₂, эндотелина-1, молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина) лейкоцитов и др. Описанные механизмы составляют основу внегеномного действия ИГКС.

Относительно недавно было показано, что одним из молекулярных механизмов торможения экспрессии «воспалительных» генов со стороны ГКС является активация фермента деацетилазы. Деацетилирование гистонов хромосом приводит к уплотнению структуры хроматина и ограничению доступа к ДНК «воспалительных» факторов транскрипции.

Известные в настоящее время данные о геномном и внегеномном эффектах ИГКС суммированы на рис. 1.

Обсуждаемые выше молекулярные механизмы действия ИГКС определяют их влияние на различные клетки, представленные в дыхательных путях (табл. 1).

Механизмы взаимодействия ИГКС С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

β₂-адреномиметики длительного действия (ДДБА) и ИГКС

Установлено, что ИГКС и ДДБА (сальметерол, формотерол, вилантерол) обладают комплементарным действием и синергизмом. Эти препараты влияют на различные механизмы развития БА. Доказано, что ГКС повышают синтез β₂-адренорецепторов, предупреждают развитие их десенситизации. В свою очередь, ДДБА фосфорилируют глюкокортикоидные рецепторы и повышают их чувствительность к агонистам. Они стимулируют перемещение комплексов «рецептор-стероид» в ядро и увеличивают время их нахождения в нем.

Метаанализ клинических наблюдений показал, что использование комбинации ИГКС/ДДБА достоверно снижает выраженность симптомов, частоту обострений БА, улучшает качество жизни больных и уменьшает стоимость лечения по сравнению с монотерапией аналогичными и высокими дозами ИГКС у взрослых [3, 4]. На этой основе были созданы комбинированные препараты: салметерол/флутиказона пропионат, формотерол/будесонид, формотерол/беклометазона дипропионат, формотерол/мометазона фураат, вилантерол/флутиказона фураат, которые являются высокоэффективными средствами лечения БА.

Согласно международным и национальным рекомендациям, применение ДДБА без сопутствующих ИГКС при астме недопустимо [5, 6]. С учетом недостаточной дисциплины части пациентов предпочтительно использовать фиксированные комбинации, содержащие оба компонента в одной ингаляционной дозе (салметерол/флутиказона пропионат, формотерол/будесонид и пр.). Если пациент получает ИГКС и ДДБА раздельно (будесонид + формотерол), очень важно регулярно проверять, насколько четко он соблюдает предписанный режим применения препаратов.

Антилейкотриеновые препараты и ИГКС

Антилейкотриеновые препараты (АЛТП) усиливают действие ИГКС таким образом, что последние не оказывают существенного влияния на продукцию клетками цистеиновых лейкотриенов. АЛТП снижают потребность



Рис. 1. Механизм действия ИГКС [1]

Примечание: AP-1 — активирующий протеин 1, NF-κB — ядерный фактор каппа В

Таблица 1. Влияние ИГКС на клетки дыхательных путей [1]

Клетки	Влияние ИГКС
Эозинофилы	Уменьшение количества (активация апоптоза) и торможение продукции медиаторов
Тучные клетки	Уменьшение количества
T-лимфоциты	Торможение продукции медиаторов, уменьшение количества (торможение пролиферации, активация апоптоза)
Макрофаги	Торможение секреции медиаторов
Дендритные клетки	Уменьшение количества
Нейтрофилы	Увеличение количества (торможение апоптоза)
Эпителиальные клетки	Торможение продукции медиаторов, восстановление структуры эпителия
Эндотелиальные клетки	Уменьшение проницаемости (активация синтеза вазокортина?). Подавление образования новых сосудов (высокие дозы)
Клетки гладких мышц	Увеличение числа β ₂ -адренорецепторов, уменьшение продукции «провоспалительных» медиаторов
Железистые клетки	Торможение продукции слизи

в ИГКС у больных среднетяжелой и тяжелой БА, улучшают контроль заболевания при недостаточном эффекте монотерапии ИГКС. Тем не менее эффективность комбинации ИГКС/АЛТП ниже, чем комбинации ИГКС/ДДБА [7].

Теofilлин и ИГКС

Установлено, что теofilлин в низких дозах обладает не только бронхорасширяющим, но и противовоспалительным эффектом. Считается, что один из механизмов действия этого препарата заключается в активации деацетилазы гистонов, приводящей к торможению транскрипции «воспалительных» генов. Установлено, что низкие дозы теofilлина повышают активность деацетилазы и соответственно уменьшается эозинофилия дыхательных путей. ГКС вызывают активацию этого же фермента и другим путем. Таким образом, теofilлин может усиливать противовоспалительную активность ИГКС. За счет этого, вероятно,

Таблица 2. Лекарственные формы ИГКС и комбинации ИГКС/ДДБА, зарегистрированные в России

Название	Форма выпуска	Максимальные суточные дозы, мкг
Беклометазона дипропионат	ДАИ, ПИ 50, 100, 250 мкг/доза	1600–2000
Будесонид	ПИ 200 мкг/доза	1600–2000
Флутиказона пропионат	ДАИ, ПИ 25, 50, 125, 250 мкг/доза	2000
Мометазона фуруат	ПИ 200 и 400 мкг/доза	200–800
Циклезонид	ДАИ 40, 80, 160 мкг/доза	1280
Флутиказона пропионат/салметерол	ПИ 100/50, 250/50, 500/50 мкг/доза; ДАИ 50/25, 125/25, 250/25 мкг/доза	1000/100
Будесонид/формотерол	ПИ 80/4,5 160/4,5 и 320/9 мкг/доза	1280/36
Будесонид + формотерол	ПИ 160/4,5 и 320/9 мкг/доза или ПИ 200/12 и 400/12 мкг/капсула	(1920/54 в режиме единого ингалятора) или 1600+48
Беклометазона дипропионат/формотерол	ДАИ 100/6 мкг	400/24 (800/48 в режиме единого ингалятора)
Мометазон фуруат/формотерол	ДАИ 50/5, 100/5, 200/5 мкг	800/20
Флутиказона фуруат/вилантерол	ПИ 92/22, 184/22 мкг	184/22

Примечание: ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор, ПИ — порошковые ингаляторы

(ЦИК), флутиказона фуруат (ФФ). Большинство этих препаратов имеют формы для ингаляционного (табл. 2) и интраназального введения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ИГКС

Системное действие ИГКС обусловлено их фракцией, поступающей в кровоток. Она складывается из количества, которое откладывается в полости рта, проглатывается и всасывается в желудке и кишечнике, а также из порции препарата, поступающей в кровь из легких. Важными характеристиками ИГКС являются следующие показатели: биодоступность при пероральном и ингаляционном приеме (количество, поступающее в системный кровоток, в процентах к введенной дозе), клиренс (скорость выведения стероида из крови в единицу времени), объем распределения (характеризует липофильность препарата) и период полувыведения из крови и легких (время, за которое концентрация ИГКС в организме уменьшается вдвое) (табл. 3). Эти показатели определяют терапевтический индекс ИГКС, т. е. соотношение их местной противовоспалительной активности и системного действия. Очевидно, что терапевтический индекс наиболее оптимален у тех соединений, которые длительно сохраняются в легких после ингаляции и полностью инактивируются при поступлении в кровь.

БДП — эталонный ИГКС. Используется в клинической практике с 1972 г. Это пролекарство, которое в легочной ткани быстро превращается в беклометазона 17-монопропионат (17-БМП). Абсолютная биодоступность БДП составляет 2%, биодоступность 17-БМП — 62%. Период его полувыведения ($T_{1/2}$) из крови — 0,5 часа, из легких — 0,1 часа. Поступивший в кровоток БДП превращается в печени в активный метаболит 17-БМП и неактивное соединение 21-БМП. Эффект первого прохождения препарата через гепатоциты составляет около 70%. Известно, что период полувыведения 17-БМП из легочной ткани равен 1,5–6,5 часа. Вероятно, это обусловлено его высокой липофильностью.

БУД является негалогенизированным ИГКС, состоящим из лево- и правовращающего изомеров. Он обладает высоким сродством к рецепторам. Его системная биодоступность составляет 11–13% при приеме per os и 26–38% (в зависимости от системы доставки) при ингаляциях. БУД быстро (примерно на 90%) метаболизируется в печени и выводится из кровотока в виде неактивных продуктов ($T_{1/2}$ — 1,7–3,4 часа) (см. табл. 3). Установлено, что в клетках препарат образует с жирными кислотами комплексы,

можно объяснить увеличение их терапевтического эффекта при добавлении низких доз теофиллина у больных БА.

Клиническая фармакология ИГКС

В клинической практике в различных странах мира используют беклометазона дипропионат (БДП), триамцинолона ацетонид, флунизолит, будесонид (БУД), флутиказона пропионат (ФП), мометазона фуруат (МФ), циклезонид

Таблица 3. Фармакокинетика ИГКС, зарегистрированных в России [8–11]

Препарат	Биодоступность при проглатывании, %	Биодоступность при ингаляциях, %	Клиренс, л/ч	Объем распределения, л	$T_{1/2}$ из крови, ч	$T_{1/2}$ из легких, ч
БДП/17-БМП	— / 26	2/36	150/120	20/424	0,5/2,7	0,1/1,5–6,5
Будесонид	11–13	39	84	183–196	1,7–3,4	2,0
Флутиказона пропионат	<1	5,5–17 5,3–16 (НФА–ДАИ)	66–69	318	7,8	14,4
Мометазона фуруат	<0,1	1–11	53,5	4,5	4,5	н/д
Циклезонид/дез-ЦИК	<1 / <1	— / <50 (НФА–ДАИ)	— /396	— /1190	0,71/3,5	— /6,4
Флутиказона фуруат	<2	15,2	н/д	661	24	н/д

Примечание: БДП/17-БМП — беклометазона дипропионат/беклометазона 17-монопропионат; дез-ЦИК — дезизобутирил-циклезонид (активный метаболитциклезонида), ДАИ — дозированный ингалятор; НФА–ДАИ — дозированные аэрозольные ингаляторы, содержащие гидрофторалкан (ноर्फлуран); н/д — нет данных

Таблица 4. Эквивалентные дозы ИГКС, зарегистрированных в России [6]

Препарат	Низкие дозы, мгк		Средние дозы, мгк		Высокие дозы, мгк	
	Взрослые	Дети от 5 до 12 лет	Взрослые	Дети от 5 до 12 лет	Взрослые	Дети от 5 до 12 лет
Беклометазона дипропионат	200–500	100–200	>500–1000	>200–400	>1000–2000	>400
Будесонид	200–400	100–200	>400–800	>200–400	>800–1600	>400
Циклезонид	80–160	80–160	>160–320	>160–320	>320–1280	>320
Флутиказона пропионат	100–250	100–200	>250–500	>200–500	>500–1000	>500
Мометазона фураат	200–400	100–200	>400–800	>200–400	>800–1200	>400
Флутиказона фураат	100	—	—	—	200	—

которые служат его внутриклеточными депо. Этим объясняется длительный противовоспалительный эффект БУД и возможность приема суточной дозы однократно.

ФП обладает низкой системной биодоступностью: при приеме per os — менее 1%, при ингаляциях — 5,3–17% (см. табл. 3). Эффект первого прохождения через печень высок (~99%). Эквивалентные терапевтические дозы ФП почти в 2 раза меньше, чем у БДП (табл. 4).

Отличительной характеристикой МФ является низкая биодоступность (<0,1% при проглатывании и 1–11% при ингаляциях). В печени препарат интенсивно метаболизируется цитохромом P450 до полярных соединений и выводится с желчью и мочой.

ЦИК является негалогенизированным ИГКС, представляет собой пролекарство. Под влиянием эндогенных эстераз он превращается в клетках легочной ткани в активное соединение дезизобутирил-циклезонид. Локальная активация ЦИК усиливает его действие, снижает вероятность развития местных и системных побочных эффектов. ЦИК и его метаболит образуют обратимые комплексы с жирными кислотами, которые служат их депо в клетках. Это увеличивает продолжительность противовоспалительного эффекта препарата и объясняет возможность его однократного приема в сутки.

ФФ — это синтетический трифторированный ГКС с наиболее высокой аффинностью и селективностью к глюкокортикоидному рецептору среди всех существующих препаратов ГКС. Он представляет собой комбинацию молекулы флутиказона и 17- α фураатного эфира, которые обеспечивают его основные свойства. Хотя ФФ структурно похож на ФП, они различаются химическими и фармакологическими свойствами. Ни один из препаратов не метаболизируется в печени до флутиказона. Они инактивируются ферментом CYP3A4 системы P450 с преобразованием 17 β -фторметилтиоэфирной группы и получением в итоге различных неактивных метаболитов. Абсолютная биодоступность ФФ низкая (см. табл. 3). Высокая аффинность к глюкокортикоидному рецептору и длительное персистирование в тканях объясняют высокий противовоспалительный потенциал ФФ, поэтому его можно принимать 1 раз в сутки.

В клинической практике используются низкие, средние и высокие дозы ИГКС (см. табл. 4). Эффективность эквивалентных доз различных препаратов примерно одинакова [6].

Большая часть терапевтических эффектов ИГКС наблюдается при их использовании в сравнительно низких дозах (БУД 400 мгк/сут или эквивалентные дозы других препаратов). Высокие дозы нередко вызывают побочные действия и не усиливают положительного эффекта. Это является обоснованием для назначения пациентам с БА комбинированной терапии при неэффективности низких и средних доз ИГКС.

Системы доставки ИГКС

К числу факторов, определяющих эффективность ИГКС и приверженность больных лечению, относятся системы их доставки. В качестве последних используются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), ДАИ со спейсером, порошковые ингаляторы и небулайзеры. Современные порошковые ингаляторы по сравнению с ДАИ реже вызывают местные побочные эффекты (кандидоз и осиплость голоса). Это связано с уменьшением отложения ИГКС в полости рта.

В настоящее время в клинической практике используются небулайзеры. ИГКС могут заменить таблетированные стероиды при лечении нетяжелых обострений БА. В некоторых исследованиях показано, что использование растворов ИГКС позволяет существенно уменьшить дозу пероральных ГКС у больных гормонозависимой БА. Небулайзерная терапия оказывается особенно полезной для больных, которые не могут правильно использовать другие дозирующие устройства. Высокая стоимость небулайзеров препятствует широкому их применению.

Клиническое применение ИГКС при БА

ИГКС эффективны у больных любого возраста при любой тяжести БА [5, 6, 12]. Они уменьшают выраженность всех клинических симптомов заболевания, повышают качество жизни пациентов, улучшают бронхиальную проходимость и снижают гиперреактивность бронхов. ИГКС предупреждают обострения БА и снижают частоту госпитализаций, уменьшают летальность при БА, предупреждают развитие ремоделирования дыхательных путей и способствуют его частичному обратному развитию при использовании в высоких дозах [5, 6].

Установлено, что эффективность ИГКС при длительном лечении тем выше, чем раньше они назначены. В международных согласительных документах их реко-

мендуется использовать при легкой БА и при наличии симптомов в течение 2-х дней в неделю и более [6]. Вместе с тем в опубликованном недавно *post-hoc* анализе известного исследования START показано, что эффективность низких доз ИГКС не зависит от частоты симптомов легкой БА [13, 14].

Основные принципы назначения ИГКС при БА

- ♦ Стартовая терапия при легкой и среднетяжелой БА в большинстве случаев предусматривает использование низких доз ИГКС (400 мкг/сут БДП или эквивалентной дозы других ИГКС) с последующим постепенным снижением до минимально необходимой дозы. При неконтролируемой БА и низких показателях функции легких возможно начало лечения с комбинации ИГКС и ДДБА.

- ♦ Лечение ИГКС должно быть длительным (не менее 3-х месяцев) и регулярным. Их преждевременная отмена сопровождается ухудшением течения БА. При достижении контроля БА снижение дозы должно быть постепенным — на 50% каждые 3 мес. до достижения минимальной эффективной дозы. При использовании низкой дозы ИГКС больного можно перевести на однократный прием препарата в день.

- ♦ Кратность приема ИГКС при стабильном течении БА обычно 1 или 2 раза в день. При ухудшении контроля БА целесообразно рассмотреть увеличение дозы либо назначение комбинации ИГКС с препаратами других классов.

- ♦ Комбинации ИГКС с ДДБА, антилейкотриеновыми препаратами или теофиллинами длительного действия по эффективности превосходят увеличенные дозы ИГКС. Наибольшей эффективностью обладает комбинация ИГКС/ДДБА. Основным показанием для ее назначения является недостаточная эффективность монотерапии низкими и средними дозами ИГКС.

- ♦ При применении ИГКС возможно уменьшение дозы пероральных ГКС. По эффективности 400–600 мкг/сут БДП эквивалентны 5–10 мг преднизолона, при этом безопасность ИГКС значительно выше, чем у таблетированных ГКС. Клинический эффект отчетливо проявляется на 7–10-й день терапии ИГКС. При совместном применении дозу пероральных ГКС можно начинать снижать не ранее этого срока.

- ♦ При обострении БА могут использоваться высокие дозы ИГКС (например, будесонид или БДП) через небулайзер.

Комплементарность действия и синергизм ИГКС и ДДБА, а также результаты клинических исследований явились основанием для создания комбинированных препаратов. В исследовании GOAL показано, что использование комбинации салметерол/флутиказон в течение 1 года позволяет добиться полного и хорошего контроля БА у большего числа больных, чем при использовании монотерапии ФП. Комбинированная терапия позволяла достичь более быстрого эффекта при использовании низких доз ФП [15]. Результаты этого исследования явились основой для разработки разных уровней контроля БА, нашедших отражение в международных рекомендациях [6].

С 2007 г. комбинация будесонид/формотерол, а позднее и комбинация БДП/формотерол зарегистрированы для лечения БА в режиме единого ингалятора, при котором один препарат назначается как для поддерживающей терапии, так и для купирования симптомов болезни. В клинических исследованиях показано, что при этом сокращается число обострений, улучшается контроль астмы и уменьшается

поддерживающая доза ИГКС. В настоящее время терапия единым ингалятором используется для лечения БА у взрослых и детей с 12 лет.

Одним из направлений дальнейших исследований является оценка возможности использования интермиттирующего приема комбинации ИГКС с быстродействующим β_2 -адреномиметиком при легкой БА. Актуальность этого обусловлена невысокой (~25%) дисциплиной больных при использовании монотерапии ИГКС [16]. В настоящее время завершены клинические испытания комбинации будесонид/формотерол (SYGMA 1 и SYGMA 2), результаты которых позволят сделать вывод об эффективности и безопасности такого режима лечения.

Побочные эффекты ИГКС

Местные побочные эффекты свойственны всем известным ИГКС. Они зависят от дозы препаратов и вида дозирующего устройства.

1. Ротоглоточный кандидоз. По разным данным, встречается у 5–25% больных. Проявляется жжением во рту и белесоватыми высыпаниями на слизистой оболочке. Частота его развития прямо пропорциональна дозе и кратности приема ИГКС. Для лечения используется сублингвальный прием нистатина.

Для профилактики кандидоза больным рекомендуют полоскание рта после каждой ингаляции. Снижает заболеваемость использование спейсера с ДАИ или порошковых ингаляторов, а также применение ИГКС в более низких дозах и с меньшей кратностью.

2. Кандидоз пищевода. Считалось, что кандидоз пищевода вследствие применения ИГКС встречается достаточно редко, но при использовании эндоскопических методов исследования частота этого побочного эффекта достигает 35–37%. Поэтому пациентам рекомендуется не ложиться сразу после ингаляции и применять препарат до завтрака и ужина, чтобы его частицы удалялись из пищевода с пассажем пищи.

3. Осиплость голоса (дисфония). Наблюдается в 30–58% случаев. Зависит от дозы ИГКС и вида дозирующего устройства. Обусловлена отложением препарата в гортани и развитием стероидной миопатии ее мышц. Нередко развивается у людей, профессия которых связана с повышенной голосовой нагрузкой (певцы, лекторы, педагоги, дикторы и др.). При лечении и профилактике дисфонии необходимо щадить голос, применять порошковые ингаляторы вместо ДАИ, а также использовать более низкие дозы ИГКС.

4. Раздражение верхних дыхательных путей. Проявляется кашлем и бронхоспазмом. Нередко обусловлено лактозой, содержащейся в порошковых ингаляторах, и пропеллентом — в ДАИ. Для профилактики и лечения этого осложнения перед использованием ИГКС назначают β_2 -агонисты быстрого действия и применяют спейсер.

Системные эффекты. Низкие и средние дозы ИГКС не вызывают развития системных эффектов. Появление последних возможно только при длительном использовании высоких доз любых ИГКС. Сведения о возможных побочных эффектах суммированы в таблице 5.

Таким образом, результаты клинических исследований не исключают потенциальной возможности развития побочных эффектов при лечении больных БА высокими дозами любых ИГКС. Однако их риск значительно ниже, чем при применении таблетированных ГКС.

Таблица 5. Системные побочные эффекты высоких доз ИГКС при БА

Точка приложения	Степень доказательности	Заключение
Минеральная плотность костей	A	Использование ИГКС у детей не связано со снижением минеральной плотности костей
	C	У взрослых пациентов обычно не отмечается существенного уменьшения минеральной плотности костей. При многолетнем применении высоких доз ИГКС их влияние на костную ткань может стать клинически значимым.
Катаракта		Риск развития субкапсулярной или нуклеарной катаракты при использовании ИГКС у больных молодого возраста незначителен. Он может повышаться у пациентов старших возрастных групп Недостаточно сравнительных данных о риске развития катаракты при использовании разных ИГКС. Взаимосвязь между назначением ИГКС и возникновением катаракты не изучена
Глаукома		Вероятность возникновения глаукомы при применении ИГКС представляется невысокой и требует дальнейших исследований. Недостаточно сравнительных данных о риске развития глаукомы при использовании разных ИГКС. Предполагается наличие дозозависимого эффекта ИГКС относительно глаукомы, хотя это требует дальнейшего изучения
Рост	A	Возможно краткосрочное замедление роста у детей. Выраженность этого эффекта мала и нивелируется при длительном лечении
	C	Рост взрослых, которые в детстве получали ИГКС при БА, не отличается от роста у людей без БА. Данных о влиянии на рост разных ИГКС недостаточно
Кожа	B	У пожилых пациентов риск истончения кожи и ее легкой ранимости повышен. Уровень риска в большой степени зависит от дозы, длительности применения ИГКС и пола пациента. Обусловленность истончения и ранимости кожи разными ИГКС недостаточно изучена. Возможен дозозависимый эффект от ИГКС относительно истончения и ранимости кожи

Наиболее чувствительны к высоким дозам ИГКС люди пожилого возраста и пациенты, имеющие сопутствующие заболевания (сахарный диабет, болезни щитовидной железы, гипогонадизм), курильщики и лица, злоупотребляющие алкоголем, а также больные с ограниченной физической активностью. Динамическое наблюдение за пациентами группы риска должно включать: осмотр полости рта и глотки (для исключения грибкового поражения), офтальмоскопию и измерение внутриглазного давления, костную денситометрию (позвонки, шейка бедра) каждые 6–12 мес.

Для профилактики возможных системных побочных эффектов высоких доз ИГКС рекомендуются ДАИ со спейсерами и порошковые ингаляторы; назначение витамина D₃ и кальция; нормализация физической активности; отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя); защита глаз от ультрафиолетового излучения (ношение темных очков, шляп).

Итак, ИГКС занимают ведущее место при лечении БА. Их своевременное назначение и рациональное использование являются залогом успешной терапии этого заболевания.

Литература

1. Barnes P. Corticosteroid effects on signaling cells // *Eur Respir J*. 2006. Vol. 27(2). P.413–426.
2. Barnes P.J. Scientific rationale for using single inhaler for asthma control // *Eur Respir J*. 2007. Vol. 29(3). P.587–595.
3. Pauwells R.A., Lodfahl C-G., Postma D. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma // *N Engl J Med*. 1997. Vol. 337(20). P.1412–1418.

4. Ducharme F.M., Ni Chroinin M., Greenstone I., Lasserson T.J. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. Vol. 14(4). CD005533.
5. British guideline on management of asthma. A national clinical guideline. Revised 2016. Available at: <http://www.brit-thoracic.org.uk>.
6. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop Report.–National Heart Lung Blood Institute. Publication number 02-3659. 2017. Available at: <http://www.ginasthma.org>.
7. Chauhan B.F., Ducharme F.M. Addition to inhaled corticosteroid of long acting beta2-agonists versus antileukotriens for chronic asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Vol. 1. CD003137.
8. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety // *Respiratory Medicine*. 1997. Vol. 91. P.22–28.
9. Kelly H.W. Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: Part I. Pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of the inhaled steroids // *J Allergy Clin Immunol*. 1998. Vol. 102(4) P.36–51.
10. Asmanex Twisthaler (mometasone furoate anhydrous dry powder inhaler). Clinical Monograph. USA. 2002. 93 p.
11. Breo Ellipta. Highlights of prescription information. FDA. 2013. Available at <http://www.fda.gov>.
12. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Rosin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent Asthma. The OPTIMA Randomized Trial // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. Vol. 164. P.1392–1397.
13. Pauwells R., Pedersen S., Busse W.W. et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial // *Lancet*. 2003. Vol. 361 (9363). P.1071–1076.
14. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S. et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study // *Lancet*. 2017. Vol. 389 (10065). P.157–166.
15. Bateman E.D., Boushley H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study // *Am J Respir Crit Care Med*. 2004. Vol. 170. P.836–844.
16. Williams L.K., Peterson L.E., Wells K. et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbation attributable to inhaled corticosteroid nonadherence // *JACI*. 2011. Vol. 128(6). P.1185–1191.
17. Irwin R.S., Richardson N.D. Side effects with inhaled corticosteroids // *Chest*. 2006. Vol. 130(1). P.41–53.

Влияние биорегуляционных препаратов на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких

К.м.н. Л.Ю. Долинина

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Качество жизни (КЖ) пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в настоящее время является одним из ведущих критериев оценки эффективности проводимой терапии. Этот показатель непосредственно связан со здоровьем, является одним из ключевых понятий современной медицины и позволяет дать глубокий многоплановый анализ важных составляющих здоровья человека в соответствии с критериями ВОЗ.

Цель исследования: изучить качество жизни больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на фоне базисной терапии и в сочетании базисной терапии с биорегуляционными препаратами, проанализировать цитологический состав мокроты и смывов из бронхов, уровни медиаторов воспаления в мокроте и сыворотке крови до и после лечения.

Материал и методы: все пациенты (168 — с ХОБЛ, из них 90 — в сочетании с ИБС) были разделены на 2 группы — основную (60 человек), получающую базисное лечение и биорегуляционные препараты, и контрольную (108 человек), получающую только базисную терапию. Оценка КЖ проводилась по опроснику SF-36.

Результаты исследования: В группе больных, получавших на фоне базисной терапии биорегуляционные средства, отмечалось достоверное улучшение показателей КЖ по всем шкалам, характеризующих как физический, так и психологический компоненты здоровья. В обеих группах отмечалась тенденция к уменьшению числа макрофагов и эозинофилов в мокроте и смывах из бронхов. В основной группе достоверно снизился процент содержания нейтрофилов в мокроте. В контрольной группе отмечалась тенденция к уменьшению макрофагов и эозинофилов в смывах из бронхов. Установлено снижение количества IL-8 и TNF- α в мокроте у всех больных ($p < 0,005$). В основной группе достоверно снизились γ -INF мокроты, а также γ -INF и TNF- α смывов из бронхов. В контрольной группе отмечено достоверное снижение IL-8 смывов из бронхов.

После лечения в обеих группах было зафиксировано достоверное снижение C-реактивного белка, γ -INF сыворотки крови. В основной группе произошло достоверное снижение СОЭ ($p < 0,005$).

Заключение: проведенное исследование показало, что биорегуляционные препараты (Лимфомиозот, Мукоза композитум, Коэнзим композитум, Траумель С) дополняют и усиливают противовоспалительный эффект базисного лечения, что отражается и на качестве жизни пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, качество жизни, биорегуляционные препараты.

Для цитирования: Долинина Л.Ю. Влияние биорегуляционных препаратов на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких // РМЖ. 2018. № 3(1). С. 26–29.

ABSTRACT

*Influence of bioregulatory drugs on the quality of life of patients with chronic obstructive lung disease
Dolinina L.Yu.*

North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

The quality of life (QOL) of patients with chronic obstructive pulmonary disease is currently one of the leading criteria for assessing the effectiveness of therapy. QOL indicator is closely related to health, and it is one of the key concepts of modern medicine, used for a deep multi-dimensional analysis of important components of human health in accordance with WHO criteria.

Aim: *to study the quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the background of basic therapy and in combination with basic therapy with bioregulatory drugs, to analyze the cytological structure of sputum and bronchial washings, levels of inflammatory mediators in sputum and serum before and after treatment.*

Patients and Methods: *all patients (168 patients, including 90 patients with COPD and CAD) were divided into two groups: the main group (60 patients) received the basic COPD therapy and bioregulatory drugs, the control group (108 patients) received only basic therapy. The quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire.*

Results: *In the group of patients who received bioregulatory agents against the background of basic therapy, there was a significant improvement in the indices of QOL on all scales characterizing both physical and psychological components of health. In both groups, there was a tendency to a decrease in the number of macrophages and eosinophils in sputum and bronchial washings. In the main group, the percentage of neutrophil content in sputum decreased significantly. In the second group, there was a tendency to a decrease in the level of macrophages and eosinophils in the bronchial washings. A decrease in the level of IL-8 and TNF- α in sputum was observed in all patients ($p < 0.005$). In the main group, the level of γ -INF in sputum, as well as γ -INF and TNF- α in the bronchial washings, significantly decreased. In the control group, there was a significant decrease in the level of IL-8 in bronchial washings.*

After treatment, there was a significant decrease in the C-reactive serum protein and γ -INF in both groups. In the main group there was also a significant ($p < 0.005$) decrease in ESR.

Conclusion: the study has showed, that bioregulatory drugs (*Lymphomyosot*, *Mucosa compositum*, *Coenzyme compositum*, *Traumel C*) complement and enhance the anti-inflammatory effect of basic treatment, which affects the quality of life of patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, quality of life, bioregulatory medications.

For citation: Dolinina L.Yu. Influence of bioregulatory drugs on the quality of life of patients with chronic obstructive lung disease // *RMJ*. 2018. № 3(1). P. 26–29.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время качество жизни (КЖ) определяют как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанную на его субъективном восприятии [1]. Согласно определению ВОЗ, здоровье — это полное физическое и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания. В этой связи КЖ, связанное со здоровьем, является одним из ключевых понятий современной медицины, позволяющих дать глубокий многоплановый анализ важных составляющих здоровья человека в соответствии с критериями ВОЗ, т. е. физиологических, психологических и социальных возможностей человека [2, 3].

Сферы практического применения исследования КЖ в практике здравоохранения достаточно обширны. К наиболее важным относятся: стандартизация методов лечения; экспертиза методов лечения с использованием международных критериев, принятых в большинстве развитых стран; обеспечение полноценного индивидуального мониторинга состояния больного с оценкой ранних и отдаленных результатов лечения; разработка прогностических моделей течения и исхода заболевания; проведение социально-медицинских популяционных исследований с выделением группы риска; разработка фундаментальных принципов паллиативной медицины; обеспечение динамического наблюдения за группами риска и оценка эффективности профилактических программ; повышение качества экспертизы новых лекарственных препаратов и экономическое обоснование методов лечения с учетом таких показателей, как «цена-качество», «стоимость-эффект» и других фармакоэкономических критериев [1, 2].

Следует отметить особую важность оценки КЖ при экспертизе новых лекарственных препаратов или при сравнительном анализе различных лекарственных схем и методов терапии. В этом случае КЖ является дополнительным критерием оценки эффективности лекарственных препаратов или методов терапии наряду с клиническими, лабораторными и инструментальными исследованиями, а также инструментом оценки побочных эффектов исследуемых лекарств или методов.

В настоящее время хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) рассматривают не только как заболевание легких, но и как заболевание с «существенными внелегочными проявлениями» (GOLD, 2014). К внелегочным проявлениям, прежде всего, относят системную воспалительную реакцию, развивающуюся при ХОБЛ. На ранних стадиях заболевания, например, при табакокурении, воспалительный процесс, который чаще всего вызывается ингаляцией табачного дыма, локализуется в бронхолегочных путях (в основном в малых дыхательных) и может быть обратимым. Однако со временем воспаление дыхательных путей становится персистирующим и генерализованным (крупные бронхи, легочная паренхима, легочные сосуды) [4].

Баланс системы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, регулирующих их выработку и взаимодействие, а также привлекающих к месту

воспаления новые иммунокомпетентные клетки, определяет степень перехода обратимой обструкции дыхательных путей в необратимую и, следовательно, определяет тяжесть течения ХОБЛ и влияет на КЖ пациентов [1, 5].

Улучшить результаты стандартной терапии ХОБЛ позволяют современные подходы в рамках биорегуляторной медицины, воздействие которой на организм осуществляется с учетом сложных взаимодействий его систем. По данным ряда исследований, хорошую эффективность при заболеваниях дыхательных путей показали препараты Лимфомиозот, Мукоза композитум, Коэнзим композитум, Траумель С [6, 7]. Они содержат уникальные комбинации натуральных ингредиентов, позволяющие комплексно воздействовать на многие звенья развития заболевания. Данные препараты отвечают современным требованиям к лекарственным средствам: обладают хорошим профилем безопасности, не вызывают иммуносупрессии, максимально быстро выводятся из организма, не токсичны.

Цель настоящего исследования: оценить качество жизни больных с ХОБЛ и изучить цитологический состав мокроты и смывов из бронхов, уровни IL-8, TNF- α , INF- γ , IL-10 в мокроте и сыворотке крови, уровень С-реактивного белка, фибриногена и СОЭ сыворотки крови, до и после курса базисной терапии с включением современных биорегуляторных препаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 168 больных, из них 78 пациентов с ХОБЛ различных классификационных групп и 90 больных с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и ХОБЛ. Все пациенты разделены на 2 группы — основную (60 человек), пациенты которой наряду с базисным лечением ХОБЛ получали также биорегуляторные препараты, и контрольную (108 человек), пациенты которой получали только базисное лечение. Средний возраст обследованных составил $61,87 \pm 10,7$ года.

Диагноз ХОБЛ, классификационную группу, активность течения заболевания и базисную терапию устанавливали в соответствии с критериями Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких, пересмотра 2014 г. (GOLD, 2014).

Все пациенты, участвующие в исследовании, подписывали добровольное информированное согласие на клинико-инструментальное и лабораторное обследование. С целью изучения КЖ проводилось анкетирование с использованием русифицированной версии общего опросника MOS-SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form, John E. Ware).

Опросник MOS-SF-36 предназначен для использования в клинической практике и научных исследованиях, для оценки общего здоровья населения и тактики здравоохранения и рассчитан на пациентов в возрасте от 14 лет и старше. Он состоит из 36 вопросов, охватывающих основные характеристики здоровья. Критериями КЖ по этому

опроснику являются следующие шкалы: 1) «физическое функционирование», 2) «ролевое физическое функционирование», 3) «боль», 4) «общее здоровье», 5) «жизнеспособность», 6) «социальное функционирование», 7) «ролевое эмоциональное функционирование» и 8) «психологическое здоровье». Первые четыре шкалы определяют физический компонент здоровья. Вторые четыре шкалы характеризуют психологический компонент здоровья. Ответы на вопросы выражают в баллах от 0 до 100. Балльные показатели по каждой шкале получали путем вычисления среднего значения. Чем больше сумма баллов, тем выше КЖ.

Обследование больных, проводимое в рамках протокола исследования КЖ, включало заполнение опросников больными и одновременное заполнение клинических карт исследователем.

Дополнительно в мокроте и сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (использовались наборы ООО «Цитокин», СПб) определялся уровень IL-8, TNF- α , INF- γ , IL-10. В сыворотке крови также определялась концентрация С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена.

Биорегуляционная терапия проводилась в течение 10 нед. по схеме: Лимфомиозот (раствор для инъекций) — в/м 1 инъекция в неделю № 10, Мукоза композитум (раствор для инъекций) в/м 1 инъекция в неделю № 10, Коэнзим композитум (раствор для инъекций) в/м 1 инъекция в неделю № 10 и Траумель С (раствор для инъекций) в/м 1 инъекция в неделю № 10.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Статистика 6.0» (StatSoft Inc., США). Критической величиной уровня значимости (p) считали 0,05. Данные представлены в виде «M \pm m», где M — среднее арифметическое, m — среднее квадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении КЖ до начала лечения отмечено, что у всех пациентов, включенных в наше исследование, выявлялось снижение показателей КЖ, затрагивающих физическую и эмоциональную сферы. Было зафиксировано снижение показателей по всем шкалам опросника, в особенности по разделам «физическое функционирование», «ролевое физическое функционирование», «ролевое эмоциональное функционирование», «социальное функционирование», «жизнеспособность» и «общее здоровье». Важно подчеркнуть, что в группе сочетанной патологии параметры КЖ были ниже, чем в группе ХОБЛ.

После курса лечения при сравнительном анализе уровня КЖ у пациентов двух групп (основной и контрольной) выяснилось, что в основной группе, где базисная терапия дополнялась биорегуляционными препаратами, отмечалось достоверное улучшение показателей КЖ по всем шкалам, характеризующим как физический, так и психологический компонент здоровья. Это дало возможность пациентам, получавшим на фоне базисной терапии биорегуляционные препараты, в большем объеме и с меньшим дискомфортом выполнять повседневные дела, общаться с родственниками и знакомыми, повысить свою социальную активность. Также отмечалось повышение толерантности к физическим нагрузкам и проявлениям окружающей среды. В группе пациентов, которые получали только базисную терапию ХОБЛ, наблюдалась лишь положительная тенденция (не достигающая уровня статистической достоверности) к увеличению показателей по шкалам «физическое функ-

ционирование», «боль» и «ролевое физическое функционирование», показатели остальных шкал оставались практически без изменений.

Динамика КЖ больных с ХОБЛ напрямую связана с изменениями показателей местного и системного воспаления. Известно, что нейтрофильное воспаление сопровождается накоплением провоспалительных цитокинов в тканях и бронхиальном секрете, что приводит к увеличению проявлений воспаления, нарушению локального иммунного ответа и, как следствие, к повреждению бронхов и легочной паренхимы, обуславливающему непрерывное прогрессирование хронического воспалительного процесса. Вместе с тем очевидно, что особенности профиля регуляторов воспаления могут иметь значение в активации легочного заболевания, определять ряд клинических особенностей ХОБЛ, частоту рецидивов и темпы формирования осложнений. Поэтому важно проводить комплексную оценку цитокинов, обладающих провоспалительными эффектами, в сопоставлении с основными клинико-инструментальными синдромами и лабораторными проявлениями легочной патологии [8].

Нами был выполнен анализ цитологического состава бронхоальвеолярной жидкости (мокроты и смывов из бронхов) в зависимости от проводимого лечения. В основной группе, получавшей биорегуляционные препараты, отмечалась тенденция к уменьшению количества макрофагов и эозинофилов и в мокроте, и в смывах из бронхов. Достоверно снизился процент содержания нейтрофилов в мокроте. В контрольной группе отмечалась похожая динамика с тенденцией к уменьшению макрофагов и эозинофилов мокроты, но в то же время к увеличению этих клеток в смывах из бронхов. Выявлено также достоверное снижение нейтрофилов в смывах из бронхов (табл. 1).

Таблица 1. Динамика цитологического состава мокроты и бронхоальвеолярной жидкости до и после лечения

Показатель	Основная группа (n=60) (базисная терапия + биорегуляционные препараты)		Контрольная группа (n=108) (базисная терапия)	
	до лечения, пг/мл	после лечения, пг/мл	до лечения, пг/мл	после лечения, пг/мл
Макрофаги (мокрота)	20,6 \pm 2,1	19,7 \pm 1,8	17,9 \pm 1,5	15,88 \pm 1,2
Нейтрофилы (мокрота)	47,1 \pm 3,2*	35,6 \pm 2,4*	49,1 \pm 2,9	51,2 \pm 3,4
Лимфоциты (мокрота)	9,1 \pm 0,6	9,4 \pm 0,8	10,1 \pm 0,7	9,2 \pm 0,4
Эозинофилы (мокрота)	15,7 \pm 1,5	10,6 \pm 0,9	16,2 \pm 1,2	13 \pm 1,05
Макрофаги (смыв из бронхов)	24,8 \pm 2,7	19,5 \pm 2,01	12,7 \pm 0,89	16,5 \pm 1,33
Нейтрофилы (смыв из бронхов)	40,6 \pm 3,6	34,8 \pm 2,1	55,3 \pm 4,2*	37,0 \pm 3,7*
Лимфоциты (смыв из бронхов)	8,4 \pm 1,3	7,5 \pm 0,8	9,7 \pm 0,2	9,0 \pm 0,6
Эозинофилы (смыв из бронхов)	10,8 \pm 1,7	7,6 \pm 0,6	8,3 \pm 0,8	14,5 \pm 1,0

* p<0,005 при сравнении до и после лечения

Поскольку персистирование воспаления способствует привлечению к месту первичного повреждения фагоцитарно-активных клеток — нейтрофилов, макрофагов, иммунокомпетентных клеток, являющихся основными источниками медиаторов воспаления, важно следить за изменениями этих показателей на фоне проводимого лечения. Снижение количества макрофагов и эозинофилов в мокроте и смывах из бронхов, а также содержания нейтрофилов в мокроте свидетельствует о положительной динамике лечебного процесса.

Воспалительная реакция при ХОБЛ сопровождается повышенной активностью IL-6 и IL-8, TNF- α . Анализ уровня провоспалительных цитокинов в бронхоальвеолярной жидкости в нашем исследовании выявил достоверное ($p < 0,005$) снижение концентрации IL-8 и TNF- α мокроты у всех больных. В группе пациентов, которые получали биорегуляционные препараты, достоверно ($p < 0,005$) снизилось содержание γ -INF мокроты, γ -INF и TNF- α смывов из бронхов. В контрольной группе (базисная терапия) отмечено достоверное снижение IL-8 смывов из бронхов (табл. 2).

При оценке системных маркеров воспаления до и после лечения установлено, что у пациентов обеих групп наблюдалось исходное повышение всех изучаемых показателей. После лечения в обеих группах было зафиксировано достоверное ($p < 0,005$) снижение СРБ ($9,5 \pm 1,8$ г/л до лечения и $7,6 \pm 1,5$ г/л после лечения в основной группе, $8,7 \pm 0,8$ г/л до лечения и $6,5 \pm 0,7$ г/л после лечения в контрольной группе), TNF- α ($8,8 \pm 1,7$ пг/мл до лечения и $2,7 \pm 0,2$ пг/мл после лечения в основной группе, $5,1 \pm 2,1$ пг/мл до лечения и $2,9 \pm 1,4$ пг/мл после лечения в контрольной группе), γ -INF ($225 \pm 7,2$ пг/мл до лечения и $135 \pm 6,8$ пг/мл после лечения в основной группе, $179 \pm 6,8$ пг/мл до лечения и $128 \pm 4,7$ пг/мл после лечения в контрольной группе) сыворотки крови. В основной группе, в которой использовались биорегуляционные препараты, также было зарегистрировано достоверное ($p < 0,005$) снижение СОЭ ($18,8 \pm 1,4$ мм/ч до лечения и $12 \pm 1,6$ мм/ч после лечения). Таким образом, в ходе лечения ХОБЛ концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови снижается и у пациентов постепенно развивается ремиссия ХОБЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из представленных данных правомерно утверждение о значимом влиянии биорегуляционных препаратов на КЖ больных ХОБЛ. В результате уменьшения воспалительного процесса и, как следствие, физических симптомов основного заболевания (одышка, кашель, боль) пациенты отмечали уменьшение потребности в лекарственных препаратах, а также исчезновение или снижение тревожности от отсутствия «под руками» ингаляционных бронходилататоров или глюкокортикостероидов. Пациенты чаще испытывали положительные эмоции, у них появилось (или увеличилось) позитивное восприятие окружающего мира и себя в нем. Важно отметить, что использование биорегуляционных препаратов (Мукоза композитум, Траумель С, Лимфомиозет, Кознзим композитум) с учетом хорошей переносимости и возможности комбинировать препарат с другими лекарственными средствами представляется перспективным для профилактики в комплексной терапии обострений ХОБЛ. Проведенное исследование показало, что биорегуляторы дополнили и усилили противовос-

Таблица 2. Динамика уровней IL-8, TNF- α , γ -INF бронхоальвеолярной жидкости до и после лечения

Показатель	Основная группа (n=60) (базисная терапия + биорегуляционные препараты)		Контрольная группа (n=108) (базисная терапия)	
	до лечения, пг/мл	после лечения, пг/мл	до лечения, пг/мл	после лечения, пг/мл
IL-8 (мокрота)	1605,7 \pm 87,9*	1100,2 \pm 93,1*	3404,1 \pm 26,5*	1777,6 \pm 19,2*
TNF- α (мокрота)	37,3 \pm 3,8*	19,4 \pm 3,4*	29,3 \pm 3,2*	18,9 \pm 2,4*
γ -INF (мокрота)	60,7 \pm 2,6*	13,2 \pm 1,8*	36,4 \pm 3,7	35,2 \pm 2,4
IL-10 (мокрота)	17,9 \pm 3,5	15,6 \pm 2,9	16,2 \pm 2,4	13,7 \pm 2,0
IL-8 (смыв из бронхов)	299,7 \pm 12,5	265,5 \pm 22,01	818,5 \pm 36,8*	688,2 \pm 23,3*
TNF- α (смыв из бронхов)	6,6 \pm 0,4*	4,4 \pm 0,1*	5,9 \pm 1,7	4,2 \pm 0,8
γ -INF (смыв из бронхов)	9,9 \pm 2,3*	3,5 \pm 1,8*	6,1 \pm 0,8	5,9 \pm 0,4

* $p < 0,005$ при сравнении до и после лечения

палительный эффект базисного лечения, что отразилось и на КЖ пациентов. Введение биорегуляционных средств в общепринятые схемы лечения ХОБЛ позволяет повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни больных.

Литература

- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева. М.: ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир. 2002. 320 с. [Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine. SPb.: Neva. M.: OLMA-PRESS Zvezdnyy mir. 2002. 320 s. (in Russian)].
- Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб. 1999. 140 с. [Novik A.A., Ionova T.I., Kaynd P. Kontseptsiya issledovaniya kachestva zhizni v meditsine. SPb. 1999. 140 s. (in Russian)].
- Шевченко Ю.Л. Концепция исследования качества жизни в здравоохранении России // Матер. науч. конф. 4–6 июня 2000. СПб. 2000. С. 3–22 [Shevchenko Yu.L. Kontseptsiya issledovaniya kachestva zhizni v zdravookhraneni Rossii // Mater. nauch. konf. 4–6 iyunya 2000. SPb. 2000. S. 3–22 (in Russian)].
- Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (Пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество. 2014. 92 с. [Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (Peresmotr 2014 g.) / Per. s angl. M.: Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo. 2014. 92 s. (in Russian)].
- Долинина Л.Ю., Делиева А.Н., Каклюгин А.П. и др. Сравнительный анализ провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Архив внутренней медицины. 2012. № 1 (3). С. 64–67 [Dolnina L. Yu., Deliyeva A. N., Kaklyugin A. P. i dr. Sravnitel'nyy analiz provospalitel'nykh tsitokinov u patsiyentov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh // Arkhiv vnutrenney meditsiny. 2012. № 1 (3). S. 64–67 (in Russian)].
- Дудченко Л.Ш. Иммунореабилитация детей, больных рецидивирующим бронхитом на этапе санаторного лечения. Дис. ... канд. мед. наук. Симферополь, 2004. 194 с. [Dudchenko L.S.H. Immunoreabilitatsiya detey bol'nykh retsidiviruyushchim bronkhitom na etape sanatornogo lecheniya. Dis. ... kand. med. nauk. Simferopol', 2004. 194 s. (in Russian)].
- Черногорцев А.В. Формирование восстановительной терапии комплексными гомеопатическими препаратами у пациентов с хроническими заболеваниями легких. 2014. № 1. Публикация 2–109 [Chernogortsev A.V. Formirovaniye vosstanovitel'noy terapii kompleksnymi gomeopatcheskimi preparatami u patsiyentov s khronicheskimi zabolevaniyami legkikh. 2014. № 1. Publikatsiya 2–109. (in Russian)]. (Электронный ресурс). URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4949.pdf> (дата обращения: 19.03.2018).
- Лучкина О.Е. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2007. 25 с. [Luchkina O. Ye. Provospalitel'nyye tsitokiny pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Stavropol', 2007. 25 s. (in Russian)].

Современная муколитическая терапия заболеваний дыхательных путей

К.м.н. Н.П. Княжеская, к.м.н. Е.В. Бобков

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Процесс образования бронхиального секрета, его продвижения в проксимальном направлении является одной из защитных функций органов дыхания. Бронхиальный секрет не только механически защищает эпителий от микробов, но и обладает бактериостатическими свойствами. В данной ситуации проводится симптом-ориентированная терапия в соответствии с наиболее частыми жалобами на проявления болезни. В качестве основной терапии чаще всего рекомендуется щадящий режим физических нагрузок, назначается домашний режим. Кроме того, используются муколитические или противокашлевые средства. Особый акцент делается на группе муколитических препаратов, одним из представителей которых является ацетилцистеин, обладающий (наряду с муколитическим) антиоксидантным и антитоксическим эффектом. Разжижая мокроту и увеличивая ее объем, ацетилцистеин облегчает ее выделение, способствует отхаркиванию, уменьшает воспалительные явления. Несмотря на длительное применение (более 50 лет) в клинической практике, препарат не утратил своего значения. Исследования последних лет показали его влияние на бактериальные биопленки, что способствует его более широкому применению в лечении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Ключевые слова: муколитики, мукоцилиарный клиренс, антиоксиданты, цитопротекторы, биопленки, ацетилцистеин.

Для цитирования: Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Современная муколитическая терапия заболеваний дыхательных путей // РМЖ. 2018. № 3(1). С. 30–35.

ABSTRACT

Current mucolytic therapy of respiratory tract diseases

Kniazheskaya N.P., Bobkov E.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The process of bronchial mucus formation and its proximal movement is one of the protective functions of the respiratory system. Bronchial mucus provides not only mechanical protection of the epithelium from microbes, but it also has bacteriostatic properties. In this situation, a symptom-oriented therapy is used to manage the most frequent manifestations of the disease. Most often, regime of moderate physical activity and a home care regime is recommended as the main therapy. In addition, mucolytic or antitussive agents are used to support the treatment process. Particular emphasis is placed on the group of mucolytics. Acetylcysteine is a representative of this group of drugs, which provides not only mucolytic, but also the antioxidant and antitoxic effects. Acetylcysteine thins the sputum, increases its volume, contributes to its expectoration, and reduces inflammation as well. The drug has been used in clinical practice for more than 50 years and has not lost its value yet. Recent studies have shown its effect on bacterial biofilms, which contributes to its wider use in the treatment of upper and lower respiratory tract.

Key words: mucolytics, mucociliary clearance, antioxidants, cytoprotectors, biofilms, acetylcysteine.

For citation: Kniazheskaya N.P., Bobkov E.V. Current mucolytic therapy of respiratory tract diseases // RMJ. 2018. № 3(1). P. 30–35.

ВВЕДЕНИЕ

Острый и хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), пневмония, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, абсцесс легких, бронхиальная астма, ателектаз легкого вследствие закупорки бронхов слизистой пробкой и другие заболевания легких почти всегда сопровождаются нарушением отхождения мокроты. Это связано с увеличением количества и изменением состава трахеобронхиального секрета, нарушением механизмов его удаления. Зстой бронхиального содержимого приводит к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких. Кроме того, у пациентов с острыми

и хроническими респираторными заболеваниями продуцируемый вязкий секрет может вызвать бронхиальную обструкцию. Надо отметить, что скопление бронхиального секрета не только влияет на дренажную функцию бронхов, но и снижает активность местных иммунологических процессов. Было установлено, что при вязком бронхиальном секрете уменьшается содержание в нем секреторного иммуноглобулина А (IgA), что, естественно, снижает местную защиту и способствует инфицированию и развитию бронхолегочного воспаления [1–4].

Поэтому в лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей широко применяются отхаркивающие

препараты с целью улучшения отхождения мокроты. Подавляющее большинство пациентов отмечают улучшение дыхания после откашливания.

Эффективность кашля и его интенсивность зависят от вязкости, эластичности и текучести бронхиального секрета. Однако вследствие гипервентиляции и появления биологических субстанций, сопровождающих воспалительный процесс, происходит повышение вязкости бронхиального секрета, что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности мукоцилиарного транспорта — основного санационного механизма бронхиального дерева. Он осуществляется с помощью цилиарных клеток, каждая из которых содержит около 200 ресничек, совершающих 230–260 колебательных движений в минуту. Скорость мукоцилиарного транспорта у здорового человека колеблется от 4 до 20 мм/мин, поэтому контакт эпителиальной клетки с повреждающим фактором минимален (0,1 с). Эвакуация слизи по спирали столь равномерна, что не раздражает кашлевые рецепторы, и слизь самопроизвольно заглатывается. Продуктивный кашель свидетельствует о несостоятельности мукоцилиарного клиренса и необходимости подключения дополнительного механизма эвакуации слизи за счет высокой скорости выдоха (5–6 л/с) при кашле. Классическим клиническим примером повреждения цилиарного звена является синдром неподвижности, акинезии ресничек, при котором цепочка патогенетических симптомов обусловлена локальным повреждением ресничек. Кроме того, мукоцилиарный клиренс обеспечивает удаление из нижних и верхних дыхательных путей, а также из связанных с ними околоносовых пазух, евстахиевых труб и среднего уха до 90–95% попавших туда патогенов. Эффективность этого защитного механизма определяется, с одной стороны, морфофункциональным состоянием реснитчатых эпителиальных клеток, а с другой — объемом, составом и реологическими свойствами слизи [26]. Вместе с тем при большинстве острых инфекций и хронических заболеваний респираторного тракта имеются расстройства этих составляющих адекватного мукоцилиарного клиренса. Поэтому в комплексном лечении этих болезней крайне важно восстановить нарушенную в результате воздействия экзогенных и эндогенных факторов дренажную функцию различных участков дыхательных путей.

Лечение

В связи с тем, что острые респираторные заболевания с трудом поддаются каузальному лечению, как правило, проводится симптом-ориентированная терапия в соответствии с наиболее частыми жалобами на проявления болезни. В качестве основной терапии чаще всего рекомендуются щадящие физические нагрузки, домашний режим; используются муколитические или противокашлевые средства. Однако довольно часто врачи назначают также антибиотики, которые (по причине вирусной природы большинства острых респираторных инфекций, в т. ч. бронхита) не оказывают никакого действия или воздействуют лишь на сопутствующие бактериальные инфекции. Помимо этого, антибиотики могут вызвать такие нежелательные побочные эффекты, как диарея или аллергические реакции. Чрезмерное применение антибиотиков развивает у микроорганизмов невосприимчивость к лечению [5–7]. Длительное время основными препаратами, применяемыми для лечения острых респираторных заболеваний, были отхаркивающие

средства, действие которых в значительной мере связано со стимуляцией рецепторов слизистых оболочек бронхиального дерева и механическим усилением продвижения мокроты.

Препараты, влияющие на отделение мокроты, делят на 2 основные группы [34]:

- стимулирующие отхаркивание (секретомоторные): рефлекторного действия (термопсис, истод, алтей, терпингидрат и т. д.); резорбтивного действия (йодид натрия и калия, аммония хлорид и др.);
- бронхосекретолитические (муколитические): протеолитические ферменты (трипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза и др.); синтетические муколитики (ацетилцистеин, карбоцистеин, бромгексин, амброксол).

Секретомоторные препараты усиливают физиологическую активность мерцательного эпителия и перистальтические движения бронхиол, способствуя продвижению мокроты из нижних отделов дыхательных путей в верхние и ее выведению. Этот эффект обычно сочетается с усилением секреции бронхиальных желез и некоторым уменьшением вязкости мокроты. В свою очередь, препараты этой группы условно делят на 2 подгруппы: рефлекторного и резорбтивного действия.

Средства рефлекторного действия (препараты лекарственных растений, натрия бензоат, терпингидрат и др.) при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторно влияют на бронхи и бронхиальные железы. Эффект некоторых препаратов связан также со стимулирующим воздействием на рвотный и дыхательный центры (термопсис). К средствам рефлекторного действия относятся также препараты с преобладающей рвотной активностью (апоморфин, ликорин), оказывающие в малых дозах отхаркивающий эффект. Для стимуляции отхаркивания при бронхолегочных заболеваниях издавна широко применяют не только лекарственные растения в виде отваров, настоев, микстур, грудных сборов и т. д., но и некоторые выделенные из растений активные вещества [8, 9]. Ряд препаратов рефлекторного действия частично обладает также резорбтивным эффектом: содержащиеся в них эфирные масла и другие вещества выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты.

Препараты резорбтивного действия (йодид натрия и калия, аммония хлорид, частично — натрия гидрокарбонат и др.) оказывают эффект, достигая слизистой оболочки дыхательных путей, стимулируют бронхиальные железы и вызывают непосредственное разжижение (гидратацию) мокроты; в определенной мере они стимулируют также моторную функцию мерцательного эпителия и бронхиол. Особенно активно влияют на вязкость мокроты препараты йода [10].

Муколитики (бронхосекретолитики). Первыми препаратами этой группы были *протеолитические ферменты* (трипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза и др.). Однако их применение ограничивается не только высокой стоимостью, но и опасностью развития аллергических реакций и деструктивных процессов в легочной ткани. В связи с возможными осложнениями препараты используются крайне редко, по специальным показаниям.

Синтетические муколитики. Определенным прорывом в разработке препаратов, влияющих на вязкость мокроты и обладающих мощным отхаркивающим действием, было создание синтетических муколитиков (ацетилцистеина, карбоцистеина, бромгексина, амброксола). Синтетические муколитики являются препаратами выбора при лечении кашля, вызванного заболеваниями нижних отделов дыхательных путей (трахеиты, бронхиты, пневмонии), в т. ч. и у детей с пониженным синтезом сурфактанта (ранний возраст, недоношенность, длительное течение бронхита, пневмония, муковисцидоз, дефицит α_1 -антитрипсина).

Несмотря на принадлежность к одному классу лекарственных препаратов, муколитические препараты различаются по механизму действия. Так, ацетилцистеин способствует разрыву дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты. Бромгексин в печени подвергается деметилированию и окислению, часть метаболитов (амброксол) сохраняет активность. Амброксол по своим физико-химическим свойствам близок к бромгексину, но отличается отсутствием метильной группы при атоме азота в боковой цепи и наличием гидроксила в пара-положении гексильного ядра. Таким образом, именно амброксол является активно действующим метаболитом бромгексина [11–13].

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА МУКОЛИТИКОВ

Амброксол разжижает мокроту за счет стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, нормализуя соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты, стимулирует выработку ферментов, расщепляющих связи между мукополисахаридами мокроты, стимулирует образование сурфактанта, что также нормализует реологические показатели мокроты, уменьшая ее вязкость и адгезивные свойства. Стимулирует движение ресничек и препятствует их слипанию, способствуя эвакуации мокроты. Препарат также оказывает незначительное противокашлевое действие. Амброксол способен стимулировать выработку эндогенного сурфактанта, поверхностно-активного вещества липидо-белково-мукополисахаридной природы, синтезируемого в альвеолярных клетках [12, 14]. Легочный сурфактант является антиагглютинантным фактором, он выстилает в виде тонкой пленки внутреннюю поверхность альвеол и обеспечивает стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания [15, 16]. Кроме того, он защищает альвеолы от воздействия неблагоприятных факторов, способствует регулированию реологических свойств бронхолегочного секрета, улучшению его «скольжения» по эпителию, снижению вязкости слизи, повышает текучесть мокроты и облегчает ее выделение из дыхательных путей. Амброксол также замедляет и распад сурфактанта [17]. По данным литературы, известно о противовоспалительном и иммуномодулирующем действии амброксола. Препарат усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA, а также оказывая подавляющее действие на продукцию мононуклеарными медиаторами воспаления (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α), усиливает естественную защиту легких, увеличивая макрофагальную активность [18, 19]. Амброксол потенцирует действие антибиотиков, способствуя увеличению их концентрации в очаге инфекции [20].

Карбоцистеин обладает муколитическим и отхаркивающим действием. Нормализует количественное соотношение

кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета, восстанавливает вязкость и эластичность слизи. Способствует регенерации слизистой оболочки, нормализует ее структуру, редуцирует число бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, и, как следствие, уменьшает выработку слизи. Важно отметить, что карбоцистеин повышает эффективность глюкокортикоидной (взаимно) и антибактериальной терапии воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, снижает бронхиальную гиперреактивность [21–23].

Эрдостеин — муколитик и стимулятор моторной функции дыхательных путей. Препарат оказывает муколитическое и отхаркивающее действие. Эффективность обусловлена действием активных метаболитов: тиоловые группы метаболитов вызывают разрыв дисульфидных мостиков, связывающих волокна гликопротеинов, что приводит к снижению вязкости бронхиального секрета и облегчению его отхождения. В результате эрдостеин способствует освобождению дыхательных путей от секрета, улучшает секреторную функцию эпителия и повышает эффективность мукоцилиарного транспорта в их верхних и нижних отделах. Угнетает адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей. Аминогруппы препарата блокируют свободные радикалы кислорода и препятствуют инактивации α_1 -антитрипсина у курильщиков, тем самым уменьшая повреждающее действие табачного дыма. Увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями, защищает гранулоциты от повреждающего действия табачного дыма. Повышает концентрацию амоксициллина в бронхиальном секрете, что позволяет добиться более быстрого ответа на терапию по сравнению с таковым при монотерапии амоксициллином. Эффект от терапии эрдостеином развивается на 3–4-е сутки лечения. Не влияет на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), т. к. не содержит свободных SH-радикалов.

Ацетилцистеин оказывает тройное фармакологическое действие: муколитическое, антиоксидантное, антитоксическое. Ацетилцистеин хорошо абсорбируется при пероральном приеме. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1 ч. Период полувыведения из плазмы равен 2 ч. Ацетилцистеин и его метаболиты выводятся в основном почками. Действие препарата начинается сразу при поступлении в кровь и, соответственно, достижении бронхолегочной системы [5, 8].

Муколитическое действие N-ацетилцистеина обусловлено способностью его свободных сульфидрильных групп разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполаризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи [10, 15]. Препарат разжижает также гной. Разжижая мокроту и увеличивая ее объем, ацетилцистеин облегчает ее выделение; способствует отхаркиванию; уменьшает воспалительные явления. Было проведено сравнительное исследование влияния 2-х муколитиков с различными механизмами действия: ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут и амброксола в дозе 90 мг/сут на мукоцилиарный транспорт у 12 злостных курильщиков с гиперсекреторным бронхитом. В рамках двойного слепого двухпериодного клинического испытания с перекрестным дизайном, в котором два 10-дневных цикла приема муколитиков разделял 10-дневный период

приема плацебо, показано, что ацетилцистеин и амброксол, применяемые как до, так и после плацебо, привели к значительному улучшению показателей мукоцилиарного транспорта. При этом ацетилцистеин показал несколько большую эффективность, чем амброксол, хотя это различие не подтверждалось математически. Общая действенность муколитиков была во всех случаях выше, чем у плацебо, а последовательность введения препаратов не влияла на степень их эффективности [16].

С учетом мощного муколитического действия ацетилцистеин применяют при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты, с присоединением гнойной инфекции (острый и хронический бронхит, пневмония, бронхоэктазия, муковисцидоз и др.). Описана способность ацетилцистеина блокировать адгезию наиболее частых и активных респираторных патогенов — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* к эпителиоцитам дыхательных путей [17, 18].

В исследованиях также показано, что ацетилцистеин подавляет репликацию вирусов. При инфицировании респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) поражается респираторный эпителий, что может приводить не только к острому, но и, как было недавно доказано, к хроническому воспалению. При этом вирус вызывает высвобождение муцинов и потерю активности ресничек, тем самым подавляя клиренс слизи и увеличивая объем мокроты. Ацетилцистеин, в свою очередь, восстанавливает структуру эпителия, его нормальную толщину и число бокаловидных клеток; снижает стимулированную вирусом избыточную экспрессию муцина [19]. Эти эффекты муколитика коррелируют с его антиоксидантным действием — нормализацией внутриклеточного содержания H_2O_2 и глутатиона в эпителиоцитах [20–22].

Ацетилцистеин оказывает **антиоксидантное действие**, обусловленное наличием нуклеофильной тиоловой SH-группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя окислительные радикалы. Защитный механизм ацетилцистеина основан на способности его реактивных сульфгидрильных групп связывать химические радикалы. Как антиоксидант ацетилцистеин защищает печень от воздействия некоторых токсических веществ. Вносит существенный вклад в глутатионовый каскад, способствуя синтезу глутатиона, в организме. Обмен и выработка ацетилцистеина и глутатиона тесно связаны — прием ацетилцистеина повышает уровень глутатиона в организме, чего нельзя достичь даже приемом добавок самого глутатиона. Ацетилцистеин способствует повышению синтеза внутриклеточного глутатиона, участвующего в окислительно-восстановительных процессах клеток, таким образом, способствуя детоксикации вредных веществ [22–24].

Цитопротективное действие ацетилцистеина, тесно связанное с его антиоксидантными свойствами, определяет возможности его применения при различных заболеваниях и патологических состояниях. Влияние ацетилцистеина на процесс программированной гибели клеток с замедлением процессов естественного старения вызывает значительный интерес исследователей и открывает перспективы его использования во многих областях медицины: в кардиологии, андрологии и даже онкологии [25, 26].

Антитоксическое действие. Тиоловые группы ацетилцистеина позволяют также обезвреживать альде-

Легкое дыхание — свобода от кашля!



НОВИНКА*

* Новый препарат в портфеле компании «Эспарма ГмбХ» в РФ.

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО



Регистрационный номер:
ЛП-003896 от 11.10.2016

ЭСПА-НАЦ®

отхаркивающее муколитическое средство

- ❄ Разжижает мокроту
- ❄ Облегчает отхождение мокроты
- ❄ Сохраняет активность при гнойной мокроте

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70. Факс: +7 (499) 579-33-71
www.esparma.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

гиды, фенолы, акролеин (основной токсин, содержащийся в пережаренном масле и сигаретном дыме). Одним из свойств целого ряда болезнетворных микроорганизмов является способность вырабатывать токсины, нарушающие кислотно-щелочное равновесие в тканях и провоцирующие воспалительную реакцию. Токсины провоцируют оксидантный стресс, приводящий к снижению тканевого содержания SH-групп. Поставляя тиоловые группы, ацетилцистеин препятствует окислительному повреждению тканей и оказывает антиоксидантное действие, тесно связанное с антиоксидантным эффектом препарата. Накопление глутатиона также позволяет обезвреживать многочисленные токсины. Это самый известный антидот при отравлении парацетамолом. Существует целый ряд исследований, подтверждающих высокую антиоксидантную эффективность ацетилцистеина при отравлении дихлорэтаном, бледной поганкой, кадмием, ртутью [27, 28].

Взаимодействие с антибиотиками. В лабораторных опытах, проведенных *in vitro*, когда в пробирке одновременно смешивали ацетилцистеин с антибиотиками, была доказана несовместимость препарата с полусинтетическими пенициллинами, за исключением амоксициллина; антибиотиками тетрациклинового ряда, кроме доксициклина; аминогликозидами; антибиотиками цефалоспоринового ряда, за исключением лоракарбефа и цефуроксима; амфотерицином В. В пробирке эти антибиотики вступали в химическую реакцию с сульфгидрильной группой ацетилцистеина, в результате снижался терапевтический эффект обоих медикаментов. Несмотря на то что лекарственное взаимодействие было отмечено только *in vitro*, нельзя исключать, что возможно протекание такой химической реакции в организме человека, а это, в свою очередь, может снизить эффект от лечения, привести к прогрессированию инфекции и развитию тяжелых осложнений. Поэтому после приема ацетилцистеина эти антибиотики можно принимать только через 2 ч. При заболеваниях печени это время должно быть увеличено, т. к. у таких пациентов ацетилцистеин из организма выводится дольше. Также этот интервал нужно выдерживать при назначении инъекционных форм антибиотиков и ацетилцистеина. В лабораторных опытах не наблюдалась инактивация эритромицина и тиамфеникола.

Во избежание взаимной инактивации при ингаляциях и инсталляциях не рекомендуется смешивать ацетилцистеин с антибиотиками.

Влияние ацетилцистеина на биопленки. Доказано, что ацетилцистеин подавляет образование биопленок грамположительными и грамотрицательными бактериями и грибами, а также разрушает зрелые биопленки [29, 30]. Продемонстрирована дозозависимая бактерицидность ацетилцистеина в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, находящихся в смешанной биопленке, которая при этом подвергалась частичной дезинтеграции [31].

Одним из препаратов ацетилцистеина является Эспа-Нац[®], производитель — «Эспарма ГмБХ» (Германия). Препарат имеет высокий профиль эффективности и безопасности и обладает доказанной терапевтической эквивалентностью и биоэквивалентностью оригинальному препарату. Согласно рекомендациям по применению, порошок (200 или 600 мг) растворяют в 1 стакане горячей воды, принимают внутрь после еды. Дополнительный прием жидкости усиливает муколитический

эффект препарата. Суточная доза для взрослых и детей старше 14 лет составляет 400–600 мг, для детей от 6 до 14 лет — 400 мг, от 2 до 6 лет — 200–300 мг. При наличии муковисцидоза у детей от 2 до 6 лет суточная доза увеличивается до 400 мг, а у детей старше 6 лет — до 600 мг.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Совершенно очевидно, что основной областью применения муколитических препаратов является пульмонология. Эффективность и безопасность лечения ацетилцистеином больных с острыми и хроническими заболеваниями бронхолегочной системы доказаны в большом количестве исследований [7, 32, 33]. Длительность приема ацетилцистеина при острых респираторных заболеваниях составляет 5–7 дней. При хронических легочных заболеваниях продолжительность терапии определяется лечащим врачом. При хронических бронхитах, ХОБЛ и муковисцидозе препарат следует принимать более длительное время для достижения профилактического эффекта. Особый интерес вызывает возможность использования муколитических средств у больных ХОБЛ. В настоящее время отхаркивающие препараты не входят в рекомендации по лечению ХОБЛ. Исключение составляет ацетилцистеин, применяющийся в качестве не отхаркивающего, а антиоксидантного средства. Тем не менее в клинической практике эти препараты широко применяются. Продолжающиеся исследования, по-видимому, внесут ясность в этот вопрос.

У курильщиков без клинических признаков ХОБЛ прием ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут сопровождается улучшением клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа и повышением фагоцитарной активности макрофагов, уменьшением продукции супероксид-аниона и уровней маркеров воспаления [34, 35]. Муколитическая терапия является важной составной частью комплексного лечения различных бронхолегочных заболеваний, но следует учитывать, что применение муколитических средств требует достаточной гидратации больного и должно сопровождаться использованием методов кинезиотерапии (массаж, постуральный дренаж, дыхательная гимнастика).

В оториноларингологической практике также широко используют муколитическое действие ацетилцистеина при гнойных синуситах и воспалениях среднего уха. Ацетилцистеин способствует санации и восстановлению дренажа околоносовых пазух, улучшению их вентиляции и мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки околоносовых синусов, а также обеспечивает разжижение густого, вязкого секрета, способствует его удалению [36].

С осторожностью следует назначать ацетилцистеин пациентам с бронхиальной астмой (им необходимо обеспечить дренаж мокроты), заболеваниями печени, почек, надпочечников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые и хронические заболевания дыхательных путей почти всегда сопровождаются таким симптомом, как кашель, эффективность и интенсивность которого зависят от вязкости, эластичности и текучести бронхиального секрета. В комплексном лечении этих болезней

крайне важно восстановить нарушенную в результате влияния экзогенных и эндогенных факторов дренажную функцию различных участков дыхательных путей. Именно поэтому в лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей широко применяются отхаркивающие препараты с целью изменения реологических свойств мокроты и улучшения ее отхождения.

Таким образом, важными составляющими комплексной терапии кашля являются муколитики. В целом выбор того или иного мукоактивного, отхаркивающего препарата должен определяться: индивидуальными особенностями больного; видом, тяжестью и особенностями течения острой и наличием хронической бронхолегочной патологии; возрастом; характером и выраженностью кашля; характером и количеством отделяемой мокроты. Согласно результатам многочисленных клинических исследований, ацетилцистеин является безопасным и эффективным муколитическим препаратом и может быть рекомендован при лечении бронхолегочных заболеваний со слизистым и слизисто-гнойным секретом в дыхательных путях.

Литература

1. Cough. Understanding and treating a problem with many causes. American College of Chest Physicians. 2000.
2. Княжеская Н. П. Место ацетилцистеина в комплексной терапии острых и хронических заболеваний дыхательных путей // Справочник поликлинического врача. 2010. № 3. С. 26–31 [Knjazheskaja N. P. Mesto aceticisteina v kompleksnoj terapii ostryh i hronicheskix zabolevanij dyhatel'nyh putej // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2010. № 3. S. 26–31 (in Russian)].
3. Овчаренко С.И. Кашель: этиология, диагностика, подходы к лечению // Consilium Medicum. 2006. № 8 (1). С. 552–557 [Ovcharenko S.I. Kашель: jetiologija, diagnostika, podhody k lecheniju // Consilium Medicum. 2006. № 8 (1). S. 552–557 (in Russian)].
4. Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P., for the Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol. 166. P. 675–679.
5. Бердникова Н.Г., Цыганко Д.В., Демидова Г.В. Особенности применения ацетилцистеина в клинической практике // PMЖ. 2008. Т. 16. № 2. С. 78–82 [Berdnikova N.G., Cyganko D.V., Demidova G.V. Osobennosti primeneniya aceticisteina v klinicheskoy praktike // RMZh. 2008. T. 16. № 2. S. 78–82 (in Russian)].
6. Palamides A., Negrin R., Catozzo L., et al. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Clin Drug Investig. 2005. Vol. 25(6). P. 401–408.
7. Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 25 (3). P. 552–563.
8. A. Ekberg-Jansson, S. Larsson, C.-G. Lofdahl. Preventing exacerbations of chronic bronchitis and COPD. Two recent Cochrane reviews report effective regimens // BMJ. 2001. Vol. 322(7297).
9. Dreisin R.B., Mostow S.R. Sulfhydryl-mediated depression of ciliary activity: an adverse effect of acetylcysteine // J Lab Clin Med. 1979. Vol. 93 (4). P. 674–678.
10. Roomans G.M., Tegner H., Toemalm N.G. Acetylcysteine and its derivatives: functional and morphological effects on tracheal mucosa in vitro // Eur J Respir Dis. 1983. Vol. 64 (6). P. 416–425.
11. Справочник практикующего врача. Интернет-ресурс: <http://www.pamba.ru/nerve/expectorate/data/tpl-print/> [Spravochnik praktikujushhego vracha. Internet-resurs: <http://www.pamba.ru/nerve/expectorate/data/tpl-print/> (in Russian)].
12. Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. Обоснование выбора препарата для лечения кашлевого синдрома и заболеваний, сопровождающихся выделением мокроты // PMЖ. 2007. №18. С. 1312 [Knjazheskaja N.P., Chuchalin A.G. Obosnovanie vбора preparata dja lechenija kashlevogo sindroma i zabolevanij, soprovozhdajushhihsja vydeleniem mokrototy // RMZh. 2007. №18. S. 1312 (in Russian)].
13. Чучалин А.Г. Княжеская Н.П., Кравченко Н.Ю. Место муколитического препарата Лазолван (амброксол) в клинической практике // PMЖ. 2005. № 26. С. 1736 [Chuchalin A.G. Knjazheskaja N.P., Kravchenko N.Ju. Mesto mukoliticheskogo preparata Lazolvan (ambroksol) v klinicheskoy praktike // RMZh. 2005. № 26. S. 1736 (in Russian)].
14. Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Отхаркивающие препараты в практике врача-интерниста. Особенности препарата Лазолван (амброксол) // Справочник поликлинического врача. 2012. № 2 [Knjazheskaja N.P., Bobkov E.V. Otharkivajushhie preparaty v praktike vracha-internista. Osobennosti preparata Lazolvan (ambroksol) // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2012. № 2 (in Russian)].
15. Knowles M.R., Boucher R.C. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways // The Journal of Clinical Investigation. 2002. Vol. 109 (5). P. 571–577. <https://doi.org/10.1172/jci15217>
16. Olivieri D., Marsico S.A., Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics // Eur J Respir Dis Suppl. 1985. Vol. 139. P. 142–145.
17. Riise G.C., Qvarfordt I., Larsson S. et al. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae to human oropharyngeal epithelial cells in vitro // Respiration. 2000. Vol. 67 (5). P. 552–558. <https://doi.org/10.1159/000067473>
18. Zheng C.H., Ahmed K., Rikitomi N. et al. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of Moraxella catarrhalis to human pharyngeal epithelial cells // Microbiol Immunol. 1999. Vol. 43 (2). 107–113. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1999.tb02381.x>
19. Mata M., Sarrion I., Armengot M. et al. Respiratory Syncytial Virus Inhibits Ciliogenesis in Differentiated Normal Human Bronchial Epithelial Cells: Effectiveness of N-Acetylcysteine // PLoS ONE. 2012. Vol. 7 (10). e48037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048037>.
20. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Bucler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid // Free Radic. Biol. Med. 1989. Vol. 6 (6). P. 593–597.
21. Demedts M., Behr J., et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis // N. Eng. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 2229–2242.
22. Droge W. Cysteine and glutathione deficiency in AIDS patients: a rationale for the treatment with N-acetylcysteine // Pharmacology. 1993. Vol. 46. P. 61–65.
23. Feldman L., Efrati S., et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine // Kidney Int. 2007.
24. Ercal N., Neal R., Treeratphan P. et al. A role for oxidative stress in suppressing serum immunoglobulin levels in lead-exposed Fisher 344 rats // Arch Environ Contam Toxicol. 2000. Vol. 39 (2). P. 251–256. <https://doi.org/10.1007/s002440010102>
25. Mayer M., Noble M. N-acetyl-L-cysteine is a pluripotent protector against cell death and enhancer of trophic factor-mediated cell survival in vitro // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1994. Vol. 91 (16). P. 7496–7500.
26. Lindner H., Holier E., Erd B. Peripheral blood mononuclear cells induce programmed cell death in human endothelial cells and may prevent repair: role of cytokines // Blood. 1997. Vol. 89 (6). P. 1931–1938.
27. Lheureux P., Even-Adin D., Askenasi R. Current status of antidotal therapies in acute human intoxications // Acta. Clin. Belg. 1990. Vol. 13. P. 29–47.
28. Sule A.A., Tai D.Y., Tze C.C. Potentially fatal paracetamol overdose and successful treatment with 3 days of intravenous N-acetylcysteine regime – a case report // Ann Acad Med Singapore. 2006. Vol. 35 (2). P. 108–111.
29. Blasi F., Page C., Rossolini G.M., et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections // Respir Med. 2016. Vol. 117. P. 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.015>
30. Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014. Vol. 18 (19). P. 2942–2948.
31. Domenech M., Garcia E. N-Acetyl-L-Cysteine and Cysteamine as New Strategies against Mixed Biofilms of Nonencapsulated Streptococcus pneumoniae and Nontypeable Haemophilus influenzae // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2017. Vol. 61 (2). e01992-16. <https://doi.org/10.1128/aac.01992-16>
32. Grandjean E.M., Berthet P. et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo controlled clinical trials // Clin. Ther. 2000. Vol. 22. P. 209–221.
33. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review // BMJ. 2011. Vol. 322(7297).
34. Зайцева О.В. Муколитическая терапия в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей // Consilium medicum. Педиатрия. 2002. Т. 5. № 10. С. 17–22 [Zajceva O.V. Mukoliticheskaja terapija v kompleksnom lechenii boleznej organov dyhanija u detej // Consilium medicum. Peditrija. 2002. T. 5. № 10. S. 17–22 (in Russian)].
35. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания // Российские медицинские вести. 1997. № 2 (4). С. 9 [Sinopal'nikov A.I., Kljachkina I.L. Mesto mukoliticheskix preparatov v kompleksnoj terapii boleznej organov dyhanija // Rossijskie medicinskie vesti. 1997. № 2 (4). S. 9 (in Russian)].
36. Гарашенко Т.И. Мукоактивные препараты в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух // PMЖ. 2001. Т. 9. № 19 [Garashhenko T.I. Mukoaktivnyje preparaty v lechenii zabolevanij nosa i okolonosovyh pazuh // RMZh. 2001. T. 9. № 19 (in Russian)].

Хронический абсцесс легкого у пациента с синдромом Клиппеля – Треноне – Вебера – Рубашова

Профессор С.Н. Скорняков^{1,2}, к.м.н. Е.В. Сабадаш^{1,2}, профессор И.Д. Медвинский^{1,2}, к.м.н. Р.Б. Бердников^{1,2}, П.М. Хольный², И.А. Дьячков^{1,2}, М.О. Николаева¹, М.И. Щиголев¹, Д.Д. Масютина¹, Е.Д. Иванчикова¹

¹ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

² УНИИФ — филиал ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Синдром Клиппеля – Треноне – Вебера – Рубашова (СКТВР) — врожденная ангиодисплазия периферических сосудов с формированием патологических артериовенозных соустьев, наличие которых обуславливает нарушение кровотока по магистральным венам пораженной конечности с развитием варикозной трансформации поверхностных вен. Для синдрома характерно разнообразие клинических проявлений, поэтому лечение требует мультидисциплинарного подхода. Лечение заболевания — хирургическое, зачастую с большим количеством осложнений. В подавляющем большинстве случаев применяется поэтапное хирургическое лечение, травматичное и приводящее к большому количеству осложнений (кровотечения, трофические язвы, гипертрофические и келоидные рубцы). Частота послеоперационных рецидивов достигает 30–48%. В статье представлен клинический случай хронического абсцесса легкого у пациента с синдромом Клиппеля – Треноне – Вебера – Рубашова. Приведенный клинический случай является уникальным примером сочетания синдрома врожденной ангиодисплазии и хронического абсцесса легкого. Пациенты с СКТВР редко попадают в поле зрения врача-пульмонолога или торакального хирурга, а приведенный клинический случай является наглядной иллюстрацией возможного легочного проявления врожденной ангиодисплазии.

Ключевые слова: синдром Клиппеля – Треноне – Вебера – Рубашова, абсцесс легкого, клинический случай.

Для цитирования: Скорняков С.Н., Сабадаш Е.В., Медвинский И.Д. и др. Хронический абсцесс легкого у пациента с синдромом Клиппеля – Треноне – Вебера – Рубашова // РМЖ. 2018. № 3(1). С. 36–39.

ABSTRACT

The chronic lung abscess in a patient with Klippel – Trenaunay – Weber Syndrome

Skornyakov S.N.^{1,2}, Sabadash E.V.^{1,2}, Medvinsky I.D.^{1,2}, Berdnikov R.B.^{1,2}, Holny P.M.², Dyachkov I.A.^{1,2}, Nikolaeva M.O.¹, Shchigolev M.I.¹, Masyutina D.D.¹, Ivanchikova E.D.¹

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg

² Ural research Institute of Phthisiopulmonology, Yekaterinburg

Klippel – Trenaunay – Weber (KTW) syndrome is a congenital angiodyplasia of peripheral vessels with the formation of pathological arteriovenous communications, the presence of which causes the violation of blood flow along the main veins of the affected limb with the development of varicose transformation of superficial veins of the extremities. The syndrome is characterized by a variety of clinical manifestations, so treatment requires a multidisciplinary approach. The disease needs surgical treatment, often with a large number of complications. In the vast majority of cases, staged surgical treatment is used, it is often traumatic and leads to a large number of complications (bleeding, trophic ulcers, hypertrophic and keloid scars). The frequency of postoperative relapse reaches 30–48%. The article presents a clinical case of chronic lung abscess in a patient with Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. The presented clinical case is a unique example of the combination of the syndrome of congenital angiodyplasia and chronic lung abscess. Patients with KTW syndrome rarely come into the view of a pulmonologist or thoracic surgeon, and this clinical case is a clear illustration of the possible pulmonary manifestation of congenital angiodyplasia.

Key words: Klippel – Trenaunay – Weber syndrome, lung abscess, clinical case.

For citation: Skornyakov S.N., Sabadash E.V., Medvinsky I.D. et al. The chronic lung abscess in a patient with Klippel – Trenaunay – Weber Syndrome // RMJ. 2018. № 3(1). P. 36–39.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Клиппеля – Треноне – Вебера – Рубашова (СКТВР) — врожденная ангиодисплазия периферических сосудов с формированием патологических артериовенозных соустьев, наличие которых обуславливает нарушение кровотока по магистральным венам пораженной конечности и как следствие — развитие варикозной трансформации поверхностных вен верхних и/или нижних конечностей с неуклонно прогрессирующим течением [1–6].

По данным литературы, в основе заболевания предполагается роль нарушения эмбриогенеза с дисплазией глубокой венозной системы, однако наследственный фактор в развитии СКТВР играет незначительную роль. В структуре причин, нарушающих отток крови по глубоким венам, как правило, выделяют аплазию или гипоплазию вен, сдавление вен эмбриональными тяжами или артериальными сосудами, врожденное недоразвитие клапанного аппарата с расширением просвета глубоких вен. Патоло-

гические врожденные артериовенозные фистулы-шунты неизменно приводят к варикозному расширению вен, артериовенозные соустья усиливают венозный отток и тем самым увеличивают минутный объем сердца, вызывают его перегрузку и в зависимости от локализации шунта, длительности его существования и калибра измененных артерий приводят к гипертрофии сердца и сердечно-сосудистой недостаточности. В дальнейшем наблюдается снижение артериального и повышение венозного давления, уменьшение общего периферического сопротивления. За счет артериовенозного сброса происходит повышение содержания кислорода в венозной крови, что является одним из наиболее выраженных и постоянных симптомов артериовенозных фистул [2, 3, 6].

Для СКТВР характерна классическая триада симптомов: кожные ангиомы, расширение поверхностных вен, гипертрофия пораженной конечности (синдром Клиппеля – Треноне). Кроме того, может иметь место наличие артериовенозных анастомозов (синдром Паркса – Вебера) [1, 4]. Ряд авторов указывают на высокий процент распространенности таких системных проявлений СКТВР, как висцеромегалия и ангиоматоз висцеральных органов, гемангиомы желудочно-кишечного тракта, мочевой системы, добавочные крупные сосуды, аневризмы почечных артерий, гемангиомы почек, таза, матки [4, 5–7]. СКТВР обладает разнообразием клинических проявлений, что обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению заболевания с участием специалистов различных профилей (хирургов, педиатров, дерматологов, врачей лучевой диагностики) [1–4, 8]. В подавляющем большинстве случаев применяется этапное хирургическое лечение, зачастую травматичное и приводящее к большому количеству осложнений, по данным литературы, в 7,4–20% случаев (кровотечения, трофические язвы, гипертрофические и келлоидные рубцы). Частота послеоперационных рецидивов достигает 30–48% [2, 7, 9–11].

Клинический случай

В туберкулезное легочно-хирургическое отделение Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии 17 апреля 2017 г. поступил пациент П., 46 лет, с жалобами на периодический кашель с выделением светлой мокроты, одышку при умеренной физической нагрузке (вынужденная остановка при ходьбе на 2–3-лестничном пролете), множественные телеангиоэктазии латеральной, задней шейных, дельтовидной, грудной, локтевой областей слева.

История болезни. В 2003 г. при прохождении обследования (подготовка к плановому оперативному лечению по поводу СКТВР) по результатам обзорной рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) впервые диагностирован поликистоз нижней доли левого легкого. За медицинской помощью пациент не обращался. В октябре 2016 г. заболел остро, когда на фоне фебрильной лихорадки появился продуктивный кашель с отделением небольшого количества гнойной мокроты с геморрагическим компонентом (прожилки крови). В последующие дни стал отмечать усиление кашля по ночам при положении на правом боку. Выраженность кашлевого синдрома значительно снижалась при положении на левом боку и в дневное время суток. Самостоятельно не лечился, за медицинской помощью по-прежнему не обращался. В ноябре 2016 г. отметил

некоторое улучшение в виде урежения ночных приступов кашля. В январе 2017 г. состояние вновь ухудшилось, появились выраженная общая слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, кровохарканье. После обращения за медицинской помощью был обследован. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) ОГК и КТ с внутривенным контрастным усилением диагностировано разрушенное левое легкое на фоне поликистозного поражения. Рекомендовано плановое оперативное лечение в объеме пульмонэктомии слева.

В анамнезе. В детстве на фоне интенсивных физических нагрузок (занимался спортивной греблей) было отмечено появление и медленное прогрессирование следующих симптомов: нарушение местной терморегуляции, периодические ноющие боли и варикозная деформация поверхностных вен левой верхней конечности (рис. 1). Диагностирована врожденная ангиодисплазия. После отказа от занятий спортом прогрессирование клинических проявлений заболевания замедлилось. В 2003 г. по поводу СКТВР было выполнено разобщение артериовенозных соустий левой верхней конечности. Впоследствии и по настоящее время синдром проявляется в виде редких эпизодов спонтанно возникающих непродолжительных ноющих болей в левой верхней конечности, особенно в указательном пальце, продолжительностью около 10 мин. Продолжительность периодов бессимптомного течения может достигать нескольких месяцев, чаще 4–6 нед.

Прочие сопутствующие заболевания. С детства отмечает частые острые респираторные вирусные инфекции, бронхиты. Гипертоническая болезнь II стадии.

Семейный анамнез отягощен по заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное. Телосложение гиперстеническое. Кожные покровы физиологической окраски. На коже левых латеральной, задней шейных областей располагается телеангиоэктатический сосудистый невус («винный» невус) неправильной формы, 4–6 см в диаметре, не возвышающийся над поверхностью кожи, а также множественные телеангиоэктазии дельтовидной, частично грудной и локтевой области слева (рис. 2). Щитовидная железа не увеличена. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка правильной формы. Обе половины ее одинаково участвуют в акте дыхания. Перкуторно над легкими справа: ясный легочной звук, слева: в верхних отделах коробочный, в нижних — тимпанит.



Рис. 1. Варикозно расширенные подкожные вены верхней конечности



Рис. 2. Телеангиоэктатический сосудистый невус на коже латеральной и задней шейных областях (неправильной формы, 4–6 см в диаметре, не возвышается над поверхностью кожи) и множественные телеангиоэктазии дельтовидной, частично грудной и локтевой областей

В правом легком дыхание везикулярное, в левом выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы. ЧДД — 16 в минуту. Границы сердца не смещены, не расширены. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумы отсутствуют. ЧСС — 89 в минуту, АД — 125/80 мм рт. ст. Пульс — 89 уд/мин, ритмичный, нормального наполнения и напряжения. Живот правильной формы, пальпаторно мягкий, безболезненный во всех отделах. Нижний край печени выше края реберной дуги. Поясничные области визуально и пальпаторно не изменены. Симптомы поколачивания отрицательные с обеих сторон. Дизурии нет. Очаговой неврологической симптоматики нет.

При обследовании: в общем анализе крови: лейкоциты — $9,8 \times 10^9$ /л, эритроциты — $5,55 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 263×10^9 /л, гемоглобин — 143 г/л, гематокрит 43,1%, СОЭ — 13 мм/ч. **Общий анализ мочи:** удельный вес — 1,030 г/л, pH — 5,0, уробилиноген — 3 мг/дл. **Биохимия крови:** глюкоза — 4,5 ммоль/л, общий белок — 73,4 г/л, альбумин — 39,6 г/л, АСТ — 19,0 Ед/л, АЛТ — 55,8 Ед/л, мочевина — 7,2 ммоль/л. **Коагулограмма:** тромбоциты — 450×10^9 /л, активированное частичное тромбопластиновое время — 29,2 с, протромбиновое время — 13,3 с, международное нормализованное отношение — 1,26 (удлинение коагуляции по внешнему пути).

ФГДС: варикозно расширенные вены нижней трети пищевода II–III степени. **ЭКГ:** синусовая тахикардия до 90 уд/мин. **Метаболические нарушения,** неполная блокада правой ножки пучка Гиса. **Дуплексное сканирование вен верхних конечностей с цветным картированием:** поверхностные и глубокие вены правой верхней конечности проходимы. Посттромботическая болезнь левой верхней конечности, реканализация срединной подкожной вены, частичная реканализация латеральной подкожной вены в области лок-

тевого сгиба, без флотации. Варикозная трансформация латеральной подкожной, срединной подкожной, лучевой, локтевой вен слева. **КТ ОГК с внутривенным контрастным усилением:** в паренхиме правого легкого очаговых и фокусных изменений нет. В левом легком во всех сегментах, преимущественно в нижней доле, определяются множественные крупные и средних размеров округлые полости (кисты, буллы), разделенные тонкими септами. Некоторые полости (в задних и нижних отделах) с жидкостью, дренируются соответствующими бронхами. Артерии левого легкого деформированы, сближены и расположены по контуру кист по касательной. Оставшаяся паренхима избыточно воздушна, сосудистый рисунок обеднен. Свободного выпота в плевральных полостях нет. Ствол легочной артерии не расширен. Костные элементы и мягкие ткани грудной стенки не изменены. **Заключение:** кистозно-буллезная трансформация паренхимы левого легкого (рис. 3).

Осмотр офтальмолога: пигментный невус сетчатки левого глаза.

Предоперационный диагноз: разрушенное левое легкое. Поликистоз левого легкого (?). Абсцесс левого легкого с пневмонией (?).

15.05.17 пациенту была выполнена пульмонэктомия слева.

Интраоперационно: плевральная полость свободна, грубые рубцовые сращения в задних отделах и над диафрагмой. Легкое выделено из сращений остро-тупо. Легкое практически полностью выполнено кистами: воздушными и наполненными (напряженными). Элементы корня легкого обработаны отдельно: поочередно перевязаны и дважды прошиты легочная артерия, верхняя и нижняя легочные вены (DSTSeries™ TA™, type TA30V3S, Covidien, NewHaven, CT, USA, 6 шт.). Культия главного бронха мобилизована до бифуркации, произведена ее реампутация на уровне 2–3-го полукольца. Культия ушита вручную узловыми швами атравматично проленом 3/0 по Суиту с шагом 1–1,5 мм. Дренаж. Послойные швы.

Послеоперационный период протекал гладко. Проведен курс антибактериальной профилактики гнойных осложнений. По дренажам из плевральной полости в 1-е сутки после операции выделилось 250 мл серозно-геморрагической жидкости, в течение 2-х дней после операции количество отделяемого в сутки уменьшилось до 100 мл, сброса воздуха по плевральному дренажу и явлений подкожной эмфиземы не отмечалось. На 3-и сутки после операции дренаж удален с подпуском воздуха

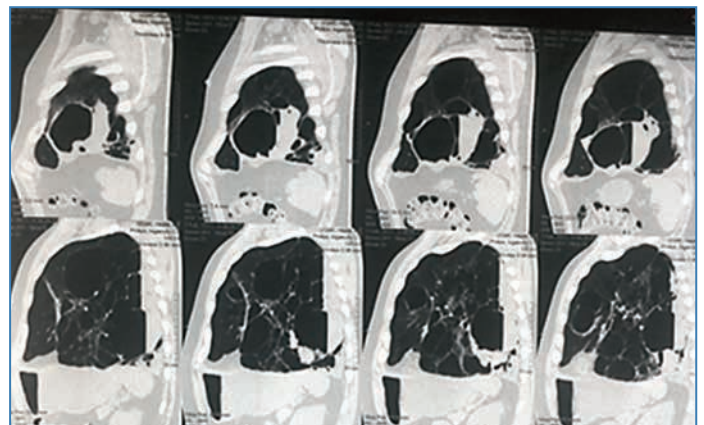


Рис. 3. КТ ОГК: разрушенное левое легкое. Поликистоз левого легкого. Абсцесс левого легкого с пневмонией

в плевральную полость. Операционная рана зажила первичным натяжением.

Патогистологическое исследование № 459/17. Практически всю нижнюю долю занимает гигантская полость многокамерного строения, с кожистой стенкой, заполненная большим количеством зеленоватых масс. Стенка полости 3-слойная: гнойно-некротический слой с большим количеством нейтрофилов, слой грануляционной ткани неспецифического вида, широкий фиброзный слой. Вокруг большое количество гемосидерофагов интраальвеолярно, участки организации, бронхоэктазы. В легочной ткани также определяются гемосидерофаги интраальвеолярно, имеется утолщение и перекалибровка сосудов с резким утолщением их стенки и сужением просвета. По линии резекции — склероз стенки бронха. Окраска по Цилю — Нильсену отрицательная.

Заключение: гигантский многокамерный хронический абсцесс в нижней доле левого легкого в активной фазе гнойного воспаления. Гемосидероз легкого (кровохарканье в анамнезе) (рис. 4).

При контрольном осмотре через 1 мес.: жалобы на умеренные боли в области торакотомного разреза (рубец без признаков воспаления), температура тела в норме. Обзорная рентгенография ОГК: слева — остаточная полость частично заполнилась гомогенным содержимым. Других дополнительных затемнений и уровней жидкости нет; справа — очаговых и фокусных изменений нет.

Через 6 мес. после оперативного вмешательства состояние удовлетворительное, никаких жалоб пациент не предъявляет. При рентгенографии ОГК: слева — остаточная полость полностью заполнилась гомогенным содержимым, справа — очаговых и фокусных изменений нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай является уникальным примером сочетания синдрома врожденной ангиодисплазии и хронического абсцесса легкого. Поражение паренхимы легкого, вероятно, обусловило длительное бессимптомное прогрессирование кистозной гипоплазии левого легкого. На фоне вовлечения в процесс нижнедолевого бронха нарушения мукоцилиарного клиренса и кинетики бронхов достигли критических значений с последующей их колонизацией неспецифической микрофлорой, при этом заболевание манифестировало в виде острого абсцесса легкого с полным разрушением его паренхимы и последующей хронизацией процесса. Таким образом, данный процесс можно рассматривать как вариант системного проявления СКТВР.

В пользу предположения о сосудистом генезе поражения паренхимы легкого говорят данные: патоморфологического исследования (перекалибровка сосудов с резким утолщением их стенки и сужением просвета), КТ-исследования (артерии левого легкого деформированы, сближены и расположены по контуру кист по касательной). Кроме того, обращает на себя внимание локализация изменений: левосторонняя — наружных проявлений СКТВР и кистозно-буллезная трансформация паренхимы только левого легкого. В пользу того, что хронический абсцесс развился именно на фоне кистозной гипоплазии, свидетельствуют его гигантский многокамерный характер, локализация в нижней доле левого легкого (расположение наиболее выраженно-го кистозного изменения легочной паренхимы). Наличие

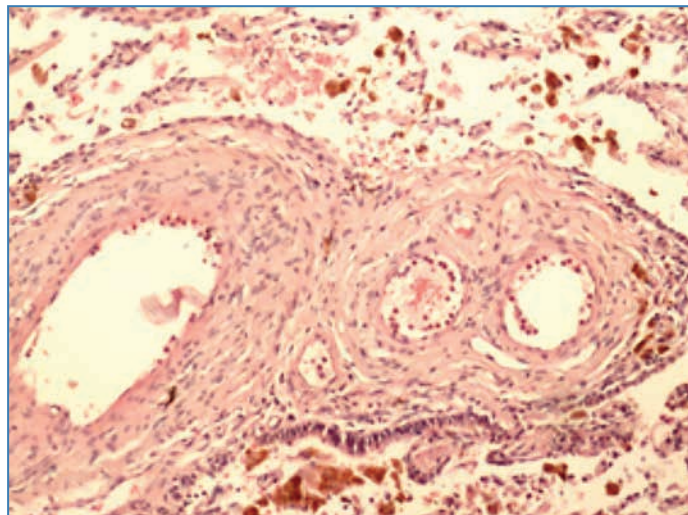


Рис. 4. Гигантский многокамерный хронический абсцесс нижней доли левого легкого в активной фазе гнойного воспаления. Гемосидероз легкого.

в легочной ткани гемосидерофагов свидетельствует о выраженном внутрилегочном кровотечении, вызванном разрушением большого количества кистозных полостей.

В доступной литературе мы не встретили каких-либо упоминаний, подтверждающих нашу гипотезу.

Важно отметить, что пациенты с СКТВР редко попадают в поле зрения врача-пульмонолога или торакального хирурга, а приведенный клинический случай является наглядной иллюстрацией возможного легочного проявления врожденной ангиодисплазии. Такие клинические проявления СКТВР, как эпизоды кашля с мокротой и кровохарканье, долгое время не оценивались специалистами как клинически значимые, поскольку не сопровождалась изменениями лабораторных показателей, наличием проявлений, характерных для интоксикационного синдрома. Но при более детальном обследовании пациента выявлен патологический процесс, который явился абсолютным показанием для плановой пульмонэктомии.

Литература

1. Коношевская А.А., Ярошенко С.Я. Клинический случай редкой наследственной патологии — синдром Клиппеля — Треноне — Вебера — Рубашова в практике врача-педиатра // Здоровье ребенка. 2014. №2(53). С.117–122 [Konjushovskaja A.A., Jaroshenko S.Ja. Klinicheskij sluchaj redkoj nasledstvennoj patologii — sindrom Klippelja — Trenone — Vebera — Rubashova v praktike vracha-pediatra // Zdorov'e rebenka. 2014. №2(53). S.117–122 (in Russian)].
2. Попель Г.А. Диагностика и хирургическое лечение ангиодисплазий наружной локализации // Новости хирургии. 2015. Т.22. №5. С.601–610 [Popel' G.A. Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie angiodisplazij naruzhnoj lokalizacii // Novosti hirurgii. 2015. T.22. №5. S.601–610 (in Russian)].
3. Чен Д.Ч. Диагностика артериовенозных свищей // Insitu. 2016. №9. С.36–39 [Chen D.Ch. Diagnostika arteriovenoznyh svishhej // Insitu. 2016. №9. S.36–39 (in Russian)].
4. Чернуха Л.М., Каширова Е.В., Тодос'ев А.В. Классификационные стратегические подходы в лечении врожденных сосудистых мальформаций: взгляд сосудистого хирурга // Новости хирургии. 2015. Т. 23. №5. С.539–551 [Chernuha L.M., Kashirova E.V., Todos'ev A.V. Klassifikacionnye strategicheskie podhody v lechenii vrozhdennyh sosudistykh mal'formacij: vzgljad sosudistogo hirurga // Novosti hirurgii. 2015. T.23. №5. S.539–551 (in Russian)].
5. Kundzina L., Lejniece S. Klippel — Treunaunay — Weber syndrome with atypical presentation of hypersplenism and nephrotic syndrome: a case report // J Med Case Rep. 2017. Vol. 11(1). P.243. doi: 10.1186/s13256-017-1413-1.
6. Yoshinaga, T., Yagi, K., Morishita, T. et al. Cerebral and spinal cavernomas associated with Klippel — Treunaunay syndrome: case report and literature review // Acta Neurochir. 2017. Dec 1. P.1–4. doi: 10.1007/s00701-017-3408-5
7. Qazi S.A., Arabi M., Alharbi A. et al. Pharmacomechanical Thrombectomy of Superficial Venous Thrombosis in Sturge — Weber and Klippel — Treunaunay Overlap Syndrome // J VasIntervRadiol. 2017. Vol. 28(11). P.1609–1611. doi: 10.1016/j.jvir.2017.06.010

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
последипломного образования» МЗ РФ
Кафедра клинической аллергологии



22
МАР'18

XIX Научно-практическая конференция
Актуальные вопросы диагностики
и лечения аллергических заболеваний

Здание Правительства Москвы,
Новый Арбат, 36

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medQ.ru



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

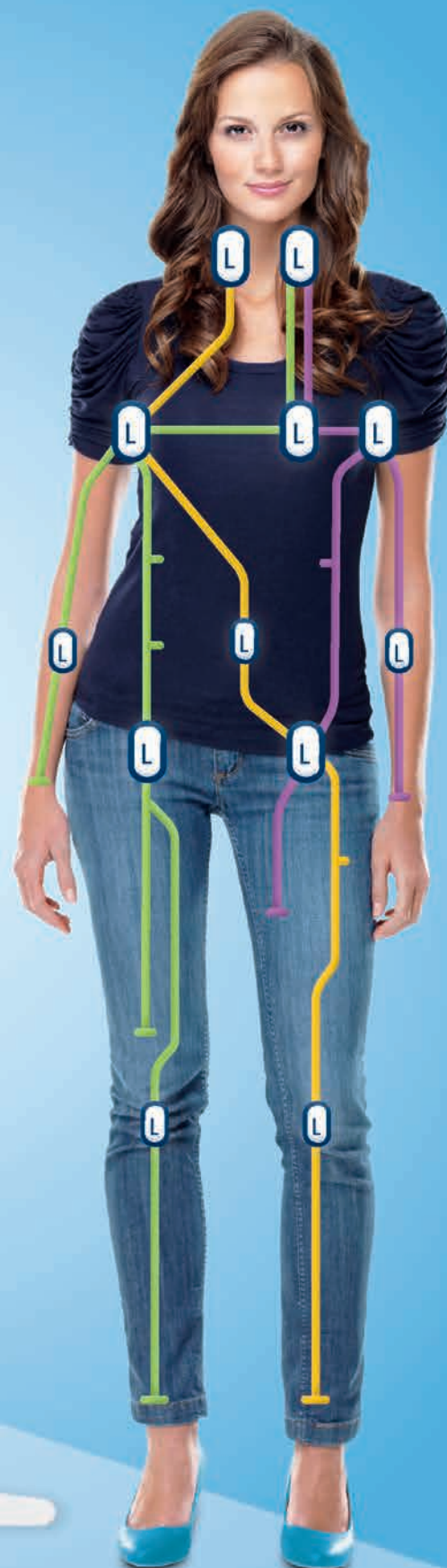
Полные тексты статей по заболеваниям дыхательной системы в разделе "Пульмонология"

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Лимфомиозот

Терапия лимфатической системы¹⁻²

- Незаменимое средство для дренажа внеклеточного матрикса
- Активизирует систему микроциркуляции
- Назначается при заболеваниях лимфатических органов
- Быстро устраняет отеки
- Используется в терапии диабетической полинейропатии



1. Zenner S, Metelmann H. Therapeutic use of Lymphomyosot® – results of a multicenter use observational study on 3,512 patients. *Biological Therapy* 1990;3(3):49-70

2. Keim AP, Slis JR, Mendez U, et al. The multicomponent medication lymphomyosot improves the outcome of experimental lymphedema. *Lymphat. Res. Biol.* 2013;11(2):81-92.

Лимфомиозот® Регистрационный номер: П N012359/01 капли для приема внутрь гомеопатические, П N012359/02 раствор для внутримышечного введения гомеопатический. Показания к применению: в комплексной терапии при обострении хронического тонзиллита, лимфаденита неспецифической этиологии. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: Капли - внутрь по 15-20 капель в 100 мл воды, 3 раза в день в течение 8-12 дней; раствор - внутримышечно по 1,1 мл (1 ампула) 1-3 раза в неделю в течение 4 недель. Срок годности: 5 лет.



Биологише Хайльмиттель
Хеель ГмбХ, Германия
www.heel-russia.ru
www.heel.com

Хеель РУС
115035, Москва,
Комодаминская наб. 52 стр.3

-Heel