

У.Р.Фархутдинов<sup>1,2</sup>, В.В.Петряков<sup>2</sup>, Р.Р.Фархутдинов<sup>1</sup>, Ш.У.Фархутдинов<sup>3</sup>

## Муколитическая терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких

1 – Башкирский государственный медицинский университет: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3;

2 – МУ "Городская клиническая больница № 21": 450071, Уфа, ул. Лесной проезд, 3;

3 – ВМС УФСБ РФ по Республике Башкортостан: 450000, Уфа, ул. Крупской, 19

U.R.Farkhutdinov, V.V.Petryakov, R.R.Farkhutdinov, Sh.U.Farkhutdinov

## Mucolytic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

We studied effects of ambroxol on blood reactive oxygen species (ROS) production and local immunity in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Sixty five patients with exacerbation of COPD were included in the study. ROS production in the blood was studied with luminol-dependent chemiluminescence (ChL). Bronchoalveolar lavage (BAL) cell counts and immunoglobulin levels were evaluated. The patients were divided into 2 groups. The main group comprised 32 patients treated with the standard therapy (antibiotics, bronchodilators, corticosteroids) plus inhalations of ambroxol. The comparison group included 33 patients who received the standard therapy plus inhalations of placebo (saline solution). In total, the blood ChL intensity in COPD patients was increased and BAL fluid levels of immunoglobulins were reduced. Therapy with ambroxol has resulted in reduction of ROS production in the blood, improvement in clinical and local immunological parameters in patients with COPD. On the contrary, the comparison group demonstrated high intensity of blood ChL and slower clinical and immunological improvement.

**Key words:** ambroxol, chronic obstructive pulmonary disease, reactive oxygen species, local immunity.

### Резюме

Изучено влияние муколитического препарата амброксола на продукцию активных форм кислорода (АФК) в крови и состояние местного иммунитета у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В исследование были включены 65 больных ХОБЛ с обострением заболевания. Продукцию АФК в крови больных изучали методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ). В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) больных исследовали клеточный состав, определяли уровень иммуноглобулинов. Больные были разделены на 2 группы. Основную группу составили 32 пациента, у которых применялись традиционные средства терапии (антибиотики, бронхолитики, глюкокортикостероиды) и ингаляции амброксола. В группу сравнения вошли 33 больных, получавших традиционную терапию и ингаляции плацебо (физиологический раствор). Интенсивность ХЛ крови у пациентов с ХОБЛ была повышена, содержание иммуноглобулинов в ЖБАЛ снижено. Лечение амброксолом сопровождалось снижением генерации АФК в крови, улучшением клинических показателей и состояния местного иммунитета. В группе сравнения сохранялась высокая интенсивность ХЛ крови, отмечалась замедленная динамика симптомов заболевания и показателей местного иммунитета.

**Ключевые слова:** амброксол, хроническая обструктивная болезнь легких, активные формы кислорода, местный иммунитет.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из актуальных проблем здравоохранения. Результаты проведенных исследований носят неутешительный характер и свидетельствуют о широкой распространенности ХОБЛ, росте инвалидизации и смертности, низкой эффективности лечения на поздних стадиях заболевания [1, 2]. Обострения ХОБЛ во многом определяют ее течение и прогноз [3]. Частые обострения ХОБЛ ухудшают функцию легких [4], являются предикторами летального исхода [5], существенно увеличивают экономические затраты [1].

Важная роль в развитии и прогрессировании ХОБЛ отводится активным формам кислорода (АФК), продуцируемым фагоцитирующими клетками [6, 7]. АФК могут участвовать в патогенезе заболеваний легких, как непосредственно повреждая компоненты легочной ткани, так и вызывая различного рода нарушения в состоянии защитных механизмов, в т. ч. системы иммунитета [8, 9]. В свою

очередь иммунологические расстройства способствуют формированию персистирующего воспалительного процесса в легких [10]. Учитывая вышеизложенное, успешному лечению больных ХОБЛ может способствовать использование лекарственных средств, корригирующих продукцию АФК фагоцитами и устраняющих дефекты в состоянии иммунной системы.

Согласно современным рекомендациям, терапия обострения ХОБЛ предполагает применение антибиотиков, бронхолитических препаратов, глюкокортикостероидов (ГКС) [2, 10]. При этом остается недостаточно изученной роль муколитической терапии в лечении ХОБЛ. Результаты применения муко-регуляторов при ХОБЛ носят противоречивый характер, полученные данные не позволяют рекомендовать их для широкого использования [1]. Тем не менее, благодаря своему полифункциональному действию, некоторые из этих средств могут быть полезными при ХОБЛ [2]. В настоящее время перспективным

мукорегуляторным препаратом при заболеваниях легких является амброксол (Лазолван®, Boehringer Ingelheim). Установлено, что он улучшает мукоцилиарный клиренс [11], обладает противовоспалительным эффектом [12], повышает концентрацию антибиотиков в ткани легких [13]. Эффективность амброксола у пациентов с заболеваниями легких может быть обусловлена его способностью подавлять продукцию АФК фагоцитирующими клетками [14] и стимулировать механизмы местной защиты легких [15].

Целью данной работы явилось исследование продукции АФК в крови и состояния местного иммунитета у больных с обострением ХОБЛ, а также возможности коррекции выявленных нарушений с использованием муколитического препарата амброксола.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 65 пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения заболевания в пульмонологическое отделение больницы № 21 г. Уфы. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту. Критериями включения в исследование явились: установленный диагноз ХОБЛ II–IV стадии согласно рекомендациям GOLD [1], возраст от 40 до 75 лет, объем форсированного выдоха за 1-ю с ( $ОФВ_1$ ) < 80 %<sub>долж.</sub>,  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$  < 70 %, обратимость обструкции после ингаляции  $\beta_2$ -агониста < 15 %, наличие  $\geq 2$  признаков обострения ХОБЛ по N.R.Anthonisen et al. [16].

Из исследования исключались: больные, имевшие в анамнезе бронхиальную астму, атопию и аллергический ринит, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения; пациенты с пневмонией и застойной сердечной недостаточностью; больные, неспособные правильно выполнять дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).

В процессе лечения проводились общеклиническое обследование всех пациентов, исследование ФВД, фибробронхоскопия (ФБС). В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), полученной при ФБС, изучали клеточный состав, определяли содержание секреторного иммуноглобулина А (S-IgA) твердофазным методом иммуноанализа по принципу "сэндвича" (тест-системы ЗАО "Вектор-Бест", Россия), а концентрацию IgA и иммуноглобулина G (IgG) – методом простой радиальной иммунодиффузии [17].

У больных регистрировали спонтанную (СП) и индуцированную (ИН) культурой стафилококка люминолзависимую хемилюминесценцию (ХЛ) цельной крови, отражающую интенсивность генерации АФК [18]. Регистрацию ХЛ осуществляли аппаратом "Хемилюминомер-003" (УГАТУ, Россия).

Об эффективности лечения больных судили по динамике клинических симптомов ХОБЛ: кашля, одышки, продукции мокроты, количества хрипов над легкими исходно и при завершении курса лече-

ния. Выраженность этих симптомов определяли в баллах [19]. Одышка оценивалась по 3-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома; 1 – минимальное проявление, не ограничивающее активность; 2 – выраженное проявление, ограничивающее активность; 3 – резкое ограничение активности. Шкала кашля выглядела следующим образом: 0 – отсутствие симптома; 1 – только утром; 2 – редкие эпизоды (2–3) в течение дня; 3 – частые (> 3 раз) в течение дня. Интенсивность хрипов определяли по 3-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома; 1 – единичные, исчезающие при покашливании; 2 – единичные, постоянные; 3 – множественные, постоянные. Количество отделяемой мокроты оценивалось по 4-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома; 1 – скудное количество, непостоянный симптом; 2 – скудное количество, постоянно; 3 – умеренное количество (до 50 мл) в течение дня; 4 – > 50 мл в течение дня.

Клинические наблюдения носили характер проспективного, плацебо-контролируемого, рандомизированного исследования. Были выделены 2 группы больных ХОБЛ, сопоставимые по полу, возрасту и клиническим проявлениям болезни. Основную группу составили 32 пациента с ХОБЛ, в лечении которых помимо традиционных средств (антибиотиков, бронхолитиков, ГКС) использовался амброксол. Препарат назначали в виде ингаляций через компрессорный небулайзер Boreal (Flaem Nuova, Италия) в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. В группу сравнения вошли 33 больных, получавшие традиционную терапию и ингаляции плацебо. В качестве плацебо использовали физиологический раствор.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась при помощи программы Statistica 5.0 с использованием t-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Среди больных ХОБЛ, включенных в исследование, преобладали мужчины, лица старшего возраста, курильщики с большим стажем (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Характеристика больных ХОБЛ**  
**в начале исследования**

| Показатели                                 | Значения    |
|--------------------------------------------|-------------|
| Мужчины / женщины, n                       | 53 / 12     |
| Средний возраст, лет                       | 57,9 ± 4,1  |
| Средняя продолжительность заболевания, лет | 12,6 ± 6,9  |
| Курящие / некурящие, n                     | 59 / 6      |
| Стаж курения, пачек / лет                  | 31,6 ± 13,7 |
| Стадия заболевания:                        |             |
| среднетяжелая, %                           | 16,9        |
| тяжелая, %                                 | 69,2        |
| крайне тяжелая, %                          | 13,9        |
| Кашель, баллы                              | 2,47 ± 0,16 |
| Одышка, баллы                              | 2,39 ± 0,17 |
| Мокрота, баллы                             | 2,56 ± 0,18 |
| Хрипы, баллы                               | 2,43 ± 0,14 |
| ФЖЕЛ, % <sub>долж.</sub>                   | 66,5 ± 22,1 |
| ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>      | 44,6 ± 16,8 |

Длительность заболевания в среднем составила  $12,6 \pm 6,9$  года. В результате обследования у больных в 69,2 % случаев была установлена тяжелая стадия, в 16,9 % – среднетяжелая и в 13,9 % – крайне тяжелая стадия ХОБЛ. При госпитализации у пациентов были выраженными основные клинические симптомы заболевания: кашель ( $2,47 \pm 0,16$  балла), одышка ( $2,39 \pm 0,17$  балла), продукция мокроты ( $2,56 \pm 0,18$  балла), хрипы в легких ( $2,43 \pm 0,14$  балла). Значительно сниженными у них оказались и показатели ФВД – ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>.

Обострение заболевания сопровождалось повышением показателей ХЛ (табл. 2). Светосумма (СС) СПХЛ крови была повышена до  $5,91 \pm 0,53$  отн. ед. ( $p < 0,05$ ). Светосумма ИНХЛ у них была также выше, чем у здоровых, и составила  $121,30 \pm 9,62$  отн. ед. Эти данные свидетельствовали о повышенной продукции АФК в крови больных.

При сравнительном анализе была установлена прямая корреляционная зависимость интенсивности ХЛ крови больных ХОБЛ с гнойностью мокроты ( $r = 0,69$ ) и обратная зависимость – с ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,35$ ).

При исследовании ЖБАЛ, полученной при ФБС, были выявлены нарушения механизмов местной защиты легких (табл. 3). В цитограмме ЖБАЛ больных ХОБЛ было снижено содержание альвеолярных макрофагов до  $48,36 \pm 1,84$  % ( $p < 0,05$ ) и увеличено содержание нейтрофилов – до  $46,83 \pm 2,61$  % ( $p < 0,05$ ). Кроме того, определялось снижение в ЖБАЛ таких иммуноглобулинов, как S-IgA, IgA и IgG ( $p < 0,05$ ).

Анализ результатов лечения больных ХОБЛ показал следующее. У пациентов, получавших амброксол, в отличие от больных группы сравнения, были ниже интенсивность одышки и кашля, количество выделяемой мокроты и хрипов в легких (табл. 4). При этом переносимость амброксола была хорошей, какие-либо нежелательные явления при лечении данным препаратом не регистрировались.

Характер проводимой терапии отразился на динамике показателей ФВД больных ХОБЛ. В процессе лечения у больных основной группы наблюдалось повышение ФЖЕЛ с  $65,9 \pm 21,3$  до  $79,3 \pm 16,5$  % ( $p < 0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub> – с  $44,8 \pm 16,3$  до  $55,1 \pm 14,6$  % ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения динамика показателей ФВД была не столь выраженной. У этих пациентов ФЖЕЛ увеличилась с  $67,2 \pm 21,7$  до  $69,8 \pm 18,6$  % ( $p > 0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub> – с  $44,3 \pm 15,9$  до  $48,5 \pm 16,1$  % ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2

## Показатели ХЛ крови у больных ХОБЛ

| Показатели ХЛ (отн. ед.) | Здоровые (n = 20) | Больные ХОБЛ (n = 65) |
|--------------------------|-------------------|-----------------------|
| <b>СПХЛ:</b>             |                   |                       |
| СпС                      | $0,30 \pm 0,04$   | $0,48 \pm 0,07^*$     |
| МС                       | $0,78 \pm 0,05$   | $1,12 \pm 0,10^*$     |
| СС                       | $4,56 \pm 0,26$   | $5,91 \pm 0,53^*$     |
| <b>ИНХЛ:</b>             |                   |                       |
| СпС                      | $4,34 \pm 0,33$   | $6,47 \pm 0,72^*$     |
| МС                       | $10,18 \pm 1,32$  | $19,53 \pm 2,29^*$    |
| СС                       | $87,20 \pm 6,21$  | $121,30 \pm 9,62^*$   |

Примечание: СпС – спонтанное свечение; МС – максимальная светимость; \* –  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми.

Таблица 3

## Цитограмма ЖБАЛ и показатели местного иммунитета у больных ХОБЛ

| Показатели                | Здоровые (n = 20) | Больные ХОБЛ (n = 65) |
|---------------------------|-------------------|-----------------------|
| Альвеолярные макрофаги, % | $93,56 \pm 1,31$  | $48,36 \pm 1,84^*$    |
| Нейтрофилы, %             | $3,5 \pm 0,57$    | $46,83 \pm 2,61^*$    |
| Лимфоциты, %              | $3,33 \pm 0,41$   | $5,72 \pm 0,61^*$     |
| S-IgA, мг / мл            | $0,34 \pm 0,029$  | $0,11 \pm 0,02^*$     |
| IgA, г / л                | $0,048 \pm 0,008$ | $0,024 \pm 0,005^*$   |
| IgG, г / л                | $0,25 \pm 0,06$   | $0,12 \pm 0,03^*$     |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении со здоровыми.

Отличительной особенностью проведенной муколитической терапии явилось сокращение сроков стационарного лечения больных ХОБЛ, т. е. уменьшение длительности периода обострения заболевания. В группе пациентов, получавших амброксол, продолжительность лечения в стационаре составила  $12,8 \pm 0,9$  дня. В группе сравнения этот показатель был выше и составил  $15,7 \pm 2,1$  дня ( $p < 0,05$ ).

Клинический эффект терапии с использованием ингаляций амброксола сопровождался нормализацией показателей ХЛ крови больных ХОБЛ (табл. 5). СС СПХЛ у таких пациентов понизилась с  $5,83 \pm 0,49$  до  $3,92 \pm 0,27$  отн. ед. ( $p < 0,05$ ), а СС ИНХЛ – с  $119,6 \pm 9,23$  до  $94,65 \pm 7,56$  отн. ед. ( $p < 0,05$ ). Напротив, в группе сравнения показатели ХЛ крови у больных оставались высокими, что свидетельствовало о сохраняющейся гиперпродукции АФК.

Следует отметить, что применение амброксола способствовало положительной динамике клеточного состава ЖБАЛ и показателей местного иммунитета

Таблица 4

## Влияние амброксола на динамику респираторных симптомов у больных ХОБЛ

| Показатели     | Больные ХОБЛ (n = 65) |                      |                  |                   |
|----------------|-----------------------|----------------------|------------------|-------------------|
|                | амброксол (n = 32)    |                      | плацебо (n = 33) |                   |
|                | до лечения            | после лечения        | до лечения       | после лечения     |
| Кашель, баллы  | $2,46 \pm 0,13$       | $1,19 \pm 0,23^{**}$ | $2,48 \pm 0,12$  | $1,54 \pm 0,21^*$ |
| Одышка, баллы  | $2,35 \pm 0,17$       | $1,25 \pm 0,21^{**}$ | $2,36 \pm 0,18$  | $1,66 \pm 0,23^*$ |
| Мокрота, баллы | $2,56 \pm 0,18$       | $1,12 \pm 0,20^{**}$ | $2,55 \pm 0,19$  | $1,56 \pm 0,19^*$ |
| Хрипы, баллы   | $2,45 \pm 0,14$       | $0,92 \pm 0,18^{**}$ | $2,42 \pm 0,12$  | $1,36 \pm 0,20^*$ |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с данными, полученными до лечения; \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с больными, принимавшими плацебо.

**Таблица 5**  
**Влияние амброксола на показатели ХЛ крови**  
**у больных ХОБЛ**

| Показатели ХЛ<br>(отн. ед.) | Здоровые (n = 20) | Больные ХОБЛ (n = 65)      |                               |                            |                            |
|-----------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                             |                   | амброксол (n = 32)         |                               | плацебо (n = 33)           |                            |
|                             |                   | до лечения                 | после лечения                 | до лечения                 | после лечения              |
| СПХЛ:                       |                   |                            |                               |                            |                            |
| СпС                         | 0,30 ± 0,04       | 0,48 ± 0,05 <sup>*</sup>   | 0,34 ± 0,05 <sup>*,***</sup>  | 0,49 ± 0,07 <sup>*</sup>   | 0,44 ± 0,05 <sup>*</sup>   |
| МС                          | 0,78 ± 0,05       | 1,11 ± 0,07 <sup>*</sup>   | 0,74 ± 0,05 <sup>*,***</sup>  | 1,12 ± 0,08 <sup>*</sup>   | 1,08 ± 0,06 <sup>*</sup>   |
| СС                          | 4,56 ± 0,26       | 5,83 ± 0,49 <sup>*</sup>   | 3,92 ± 0,27 <sup>*,***</sup>  | 5,92 ± 0,51 <sup>*</sup>   | 5,53 ± 0,49 <sup>*</sup>   |
| ИНХЛ:                       |                   |                            |                               |                            |                            |
| СпС                         | 4,03 ± 0,32       | 6,45 ± 0,65 <sup>*</sup>   | 5,14 ± 0,37 <sup>*,***</sup>  | 6,48 ± 0,71 <sup>*</sup>   | 6,23 ± 0,55 <sup>*</sup>   |
| МС                          | 10,18 ± 1,32      | 19,64 ± 2,15 <sup>*</sup>  | 10,92 ± 1,27 <sup>*,***</sup> | 20,06 ± 2,19 <sup>*</sup>  | 18,40 ± 1,82 <sup>*</sup>  |
| СС                          | 87,2 ± 6,21       | 119,60 ± 9,23 <sup>*</sup> | 94,65 ± 7,56 <sup>*,***</sup> | 123,50 ± 9,51 <sup>*</sup> | 110,50 ± 8,64 <sup>*</sup> |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми; \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения; \*\*\* – по сравнению с данными после применения плацебо ( $p < 0,05$ ).

больных ХОБЛ (табл. 6). На фоне лечения в ЖБАЛ у этих больных регистрировалось уменьшение, по сравнению с исходными данными, количества нейтрофилов ( $с\ 47,16 \pm 2,59$  до  $24,20 \pm 1,82\ %$ ;  $p < 0,05$ ), увеличение количества альвеолярных макрофагов ( $с\ 48,22 \pm 1,74$  до  $72,40 \pm 3,71\ %$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, в ЖБАЛ у них отмечалось увеличение содержания S-IgA  $с\ 0,11 \pm 0,01$  до  $0,21 \pm 0,02$  мг / мл ( $p < 0,05$ ), IgA –  $с\ 0,025 \pm 0,004$  до  $0,040 \pm 0,006$  г / л ( $p < 0,05$ ) и IgG –  $с\ 0,13 \pm 0,02$  до  $0,16 \pm 0,02$  г / л ( $p < 0,05$ ).

У больных группы сравнения клеточный состав и цитограмма ЖБАЛ не претерпели существенных изменений, а содержание S-IgA и IgG в надосадочной жидкости было ниже, чем у пациентов основной группы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, применение ингаляций амброксола у больных ХОБЛ снижало продукцию АФК клетками крови, способствовало положительной динамике показателей местного иммунитета и клинических симптомов заболевания, сокращало длительность стационарного лечения.

Анализируя полученные результаты, необходимо принимать во внимание, что молекулярной основой патогенеза различных заболеваний, в т. ч. патологии органов дыхания, является нарушение процессов свободнорадикального окисления [8]. Избыточная

интенсификация последних приводит к развитию воспаления дыхательных путей, формированию бронхообструкции, иммунологическим расстройствам [7, 9]. Поэтому патогенетически оправданным является использование в комплексной терапии обострения ХОБЛ препаратов, обладающих полифункциональными свойствами: антиоксидантными, мукорегуляторными, иммуномодулирующими. Как показало настоящее исследование, такими качествами обладает амброксол. Корректируя продукцию АФК в крови и устраняя дефекты в состоянии механизмов местной защиты легких у больных с обострением ХОБЛ, амброксол позволяет повысить эффективность лечения.

## Заключение

Обострение ХОБЛ у больных характеризуется усилением продукции активных форм кислорода в крови, нарушением клеточного состава ЖБАЛ и уменьшением содержания в ней иммуноглобулинов.

Включение ингаляций амброксола в комплексную терапию обострения ХОБЛ нормализует продукцию АФК в крови, улучшает состояние местного иммунитета, позволяет в более короткие сроки достичь ремиссии заболевания.

**Таблица 6**  
**Влияние амброксола на цитограмму ЖБАЛ и показатели местного иммунитета у больных ХОБЛ**

| Показатели ХЛ<br>(отн. ед.) | Здоровые (n = 20) | Больные ХОБЛ (n = 65) |                    |                  |                   |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------|--------------------|------------------|-------------------|
|                             |                   | амброксол (n = 32)    |                    | плацебо (n = 33) |                   |
|                             |                   | до лечения            | после лечения      | до лечения       | после лечения     |
| Альвеолярные макрофаги, %   | 93,60 ± 1,31      | 48,22 ± 1,74*         | 72,40 ± 3,71**,*** | 48,41 ± 1,79*    | 51,32 ± 2,34*     |
| Нейтрофилы, %               | 3,50 ± 0,57       | 47,16 ± 2,59*         | 24,20 ± 1,82**,*** | 46,64 ± 2,61*    | 42,21 ± 2,57*     |
| Лимфоциты, %                | 3,33 ± 0,41       | 5,63 ± 0,55*          | 4,15 ± 0,61*       | 5,82 ± 0,59*     | 5,94 ± 0,85*      |
| S-Ig A, мг / мл             | 0,340 ± 0,029     | 0,11 ± 0,01*          | 0,21 ± 0,02**,***  | 0,10 ± 0,02*     | 0,13 ± 0,01*      |
| Ig A, г / л                 | 0,048 ± 0,008     | 0,025 ± 0,004*        | 0,040 ± 0,006**    | 0,023 ± 0,004*   | 0,036 ± 0,005*,** |
| Ig G, г / л                 | 0,25 ± 0,06       | 0,13 ± 0,02*          | 0,16 ± 0,02**,***  | 0,12 ± 0,01*     | 0,110 ± 0,008*    |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми; \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения; \*\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с данными после применения плацебо.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report: updated 2006.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 1.
3. Langsetmo L., Platt R.W., Ernst P., Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am. J. Crit. Care Med.* 2008; 177 (4): 396–401.
4. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57 (10): 847–852.
5. McGhan R., Radcliff T., Fish R. et al. Predictors of rehospitalisation and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 132 (6): 1748–1755.
6. Абдрахманова Л.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим бронхитом. *Тер. арх.* 2001; 3: 45–48.
7. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в генезе ХОБЛ. *Атмосфера* 2002; 4: 24–25.
8. Коган А.Х. Фагоцитзависимые кислородные — свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней. *Вестн. РАМН* 1999; 2: 3–10.
9. Болевич С.Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). М.: ОАО "Изд-во "Медицина"; 2006.
10. Кокосов А.Н. (ред.) Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. СПб.: Лань; 2002.
11. Hasegawa I., Niisato N., Iwasaki Y., Marunaka Y. Ambroxol-induced modification of ion transport in human airway Calu-3 epithelia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 343 (2): 475–482.
12. Gibbs B.F., Schmutzler W., Vollrath I.B. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells. *Inflamm. Res.* 1999; 48 (2): 86–93.
13. Paganin F., Bouvet O., Chanez P. et al. Evaluation of the effects of ambroxol on the ofloxacin concentrations in bronchial tissues in COPD patients with infectious exacerbation. *Biopharm. Drug Dispos.* 1995; 16: 393–401.
14. Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K. et al. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol. and Toxicol.* 2003; 92 (4): 173–179.
15. Yang B., Yao D.F., Ohuchi M. et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (5): 952–958.
16. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
17. Mancini G., Garbonara A.O., Heremans J.F. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochimistry* 1965; 2 (3): 235–254.
18. Фархутдинов Р.Р. Методы исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминере ХЛ-003. В кн.: Методы оценки антиоксидантной активности веществ лечебного и профилактического назначения. М.: РУДН; 2005. 147–155.
19. Куницина Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2003; 2: 111–116.

## Информация об авторах

Фархутдинов Усман Раульевич – д. м. н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней БГМУ, зав. пульмонологическим отделением больницы № 21 г. Уфы; тел.: (347) 232-80-00; факс: (347) 232-19-22; e-mail: babe@bk.ru  
 Петряков Валерий Владиславович – врач МУ "Городская клиническая больница № 21"; тел.: (347) 232-80-00; e-mail: valeriy.ufa@mail.ru  
 Фархутдинов Рафагат Равильевич – д. м. н., проф., зав. лабораторией биофизики ЦНИЛ БГМУ; тел.: (347) 272-63-49; e-mail: farkhutdinov@mail.ru  
 Фархутдинов Шамиль Усманович – к. м. н., зам. начальника медслужбы ВМС УФСБ РФ по Республике Башкортостан; тел.: (347) 276-59-52; e-mail: farkhutdinov@mail.ru

Поступила 14.11.11  
 © Коллектив авторов, 2012  
 УДК 616.24-036.12-085.23