

Эффект применения экстрамелкодисперсной комбинации беклометазон/формотерол на ранней стадии формирования модели ХОБЛ

Профессор О.Н. Титова¹, д.м.н. Н.А. Кузубова¹, к.б.н. Е.С. Лебедева¹,
к.б.н. Т.Н. Преображенская²

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффект применения экстрамелкодисперсной комбинации глюкокортикостероида беклометазона и длительно действующего β_2 -адреномиметика формотерола на ранней стадии формирования экспериментальной модели хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материал и методы: модель ХОБЛ воспроизводили у крыс с помощью 60-дневного ингаляционного воздействия диоксида азота. Начиная с 16-го дня экспозиции опытная группа ежедневно получала ингаляции комбинации беклометазон/формотерол, контрольная группа — плацебо. По окончании 60-дневной экспозиции определяли клеточный состав и цитокиновый профиль бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), содержание в ней секреторного иммуноглобулина А (secretory IgA, SIgA), сурфактантного протеина В (surfactant protein B, SP-B) и сурфактантного протеина D (surfactant protein D, SP-D). Выполняли гистологическое исследование легких.

Результаты исследования: в БАЛЖ контрольной группы достоверно возросло содержание нейтрофилов, лимфоцитов и провоспалительных медиаторов. Повреждение легочного эпителия (участки десквамации, дистрофии и атрофии, плоскоклеточной метаплазии, бокаловидноклеточной гиперплазии, инверсия соотношения числа реснитчатых и бокаловидных клеток, в респираторной части — признаки эмфиземы) сопровождалось ухудшением показателей его функциональной активности (SIgA, SP-B, SP-D). В опытной группе клеточный и цитокиновый состав БАЛЖ практически не отличался от значений у интактных животных. В бронхиальном эпителии отсутствовали участки слущенных эпителиоцитов, оголенной базальной мембраны, зоны дистрофии, атрофии и плоскоклеточной метаплазии. Соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток соответствовало норме (5:2). Отсутствовали признаки ремоделирования стенок дыхательных путей и эмфиземы. Содержание SIgA и SP-B и SP-D в БАЛЖ достоверно не отличалось от значений в интактной группе.

Заключение: применение экстрамелкодисперсной комбинации беклометазон/формотерол на этапе начальных структурных повреждений дыхательных путей, вызванных воздействием пневмотоксиканта диоксида азота, позволило предотвратить чрезмерное повреждение бронхиального эпителия, значительно снизить активность нейтрофильного воспаления, сохранить иммунобарьерную функцию бронхоальвеолярного эпителия и предотвратить формирование морфофункциональной картины модели ХОБЛ, характерной для животных, не получавших лечения.

Ключевые слова: ХОБЛ, беклометазон/формотерол, экстрамелкодисперсная комбинация, нейтрофил, воспаление, дисфункция мелких дыхательных путей, провоспалительные цитокины, сурфактантные протеины.

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Преображенская Т.Н. Эффект применения экстрамелкодисперсной комбинации беклометазон/формотерол на ранней стадии формирования модели ХОБЛ. РМЖ. 2022;2:16–20.

ABSTRACT

The effect of using an extrafine combination of beclomethasone/formoterol at an early stage of COPD model formation

O.N. Titova¹, N.A. Kuzubova¹, E.S. Lebedeva¹, T.N. Preobrazhenskaya²

¹I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Aim: to evaluate the effect of an extrafine combination of the glucocorticosteroid beclomethasone and the long-acting β_2 -adrenomimetic formoterol at an early formation stage of an experimental model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Patients and Methods: a COPD model was reproduced in rats using inhaled nitrogen dioxide 60-day exposure. Starting from the 16th day of exposure, the experimental group received daily inhalations of beclomethasone/formoterol, while the control group received a placebo. At the end of the 60-day exposure, the cellular composition and cytokine profile of bronchoalveolar lavage (BAL), the content of secretory IgA (SIgA) and surfactant proteins B and D (SP-B and SP-D) were determined. Histology of the lungs was performed.

Results: neutrophils, lymphocytes and proinflammatory mediators count significantly increased in the BAL of the control group. Pulmonary epithelium damage (areas of desquamation, dystrophy and atrophy, squamous metaplasia, goblet cell hyperplasia, the inverted ratio of the number of ciliated and goblet cells, signs of pulmonary emphysema) was accompanied by a deterioration in its functional activity (SIgA, SP-B, SP-D). In the experimental group, the cellular and cytokine composition of BAL did not differ from the intact values. In the bronchial epithelium, there were no areas of exfoliated epithelial cells, denuded basement membrane, areas of dystrophy, atrophy, and squamous metaplasia. The ratio of ciliated and goblet cells corresponded to the norm (5:2). There were no signs of airway wall remodeling and emphysema. Secretory IgA and surfactant protein B and D count in BAL did not significantly differ from the values of the intact group.

Conclusion: the use of an extrafine combination of beclomethasone/formoterol (at the stage of initial structural damage to the respiratory tract caused by nitrogen dioxide poisoning) allowed to prevent excessive damage to the bronchoalveolar epithelium, significantly reduce

the neutrophilic inflammation activity, preserve the immune function of the bronchial epithelium and prevent the morphofunctional picture formation of the COPD model (characteristic of animals that did not receive the treatment).

Keywords: COPD, beclomethasone/formoterol, extrafine combination, neutrophil, inflammation, small airway dysfunction, proinflammatory cytokines, surfactant proteins.

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S., Preobrazhenskaya T.N. The effect of using an extrafine combination of beclomethasone/formoterol at an early stage of COPD model formation. *RMJ.* 2022;2:16–20.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается основным респираторным неинфекционным заболеванием, которое вызывает рост смертности во всем мире. Во многом это обусловлено невозможностью диагностировать заболевание на начальном этапе из-за небольшого количества респираторных симптомов или их полного отсутствия [1–3].

В последнем пересмотре рекомендаций Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Diseases, GOLD) от 2022 г. вводится термин «ранняя ХОБЛ», отражающий самые первые этапы патогенеза, которые задолго предшествуют клинической манифестации заболевания [4]. В настоящее время концепция ранней стадии ХОБЛ становится приоритетной областью исследований и применения новых методов лечения, поскольку была выдвинута гипотеза о том, что вмешательство на этой стадии потенциально может остановить или обратить вспять развитие заболевания [5]. Более 70% пациентов с ХОБЛ находятся на ранней стадии болезни, возникающей в результате взаимодействия многочисленных факторов (генетических, экологических, инфекционных) на протяжении всего жизненного цикла в любом возрасте — у пожилых, молодых, детей и даже у плода [6, 7]. Раннее выявление и своевременные профилактические меры могли бы предотвратить серьезное повреждение легких и прогрессирование заболевания. Но, к сожалению, стандартных критериев диагностики и биомаркеров ранней ХОБЛ не существует [3, 7]. ХОБЛ формируется в течение длительного «инкубационного» (доклинического) периода — от хронического воспаления и структурного ремоделирования дыхательных путей до обнаруживаемых (диагностируемых) нарушений функции легких [3, 7–9].

В настоящее время считается, что на момент постановки диагноза у пациентов с ХОБЛ симптомы проявлялись не менее 5 лет, и это подчеркивает необходимость выявления заболевания и эффективных вмешательств на ранней стадии [10]. По мнению ряда авторов, самой ранней стадией развития ХОБЛ является поражение мелких дыхательных путей, когда прогрессирование заболевания клинически незаметно, но при этом оно коррелирует с последующим развитием обструкции воздушного потока и предшествует развитию эмфиземы [5–7, 11]. Ранняя стадия ХОБЛ протекает на молекулярно-клеточном уровне в эпителии мелких дыхательных путей, а происходящие в эпителии структурные/воспалительные изменения представляют собой основной очаг формирующегося заболевания [6]. Если его своевременно диагностировать (на начальном этапе структурных изменений легких), то с помощью фармакологических методов лечения можно предотвратить или значительно замедлить прогрессирование ХОБЛ и снизить заболеваемость, инвалидизацию и смертность [12]. На роль профилактических средств могут претендовать противовоспалительные

препараты, реализующие свой потенциал на уровне малых дыхательных путей — зоны манифестации патологического процесса. Использование различных бронходилататоров и ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве медикаментозных средств для лечения ранней стадии ХОБЛ пока вызывает споры и требует дополнительных исследований [6, 11, 12]. Ранее в опытах на модели ХОБЛ, индуцированной длительным воздействием диоксида азота, нами был продемонстрирован лечебный эффект применения экстрамелкодисперсной композиции глюкокортикостероида беклометазона и агониста β_2 -адренорецепторов длительного действия формотерола на стадии сформированной картины морфофункциональной перестройки легких, характерной для ХОБЛ [13].

Цель исследования: оценить эффект применения экстрамелкодисперсной комбинации глюкокортикостероида беклометазона и длительно действующего β_2 -адреномиметика формотерола на ранней стадии формирования экспериментальной модели ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 150–170 г разводки питомника лабораторных животных «Рапполово» РАН. Исследования проводились в соответствии с приказом Минздрава России № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Модель этапного формирования ХОБЛ (от острой реакции на повреждение до выраженной перестройки бронхолегочной ткани) воспроизводили с помощью ингаляционного воздействия диоксида азота, являющегося важным компонентом табачного дыма и оксидантным поллютантом [13, 14]. Под влиянием ингаляционного воздействия диоксида азота происходят нарастающие нарушения в структуре эпителия бронхов и легочного интерстиция, характерные для стадийного формирования ХОБЛ [14, 15].

Крыс помещали в камеру, смонтированную в вытяжном шкафу, которая соединялась шлангом с лабораторной установкой для получения диоксида азота. В результате химической реакции нитрита натрия с серной кислотой образовывалась смесь оксидов азота, которая нагнеталась в камеру с животными. Под влиянием кислорода воздуха бесцветный оксид азота переходил в наиболее стабильный желто-бурый диоксид. Концентрация диоксида азота в камере определялась колориметрическим методом и составляла 30–40 мг/м³. Экспозицию диоксида азота проводили в прерывистом режиме (три экспозиции в день по 30 мин с 30-минутным интервалом между ними) на протяжении 60 дней.

После 15 дней экспозиции крысы были разделены случайным образом на 2 группы. Животные опытной группы (n=11) ежедневно с 16-го по 60-й день получали ингаляции аэрозольной комбинации глюкокортикостероида бекломе-

тазона дипропионата и длительно действующего β_2 -адреномиметика формотерола fumarата (МНН: беклометазон + формотерол, «Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия). Экстремелкодисперсная структура аэрозоля обеспечивает лучшую доставку действующих веществ в мелкие периферические дыхательные пути. Препарат ингалировали через специальную маску, которая надевалась на морду крысы и в отверстие которой вставляли распылительную насадку аэрозольного ингалятора. Для распыления одной дозы препарата (100 мкг беклометазона и 6 мкг формотерола) совершали одно нажатие и выдерживали 10 с, в течение которых крыса совершала 20–25 дыхательных движений. Животным контрольной группы (n=11) проводили аналогичную процедуру с использованием плацебо. Девять особей составили интактную группу. По окончании 60-дневной экспозиции диоксида азота осуществляли эвтаназию всех животных методом ингаляции диоксида углерода.

Бронхоальвеолярный лаваж выполняли на изолированных легких стерильным физиологическим раствором (35–37 °С). Лаважную жидкость собирали в силиконизированные пробирки и после центрифугирования определяли общее и дифференциальное содержание клеток в 1,0 мл. В пробах бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) определяли содержание интерлейкина (ИЛ) 8, ИЛ-17, фактора некроза опухоли (ФНО- α), нейтрофильной эластазы (neutrophil elastase, NE), иммуноглобулина А (secretory IgA, SIgA) и сурфактантного протеина В (surfactant protein В, SP-B) и сурфактантного протеина D (surfactant protein D, SP-D) методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием видоспецифичных тест-систем фирмы Cusabio Biotech (Китай). Для гистологических исследований легкие расправляли введением через трахею 10% раствора формальдегида. Материал заключали в парафин, срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Ван Гизона. Статистическую обработку выполняли с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Windows) с применением критерия достоверности Стьюдента. Количественные данные представляли как среднее \pm ошибка среднего (M \pm m). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В легких животных контрольной группы по окончании 60-дневной экспозиции выявлялись выраженные признаки структурной перестройки и ремоделирования дыхательных путей, соответствовавшие морфологическому паттерну ХОБЛ, которые ранее послужили отправной точкой при исследовании эффекта терапевтического применения комбинации беклометазон/формотерол и описанные ранее [13]. Основные отличительные признаки включают десквамацию бронхиального эпителия, гиперплазию бокаловидных клеток, плоскоклеточную метаплазию, лейкоцитарно-лимфоцитарную инфильтрацию, инверсию соотношения числа реснитчатых и бокаловидных клеток (5:4, в норме 5:1), признаки очагового склероза и эмфиземы.

Содержание нейтрофилов в БАЛЖ крыс, не получавших лечения, превышало значения этого показателя у интактных животных в 10 раз (31,8 \pm 2,9% и 2,9 \pm 0,7% соответственно, $p < 0,05$), а лимфоцитов — в 3 раза (20,2 \pm 2,1% и 6,3 \pm 1,8% соответственно, $p < 0,05$). Концентрации про-

Таблица 1. Провоспалительный профиль БАЛЖ крыс при применении беклометазона/формотерола (Б/Ф) на ранней стадии формирования модели ХОБЛ (M \pm m)

Показатель	Интактная группа (n=9)	Модель ХОБЛ (контрольная группа) (n=11)	Модель ХОБЛ + Б/Ф (n=11)
ФНО- α , пг/мл	15,67 \pm 1,52	34,42 \pm 3,0*	20,54 \pm 1,22**
ИЛ-8, пг/мл	23,67 \pm 1,39	39,24 \pm 2,4*	21,32 \pm 1,08**
ИЛ-17, пг/мл	53,37 \pm 4,79	96,33 \pm 5,07*	42,51 \pm 4,15**
NE, нг/мл	16,51 \pm 2,18	36,16 \pm 2,5*	14,31 \pm 1,16**

Примечание. * — различие с интактной группой достоверно, $p < 0,05$;
** — различие с контрольной группой достоверно, $p < 0,05$.

Таблица 2. Показатели функциональной активности бронхоальвеолярного эпителия крыс при применении беклометазона/формотерола (Б/Ф) на ранней стадии формирования модели ХОБЛ (M \pm m)

Показатель	Интактная группа (n=9)	Модель ХОБЛ (контрольная группа) (n=11)	Модель ХОБЛ + Б/Ф (n=11)
SIgA, мкг/мг белка	28,15 \pm 1,65	11,06 \pm 1,21*	32,34 \pm 3,34**
SP-B, пг/мкг белка	39,43 \pm 3,22	71,14 \pm 4,17*	45,38 \pm 3,44**
SP-D, пг/мл	73,63 \pm 4,77	39,25 \pm 4,14*	79,53 \pm 4,53**

Примечание. * — различие с интактной группой достоверно, $p < 0,05$;
** — различие с контрольной группой достоверно, $p < 0,05$.

воспалительных цитокинов и нейтрофильной эластазы двукратно превышали интактный уровень (табл. 1). В результате повреждения бронхоальвеолярного эпителия, индуцированного воздействием диоксида азота, ухудшались показатели его функциональной активности: отмечалось снижение содержания в БАЛЖ SIgA и гидрофильного SP-D и увеличение концентрации гидрофобного SP-B (табл. 2).

По окончании 60-дневной экспозиции диоксида азота процентное содержание нейтрофилов и лимфоцитов в БАЛЖ животных опытной группы составляло соответственно 6,4 \pm 1,2% и 9,3 \pm 1,8% и было близко к значениям у интактных животных ($p < 0,05$ по сравнению с показателем у животных из контрольной группы). При гистологическом исследовании легочной ткани крыс этой группы в бронхиальном эпителии не выявлялись дисрегенераторные изменения с участками оголенной базальной мембраны, плоскоклеточной метаплазии, дистрофии и атрофии, признаки ремоделирования дыхательных путей и эмфиземы. Соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток практически соответствовало норме (5:2). Концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-17 и нейтрофильной эластазы оказались достоверно ниже по сравнению с контрольной группой и практически не отличались от показателей интактных животных (см. табл. 1). Содержание SIgA, SP-B и SP-D в БАЛЖ крыс опытной группы достоверно не отличалось от значений в интактной группе (см. табл. 2), что могло рассматриваться как свидетельство сохранения морфофункциональной целостности и иммунобарьерной функции бронхоальвеолярного эпителия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее было показано, что после 15-дневной экспозиции диоксида азота в легких наблюдаются острые структурные изменения — отек и лейкоцитарно-лимфоцитарная инфильтрация подслизистого слоя, перибронхиальной и периваскулярной клетчатки, очаговая пролиферация бронхиального эпителия, гиперплазия бокаловидных клеток, слущивание эпителия с обнажением базальных отделов, участки перерастяжения легочной ткани [14, 15]. На этом сроке (этап острой реакции на повреждение, индуцированное токсическим воздействием вдыхаемого диоксида азота) содержание нейтрофилов в БАЛЖ возрастает до 25–30%, а лимфоцитов — до 20–25% [15]. Нейтрофильное воспаление, развивающееся вследствие повреждения легочного эпителия экзогенными факторами, такими как сигаретный дым или оксидантные поллютанты (диоксид азота), служит характерным признаком ХОБЛ [16–20]. Недавние исследования позволяют полагать, что нейтрофилы и их протеиназы являются ключевым патогенетическим фактором развития ХОБЛ начиная с самой ранней стадии болезни и последующего прогрессирования [3, 21]. Уже на этапе острого повреждения эпителия, вызванного вдыхаемым диоксидом азота, содержание нейтрофилов в БАЛЖ достигает 30% от общего клеточного состава и сохраняется на высоком уровне вплоть до окончания экспозиции. Рекрутирование нейтрофилов в легкие происходит под влиянием хемоаттрактантов, высвобождающихся из поврежденной эпителиальной оболочки (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α и др.) [22]. Важная роль в привлечении нейтрофилов в дыхательные пути принадлежит ИЛ-17 благодаря активации эпителиальных клеток бронхов и индукции экспрессии нейтрофильных хемокинов, в частности ИЛ-8 [23]. Нейтрофилы, как известно, играют решающую роль во врожденном иммунном ответе, однако в процессе формирования ХОБЛ они приобретают aberrантные функции, что способствует образованию воспалительной микросреды и прогрессированию заболевания [18, 24–26].

Присутствие дисфункциональных фенотипов нейтрофилов, отличающихся повышенной миграционной активностью в отношении хемоаттрактантов и аномальной реакцией на воспалительные стимулы, может повышать вероятность повреждения легочной ткани и, следовательно, восприимчивость к развитию ХОБЛ [3, 24, 27]. Дисфункция нейтрофилов может быть генетически детерминирована, но может отражать и эпигенетические изменения, происходящие под воздействием факторов окружающей среды [3, 27]. Нейтрофильная эластаза препятствует восстановлению эпителия, способствуя клеточному апоптозу и старению, активирует воспаление, увеличивая экспрессию и высвобождение провоспалительных цитокинов [28]. Расщепляя эластин внеклеточного матрикса легочной паренхимы, эластаза нейтрофилов способствует формированию участков эмфиземы. Недавно описан новый механизм индуцированного нейтрофильной эластазой повреждения легких при ХОБЛ, связанный с образованием в дыхательных путях устойчивого к ингибированию $\alpha 1$ -антитрипсином активного пула нейтрофильной эластазы, локализованного на поверхности экзосом [29].

Отражением повреждения бронхоальвеолярного эпителия и дисфункции альвеолоцитов 2-го типа служат изменения содержания SP-B и SP-D в БАЛЖ крыс контрольной группы. SP-D является важным противовоспалительным белком, регулирующим иммунную защиту легких.

Вызванные болезнью разрушение или модификации SP-D способствуют его системной «утечке» из легких, а циркуляторный SP-D рассматривается как перспективный биомаркер повреждения легких [30]. Гипотеза о том, что пневмотоксическое воздействие сигаретного дыма опосредует «утечку» SP-D из легких в кровь, нашла подтверждение в 12-летнем исследовании [31]. Установлено, что уровень SP-D в сыворотке крови значительно повышен у курильщиков с исходно нормальной функцией легких, у которых за время наблюдения функциональные показатели легких значительно снижались и отмечался повышенный риск развития ХОБЛ, по сравнению с теми курильщиками, у кого легочная функция не страдала. Мыши с дефицитом SP-D оказались более восприимчивы к индуцированному сигаретным дымом воспалению дыхательных путей, а введение в легкие рекомбинантного фрагмента SP-D человека позволяло снизить локальное содержание провоспалительных цитокинов [32]. Следствием нарушения структуры SP-B под влиянием вдыхаемых оксидантных поллютантов может быть утрата их способности взаимодействовать с фосфолипидами сурфактантной выстилки, что может сказаться на снижении альвеолярного поверхностного натяжения и газообменной функции легких [33].

Важным компонентом поверхностного иммунного барьера мелких дыхательных путей, контактирующего с внешней средой, является SIgA, синтезируемый плазматическими клетками базальной мембраны и транспортируемый на поверхность эпителия полимерным рецептором. Потеря SIgA часто встречается в мелких дыхательных путях пациентов с ХОБЛ и может способствовать прогрессированию заболевания, особенно с фенотипом эмфиземы [34]. Исследование образцов дыхательных путей диаметром меньше 2 мм у пациентов с ХОБЛ показало, что патологические изменения (аномальная морфология эпителия, накопление нейтрофилов, фиброзное ремоделирование) локализовались преимущественно в дыхательных путях с дефицитом SIgA [35]. У мышей с отсутствием SIgA в дыхательных путях из-за генетического дефицита полимерного рецептора Ig обнаружили увеличение процентного содержания нейтрофилов в легких и признаки спонтанного развития эмфиземы [36].

По современным представлениям дисфункция мелких дыхательных путей с повреждением эпителиальной выстилки представляет собой ранний и ключевой элемент функциональных последствий и прогрессирования ХОБЛ [5–7, 11]. Выяснение точной роли дисфункции мелких дыхательных путей как специфической «фармакологической мишени» в лечении ранней стадии ХОБЛ стало важным направлением проводимых исследований. Воспаление и ремоделирование мелких дыхательных путей являются основными признаками ХОБЛ, поэтому способность экстрамелкодисперсного аэрозольного препарата беклометазон/формотерол достигать периферических отделов респираторного тракта представляется крайне важной в плане терапии ранней стадии ХОБЛ. На сегодняшний день преимущества этой сверхтонкой рецептуры продемонстрированы в лечении пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ, у которых отмечалось улучшение функции легких и снижение частоты обострений [37]. Применение экстрамелкодисперсной комбинации беклометазон/формотерол в терапии больных ХОБЛ с выраженной обструкцией воздушного потока (объем форсированного выдоха за 1 секунду 43%) улучшало функциональные по-

казатели, связанные с заболеванием мелких дыхательных путей (отношение остаточного объема к общей емкости легких), а также клинический статус и качество жизни пациентов [38]. Противовоспалительный эффект терапевтического применения ультрамелкодисперсного аэрозоля беклометазон/формотерол был подтвержден нами в опытах на крысах [13]. В настоящей работе профилактическое применение экстрамелкодисперсного комбинированного препарата беклометазон/формотерол на раннем этапе формирования модели ХОБЛ (этапе острой реакции на повреждение) минимизировало повреждение эпителиальных структур дыхательных путей под влиянием пневмотоксического воздействия диоксида азота, что способствовало снижению активности нейтрофильного воспаления и сохранению функциональной активности бронхоальвеолярного эпителия на базальном уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы концепция ранней ХОБЛ приобретает все больше сторонников и становится приоритетным направлением исследований и разработки новых подходов к лечению, поскольку считается, что терапевтическое вмешательство на этой стадии заболевания потенциально может остановить развитие и прогрессирование патологического процесса. Предполагается, что дисфункция мелких дыхательных путей, ассоциированная с повреждением респираторного эпителия, является самой ранней стадией развития ХОБЛ. Однако стратегии лечения ранних стадий заболевания, которые предшествуют развитию обструкции воздушного потока и эмфиземы, остаются спорными и неопределенными, чему в немалой степени способствует отсутствие на сегодняшний день результативных противовоспалительных лекарственных препаратов. Превентивное применение экстрамелкодисперсной комбинации беклометазон/формотерол на этапе начальных структурных повреждений дыхательных путей, вызванных воздействием пневмотоксиканта диоксида азота, позволило предотвратить чрезмерное повреждение эпителиальных структур дыхательных путей, значительно снизить активность нейтрофильного воспаления, сохранить иммунобарьерную функцию бронхоальвеоляр-

ного эпителия и предотвратить формирование морфофункциональной картины модели ХОБЛ, наблюдаемой в группе контрольных животных, не получавших лечения. Экстрамелкодисперсная аэрозольная рецептура использованного препарата способствовала максимальной эффективности его компонентов на уровне малых дыхательных путей — основного «плацдарма» развития патологического процесса. Для профилактики и снижения заболеваемости ХОБЛ у лиц с предполагаемой бессимптомной или малосимптомной ранней стадией заболевания и при наличии у них факторов риска (генетических, экологических и др.) целесообразно проведение исследований по определению минимальной эффективной превентивной дозы экстрамелкодисперсных противовоспалительных препаратов и оптимального режима их использования.

Литература

1. Rennard S.I., Drummond M.B. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet*. 2015;385(9979):1778–1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60647-X.
2. Agusti A., Celli B. Natural history of COPD: gaps and opportunities. *ERJ Open Res*. 2017;3(4):00117–2017. DOI: 10.1183/23120541.00117-2017.
3. Yip K.P., Stockley R.A., Sapay E. Catching "Early" COPD — The diagnostic conundrum. *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:957–968. DOI: 10.2147/COPD.S296842.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report). (Electronic resource.) URL: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/> (access date: 11.02.2022).
5. Fazleen A., Wilkinson T. Early COPD: current evidence for diagnosis and management. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620942128. DOI: 10.1177/1753466620942128.
6. Lange P., Ahmed E., Lahmar Z.M. et al. Natural history and mechanisms of COPD. *Respirology*. 2021;26(4):298–321. DOI: 10.1111/resp.14007.
7. Lu H.H., Zeng H.H., Chen Y. Chronic obstructive pulmonary disease: A new perspective. *Chronic Dis Transl Med*. 2021;7(2):79–87. DOI: 10.1016/j.cdtm.2021.02.003.
8. Koo H.K., Vasilescu D.M., Booth S. et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(8):591–602. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30196-6.
9. Martinez F.J., Han M.K., Allinson J.P. et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med*. 2018;197(12):1540–1551. DOI: 10.1164/rccm.201710-2028PP.
10. Ritchie A.I., Martinez F. The challenges of defining early chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *Am J Resp Crit Care Med*. 2021;203(10):1209–1210. DOI: 10.1164/rccm.202011-4176ED.
11. Siafakas N., Bizymi N., Mathioudakis A., Corlateanu A. EARLY versus MILD chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2018;140:127–131. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.007.

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




Достигает всех отделов бронхиального дерева¹

Лечит бронхиальную астму и ХОБЛ более эффективно даже у сложных категорий пациентов^{3,4}

Обеспечивает лучший контроль БА в классе ФК ИГКС/ДДБА при меньшей стероидной нагрузке^{2,4}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФОСТЕР*

Регистрационный номер: ЛСР-000876/09. Международное непатентованное или группировочное название: Беклометазон + Формотерол. Лекарственная форма: аэрозоль для ингаляций дозированных. **Показания:** Базисная терапия бронхиальной астмы, предусматривающая применение комбинированной терапии (ингаляционный ГКС + β₂-адреномиметик длительного действия) у пациентов, симптомы заболевания которых недостаточно контролируются применением ингаляционных ГКС и β₂-адреномиметиков короткого действия; у пациентов, уже получающих эффективные поддерживающие дозы ингаляционных ГКС и β₂-адреномиметиков длительного действия. ХОБЛ: лечение бронхиальной обструкции у пациентов с тяжелой ХОБЛ (ОФВ1 <50% от его расчетного нормального значения), у которых, несмотря на обычную бронходилатирующую терапию, сохраняются значимые симптомы данного заболевания. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к активным и вспомогательным веществам препарата. Детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы (полное содержание раздела см. в инструкции):** Препарат «Фостер» предназначен для ингаляционного применения. **Бронхиальная астма. Регулярная терапия.** Рекомендации по режиму дозирования для взрослых (18 лет и старше): По одной или две ингаляции два раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 4 ингаляции в сутки. **Регулярная терапия и применение по потребности для снятия симптомов астмы.** Рекомендованная доза для регулярной терапии составляет 1 ингаляцию 2 раза в сутки (одна ингаляция утром и вторая ингаляция вечером). В ответ на развитие симптомов астмы пациенты могут провести одну дополнительную ингаляцию препарата «Фостер». Если через несколько минут симптомы сохраняются, следует провести вторую, дополнительную ингаляцию препарата «Фостер». Максимальная суточная доза составляет 8 ингаляций препарата «Фостер». **ХОБЛ.** Рекомендации по режиму дозирования у взрослых 18 лет и старше: 2 ингаляции 2 раза в сутки. **Срок годности:** 20 месяцев. **Условия хранения:** При температуре 2-8 °С в защищенном от солнца месте, вдали от нагревательных приборов. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска:** Отпускается по рецепту. **ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ!**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие бета-агонисты; БА – бронхиальная астма

1. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010; 23 (3): 137-49. 2. Paggiaro et al. *Expert Rev. Resp. Med*. 2008; 2:161-166. 3. Адаев С.Н., Акианов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Гелпе Н.А., Илькович М.М., Княжеская Н.П., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Степанян И.З., Фазлалов Р.С., Шмелев Е.И. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей. II Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. № 2. С. 20-30. 4. Terzano C. et al. // *Respir. Res*. 2012; 13:112(4)

FOSTER 05.07.21 RUS

ООО «Квиз Фармасьютикалс», Россия, 127015, г. Москва, ул. Вятская д. 27, стр. 13, 3-й этаж. Бизнес-центр «Восточная». Тел: +7 495 967 12 12. Факс: +7 495 967 12 11. Email: info.ru@chiesi.com