

Место мукоактивной терапии в лечении острого бронхита

Н.И. Липидус, <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>, nat_lap@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Достаточно часто в практике как врача общей (семейной) практики, так и врача-пульмонолога встречаются пациенты с впервые возникшим кашлем с трудноотделяемой мокротой. В таком случае нередки трудности в постановке диагноза и определении тактики ведения такого больного. Одной из причин такого кашля, появившегося у больного после перенесенной острой респираторной инфекции (ОРВИ), является острый бронхит (ОБ). ОБ – воспалительное заболевание бронхов преимущественно инфекционного происхождения, проявляющееся кашлем (сухим или продуктивным) и продолжающееся до 3 нед. Распространенность ОБ в популяции чрезвычайно высока: ежегодно заболевают 5% взрослого населения. Острый кашель является одной из самых частых причин обращения к терапевту. Однако под маской ОБ могут скрываться другие заболевания как дыхательных путей, так внелегочные. Успех противокашлевой терапии в первую очередь зависит от своевременного диагностирования заболевания и от правильной оценки особенностей кашля: характера бронхиального секрета (слизистый или гнойный), его количества и вязкости, степени отхождения. В статье большое внимание уделяется мукоактивной терапии. Наиболее эффективными противокашлевыми препаратами с эфферентным периферическим действием являются муколитики. Один из таких препаратов – эрдостеин. Он обладает не только муколитическим, но также противовоспалительным и антиоксидантным действием. Рассматриваются основные механизмы действия эрдостеина, показания и опыт применения в клинической практике лечения ОБ. В представленной статье рассматриваются вопросы этиологии, диагностики, дифференциальной диагностики и терапии ОБ, предложен клинический пример пациента с подозрением на ОБ.

Ключевые слова: мукоактивная терапия, эрдостеин, кашель, трудноотделяемая мокрота, дренажная функция респираторного тракта

Для цитирования: Липидус НИ. Место мукоактивной терапии в лечении острого бронхита. *Медицинский совет*. 2023;17(20):156–162. <https://doi.org/10.21518/ms2023-402>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Role of mucoactive therapy in the treatment of acute bronchitis

Natalia I. Lapidus, <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>, nat_lap@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Patients with a new-onset cough and poorly expectorated sputum are quite often in the practice of both a general (family) practitioner and a pulmonologist. In this case, doctors often have difficulty diagnosing a disease and determining the correct approach to the management of the patient. Acute bronchitis (AB) is one of the reasons for this kind of cough that develops in a patient who underwent an acute respiratory infection (ARVI). AB is an inflammatory bronchi disease predominantly of infectious origin, which is manifested by a cough (dry or productive) and lasts up to 3 weeks. The prevalence of AB in the population is extremely high: 5% of the adult population falls ill annually. Acute cough is one of the most common reasons to see a therapist. However, other diseases, both respiratory and extrapulmonary, can mask under an occurrence of AB. The success of antitussive therapy primarily depends on the timely diagnosis of the disease and on the correct assessment of the characteristics of the cough: the nature, quantity and viscosity of the bronchial secretion (mucous or purulent), and the degree of expectoration. The article pays great attention to the mucoactive therapy. Mucolytics are the most effective antitussive drugs with efferent peripheral action. Erdosteine is one of them. It has not only mucolytic, but also anti-inflammatory and antioxidant effects. The main mechanisms of action of erdosteine, indications and experience in the treatment of AB in clinical practice are described. The presented article discusses the issues of etiology, diagnosis, differential diagnosis and therapy of AB, and offers a clinical case report of a patient with suspected AB.

Keywords: cough, expectorant drugs, erdosteine, sputum, drainage function of the respiratory tract

For citation: Lapidus NI. Role of mucoactive therapy in the treatment of acute bronchitis. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(20):156–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-402>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время острый бронхит (ОБ) остается актуальной проблемой современной медицины, в первую очередь, из-за ежегодного большого числа пациентов с респираторными симптомами и возникающими трудностями с тактикой их ведения. Одной из самых распространенных причин обращения за амбулаторной помощью среди таких пациентов является ОБ [1]. По данным эпидемиологических исследований в разных странах заболеваемость ОБ составляет около 40% [2], т. е. примерно 5% взрослых ежегодно переносят это заболевание [3]. Также отмечено, что рост заболеваемости ОБ зависит от времени года и эпидемиологической ситуации, наибольший пик наблюдается в осенне-зимний период и совпадает с эпидемическим подъемом острых респираторных вирусных инфекций [4, 5].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО БРОНХИТА

Основной причиной развития ОБ являются инфекционные агенты (вирусы, бактерии, грибы), однако в ряде случаев к его возникновению могут приводить неинфекционные факторы [6]. Главная роль в этиологии ОБ отводится вирусам. По данным различных исследователей, развитие ОБ более чем в 90% случаев связано с респираторной вирусной инфекцией и менее чем в 10% – с бактериальной, в особенности у детей [7, 8]. К наиболее распространенным вирусам, выделенным при ОБ, относятся вирусы гриппа А и В, парагриппа, а также респираторно-синцитиальный вирус. В меньшей степени у таких больных идентифицировали аденовирус, риновирус и коронавирус (исключая SARS-CoV-2) [9–11].

Однако в одном из исследований с участием 164 больных с диагнозом ОБ, которые были вакцинированы против гриппа, риновирусная инфекция преобладала в большем проценте случаев [12]. Таким образом, распространение специфических вирусных патогенов варьируется в зависимости от нескольких факторов, включая наличие или отсутствие эпидемии, сезон года и статус вакцинации населения против гриппа.

Бактериальная этиология встречается у меньшинства пациентов с ОБ, примерно в 10–15% случаев. Чаще всего при этом бактериальными возбудителями ОБ являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae* [3]. Есть данные, которые свидетельствуют о том, что *Bordetella pertussis* может лежать в основе от 13 до 32% случаев кашля, длящегося 6 дней и более, хотя в одном из проспективных исследований на *Bordetella pertussis* приходился только 1% случаев ОБ [13].

Что касается неинфекционных причин, то среди них основными являются контакт с ингаляционными химическими агентами (пары аммиака, серы и пр.), аэрополлютанты, табак, рефлюкс-эзофагит [14].

В связи с вышесказанным, в зависимости от этиологического фактора выделяют ОБ инфекционного происхождения (вирусный, бактериальный, вызванный вирусно-

бактериальной ассоциацией) и ОБ, обусловленный ингаляционным воздействием химических или физических факторов [15].

В патогенезе ОБ основную роль играет воспалительная реакция эпителия бронхов. В остром периоде происходит высвобождение цитокинов и активация клеток воспаления под воздействием возбудителя заболевания на эпителий слизистой воздухоносных путей. Это сопровождается десквамацией эпителиальных клеток до уровня базальной мембраны в сочетании с лимфоцитарно-клеточной инфильтрацией. При микроскопическом исследовании можно обнаружить утолщение слизистой оболочки трахеи и бронхов, соответствующее участкам воспаления [16]. Такие патологические находки согласуются с сообщениями о воспалении проксимальных отделов нижних дыхательных путей, локализованном в бронхах, выявленном с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в качестве индикатора при остром бронхите [17].

На этом этапе клиническая картина проявляется в виде лихорадки, слабости, миалгий. Инфекционно-воспалительные процессы, которые приводят к раздражению рецепторного аппарата слизистых оболочек и нарушению дренажной функции респираторного тракта, являются основными патофизиологическими механизмами возникновения основного симптома ОБ – кашля [18]. В дальнейшем формируется гиперреактивность эпителия трахеобронхиального дерева, к которой может также приводить нарушение баланса между тонусом адренергической и нервной холинергической систем [19]. Высокая возбудимость рецепторного аппарата слизистой оболочки респираторного тракта в первые дни развития инфекционно-воспалительного процесса обуславливает появление сухого (непродуктивного) навязчивого кашля. В последующем развивающееся воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и отклонения в механизмах нервной и гуморальной регуляции приводит к увеличению образования вязкой слизи, формированию отека за счет увеличения сосудистой проницаемости и нарушению мукоцилиарного клиренса (МЦК). На этом этапе инфекционного воспаления пациентов с ОБ беспокоит малопродуктивный кашель или влажный кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой [20–22].

Хорошо известно, что в бронхиальном секрете обнаруживаются альвеолярные макрофаги, лимфоциты, иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизоцим, трансферрин, опсонины и др.). Повышение вязкости бронхиального секрета сопровождается снижением содержания секреторного IgA, ИФН, лактоферрина и лизоцима – основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью [23]. Под влиянием общетоксического действия вируса гриппа угнетается фагоцитоз, нарушается иммунологическая защита, в результате создаются благоприятные условия для жизнедеятельности бактериальной флоры, находящейся в верхних дыхательных путях и ганглиях [19].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для ОБ не существует патогномичных симптомов, поэтому чаще всего предварительный диагноз ставится на основании клинической картины и анамнеза заболевания, поэтому ОБ – диагноз исключения [15]. В течение первых нескольких дней болезни симптомы инфекций верхних дыхательных путей невозможно отличить от симптомов ОБ. Однако при ОБ кашель длится более 5 дней и может сохраняться до 3 нед. Кашель при ОБ, как правило, продуктивный с отделением небольшого количества слизистой, а иногда и гнойной мокроты. В ряде случаев кашель приобретает надсадный мучительный характер, сопровождается дискомфортом в грудной клетке, а при аускультации выслушивается дыхание с удлинённым выдохом и диффузные сухие свистящие и жужжащие хрипы [15]. В одном из клинических исследований с участием 2781 здорового взрослого человека средняя продолжительность кашля при остром бронхите, вызванном всеми причинами, составила 18 дней (в среднем 24) [24]. Примерно у половины пациентов с ОБ отмечается выделение гнойной мокроты. Однако кашель с отделением гнойной мокроты не является адекватным свидетельством бактериальной инфекции. Гнойная мокрота при ОБ указывает на наличие отслоившегося трахеобронхиального эпителия, ее положительная прогностическая ценность в отношении наличия внебольничной пневмонии невелика (примерно 10%). Так, частота экспекторации гнойной мокроты при ОБ составляет порядка 48%, а при пневмонии – 65% [15]. При этом некоторые исследования показали, что у 40% пациентов с ОБ может наблюдаться снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) (т. е. ниже 80% от прогнозируемого) [25].

В целом клиническая картина при ОБ является неспецифичной, включает ряд симптомов, обусловленных поражением дыхательных путей. Кроме кашля, наблюдаются

симптомы поражения верхних отделов респираторного тракта, такие как заложенность носа, ринорея, нарушение носового дыхания, гиперемия ротоглотки.

Клиническая картина заболевания зависит от актуального возбудителя и в ряде случаев можно выделить характерные особенности в течении болезни (табл.).

Диагноз ОБ формируется на основании наличия характерных клинических симптомов острого поражения бронхиального дерева, данных лабораторных и инструментальных исследований при условии исключения хронической патологии бронхолегочной системы и острого инфекционного процесса с поражением легочной ткани. Клинически острый бронхит характеризуется остро возникшим кашлем, продолжающимся менее 14 дней, в сочетании по крайней мере с одним из таких симптомов, как отделение мокроты, одышка, свистящие хрипы в легких или дискомфорт в груди [15].

Очень важно на основании тщательно собранного анамнеза, оценки клинических симптомов и данных физического обследования исключить серьезные заболевания, в первую очередь внебольничную пневмонию. Как правило, остро возникший кашель у пациента с субфебрильной температурой тела, с симптомами инфекции верхних дыхательных путей (боль в горле, насморк), при отсутствии тахикардии (пульс менее 100 уд/мин), тахипноэ и физической симптоматики (укорочение перкуторного тона, феномен крепитации, наличие влажных хрипов) является характерной клинической картиной, присущей ОБ вирусной этиологии. Фактически наличие нормальных показателей жизнедеятельности и отсутствие хрипов сводят к минимуму вероятность пневмонии до такой степени, что дальнейшие диагностические методы обычно не требуются [15, 26]. Исключением, однако, является кашель у пожилых пациентов; пневмония у них часто характеризуется отсутствием отличительных признаков и симптомов. Среди пациентов 75 лет и старше, перенесших внебольничную пневмонию, только у 30% температура была выше 38 °С и только у 37%

● **Таблица.** Клиническая картина острого бронхита в зависимости от возбудителя

● **Table.** Clinical presentation of acute bronchitis according to the pathogen

| Возбудитель | Основные клинические признаки | Характеристика кашля |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Вирус гриппа | Острое начало, резкий подъем температуры выше 38,5 °С, озноб, миалгии. Чувство сухости в носу и глотке | Сухой и малопродуктивный, сопровождающийся болью за грудиной |
| Вирус парагриппа | Лихорадка до 38 °С, умеренная интоксикация, ларингит, осиплость, огрубление голоса, афония | Сухой, лающий |
| Респираторно-синцициальный вирус | Лихорадка от 37,5 до 38,5 °С, умеренная интоксикация, ринит, фарингит, кашель, одышка, цианоз губ | Сухой, приступообразный, навязчивый |
| Риновирус | Умеренная интоксикация, ринит, обильные выделения из носа, мацерация кожи вокруг ноздрей, ухудшение обоняния | Сухой |
| Аденовирус | Острое начало, лихорадка 38–39 °С, озноб, умеренные головные боли, миалгии и артралгии, боль в горле, заложенность носа, конъюнктивит | Сухой |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | Чаще встречается у молодых пациентов (16–40 лет), течение заболевания характеризуется фарингитом, общим недомоганием, слабостью, потливостью | Длительный постоянный (более 4 нед.) |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | Субфебрильная лихорадка, осиплость голоса, першение в горле | Постоянный малопродуктивный с отхождением слизистой мокроты |
| <i>Bordetella pertussis</i> и <i>Bordetella parapertussis</i> | Лихорадка редко. Встречается в среднем у 10% взрослых с кашлем продолжительностью более 2 нед. | Надсадный, лающий |

частота сердечных сокращений превышала 100 уд/мин [27]. Поэтому целесообразно выполнять рентгенологическое обследование у больных пациентов пожилого и старческого возраста в случае сохранения у них лихорадки более 3 сут. Для всех остальных пациентов рентгенологическое исследование является абсолютным показанием при наличии кашля с гнойной мокротой в сочетании с тахипноэ, тахикардией и наличием физической симптоматики [14].

Также в условиях сохраняющейся актуальности новой коронавирусной инфекции нужно помнить, что такие клинические проявления, как температура и надсадный сухой кашель могут быть обусловлены вирусом SARS-CoV-2. Для уточнения диагноза целесообразно выполнение иммунохроматографического экспресс-теста и вирусологическое исследование (ПЦР-тест).

Еще одной частой клинической ситуацией является проведение дифференциальной диагностики с обострением хронического бронхита, ввиду того что наличие ряда критериев (гнойная мокрота) при обострении ХБ требует решения вопроса о назначении антибактериальной терапии (АБТ), тогда как при ОБ наличие гнойной мокроты не свидетельствует в пользу бактериальной инфекции [14]. В таких случаях необходима лабораторная диагностика: определение количества лейкоцитов, эритроцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровней С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ). При ОБ вирусной этиологии, как правило, не отмечается лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига в сторону юных форм; уровень СРБ в подавляющем большинстве случаев не превышает 20 мг/л, а, если ПКТ менее 0,25 нг/мл, антибактериальные препараты (АБП) также не показаны [14, 15].

ТЕРАПИЯ ОСТРОГО БРОНХИТА

Актуальным вопросом по настоящее время является отношение к назначению или неназначению АБТ [1, 28]. Ряд рандомизированных клинических исследований показал, что антибиотики не оказывают никакого влияния на улучшение состояния пациентов с диагнозом ОБ, но могут приводить к большому числу нежелательных явлений и росту резистентности к чаще всего используемым препаратам [29, 30]. Поэтому в соответствии с современными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества единственной клинической ситуацией, при которой оправдано стартовое назначение АБТ пациенту с острым кашлем, является вероятная инфекция, вызванная *Bordetella pertussis*. В таком случае рекомендуется кларитромицин [15]. Также рутинное назначение АБТ при ОБ показано при кашле с гнойной мокротой в сочетании с выраженной интоксикацией и лейкоцитозом выше $\geq 12,0 \times 10^9/\text{л}$, количестве палочкоядерных $\geq 10\%$ в анализе периферической крови и/или уровне СРБ > 50 мг/л [15].

Бронхолитическая терапия может быть назначена пациенту с явлениями гиперреактивности бронхов и бронхообструктивным синдромом. Но основной тактикой в отношении терапии пациентов с ОБ является назначение мукоактивных препаратов. Группа мукоактивных препаратов непосредственно влияет на свойства

бронхиального секрета, его количество и вязкость. В связи с этим выделяют мукокинетики (отхаркивающие) – препараты, влияющие на золь-слои бронхиального секрета, а следовательно, отвечающие за его подвижность. Группа муколитиков влияет на вязкость и эластичность секрета, т. е. оказывает действие на его реологические свойства за счет гель-слоя. Третья группа – мукорегуляторы – оказывает непосредственно действие на продукцию бронхиального секрета. Успех противокашлевой терапии в первую очередь зависит от своевременного диагностирования заболевания и от правильной оценки особенностей кашля: характера бронхиального секрета (слизистый или гнойный), его количества и вязкости, степени отхождения. В случае когда необходима эвакуация мокроты из дыхательных путей, необходимыми являются мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов за счет нормализации реологических свойств бронхиального секрета и восстановления МЦК. Разжижение мокроты и снижение ее адгезивности облегчают отделение вязкого секрета и устраняют один из важных факторов бронхиальной обструкции, а следовательно, уменьшают вероятность микробной колонизации дыхательных путей [23].

Среди муколитиков, влияющих на реологические свойства мокроты, выделяют группу препаратов, созданных на основе тиола. К этой группе относятся хорошо известные и широко применяемые в клинической практике ацетилцистеин (N-ацетилцистеин (НАС)) и карбоцистеин (S-карбоксиметилцистеин). Механизм их муколитического эффекта заключается в снижении вязкости бронхиальных выделений за счет разрушения S-S-связей белков, входящих в состав секрета дыхательных путей. Как известно, препараты на основе тиола обладают потенциально важными антиоксидантными свойствами, препятствуют бактериальной адгезии, способны снижать тонус гладких мышц дыхательных путей [31].

К той же группе препаратов относится эрдостеин, первое описание которого произошло в 1996 г. [32]. Эрдостеин является пролекарством, которое метаболизируется до образования как минимум трех активных метаболитов, главную роль из которых играет N-тиодигликолилгомоцистеин (M1), обладающий муколитическими свойствами. Помимо муколитической активности, проявляющейся в снижении вязкости мокроты, улучшении мукоцилиарного клиренса и уменьшении продукции бронхиального секрета, экспериментальные исследования показали, что эрдостеин предотвращает или уменьшает повреждение легочной ткани, вызванное окислительным стрессом, т. е. обладает антиоксидантным действием. Помимо этого, эрдостеин обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, за счет снижения уровня интерлейкинов 6 и 8, ФНО- α . Доказана и антимикробная активность препарата не только за счет снижения бактериальной адгезии к слизистой оболочке, но и повышения концентрации антибиотиков в мокроте [33, 34].

Эрдостеин эффективен как при острых заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, так и при хроническом бронхите [35]. Свою эффективность эрдостеин подтвердил также в качестве дополнительной терапии при

ХОБЛ, что привело к снижению не только частоты, но и продолжительности в дополнение ко времени до первого обострения и риску повторной госпитализации [35]. Исследование RESTORE, в котором изучалось действие препарата на основе тиола при частых обострениях ХОБЛ, подтвердило, что эрдостеин значительно снижает риск обострений ХОБЛ, сокращает их длительность, а также снижает риск госпитализации по поводу обострения ХОБЛ. На действие эрдостеина при ХОБЛ не влияли наличие или отсутствие ингаляционных кортикостероидов (ИКС) или количество эозинофилов в крови. Эти результаты подтверждают возможность применения эрдостеина при постепенной и поэтапной отмене ИКС [36]. В контролируемом рандомизированном исследовании EQUALIFE также подтверждена эффективность эрдостеина при лечении больных ХОБЛ – количество обострений уменьшилось на 32%, госпитализаций – на 44%, ОФВ₁ вырос на 14% [37].

Антиадгезивное действие эрдостеина заключается в снижении бактериальной адгезии к клеткам организма хозяина. Препарат блокирует микрофиламенты и микрофимбрии бактерий: посредством своих тиоловых (SH) групп разрушает белок (пилин) в микрофимбриях бактерий. В результате адгезия бактерии к клетке организма хозяина становится невозможной [38].

Кроме того, эрдостеин способствует увеличению концентрации антибиотиков в бронхиальной слизи, усиливает их антиадгезивный эффект и увеличивает период последствия антибиотика до восьми часов. Важно отметить, что при повышении концентрации антибиотика в мокроте не уменьшаются его сывороточные концентрации [39]. Именно по этой причине муколитические препараты, такие как эрдостеин и НАС, часто используются в комбинации с антибиотиками при лечении респираторных инфекций. Такой подход улучшает симптомы и сокращает время заболевания.

Тем не менее есть некоторые отличия при взаимодействии различных препаратов тиоловой группы с антибиотиками. Опубликовано несколько исследований, в которых показано, что благодаря своей химической структуре, характеризующейся присутствием свободной тиоловой группы (RSH), НАС может вступать в реакцию и инактивировать определенные антибиотики при комбинированном применении. По этой причине одновременное применение НАС с пенициллином и цефалоспорином не рекомендуется [39]. В многочисленных исследованиях было доказано, что НАС способен инактивировать не только антибиотики β-лактамной группы, но также оказывал влияние на аминогликозиды (гентамицин и тобрамицин) и фторхинолоны [40, 41].

Все эти данные свидетельствуют о том, что введение НАС в комбинации с несколькими молекулами антибиотика не рекомендуется, поскольку это может повлиять на эффективность антибиотика, в отличие от того, что происходит с эрдостеином.

Положительное взаимодействие между эрдостеином и антибиотиками оценивалось в нескольких исследованиях. В исследовании, опубликованном G. Ricevuti

et al. [42], показано проникновение амоксициллина в мокроту после однократного и многократного приема антибиотика, вводимого либо отдельно, либо в комбинации с эрдостеином. У пациентов, получавших эрдостеин, было отмечено значительное повышение концентрации амоксициллина в мокроте. Наблюдаемый эффект был обусловлен способностью эрдостеина снижать вязкость бронхиального секрета. Эрдостеин разрушает дисульфидные связи, за счет этого ускоряется мукоцилиарный транспорт. Таким образом, достигаются более высокие концентрации антибиотика в бронхиальном секрете, за счет чего повышается клиническая эффективность препарата [42]. В еще одном клиническом исследовании эрдостеин улучшал эффективность амоксициллина при лечении хронического бронхита, не влияя на его переносимость [43].

Таким образом, эрдостеин потенцирует действие антибиотиков при респираторных инфекциях.

Противовоспалительное действие эрдостеина реализуется за счет подавления окислительных процессов в дыхательных путях, т. е. за счет выраженного антиоксидантного эффекта [44]. При этом признается, что антиоксидантная активность эрдостеина выше, чем у других представителей тиолов [45].

Интересно, что это свойство эрдостеина может быть реализовано в качестве защитного эффекта от повреждающего действия сигаретного дыма, приводящего к инактивации α1-антитрипсина. Данный белок, вырабатываемый печенью, контролирует активность эластазы, которую вырабатывают нейтрофилы в ответ на воспаление. Если ее активность не контролируется α1-антитрипсином, то она ведет к разрушению межальвеолярных перегородок и возникновению эмфиземы [46].

Кроме того, эрдостеин увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей у больных с хроническими заболеваниями дыхательных путей, а также снижает подавляющее действие табачного дыма на функции гранулоцитов [46].

Все вышеуказанные свойства дают возможность применять препарат при заболеваниях дыхательных путей, которые сопровождаются кашлем с трудноотделяемой мокротой. Клинические эффекты (снижение частоты и выраженности кашля, положительная динамика аускультативных данных: жесткое дыхание и хрипы) наблюдаются уже к окончанию первых суток приема препарата. У пациентов с обострением хронического бронхита на фоне терапии эрдостеином было достигнуто значительное разжижение бронхиальной слизи и хорошая экспекторация ее ко второму дню терапии [46].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент П. 37 лет обратился в городскую поликлинику с жалобами на повышение температуры тела до 37,5 °С, кашель с трудноотделяемой мокротой желтого цвета, заложенность носа, миалгии, слабость. Заболел остро 7 дней назад на фоне переохлаждения, когда повысилась температура до 38,6 °С, появились головная боль, боли в мышцах, першение в горле, заложенность носа.

Принимал самостоятельно нурофен, витамины, использовал сосудосуживающие средства в нос. Через 3 сут. температура снизилась, но не нормализовалась, симптомы интоксикации уменьшились, но появился сухой кашель с трудноотделяемой мокротой.

Из анамнеза: пациент не курит. Ранее кашля не было, только при ОРВИ. Острыми респираторными инфекциями болел не часто. Аллергические реакции на лекарственные препараты и пищевые продукты отрицает.

При осмотре: нормостенического телосложения, кожные покровы физиологической окраски, повышенной влажности. Цианоза нет. Задняя поверхность глотки гиперемирована. Грудная клетка обычной формы. Лимфатические узлы не пальпируются. При перкуссии звук ясный легочный, дыхание везикулярное над всей поверхностью легких, хрипы не выслушиваются (в т. ч. при форсированном выдохе). Частота дыхательных движений (ЧДД) – 20 в мин. (менее 24, т. е. одышка отсутствует). Тоны сердца нормальной звучности, ритм правильный, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 74 уд/мин (менее 100, т. е. тахикардия отсутствует). АД 120/70 мм рт. ст. SpO₂ = 97%.

Был составлен план обследования:

- 1) клинический анализ крови,
- 2) б/х анализ крови – уровень СРБ,
- 3) ФВД,
- 4) рентгенологическое исследование органов грудной клетки в случае, если лечение не даст положительного эффекта.

По результатам обследования в клиническом анализе крови отклонений не выявлено. Уровень СРБ – 12 мг/л. По результатам ФВД: ОФВ1 – 93%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 81%, остальные объемные и скоростные показатели также в пределах нормы.

Учитывая характер жалоб пациента, отсутствие притупления перкуторного тона и хрипов при аускультации легких, нормальный анализ крови и небольшое повышение уровня СРБ, а также отсутствие признаков бронхиальной обструкции по данным ФВД, вероятнее всего, у пациента острый бронхит вирусной этиологии.

С учетом анамнеза заболевания, текущих жалоб пациенту назначена муколитическая терапия – препарат эрдостеин по 1 капс. (300 мг) – 2 раза в день на 5 дней. Также жаропонижающие препараты по потребности,

обильное питье, сосудосуживающие препараты – не чаще 2–3 впрысков в сут. АБТ пациенту не назначалась, несмотря на наличие мокроты желтого цвета.

Контрольный осмотр через 3 дня. Пациент отмечает улучшение общего самочувствия, уменьшение кашля, заложенности носа, снижение температуры до 37,2 °С. ЧДД – 18 в мин. При аускультации хрипов нет. ЧСС – 70 в мин., АД – 120/70 мм рт. ст. SpO₂ = 98%. Лечение продолжается, прием эрдостеина продлен до 7 дней.

При контрольном визите через 5 дней у пациента остается редкий кашель, не беспокоящий его, температура тела 36,6 °С.

В данном случае, учитывая вероятную вирусную этиологию заболевания, пациенту не назначалась АБТ. Частой врачебной ошибкой является назначение антибиотиков на основании гнойного или слизисто-гнойного характера мокроты. Однако в настоящее время доказано, что наличие гнойной мокроты и ее цвет не могут считаться предикторами бактериальной инфекции. Показано, что данный симптом часто возникает и при вирусной инфекции. Около половины пациентов с ОБ отмечают выделение гнойной мокроты, которая обычно указывает на присутствие в ней слущенного трахеобронхиального эпителия и клеток воспаления, а изменение цвета вызывает пероксидаза, выделяемая лейкоцитами [47]. Этиотропная противовирусная терапия также не назначалась, т. к. она целесообразна только в первые 48–72 ч заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что ОБ – заболевание, требующее дифференцированного подхода к диагностике и назначаемой терапии. Часто пациенты с ОБ нуждаются не в АБТ, а в мукоактивной терапии. В случае наличия продуктивного кашля с вязкой трудноотделяемой мокротой оправдано назначение препарата эрдостеин (Эльмуцин). Эрдостеин относительно других препаратов, имеющих в своем составе тиоловую группу, обладает целым рядом преимуществ как по выраженности антиоксидантного, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия.



Поступила / Received 08.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 04.10.2023

Принята в печать / Accepted 09.10.2023

Список литературы / References

1. Игнатова ГЛ, Белевский АС. Важные особенности лечения острого бронхита. *Практическая пульмонология*. 2016;(2):80–84. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2016_80.pdf.
1. Ignatova GL, Belevskiy AS. Important Aspects of Treatment of Acute Bronchitis. *Practical Pulmonology*. 2016;(2):80–84. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2016_80.pdf.
2. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TMr, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):347–382. <https://doi.org/10.1086/313954>.
3. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax*. 2001;56(2):109–114. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.2.109>.
4. Wenzel RP, Fowler AA. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2125–2130. <https://doi.org/10.1056/NEJMc061493>.
5. Albert RH. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2010;82(11):1345–1350. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2010/1201/p1345.html>.
6. Зайцев АА, Кулагина ИЦ. Острый бронхит. *Фарматека*. 2015;(14):89–95. Режим доступа: <https://elibrary.ru/umt1rp>.
6. Zaitsev AA, Kulagina ITs. Acute bronchitis. *Farmateka*. 2015;(14):89–95. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/umt1rp>.
7. Лещенко ИВ. Острый бронхит: современные проблемы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2013;(3):25–28. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/937>.
7. Leschenko IV. Acute bronchitis: challenges of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(3):25–28. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/937>.
8. Генпе НА, Малахов АБ. (ред.). *Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей*. М.: 2012. 47 с. Режим доступа: https://www.medpro.ru/groups/kompleksnyl_podkhod_k_lecheniyu_i_profilaktike_ostrykh_respiratornykh_infektsii_u_detei.
9. Tackett KL, Atkins A. Evidence-based acute bronchitis therapy. *J Pharm Pract*. 2012;25(6):586–590. <https://doi.org/10.1177/0897190012460826>.

10. Muñoz F, Carvalho M. Effect of exposure time to PM (10) on emergency admissions for acute bronchitis. *Cad Saude Publica*. 2009;25(3):529–539. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2009000300008>.
11. Ott SR, Rohde G, Lepper PM, Hauptmeier B, Bals R, Pletz MW et al. The impact of viruses in lower respiratory tract infections of the adult. Part II: acute bronchitis, acute exacerbated COPD, pneumonia, and influenza. *Pneumologie*. 2010;64(1):18–27. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215197>.
12. Freymuth F, Vabret A, Gouarin S, Petitjean J, Charbonneau P, Lehoux P et al. Epidemiology and diagnosis of respiratory syncytial virus in adults. *Rev Mal Respir*. 2004;21(1):35–42. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(04\)71233-4](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(04)71233-4).
13. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Lee H, Treanor J et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1555–1563. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050824>.
14. Зайцев АА. Острый бронхит: клинические рекомендации. *Медицинский совет*. 2020;(17):27–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-27-32>. Zaitsev AA. Acute bronchitis: clinical guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-27-32>.
15. Авдеев СН, Зайцев АА, Лещенко ИВ, Визель АА, Малявин АГ, Плоскирева АА и др. *Острый бронхит у взрослых. Клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/0B_2022.pdf.
16. Walsh JJ, Dietlein LF, Low FN, Burch GE, Mogabgab WJ. Bronchotracheal response in human influenza: type A, Asian strain, as studied by light and electron microscopic examination of bronchoscopy biopsies. *Arch Intern Med*. 1961;108:376–388. <https://doi.org/10.1001/archinte.1961.03620090048006>.
17. Kicska G, Zhuang H, Alavi A. Acute bronchitis imaged with F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med*. 2003;28(6):511–512. <https://doi.org/10.1097/00003072-200306000-00017>.
18. Абросимов ВН. *Кашель*. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с. Режим доступа: <https://www.gosmedlib.ru/book/ISBN9785970437285.html>.
19. Лещенко ИВ. Острый бронхит: диагностика, дифференциальная диагностика, рациональная терапия. *РМЖ*. 2013;26(21):1249–1255. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ostryy_bronhit_diagnostika_differencialnaya_diagnostika_racionalnaya_terapiya/. Leschenko IV. Acute bronchitis: diagnosis, differential diagnosis, rational therapy. *RMJ*. 2013;26(21):1249–1255. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ostryy_bronhit_diagnostika_differencialnaya_diagnostika_racionalnaya_terapiya/.
20. Footitt J, Johnston SL. Cough and viruses in airways disease: mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(2):108–113. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.12.022>.
21. Dicipinigitis PV, Colice GL, Goolsby MJ, Rogg GI, Spector SL, Winther B. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough*. 2009;5:11. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-5-11>.
22. Липидус НИ. Кашель. Место фитотерапии в лечении. *Медицинский совет*. 2021;(16):204–211. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-204-211>. Lapidus NI. Cough. The place of herbal medicine in treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):204–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-204-211>.
23. Денисова АР. Подходы к терапии кашля у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):64–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>. Denisova AR. Approaches to the treatment of cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(1):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>.
24. Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Lee H, Treanor J et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1555–1563. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050824>.
25. Williamson HA Jr. Pulmonary function tests in acute bronchitis: evidence for reversible airway obstruction. *J Fam Pract*. 1987;25(3):251–256. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3625141>.
26. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA*. 1997;278(17):1440–1445. <https://doi.org/10.1001/jama.278.17.1440>.
27. Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 1997;157(13):1453–1459. <https://doi.org/10.1001/archinte.157.13.1453>.
28. Игнатова ГЛ, Антонов ВН. Острый бронхит: быть или не быть антибиотикам при выборе лечения? *Медицинский совет*. 2017;(20):72–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-72-75>. Ignatova GL, Antonov VN. Acute bronchitis: to use or not to use antibiotics when choosing the therapy? *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(20):72–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-72-75>.
29. Lior C, Moragas A, Bayona C, Morros R, Pera H, Cots JM et al. Effectiveness of anti-inflammatory treatment versus antibiotic therapy and placebo for patients with non-complicated acute bronchitis with purulent sputum. The BAAP Study protocol. *BMC Pulm Med*. 2011;11:38–47. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-38>.
30. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(6):CD000245. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000245.pub4>.
31. Карнаушкина МА. Клинические аспекты применения эрдостеина при респираторных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2023;17(4):132–140. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2023-062>. Karnaushkina MA. Clinical aspects of the use of erdoistine in respiratory diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):132–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2023-062>.
32. Dechant KL, Noble S. Erdosteine. *Drugs*. 1996;52(6):875–881. <https://doi.org/10.2165/00003495-199652060-00009>.
33. Лазарева НБ, Максимов МЛ, Кукес ИВ. Рациональная муколитическая терапия при респираторных заболеваниях: клиническая интерпретация фармакологических свойств для обоснованного выбора. *Медицинский совет*. 2021;(12):181–191. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-181-191>. Lazareva NB, Maximov ML, Kukes IV. Rational mucolytic therapy in respiratory diseases: clinical interpretation of pharmacological properties for informed choice. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(12):181–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-181-191>.
34. Busin S, Clerici R, Nitti F. Erdosteine: evaluation of mucorheological and immunosecretory parameters in patients with bronchial phlogistic pathology. *Med Praxis*. 1991;12(4):197–205. Available at: https://karat-expert.ru/wp-content/uploads/YEdomari_-_Ostryy_bronkhit_u_vzroslykh.pdf.
35. Rogers D, Barnes P. Treatment of airway mucus hypersecretion. *Ann Med*. 2006;38(2):116–125. <https://doi.org/10.1080/07853890600585795>.
36. Cazzola M, Page C, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Multifaceted Beneficial Effects of Erdosteine: More than a Mucolytic Agent. *Drugs*. 2020;80(17):1799–1809. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01412-x>.
37. Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, Da Porto, Dolcetti A, Grandi P et al. The effect of long-term treatment with erdoistine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res*. 2004;30(4):143–152. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15553660/>.
38. Braga PC, Zuccotti T, Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdoistine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy*. 2001;47(3):208–214. <https://doi.org/10.1159/000063223>.
39. Negro R, Pozzi E, Cella S. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;53:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.10.005>.
40. Lawson D, Saggars BA. N.A.C. and antibiotics in cystic fibrosis. *Br Med J*. 1965;1(5430):317. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5430.317>.
41. Saggars B, Lawson D. Some observations on the penetration of antibiotics through mucus in vitro. *J Clin Pathol*. 1966;19(4):313–317. <https://doi.org/10.1136/jcp.19.4.313>.
42. Ricevuti G, Mazzone A, Uccelli E, Gazzani G, Fregan GB. Influence of erdoistine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 1988;43(8):585–590. <https://doi.org/10.1136/thx.43.8.585>.
43. Marchioni CF, Polu JM, Taytard A, Hanard T, Nosedá G, Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdoistine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995;33(11):612–618. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8688986/>.
44. Dal Negro R. Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects. *Lung*. 2008;186:70–73. <https://doi.org/10.1007/s00408-007-9065-3>.
45. Cogo R. Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE. *Trends in Medicine*. 2012;12(3):133–142. Available at: <https://www.oatext.com/pdf/TiM-12-450.pdf>.
46. Зайцев АА. Мукоактивная терапия кашля: что за горизонт? *Лечащий врач*. 2018;(10):22–27. Режим доступа: https://ns.ittech.pp.ua/fileadmin/EDITDATA/bibl/1lechashchiy_vrach_2018_10.pdf. Zaitsev AA. Mucoactive cough therapy: what is behind the horizon? *Lechashchiy Vrach*. 2018;(10):22–27. (In Russ.) Available at: http://ns.ittech.pp.ua/fileadmin/EDITDATA/bibl/1lechashchiy_vrach_2018_10.pdf.
47. Костюкевич ОИ. На приеме пациент с острым бронхитом. Размышления терапевта. *РМЖ*. 2016;24(16):1088–1093. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27350477>. Kostyukevich OI. A patient with acute bronchitis at the reception. Reflections of the therapist. *RMJ*. 2016;24(16):1088–1093. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27350477>.

Информация об авторе:

Липидус Наталья Ильинична, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; nat_lap@mail.ru

Information about the author:

Natalia I. Lapidus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; nat_lap@mail.ru