

Р. И. Ильницкий

**СИНДРОМ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ**

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца

В соответствии с современными представлениями, синдром *бронхиальной обструкции* — это клинический симптомокомплекс, ведущим признаком которого является экспираторная одышка, возникающая вследствие ограничения воздушного потока в бронхиальном дереве, преимущественно на выдохе, обусловленного бронхоспазмом, отеком слизистой оболочки бронхов и дискрипцией [2, 7, 9, 15]. Под последним термином понимается повышенная продукция патологического бронхиального секрета с измененными свойствами (в первую очередь — повышенной вязкости), нарушающего мукоцилиарный клиренс и закупоривающего просвет бронхов.

Синдром бронхиальной обструкции в подавляющем большинстве случаев является результатом дегенеративно-дистрофических изменений и/или воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхиального дерева, чаще — его дистальных отделов, вследствие разнообразных причин экзо- и эндогенного происхождения [2, 3, 9]. Бронхиальная обструкция может быть проявлением острого заболевания — острого бронхита и пневмонии. Однако чаще всего она является основным клиническим синдромом хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и бронхиальной астмы [9, 15]. Нередко проявления бронхиальной обструкции встречаются при бронхоэктатической болезни, муковисцидозе, туберкулезе легких, кистозной гипоплазии легких и целом ряде других заболеваний [9].

Развитие стойкого синдрома бронхиальной обструкции обусловлено сложной морфофункциональной перестройкой стенки бронхиального дерева под длительным воздействием табачного дыма, пыли, поллютантов, токсических газов, аллергенов, повторных респираторных инфекций (вирусной и бактериальной — преимущественно *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*) с развитием в ней персистирующего воспаления [3, 9, 15]. Повреждающее действие указанных патологических факторов приводит к утолщению (вначале — обратимому) стенки бронхов вследствие отека подслизистого слоя и гиперплазии бронхиальных желез, гипертрофии гладкой мускулатуры, фиброзных изменений [15].

Уже на ранних этапах развития патологического процесса определяется повышение секреторной активности бокаловидных клеток, увеличение их количества, что сопровождается повышением продукции слизистого секрета с большой молекулярной массой. Указанные изменения сопровождаются снижением функциональной активности микроворсинок мерцательного эпителия, дистрофическими изменениями эпителиоцитов с потерей микроворсинок (см. рис. 1 и рис. 2), а также нарушениями в системе сурфактанта [3, 15].

Следствием всех вышеуказанных изменений является мукоцилиарная недостаточность, сужение просвета воздухоносных путей и увеличение бронхиального сопро-

тивления. Нужно отметить, что бронхиальная обструкция и мукоцилиарная недостаточность являются звеньями (лучше сказать — стадиями) одного патологического процесса. В первой стадии наблюдается преимущественно мукоцилиарная недостаточность, а во второй — присоединяется бронхиальная обструкция.

Следует также отметить, что в механизмах развития бронхиальной обструкции принимают участие расстройства вегетативной нервной регуляции. Прежде всего, изменяется соотношение симпатической и парасимпатической иннервации в пользу преобладания последней. При этом возбуждение холинорецепторов, преобладающих над адренорецепторами, приводит не только к сужению бронхов, но и стимуляции секреции бронхиальных желез [18].

Распределение рецепторных структур на различных уровнях бронхиального дерева свидетельствует о том, что адренергические рецепторы распределены относительно равномерно с некоторым преобладанием рецепторов на уровне средних и мелких бронхов. Максимальная же плотность холинергических рецепторов, преимущественно мускариновых, отмечается на уровне крупных и меньше — средних бронхов [2].

Главным патофизиологическим критерием бронхиальной обструкции является ограничение скорости воздушного потока, особенно экспираторного. При этом наблюдаются значительные нарушения механики дыхания, вентиляционно-перфузионных соотношений и регуляции вентиляции [2, 14]. Результатом является ухудшение альвеолярной вентиляции и снижение оксигенации крови. Недостаточное время выдоха и увеличенное бронхиальное сопротивление приводят к увеличению конечно-экспираторного объема легких, уплощению (укорочению) диафрагмы, что ставит её механическую деятельность в невыгодное положение. Активное использование при этом других дополнительных мышц выдоха ещё больше увеличивает потребность организма в кислороде. При отсутствии адекватного лечения у пациента со значительным ограничением воздушного потока может быстро наступить утомление дыхательных мышц, приводящее к снижению эффективности работы дыхания, усугублению артериальной гипоксемии и возникновению гиперкапнии [2].

Указанные патологические процессы могут усугубляться коллапсом мелких бронхов при потере легкими эластических свойств, развитием обструктивной эмфиземы, облитерацией терминальных бронхиол, трахеобронхиальной дискинезией [15].

**Клиническая симптоматика**

Острые проявления бронхиальной обструкции наиболее часто осложняют течение острого бронхита и пневмонии, а также грибковые и паразитарные поражения легких.

Хроническое течение синдрома чаще всего встречается при ХОЗЛ, бронхиальной астме, муковисцидозе, бронхоэктатической болезни, туберкулезе, пневмокониозах.

Основными клиническими проявлениями бронхиальной обструкции являются хорошо известные симптомы:

- Экспираторная одышка, которая усиливается при физической нагрузке и часто ночью. В тех случаях, когда одышка внезапно возникает на фоне предшествующего нормального дыхания, сопровождается мучительным ощущением удушья и продолжается несколько часов, говорят о приступе удушья.

- Кашель с отхождением вязкой слизистой или слизисто-гнойной мокроты. После отхождения мокроты состояние больного часто улучшается.

- Ослабление голосового дрожания, коробочный перкуторный звук, ослабленное везикулярное дыхание с удлинненным выдохом — симметрично над легкими с обеих сторон.

- Сухие свистящие хрипы над легкими с обеих сторон, которые часто слышны и дистанционно.

- Участие в акте дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры, особенно при выдохе.

- При тяжелом состоянии — вынужденное положение тела пациента сидя с фиксацией плечевого пояса, цианозом его видимых слизистых оболочек, иногда — акроцианозом.

У пациентов с длительным "стажем" бронхиальной обструкции нередко определяется дефицит массы тела, эмфизематозный тип грудной клетки. Перкуторные и аускультативные данные у таких больных во многом зависят от степени бронхиальной обструкции и выраженности эмфиземы легких.

#### Дифференциальная диагностика

Обычно клинические проявления бронхиальной обструкции не вызывают сомнения в диагнозе. Однако требует повышенного внимания дифференциальная диагностика бронхиальной обструкции со стенозом (обструкцией) верхних дыхательных путей (чаще — гортани) и трахеи. Последняя патология наиболее часто встречается при истинном (дифтерийном) и ложном крупе, опухолях гортани и трахеи, рубцовом стенозе трахеи, чаще всего возникающем после проведения ИВЛ с длительной интубацией трахеи. Дифтерийный и ложный круп встречаются преимущественно у детей в связи с анатомическими особенностями детской гортани.

В клинической картине заболеваний с поражением гортани и трахеи преобладает одышка, чаще всего смешанная. Во многих случаях клинически трудно определить характер одышки. Кашель беспокоит редко, чаще сухой, "лающий". Предшествовать заболеванию могут изменения голоса, его осиплость. Клиническим исследованием над легкими выявляется так называемое "стридорозное" дыхание — громкое бронхиальное дыхание, которое "накладывается" на везикулярное дыхание. Выслушиваются также сухие свистящие хрипы в обе фазы дыхания. Правильному диагнозу в этих сложных случаях помогает тщательно собранный анамнез (изменения голоса, его осиплость, длительная интубация трахеи и искусственная вентиляция легких, трахеотомия в недалеком прошлом, прочее), проведение пневмостахографии с регистрацией и анализом кривой "поток-объем" форсированного дыхания, а также фибробронхоскопии.

В клинической практике большое значение имеет также дифференциация синдрома бронхиальной обструкции при двух основных заболеваниях — бронхиальной астме и ХОЗЛ.

При *бронхиальной астме* бронхиальная обструкция лабильная на протяжении суток, ее симптомы быстро возникают, продолжаются несколько часов и также быстро

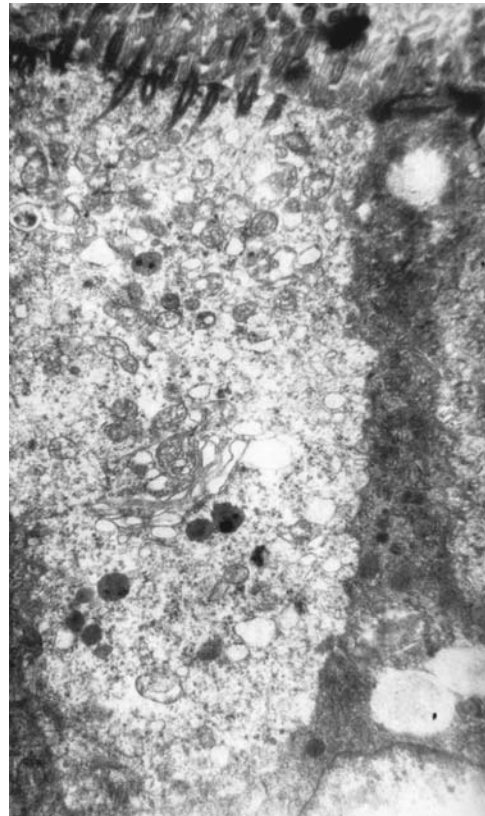


Рис. 1. Фрагмент биоптата слизистой оболочки бронхов гражданина М (обследован с подозрением на патологический процесс в бронхах, диагноз не подтвердился). Нормальная эпителиальная клетка с ресничками,  $\times 10000$  (собственные исследования)

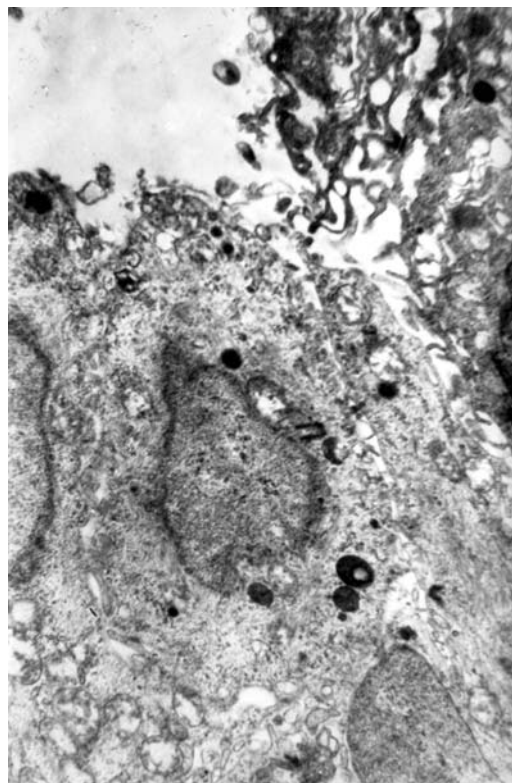


Рис. 2. Фрагмент биоптата слизистой оболочки бронха больного П., страдающего ХОЗЛ. Апикулярная поверхность эпителиоцитов, утративших реснички,  $\times 10000$  (собственные исследования)

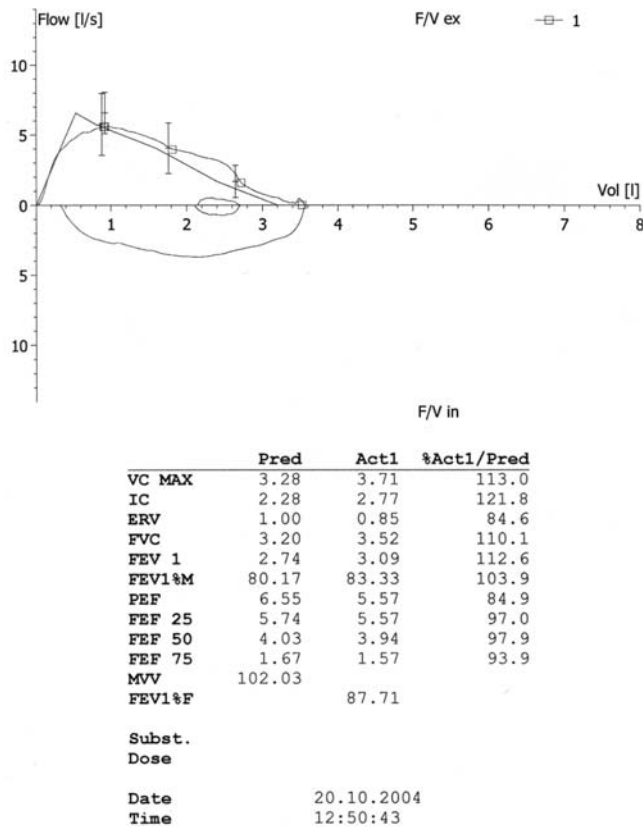


Рис. 3. Форма петли "поток-объем" форсированного дыхания у здорового человека

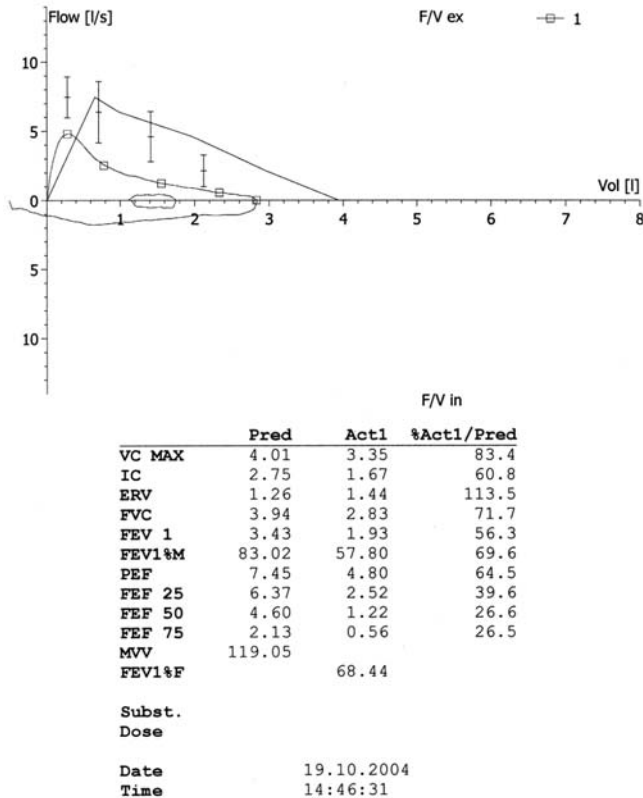


Рис. 4. Кривая "поток-объем" больной П., 32 лет. Признаки легочной недостаточности по обструктивному типу со значительным нарушением проходимости бронхов на всех уровнях. ОФВ<sub>1</sub> — 56,3 % от должной величины, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — 69,6 %

самопроизвольно и/или под действием лечения проходят [8, 9, 12, 15]. Клинически это проявляется приступами удушья — тяжелой приступообразной экспираторной одышкой. В период между приступами больные чувствуют себя удовлетворительно и жалоб со стороны органов дыхания, как правило, не предъявляют. Поэтому основными признаками бронхиальной астмы считаются переменная и обратимая бронхиальная обструкция в сочетании с гиперреактивностью бронхов — повышенной их чувствительностью к различным раздражающим факторам (аллергенам, холоду, физической нагрузке, сильным эмоциям, медикаментам, запахам химических веществ).

При ХОЗЛ бронхиальная обструкция более стойкая на протяжении суток, менее подвержена изменениям при воздействии холода, физической нагрузки и других раздражающих факторов [7, 8, 9, 15]. При каждом обострении воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве она постепенно возрастает из года в год. Такая бронхиальная обструкция более рефрактерна (стойкая) к проводимой бронходилатационной терапии. Течение заболевания чаще осложняется эмфиземой легких и признаками легочно-сердечной недостаточности [9, 15].

Дифференциальной диагностике существенно помогают лабораторные и функциональные методы исследования. В анализе мокроты при бронхиальной астме аллергического происхождения часто встречаются кристаллы Шарко-Лейдена и спирали Куршмана [8, 9]. Среди лейкоцитов преобладают эозинофилы, а не нейтрофилы и макрофаги, присутствие которых в мокроте более характерно для ХОЗЛ [8, 9].

Из функциональных методов исследования для дифференциальной диагностики обструкции дыхательных путей наиболее часто применяются спирометрия и пневмотахография с регистрацией кривой "поток-объем" форсированного дыхания [8, 9, 14, 15]. Свидетельством обструктивного типа легочной недостаточности является снижение объемной скорости воздушного потока, преимущественно на выдохе. При этом, как правило, определяется снижение < 80 % от должных величин форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), а также показателя соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в % (см. рис. 3 и рис. 4).

Нарушения бронхиальной проходимости (бронхиальная обструкция) проявляются так называемым "провисанием" кривой "поток-объем" форсированного выдоха сразу после достижения пика потока (см. рис. 4) в сочетании с другими признаками обструктивного типа легочной недостаточности (снижение ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ).

В зависимости от конфигурации кривой в этой области можно выделить два варианта бронхиальной обструкции: обструкция центральных (больших) бронхов и обструкция периферических (мелких) бронхов. Для первого варианта бронхиальной обструкции характерно резкое снижение объемной скорости форсированного выдоха в начале спадающей ветви кривой "поток-объем". При этом максимальная объемная скорость на уровне выдоха 75 % ФЖЕЛ, оставшейся в легких (МОС<sub>75</sub> или FEF<sub>75</sub>), снижаются сильнее, чем максимальная объемная скорость на уровне выдоха 50 % ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub> или FEF<sub>50</sub>) и максимальная объемная скорость на уровне выдоха 25 % ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub> или FEF<sub>25</sub>), оставшейся в легких. Обструкция мелких бронхов, наоборот, характеризуется преимущественным снижением МОС<sub>25</sub> (или FEF<sub>75</sub>) и

МОС50 (или FEF<sub>50</sub>), а также сдвигом экспираторной кривой влево.

Для оценки *обратимости бронхиальной обструкции* чаще всего применяется фармакологический *бронходилатационный тест* с β<sub>2</sub>-агонистами короткого действия [8, 9, 26]. Из последних препаратов в Украине применяются сальбутамол и фенотерол. Перед проведением теста пациенту необходимо минимум 6 часов (а лучше — 12 часов) воздерживаться от применения бронхолитиков короткого действия. Сначала записывается исходная кривая "поток-объем" форсированного дыхания. Потом пациент вдыхает 1–2 разовые дозы β<sub>2</sub>-агониста короткого действия. Через 15–30 мин снова записывается кривая "поток-объем" форсированного дыхания. Обструкция считается *обратимой* или *бронходилататор-реактивной*, если показатели ОФВ<sub>1</sub> и СОС<sub>25-75</sub> форсированного выдоха улучшаются на 15 % и более от исходных (см. рис. 5). Обратимая бронхиальная обструкция характерна для бронхиальной астмы, а не ХОЗЛ.

**Терапевтические подходы**

Основными принципами лечения синдрома бронхиальной обструкции является воздействие на ведущие патогенетические звенья патологического процесса — *бронхоспазм, воспаление и отек слизистой оболочки бронхов, дискринию* [9, 14, 15, 16]. Определяющим объемом и особенностями фармакотерапии является вид бронхиальной обструкции — *обратимой* и *вариабельной*, клинически проявляющейся приступами удушья, или только *частично обратимой /необратимой* обструкцией, вызывающей постоянную одышку, усиливающуюся при физических нагрузках [9].

Основными *препаратами, воздействующими на бронхоспазм*, являются современные ингаляционные β<sub>2</sub>-агонисты короткого и пролонгированного действия, антихолинергические средства, метилксантинны [1, 10, 11, 14, 21, 22, 24].

Хорошо известно, что стимуляция β<sub>2</sub>-адренорецепторов, расположенных в большем количестве на уровне мелких бронхов, обуславливает выраженный бронходилатационный эффект [1, 24]. Современные β<sub>2</sub>-агонисты имеют избирательное действие на β<sub>2</sub>-адренорецепторы и обычно не блокируют их при длительном применении. Взаимодействие их с рецепторами активирует аденилатциклазу, обуславливая увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ и стимуляцию работы кальциевого насоса. Результатом этого является уменьшение концентрации ионов кальция в миофибриллах и дилатация бронхов.

Из β<sub>2</sub>-агонистов короткого действия чаще всего применяются два препарата — *сальбутамол* и *фенотерол* [5, 9, 24]. Они выпускаются в форме аэрозольных дозирующих ингаляторов или сухопорошковых ингаляторов, использующих для доставки разовой ингаляционной дозы лекарства силу вдоха пациента. Назначаются эти препараты в дозе 1–2 ингаляции однократно для купирования острых симптомов бронхоспазма или в составе базисной бронходилатационной терапии. Их действие начинается через несколько минут после ингаляции и продолжается около 4–6 часов. Частота применения — не более 4–6 раз в сутки. Сальбутамол отличается большей безопасностью применения. Препарат не подвергается метилированию и не превращается в метаболиты с блокирующей рецепторы активностью. Фенотерол является полным β<sub>2</sub>-агонистом. Поэтому значительное превышение суточной и разовой дозы этого препарата, которое не контро-

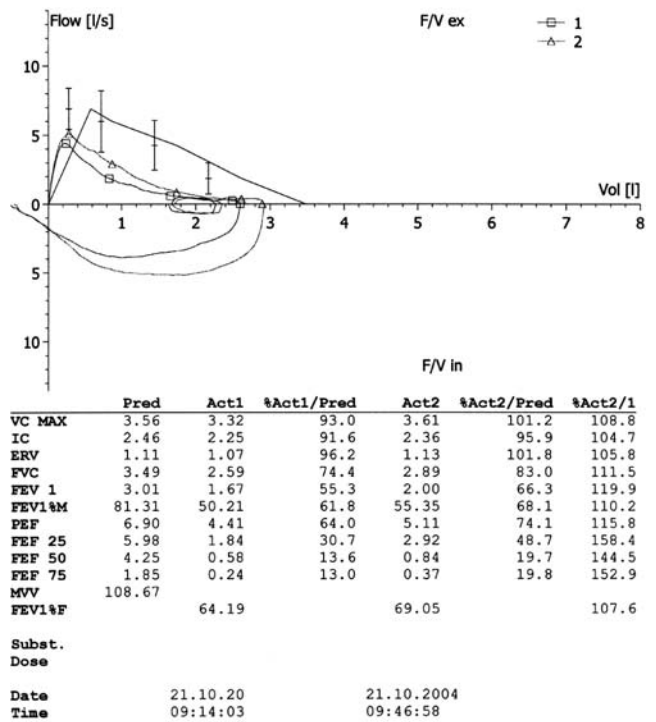


Рис. 5. Кривая "поток-объем" больной Б. Определяются исходные признаки бронхиальной обструкции. Бронходилатационная проба с сальбутамолом положительная. Приrost ОФВ<sub>1</sub> — 19,9 %, что свидетельствует об обратимости бронхиальной обструкции

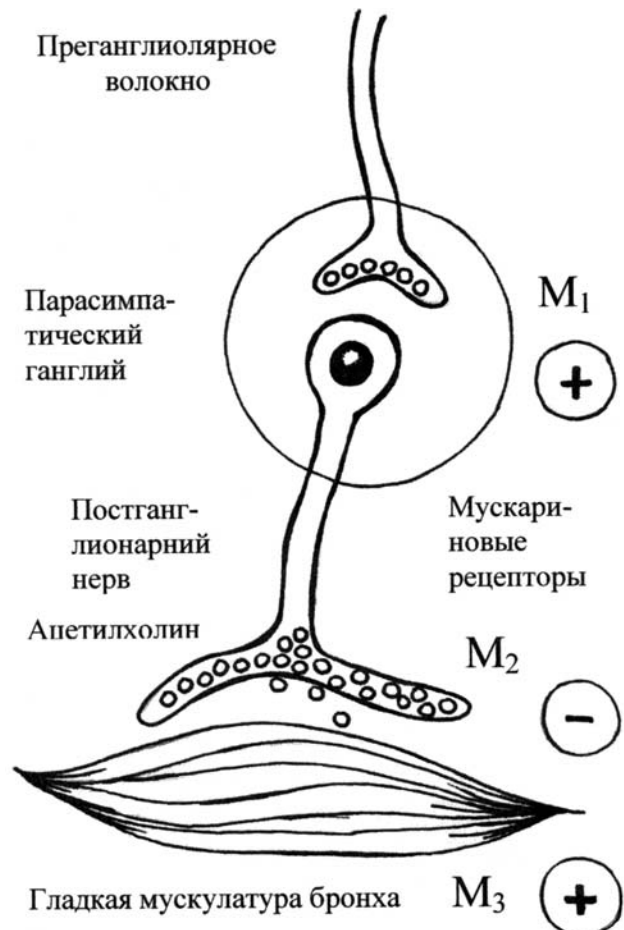


Рис. 6. Схема парасимпатической иннервации гладкой мускулатуры бронхов. Локализация М-холинорецепторов

лируется врачом, приводит к формированию "порочного круга", когда рецидивирующие симптомы заболевания вынуждают пациента к более частому употреблению все увеличивающихся доз препарата. При этом действие препарата искажается и приводит к развитию так называемого "*синдрома рикошета*". Суть последнего заключается в том, что продукты распада препарата блокируют  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов и употребление лекарства становится неэффективным. Частое бессистемное применение больших доз (20–30 ингаляционных доз в сутки и более)  $\beta_2$ -адреномиметиков (чаще — фенотерола) может привести к тахифилаксии, токсическому действию на сердце, возникновению опасных аритмий и даже "летальному концу с ингалятором в руке", описанному в литературе [7, 18].

К антихолинергическим средствам или холинолитикам, которые воздействуют на ацетилхолиновые рецепторы бронхов, относятся ипратропиум бромид и тиотропиум бромид [6, 21]. Механизм их действия реализуется за счет уменьшения рефлекторной бронхиальной обструкции на уровне мускариновых рецепторов блуждающего нерва [6, 21]. Эти препараты являются конкурентными антагонистами ацетилхолина. По современным представлениям различают три подтипа мускариновых рецепторов:  $M_1$ ,  $M_2$  и  $M_3$  (см. рис. 6).  $M_1$  рецепторы шире представлены в парасимпатических ганглиях,  $M_2$  — на окончаниях постганглионарных холинергических волокон,  $M_3$  — на эффекторных клетках гладкой мускулатуры бронхов или клетках-мишенях (преимущественно на тучных клетках и секреторных клетках бронхиального эпителия).

Ипратропиум бромид связывается с  $M_2$ - и  $M_3$ -мускариновыми рецепторами, а тиотропиум бромид — с  $M_1$ - и  $M_3$ -мускариновыми рецепторами бронхов. На сегодняшний день считается, что парасимпатический тонус бронхов является основным обратимым компонентом бронхиальной обструкции при хронических обструктивных заболеваниях бронхов. Снижение парасимпатического тонуса бронхов является также патогенетически оправданным и клинически эффективным у лиц с ночными симптомами бронхиальной астмы. Указанные ингаляционные холинолитики, благодаря низкой всасываемости со слизистой оболочки бронхов, не обуславливают системных побочных действий. При их длительном применении снижается повышенный тонус бронхов благодаря релаксации гладкой мускулатуры, блокируется рефлекторный бронхоспазм, уменьшается гиперсекреция слизи бронхиальными железами и бокаловидными клетками. Следствием указанных эффектов является уменьшение кашля и одышки, ночных симптомов заболевания, а также количества отделяемой мокроты. Препараты широко применяются при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, потому что не вызывают тахикардии и других нарушений сердечного ритма.

Широкое применение в лечении синдрома бронхиальной обструкции приобрели комбинированные препараты, в которых используется сочетание  $\beta_2$ -агонистов короткого действия с холинолитиками. К ним принадлежат *ипратропиум бромид/фенотерол* и *ипратропиум бромид/салбутамол*, которые выпускаются в форме аэрозольных дозирующих ингаляторов [5, 6, 9]. Эти препараты назначаются по 1–2 ингаляционные дозы 3–4 раза в сутки. Максимальный бронхолитический эффект достигается через 30–60 мин. после ингаляции, поэтому они могут применяться не только в составе базисной бронходилатационной

терапии, но также для купирования острых симптомов бронхоспазма.

Для проведения базисной бронходилатационной терапии более целесообразным является применение  $\beta_2$ -агонистов пролонгированного действия — *сальметерола* и *формотерола*, продолжительность действия которых превышает 12 часов [5, 6, 9, 14, 16]. Длительное плановое применение этих препаратов позволяет эффективно контролировать симптомы бронхиальной обструкции, уменьшить частоту обострений и существенно улучшить качество жизни пациентов. Кроме того,  $\beta_2$ -агонисты пролонгированного действия обладают целым рядом других свойств, положительно сказывающихся на течении патологического процесса. Они уменьшают степень нейтрофильного воспаления, уменьшая отек слизистой оболочки бронхов, снижают проницаемость капилляров, уменьшают высвобождение медиаторов воспаления, улучшают мукоциллиарный клиренс. Сальметерол назначается, чаще всего, по 2 разовые дозы 1–2 раза в сутки. Он хорошо сочетается с холинолитиками и метилксантинами, а также ингаляционными кортикостероидами.

В случае превалирования у больного ночной симптоматики и/или малой эффективности холинолитиков и  $\beta_2$ -агонистов в лечебные схемы следует ввести метилксантины — препараты *теофиллина* [5, 6, 9, 14]. Механизм их действия заключается в угнетении активности фосфодиэстеразы, обуславливая повышение внутриклеточной концентрации цАМФ. В настоящее время установлено, что повышение концентрации цАМФ может быть также результатом стимуляции этими препаратами пуриновых рецепторов. Несмотря на более слабый бронхолитический эффект, теофиллины имеют некоторые преимущества:

- улучшают мукоциллиарный клиренс — работу реснитчатого эпителия;
- улучшают сократительную способность дыхательных мышц и уменьшают их усталость;
- стимулируют дыхательный центр и работу надпочечников;
- обладают мочегонным эффектом и слабым противовоспалительным действием;
- потенцируют действие  $\beta_2$ -агонистов короткого действия и холинолитиков.

Однако эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон и многочисленные побочные эффекты. Поэтому при их применении необходим мониторинг сывороточной концентрации. Оптимальным считается содержание 10–20 мг препарата в 1 л крови. Теофиллины назначаются внутрь, внутривенно и ректально в виде свечей. Для базисной бронходилатационной терапии чаще всего применяется пероральное введение теофиллинов пролонгированного действия 2 раза в сутки. В случае острого бронхоспазма применяется внутривенное введение аминофиллина.

Основными *противовоспалительными средствами*, применяющимися в лечении синдрома бронхиальной обструкции, являются кромоны, модификаторы лейкотриенов и глюкокортикостероидные гормоны [1, 5, 6, 9, 13, 14, 15, 19, 20, 23, 25].

*Кромоны* являются одновременно средствами профилактической и базисной противовоспалительной терапии. Основу их фармакологического действия составляет стабилизация мембран тучных клеток и базофилов, предупреждающая процесс дегрануляции, а также угнетение активности фосфодиэстеразы с повышением внут-

рикеточной концентрации цАМФ [1, 9]. Применение кромонов является эффективным при обратимой и вариабельной бронхиальной обструкции, преимущественно аллергического происхождения. Они могут использоваться для профилактики развития приступа удушья перед ожидаемым контактом с аллергеном или перед физической нагрузкой. В настоящее время в эту группу входят два препарата — *кромогликат натрия* и *недокромил натрия*.

Кромогликат натрия выпускается в двух медикаментозных формах: в виде порошка в капсулах, содержащих разовую дозу, вместе с доставочным устройством — спинхалером, а также в виде аэрозольного дозирующего ингалятора. С целью профилактики назначают 1–2 ингаляции разовой дозы препарата, а при продолжающемся контакте с аллергеном препарат ингалируется в аналогичной дозе 4 раза в день до прекращения контакта с аллергеном. Препарат можно применять в составе базисной противовоспалительной терапии по 2 разовые дозы 3–4 раза в сутки на протяжении нескольких месяцев.

Недокромил натрия является лекарством, которое по силе противовоспалительного эффекта в несколько раз превышает действие кромогликата натрия. Особенно эффективно применение недокромилла натрия у детей и лиц молодого возраста с проявлениями атопии для лечения полиноза с астматическим синдромом [5, 9]. Медикаментозной формой препарата является аэрозольный дозирующий ингалятор. Биодоступность лекарства низкая, побочные эффекты наблюдаются очень редко. С профилактической целью назначаются 2 ингаляции разовой дозы. При продолжающемся контакте с аллергеном препарат ингалируется в аналогичной дозе 2–4 раза в сутки до прекращения контакта с аллергеном. Препарат можно применять в составе базисной противовоспалительной терапии по 2 разовые дозы 2 раза в сутки на протяжении нескольких месяцев.

В настоящее время для базисной противовоспалительной терапии стали доступны препараты нового класса — модификаторы лейкотриенов [7, 23]. В медицинской практике уже применяются два антагониста рецепторов лейкотриена D<sub>4</sub> — зафирлукаст (аколат) и монтелукаст (сингулар), а также ингибитор 5-липооксигеназы — zileтон. Эти препараты обладают противовоспалительным действием, блокируя лейкотриеновую составляющую специфического воспалительного ответа. Наиболее показано назначение этих препаратов больным с обратимой бронхиальной обструкцией, провоцирующейся физическим усилием или приемом аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов. Они могут также применяться в комбинации с глюкокортикостероидными гормонами, уменьшая дозу последних.

*Глюкокортикостероиды* (ГКС), которые вводятся в организм больного различными путями — ингаляционным, пероральным или инъекционным, являются самыми эффективными противовоспалительными средствами. Они возобновляют нарушенную чувствительность аденорецепторов бронхов к катехоламинам.

Механизм действия ГКС разносторонний. Основным звеном их действия является влияние на функциональную активность генетического аппарата человеческой клетки [13, 14]. Пассивно проникнув в клетку, гормон связывается с глюкокортикоидным рецептором, находящимся в цитоплазме. Активированный гормонорецепторный комплекс перемещается в ядро клетки и связы-

вается там со специальным участком ДНК. "Передвигаясь" по ДНК, указанный комплекс индуцирует работу одних генов и угнетает — других генов. Таким образом, осуществляется так называемый "геномный эффект" ГКС, определяя способность индуцировать синтез одних и угнетать синтез других белков в клетке. ГКС чаще всего индуцируют синтез липомодулина, который блокирует активность фосфолипазы A<sub>2</sub>, влияющей на высвобождение арахидоновой кислоты из клеточных мембран. Таким образом, уменьшается образование метаболитов арахидоновой кислоты — лейкотриенов и провоспалительных простагландинов. Существует также "негеномный эффект" ГКС, который реализуется путем связывания в цитоплазме активированного гормонорецепторного комплекса с нуклеарным фактором капа-В и другими подобными транскрипционными факторами. Следствием указанного эффекта является угнетение различных аспектов воспаления — образования цитокинов и хемотаксических факторов, выброс воспалительных ферментов.

Очень важным эффектом глюкокортикостероидной терапии является увеличение количества β-адренергических рецепторов в бронхах и устранение тахифилаксии (восстановление чувствительности) к β<sub>2</sub>-агонистам.

В лечении синдрома бронхиальной обструкции используются различные синтетические ГКС — гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон, которые коротким курсом назначаются внутрь. Эти препараты существенно отличаются по фармакокинетическим характеристикам и имеют различную эффективность.

Однако системное влияние ГКС вызывает большое количество побочных эффектов — задержку натрия и воды в организме, потерю калия, остеопороз, миопатию, а также возникновение язвенного поражения желудка или 12-перстной кишки, стероидного сахарного диабета и артериальной гипертензии [9, 25]. Длительное применение этих препаратов приводит к развитию кушингоидного синдрома, подавлению функции надпочечниковых желез, снижению иммунитета к вирусным, бактериальным и грибковым инфекциям, бессоннице и некоторым другим психическим расстройствам. Частота и тяжесть указанных осложнений прямо пропорциональны длительности употребления и величине дозы.

Поэтому в базисном противовоспалительном лечении бронхиальной обструкции предпочтение отдают *ингаляционным ГКС*, которые выпускаются в форме аэрозольного дозирующего ингалятора или сухопорошкового ингалятора.

Ингаляционные ГКС обладают наиболее широким спектром иммуномодулирующих, противовоспалительных та противоаллергических свойств. При ингаляционном пути введения создается высокая терапевтическая концентрация в бронхах при минимуме побочных системных эффектов. Возможность возникновения побочного действия определяется дозой медикаментозного препарата и его биодоступностью. При использовании ингаляционных ГКС в суточной дозе, меньшей 1000 мкг стандартного препарата — беклометазона, клинические системные побочные эффекты обычно не наблюдаются. Длительное применение ингаляционных ГКС может приводить к местным побочным явлениям: кандидозу слизистой оболочки полости рта и глотки, осиплости голоса или афонии. Лишь тщательное полоскание рта и горла после ингаляции препарата предотвращает возникновение этих осложнений.

В некоторых случаях при наиболее тяжелом течении бронхиальной обструкции ингаляционные ГКС даже в максимальной суточной дозе 2000 мкг (дозировка по беклометазону) оказываются малоэффективными. Тогда дополнительно назначаются пероральные ГКС. В случае их длительного назначения преимущество отдают преднизолону или метилпреднизолону. Препарат принимают по интермиттирующей схеме в первой половине суток после еды, желательна в дозе, которая не превышает кушингоидную пороговую дозу (10 мг преднизолона или 8 мг метилпреднизолона в сутки).

В настоящее время активно ведется поиск новых препаратов с противовоспалительным эффектом. Перспективным является использование нового нестероидного противовоспалительного препарата — *фенспирида* [14, 17]. Механизм его действия, в отличие от других нестероидных противовоспалительных препаратов, заключается во влиянии на метаболизм арахидоновой кислоты, являющейся субстратом для многих медиаторов воспаления, путем ингибирования активности фосфолипазы  $A_2$ . Препарат вызывает уменьшение высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидной оболочки клеточных мембран и, следовательно, уменьшение ее концентрации в крови. Таким образом, уменьшается продукция провоспалительных простагландинов, тромбоксана  $A_2$  и лейкотриенов 4 серии. Кроме того, фенспирид вызывает блокаду  $H_1$ -гистаминовых рецепторов и  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов, вызывая противодействие бронхоконстрикции. Все это приводит к уменьшению миграции клеток воспаления и снижению активности воспалительного процесса. При длительном применении препарата улучшается легочная вентиляция — увеличивается ОФВ<sub>1</sub> и объемные скорости выдоха. Наблюдается также улучшение функции мукоцилиарного аппарата бронхиального дерева, снижение агрегационной способности тромбоцитов и эритроцитов, улучшение реологических свойств крови, что способствует уменьшению легочного сосудистого сопротивления. Фенспирид назначается по 80 мг 2 раза в сутки длительное время — в течение 3–6 и более месяцев.

**Улучшение мукоцилиарного клиренса и ликвидация дискринии** достигаются, прежде всего, проведением адекватной бронхолитической и противовоспалительной терапии. Восстановление бронхиальной проходимости и уменьшение воспаления слизистой оболочки бронхов создают условия для нормализации секреторной деятельности и улучшения работы мукоцилиарного аппарата. Однако в большинстве случаев желательна назначение мукорегуляторных препаратов или муколитиков — *ацетилцистеина*, *бромгексина*, *амброксола* [6, 14, 15, 16]. В наиболее тяжелых случаях применяются методы эндобронхиальной санации [4, 9].

В основе действия *ацетилцистеина* лежит разрыв сульфгидрильными группами препарата дисульфидных связей мукополисахаридов бронхиального секрета, обуславливая снижение вязкости и улучшение отхождения мокроты. Кроме этого, ацетилцистеин обладает сильными антиоксидантными свойствами. Дополнительный прием жидкости усиливает муколитический эффект препарата. Может назначаться внутрь, а также ингаляционно.

*Амброксол* нормализует бронхиальную секрецию путем воздействия на секреторные бокаловидные клетки, стимулирует двигательную активность ресничек мер-

цательного эпителия бронхов, способствует разрежению бронхиального секрета. Препарат активно воздействует на сурфактантную систему легких. Он обуславливает повышение синтеза и секреции сурфактанта, а также препятствует его разрушению под действием неблагоприятных факторов. Применяется внутрь, ингаляционно и парентерально — внутримышечно и внутривенно. Терапевтический эффект проявляется через 1–2 суток после начала приема препарата. Бромгексин в организме больного превращается в амброксол, обуславливая вышеизложенные эффекты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Омеляновский В. В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. — Москва: Универсум Паблишинг, 1996. — 176 с.
2. Грини М. А. Патофизиология легких. — 3-е изд., испр. — Москва; Санкт-Петербург: "Издательство БИНОМ" — "Невский диалект", 2001. — 318 с.
3. Дудка П. Ф., Ильницький Р. І., Соколова Л. І. Клініко-патофізіологічні аспекти структурної перебудови та порушення функціональної активності епітеліоцитів у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Укр. пульмонолог. журн.: Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. — 2003. — № 2 (40). — С. 167.
4. Ильницький Р. І. Ендобронхіальна санация — важливий метод лікування хронічного гнійного обструктивного бронхіту // Актуальні проблеми клінічної пульмонології: Матеріали науково-практичної конференції (Київ, 23 січня 2003 р.). — Київ: Книгплюс. — 2003. — С. 47–48.
5. Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування бронхіальної астми // Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень". — Київ, 2003. — С. 42–49.
6. Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування хронічних обструктивних захворювань легень // Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень". — Київ, 2003. — С. 50–58.
7. Парсонз П. Э. Секреты пульмонологии / Поли Э. Парсонз, Джон Э. Хеффнер; Пер. с англ. — Москва: МЕДпресс-информ, 2004. — 648 с.
8. Савула М. М., Ладний О. Я., Кравченко Н. С. та інші. Диференціальна діагностика захворювань легень і плеври / За ред. М. М. Савули — Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 224 с.
9. Сахарчук І. І., Ильницький Р. І., Бондаренко Ю. М. та інші. Клінічна пульмонологія / За ред. І. І. Сахарчука. — Київ: Книгплюс, 2003. — 368 с.
10. Фещенко Ю. І. Сучасний підхід до фармакотерапії бронхіальної астми // Журн. сучасного лікаря. Мистецтво лікування. — 2003. — № 4 (4). — С. 6–12.
11. Фещенко Ю. І. Що нового в лікуванні бронхіальної астми і хронічного обструктивного бронхіту // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 6 (14). — С. 21–26.
12. Фещенко Ю. І. Бронхіальна астма // Фармновости. — 2000. — № 2. — С. 2–8.
13. Фещенко Ю. І. Глюкокортикостероїди: перевага на клітинному рівні // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 6 (14). — С. 21–26.
14. Фещенко Ю., Гаврисюк В. Хронічні обструктивні захворювання легких: класифікація, діагностика, лікування // Ліки України. — 2004. — № 9. — С. 14–17.
15. Фещенко Ю. І., Яшина Л. А., Горобченко Н. Г. Хронічні обструктивні захворювання легких. — Київ: Морион, 2001. — 80 с.
16. Яшина Л. О. Хронічний обструктивний бронхіт: сучасні технології лікування // Журн. сучасного лікаря. Мистецтво лікування. — 2003. — № 4 (4). — С. 14–20.
17. Яшина Л. А., Фещенко Ю. І., Полянська М. А. і др. Ефективність фенспирида (эреспала) в базисній терапії хронічного обструктивного бронхіту // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 3. — С. 30–37.
18. Bousquet J., Jeffery P. K., Busse W. M. et al. Asthma: From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — V. 161. — P. 1720–1745.
19. British Guideline of the Management of Asthma. Chapter 4–5 // Thorax. — 2003. — V. 58, Suppl 1. — P. 117–131.

20. *British Thoracic Society. Guidelines for the management of COPD // Thorax. — 1997. — V. 151. — P. 1383–1387.*
21. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. — NHLBI, WHO Workshop, 2001. — 19 p.*
22. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. — National Institutes of Health National Heart Lung and Blood Institute, Revised, 2002.*
23. *Leff J. A. Leukotriene modifiers as novel therapeutics in asthma // Clin. Exp. Allergy. — 1998. — V. 28. — 147–153.*
24. *Nelson H. S. Beta-adrenergic bronchodilators // N. Engl. J. Med. — 1995. — V. 333. — P. 499–506.*
25. *Niewoehner D. E., Erbland M. L. Deupree R. H. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group // N. Engl. J. Med. — 1999. — V. 340. — P. 1941–1947.*
26. *Statement paper (American Thoracic Society): Standards for the diagnosis and care of patients with COPD // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — 152. — S. 77–120.*