

## Новые возможности ингаляционной терапии при воспалительных заболеваниях респираторной системы

Г.Л. ИГНАТОВА, В.Н. АНТОНОВ

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

### Аннотация

Рассматриваются современные подходы к мукорегулирующей терапии при воспалительных заболеваниях респираторной системы. Приводятся преимущества и недостатки основных препаратов, используемых в лечении. Основное внимание уделяется применению ингаляционного гипертонического раствора NaCl в комбинации с гиалуроновой кислотой — препарата Гианеб. Рассматриваются клинические примеры его использования при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), остром и хроническом бронхите, тяжелой бронхиальной астме.

*Ключевые слова:* ХОБЛ, мукорегулирующая терапия, гипертонический раствор NaCl, гиалуроновая кислота.

## New opportunities for inhaled therapy for inflammatory diseases of the respiratory system

G.L. IGNATOVA, V.N. ANTONOV

South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

The paper considers current approaches to mucoregulatory therapy for various inflammatory diseases of the respiratory system. It gives the advantages and disadvantages of common drugs used in their treatment. Emphasis is laid on the use of inhaled hypertonic saline of NaCl in combination with hyaluronic acid (Hyaneb). Clinical examples of its use in chronic obstructive pulmonary disease, acute and chronic bronchitis, and severe asthma are considered.

*Keywords:* chronic obstructive pulmonary disease, mucoregulatory therapy, hypertonic saline of NaCl, hyaluronic acid.

АД — артериальное давление  
БА — бронхиальная астма  
БЭБ — бронхоэктатическая болезнь  
ГК — гиалуроновая кислота  
ГР — гипертонические растворы  
МЦТ — мукоцилиарный транспорт  
ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой

ФВД — функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ — функциональная жизненная емкость легких  
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких  
ЧД — число дыханий  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЭКГ — электрокардиограмма  
Sat O<sub>2</sub> — насыщение крови кислородом

Большинство заболеваний респираторной системы протекает с явлениями воспаления в тканях бронхов и легких. Воспалительная реакция, как правило, сопровождается повышенным образованием и скоплением секрета, эвакуация которого нарушается вследствие угнетения цилиарной активности и неблагоприятных свойств самого бронхиального отделяемого. У здорового человека продукция бронхиального секрета является естественным защитным механизмом, обеспечивающим увлажнение, согревание воздуха, эвакуацию инородных частиц, бактерий и вирусов из бронхов и легких [1]. За сутки организм человека вырабатывает в среднем 50–80 мл бронхиального содержимого, которое выделяется в ротовую полость и рефлекторно проглатывается, не вызывая кашля. Благодаря работе реснитчатого эпителия при нормальной реологии бронхиального секрета (вязкости, эластичности, адгезии) обеспечивается мукоцилиарный транспорт (клиренс; МЦТ) — удаление избытка слизи, инородных частиц и микроорганизмов, попадающих извне [1, 2].

При развитии местного и системного воспаления в трахеобронхиальном дереве при острых или хронических заболеваниях (хроническая обструктивная болезнь легких — ХОБЛ, острый и хронический бронхит, в определенной степени бронхиальная астма — БА и др.) происходит разрегулировка процессов образования и эвакуации бронхиального секрета. Прежде всего страдает

эпителиальная выстилка дыхательных путей, снижается количество клеток мерцательного эпителия и увеличивается число бокаловидных желез подслизистого слоя [2]. У больных острыми и хроническими воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей происходит не только избыточная продукция слизи бокаловидными клетками, но и меняются ее реологические свойства в виде повышенной вязкости, эластичности. Кроме того, нарушение продукции сурфактанта ведет к повышенной адгезивности (прилипчивости) бронхиального секрета к слизистой оболочке, что также вносит вклад в формирование синдрома мукостаза [3].

Изменения носят не только количественный характер, но и в большей степени запускаются процессы модификации биохимических и иммунологических изменений. Происходит уменьшение количества иммуноглобулинов, в первую очередь иммуноглобулина А. Создаются благоприятные условия для колонизации микроорганизмов. Густая, вязкая мокрота со сниженной бактерицидной активностью способствует повторным вспышкам инфекции, чаще всего пневмококковой природы, что клинически проявляется в обострении болезни. Если воздействие триггерных факторов, в первую очередь табака, продолжается, то в легочной ткани увеличивается количество нейтрофилов, кото-

### Сведения об авторах:

Антонов Владимир Николаевич — к.м.н., доц. каф. терапии

### Контактная информация:

Игнатова Галина Львовна — д.м.н., проф., зав. каф. терапии; e-mail: iglign@mail.ru

рые являются основным источником свободных радикалов, за счет чего формируется окислительный стресс. В условиях высокой концентрации нейтрофилов нарушается баланс в системе протеолиз—антипротеолиз [1].

Исторически наиболее часто назначаемыми препаратами при явлениях мукостаза являются мукоактивные препараты — группа лекарственных средств, способных тем или иным путем улучшать работу МЦТ, ускоряя продвижение бронхиального секрета по дыхательным путям и облегчая процесс их очищения. К мукоактивным препаратам в настоящее время относятся самые разные лекарственные вещества, которые по механизмам воздействия на МЦТ могут быть объединены в 4 основные группы: муколитики, отхаркивающие (экспекторанты), мукоурегуляторы и мукокинетики [4]. Муколитики в свою очередь могут быть разделены на препараты с прямым (N-ацетилцистеин и др.) и непрямым (карбоцистеин, амброксол, гипертонические растворы — ГР и др.) механизмом действия. Каждый из препаратов этих групп обладает своими достоинствами и недостатками. Н.Н. Мещерякова и С.Ю. Чикина [5] подчеркивают, что проблема муколитической терапии у больных с хроническими обструктивными состояниями остается нерешенной, так как неясна ее роль в долгосрочном контроле заболевания [5]. В Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких прежних пересмотров сказано: «Широкое применение муколитических препаратов в настоящее время не может быть рекомендовано, так как уровень доказательств эффективности этих препаратов всего лишь D» [4, 6, 7]. Последняя редакция GOLD, 2017 так же крайне скупко описывает ситуацию с муколитической терапией [8], уделяя особое внимание только возможным антиоксидантным эффектам карбоцистеина и N-ацетилцистеина. В то же время применение и карбоцистеина и ацетилцистеина имеет много ограничений.

При назначении препаратов карбоцистеина следует соблюдать некоторые меры предосторожности: нецелесообразно одновременно применять другие препараты, подавляющие секреторную функцию бронхов, и противокашлевые препараты. Карбоцистеин не следует назначать больным сахарным диабетом, так как в одной столовой ложке сиропа содержится 6 г сахара. Не рекомендуется применять карбоцистеин у беременных и кормящих матерей [2].

При назначении препаратов ацетилцистеина следует иметь в виду, что длительное их применение нецелесообразно, так как в этом случае они могут подавлять МЦТ и продукцию секреторного IgA. В отдельных случаях муколитический эффект ацетилцистеина может оказаться нежелательным потому, что на состояние МЦТ отрицательно влияет как увеличение, так и чрезмерное снижение вязкости секрета [2].

ГР 7% NaCl достаточно успешно применяется как муколитический препарат непрямого действия на бронхиальный секрет уже достаточное количество времени [6, 8]. В основном сфера применения и большинство публикаций относятся к мукокинетику NaCl при муковисцидозе и бронхоэктатической болезни (БЭБ). Использование при других состояниях, связанных с мукостазом, ограничивалось низкой степенью соблюдения больными схем назначенного лечения. Снижение степени соблюдения больными схем назначенного лечения ГР поваренной соли было связано с раздражением дыхательных путей, чувством першения в горле и неприятным соленым вкусом, усилением кашля, бронхоспазмом [9].

Длительное ингаляционное введение ГР 7% NaCl представляет новую стратегию терапии для пациентов и позволяет врачам в большей степени прицельно воздействовать на патологические изменения, а не на последствия нарушения МЦТ. Это безопасный и недорогой метод терапии [9].

В 2016 г. в России зарегистрирован препарат Гианеб (Кьеви, Италия), в 1 мл которого содержится 70 мг NaCl и 1 мг гиалуроновой кислоты — ГК (0,1% раствор гиалуроната натрия) без консервантов. Одноразовая ампула (5 мл) со стерильным ГР 7% NaCl и 5 мг ГК предназначена для одной ингаляции, проводимой любым струйным компрессионным или меш-небулайзером в течение 3—5 мин. После ингаляции в обязательном порядке необходимо провести дренаж и хорошо откашляться. Благодаря введению в

состав формулы препарата ГК удалось значительно снизить частоту развития побочных эффектов ГР, уменьшить его раздражающее действие, минимизировать соленый вкус, поддержать такое же осмотическое действие, как и у обычного ГР. Все это позволило повысить терапевтическую ценность данного лекарственного средства. Исследования по применению даже однократной дозы продемонстрировали, что добавление 0,1% раствора ГК к ГР NaCl значительно повышает переносимость препарата [9].

В городском пульмонологическом центре Челябинска применение Гианеба при различных пульмонологических заболеваниях началось с января 2017 г. Основными показаниями к назначению служили следующие нозологические единицы: БЭБ, ХОБЛ с бронхоэктазами и без них, острый и хронический бронхит, тяжелое течение БА. Наибольший интерес представляли клинические случаи БЭБ, так как при данной патологии эффективность ГР NaCl достаточно подробно описана, в том числе в различных национальных рекомендациях [10].

Всего за это время Гианеб получили 26 пациентов, из них 5 (мужчины, средний возраст 37,23±3,12 года) с острым бронхитом, 6 (мужчины, средний возраст 57,17±4,24 года) с хроническим бронхитом, 10 (мужчины, средний возраст 61,35±6,58 года) с ХОБЛ, 3 (мужчины, средний возраст 47,84±3,74 года) с БЭБ, 2 (женщины, средний возраст 44,12±3,83 года) с БА. Показанием к назначению препарата служило плохое откашливание густой мокроты на фоне применения различных мукоактивных препаратов. У всех пациентов отмечается эффект в первые несколько дней, когда начинало отделяться большое количество мокроты. В качестве примера приведены несколько клинических наблюдений применения препарата при различной патологии.

**ХОБЛ:** пациент Ш.В.А., 65 лет, находится под наблюдением в городском пульмонологическом центре Челябинска с 2008 г. с диагнозом ХОБЛ, IV стадии, риск D, дыхательная недостаточность — II стадии, хроническое легочное сердце, недостаточность кровообращения II стадии, III функциональный класс. До вакцинации пневмококковой вакциной ПКВ-13 регистрировались инфекционные обострения по 2—3 раза в год. В 2012 г. вакцинирован, в настоящее время обострения не чаще 1 раза в год. Последнее обострение ХОБЛ в январе 2017 г., с госпитализацией, без внебольничной пневмонии. Поступил в тяжелом состоянии, с признаками сердечно-легочной недостаточности. При обращении 18 января 2017 г. отмечались следующие клинико-функциональные показатели: аускультативно — резко ослабленное дыхание по всем полям, с зонами «немого» легкого. Мокрота не отходит. Число дыханий (ЧД) 26 в 1 мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) 115 уд/мин, артериальное давление (АД) — 100/65 мм рт.ст., насыщение крови кислородом (Sat O<sub>2</sub>) — 87%; функция внешнего дыхания (ФВД): объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) — 25%, ОФВ<sub>1</sub>/функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 30%, тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) — 66 м, степень одышки по MRC — 4 балла, SGRQ — 57 баллов, индекс BODE — 8. На электрокардиограмме (ЭКГ): тахисистолическая форма фибрилляции предсердий, повышенная нагрузка на правые отделы. Пациент в течение последнего года получал терапию: комбинированный препарат олодатерол + тиотропия бромид 2,5/2,5 мкг 2 вдоха 1 раз в день, будесонид 200 мкг 2 раза в день ингаляционно по 2 вдоха, сальбутамол 100 мкг по требованию, ацетилцистеин 600 мг 1 раз в день, кислород 2—3 л/мин через кислородный концентратор в течение 15 ч. Решено добавить к базисной терапии ингаляции Гианеба через небулайзер 2 раза в день. При осмотре через 1 нед пациент отмечал значительное субъективное улучшение состояния. Аускультативно — жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы по всем легочным полям. Мокрота отходит легко, до 1,5—2 л/сут. Пациент отмечает хорошую переносимость ингаляций Гианеба, отсутствие дискомфорта от соленого вкуса, со слов пациента «дышать становится легче уже с первой ингаляцией, мокроты очень много, и дыхание легче, чем после кислородного концентратора, нет сухости». Клинико-функциональные показатели на 26 января 2017 г.: ЧД — 22 в 1 мин, ЧСС 95 уд/мин, АД — 110/70 мм рт.ст., Sat O<sub>2</sub> — 91%; ФВД: ОФВ<sub>1</sub> — 27%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — 30%, ТШХ — 86 м, степень одышки по MRC — 3 балла, SGRQ — 47 баллов, индекс BODE — 6.

На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 90 уд/мин, синусовая тахикардия, повышенная нагрузка на правые отделы.

Ингаляции Гианеба в общей сложности продолжались 10 дней. При контрольном осмотре 7 февраля клинико-функциональные показатели выглядели следующими образом: аускультативно — жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы по всем легочным полям. Отхождение мокроты продолжается, до 600–700 мл/сут, мокрота светлая, слизистая, ЧД — 20–22 в 1 мин, ЧСС 75 уд/мин, АД 110/70 мм рт.ст., Sat O<sub>2</sub> 93%; ФВД: ОФВ<sub>1</sub> 30%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 32%, ТШХ 96 м, степень одышки по MRC 3 балла. На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 75 уд/мин, повышенная нагрузка на правые отделы. Таким образом, добавление ингаляции гианеба к базисной терапии ХОБЛ позволило компенсировать обострение заболевания в кратчайшие сроки, без госпитализации в стационар, без применения парентеральных глюкокортикостероидов. Пациент в настоящее время не использует Гианеб в качестве ежедневных ингаляций, применяя его по 3 дня профилактических ингаляций в месяц при сгущении мокроты.

**Тяжелая БА:** пациентка К.П.В., 44 года, наблюдается в ГПЦ с 2008 г. Базисная терапия — формотерол + будесонид 12/400 мкг 2 вдоха 2 раза в день. В последнее время отмечает усиление одышки при минимальной физической нагрузке, трудности с отхождением мокроты. Мокрота имеет стекловидную консистенцию, откашливается с трудом, в незначительных количествах. ОФВ<sub>1</sub> — 68%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — 72%, тест бронхиальной обратимости положительный, коэффициент бронхиальной ди-

латации 16%, ДОФВ<sub>1</sub> более 200 мл. Пациентке предложена санационно-диагностическая бронхоскопия, от которой она категорически отказалась. Решено добавить к терапии ингаляцию Гианеба 5 мл 2 раза в день. Эффект наблюдался в 1-й день терапии — пациентка откашляла около 300 мл мокроты, прозрачной, густой, со светлыми червеобразными прожилками. В последующие дни отхождение мокроты сохранялось на уровне 200–100 мл/сут. Ингаляции переносились субъективно хорошо, без каких побочных эффектов. Продолжительность ингаляционной терапии 5 мл Гианеба 10 дней. Пациентка отмечала значительное улучшение состояния, уменьшились ночные симптомы, сократилось количество использования сальбутамола до 2–3 раз в день, против 7–8 до начала лечения. Не отмечает побочных реакций. ОФВ<sub>1</sub> 78%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 76%, тест бронхиальной обратимости положительный, коэффициент бронхиальной дилатации 15%, ДОФВ<sub>1</sub> более 200 мл.

Исходя из изложенного, ингаляции 5 мл Гианеба через небулайзер являются дополнительным эффективным инструментом ингаляционной терапии основных воспалительных заболеваний респираторной системы. Применение 7% ГР NaCl с ГК можно рассматривать как вариант «инвазивной санационной бронхоскопии». Препарат имеет хороший профиль переносимости, не дает выраженных побочных эффектов, достаточно удобен в применении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Распопина Н.А. Мукорегулирующие средства в лечении заболеваний с хроническим бронхообструктивным синдромом. *РМЖ*. 2006;27:2005. [Raspopina NA. Mucolytic agents in the treatment of diseases with chronic bronchial obstructive syndrome. *RMJ*. 2006;27:2005. (In Russ.).]
2. Дворецкий Л.И. Муколитические и мукорегулирующие препараты в лечении хронического бронхита. *РМЖ*. 2005; 15:1012. [Dvoretzky LI. Mukolitic and mucoregulating drugs in the treatment of chronic bronchitis. *RMJ*. 2005;15:1012. (In Russ.).]
3. Маев И.В., Бусарова Г.А. *Муколитические средства в терапии хронической обструктивной болезни легких*. [Maev IV, Busarova GA *Mucolytics in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. (In Russ.).] <https://www.lvrach.ru/author/4538291/>
4. Чикина С.Ю. Муколитики: современная роль в ведении больных хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2015;4. [Chikina SYu. Mucolytics: a modern role in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Practical pulmonology*. 2015;4. (In Russ.).] (дата обращения: 20.03.2017). <http://cyberleninka.ru/article/n/mukolitiki-sovremennaya-rol-v-vedenii-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih>
5. Мещерякова Н.Н., Чикина С.Ю. Муколитическая терапия для больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum*. (Прил.) 2008;10:71-75. [Meshcheryakova NN, Chikina SYu. Mucolytic therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum*. (Adj.) 2008; 10:71-75. (In Russ.).]
6. Ключкина И.Л., Синопальников А.И. *Мукоактивные препараты. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей*. Под общ. ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд. М.: Литтерра; 2013:103-117. [Klyachkina IL, Sinopalnikov AI. *Mucoactive drugs. Rational pharmacotherapy of respiratory diseases: a guide for practicing doctors. Under the general*. Ed. AG Chuchalina. 2 nd ed. M.: Litterra; 2013:103-117. (In Russ.).]
7. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016. 80 p.
8. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2017. 123p.
9. Симонова О.И., Горинова Ю.В. Новая форма гипертонического раствора для небулайзерной терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(6):631-634. [Simonova OI, Gorinova YuV. New form of hypertonic solution for nebulazernoy Therapy. *Questions of modern pediatrics*. 2016;15(6):631-634. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1662>
10. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *РМЖ*. 2014;5:331. [Chuchalin AG, Aysanov ZR, Avdeev SN, Leshchenko IV, Ovcharenko SI, Shmelev EI. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *RMJ*. 2014;5:331. (In Russ.).]

Поступила 23.03.17