

УДК 616.24

# Эффективность терапии карбоцистеином в сочетании с бронхолитиками у больных ХОБЛ

А.Е. Шуганов<sup>1</sup>, Е.Г. Шуганов<sup>1</sup>, Н.А. Распопина<sup>2</sup>, М.Г. Бирон<sup>3</sup>, Т.Ю. Гнеушева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский институт им. М.В. Владимирского

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> ООО «Эвансд Трейдинг», Москва

## The efficacy of treatment patients with COPD by carbotsistein with combination of bronchodilators

A. Shuganov<sup>1</sup>, E. Shuganov<sup>1</sup>, N. Raspopina<sup>2</sup>, M. Biron<sup>3</sup>, T. Gneusheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute named by M.F. Vladimirsky

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>3</sup> Advanced Traiding, Moscow

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

Огромная распространенность, высокая частота снижения трудоспособности и растущая смертность от ХОБЛ делают работы, посвященные лечению этого заболевания, актуальными. По данным ряда исследований, мукорегулирующие средства, в первую очередь тиоловые производные в комплексной терапии ХОБЛ 3–4 ст. тяжести, способны снизить частоту обострений и улучшить качество жизни пациентов. В работе у 40 пациентов с ХОБЛ 2 ст. тяжести, разделенных на две равноценные группы, оценивалась клиническая эффективность и влияние на «перекисное окисление» липидов, как показатель активности воспаления слизистых оболочек дыхательных путей, при длительном системном лечении (12 мес) карбоцистеином у больных ХОБЛ 2 ст. тяжести в сочетании с бронхолитической терапией. По данным проведенного исследования в группе больных ХОБЛ 2 ст. тяжести на фоне приема карбоцистеина наряду с бронхолитической терапией уже к 6-му месяцу лечения отмечено уменьшение интенсивности кашля и одышки, повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение показателей спирометрии по ОФВ<sub>1</sub>. За год в этой группе пациентов уменьшилась частота обострения заболевания, что можно объяснить антиок-

сидантным действием карбоцистеина, за счет которого оказывается опосредованно более выраженное противовоспалительное действие всей терапии. Критерием назначения и/или отмены карбоцистеина у больных ХОБЛ 2-й ст. тяжести может быть динамика активности ферментов антиоксидантной защиты, в частности, термостабильной фракции каталазы, которая является надежным критерием степени выраженности «оксидантного стресса».

**Ключевые слова:** ХОБЛ, бронхолитическая терапия

### Summary

The researches, devoted to the treatment of COPD because of its huge spread, high incidence of disability and growing mortality, are actual. According to some studies mucoregulatory means primarily thiol derivatives in the treatment of COPD 3–4 degree of severity are able to reduce the frequency of exacerbations and improve quality of life for patients. In the study the clinical efficacy and effect of the «peroxidation» lipids activity as an index of airway mucosal inflammation during systemic treatment by carbotsisteine with prolonged (12 months) combination with bronchodilator therapy in 40 patients with COPD 2 degree of severity, divided into two equal groups, were evaluated.

According to the study in patients with COPD 2 degree of severity karbotsistein reception along with bronchodilator therapy has the 6th month of treatment was a decrease in the intensity of cough and dyspnea, increased exercise tolerance, and improvement in FEV<sub>1</sub> by spirometry. The rate of exacerbation frequency in this group of patients has decreased during one year, which can be explained by antioxidant action of karbotsistein, which gives indirectly

a more pronounced anti-inflammatory effect throughout the therapy. The criteria for appointment and / or revocation of karbotsisteina COPD patients 2 degree of severity can be a dynamic activity of antioxidant enzymes, particularly thermostable catalase fraction, which is a reliable measure of the severity of «oxidative stress».

**Keywords:** COPD, bronchodilator therapy

## Введение

Проблема лечения больных ХОБЛ становится все более актуальной в связи с большой распространенностью этого заболевания, высокой частотой снижения трудоспособности и растущей смертностью [1, 2]. Согласно современным представлениям комплексное лечение больных ХОБЛ должно включать системную противовоспалительную и бронхолитическую терапию, а также отказ от курения [2, 3]. С точки зрения патогенеза ХОБЛ эффективность лечебных мероприятий по замедлению прогрессирования заболевания в полной мере зависит от активности и длительности хронического воспаления дыхательных путей, однако терапевтические подходы к медикаментозному лечению больных при этом заболевании по настоящее время направлены главным образом на облегчение симптомов бронхообструктивного синдрома и дыхательной недостаточности с помощью  $\beta_2$ -адреномиметиков и М-холинолитиков короткого и длительного действия, не обладающих прямым противовоспалительным эффектом [2, 4–6]. Остается противоречивым и вопрос определения роли глюкокортикостероидов в лечении ХОБЛ: так, имеется ряд работ, в которых показано, что отмена ИГКС при этом заболевании не приводила к увеличению частоты среднетяжелых и тяжелых обострений в течение года [3, 7]. С учетом наличия хронического продуктивного кашля при ХОБЛ в клинической практике применяются различные мукорегулирующие средства и в первую очередь тиоловые производные (N-ацетилцистеин, карбоцестеин и амброксол) [8]. При этом существуют данные, свидетельствующие о снижении частоты обострений и улучшении качества жизни пациентов с ХОБЛ 3–4 степени тяжести на фоне приема ацетилцистеина и карбоцестеина, что позволяет предположить модифицирующее действие этих препаратов при данном недуге [8–10].

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность, динамику показателей функции внешнего дыхания, частоту обострения заболевания и влияние на выраженность «перекисного окисления» липидов, как показатель активности воспаления слизистых оболочек дыхательных путей, карбоцестеин-

ном в сочетании с бронхолитической терапией при длительном системном лечении у больных ХОБЛ 2 ст. тяжести.

## Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты динамического наблюдения на протяжении года за 40 больными ХОБЛ 2 ст. тяжести согласно критериям GOLD 2016 г. [2].

Критериями исключения из исследования являлись:

- 1) сопутствующая бронхиальная астма;
- 2) применение в терапии глюкокортикостероидов;
- 3) инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или операция реваскуляризации миокарда менее чем за 6 мес до начала исследований;
- 4) сопутствующие органические поражения клапанов сердца, миокардит, перикардит;
- 5) отказ больного от участия в исследовании.

Все пациенты с ХОБЛ 2 ст. были курильщиками и имели индекс курения не менее 20 пачек/лет.

Все больные были разделены на две группы по 20 человек. Первая группа пациентов получала стандартную медикаментозную терапию, которая включала м-холинолитик длительного действия (тиотропия бромид — спирива респимат в дозе 5 мкг/сут) и  $\beta_2$ -адреномиметики короткого действия (сальбутамол, вентолин) по 2 вдоха по требованию. Средний возраст больных этой группы составил 55,2±3,6 года. Средняя длительность заболевания 15,2±2,0 года. Среднее количество обострений до начала лечения составило 1,76±0,12 в год. Сопутствующие заболевания: мягкая и умеренная артериальная гипертензия выявлена у 6 больных (индапамид 1,25 мг/сут и изоптин SR (верапамил) в дозе от 160 до 240 мг/сут), сопутствующая стенокардия — у 3 больных. Во 2-ю группу вышли 20 больных ХОБЛ 2 ст. тяжести, лечение которых включало наряду с м-холинолитиком длительного действия и  $\beta_2$ -адреномиметики короткого действия (сальбутамол, вентолин) по два вдоха по требованию, карбоцестеин (флюдитек) в дозе 15 мл (750 мг) 3 раза

в сутки в течение 12 мес в интермиттирующем режиме — 4 дня приема с последующим перерывом с интервалом в 3 дня. Средний возраст больных 2-й группы составили  $57,8 \pm 2,3$  года, а средняя длительность заболевания ХОБЛ —  $16,1 \pm 0,14$  в год. Мягкая и умеренная артериальная гипертензия выявлена у 7 пациентов, сопутствующая ИБС — у 5 человек. Регулярной терапии сопутствующих заболеваний в этой группе пациентов не было.

При первичном обследовании у больных обеих групп выявлялись клинические и инструментальные признаки бронхообструктивного синдрома, выраженность клинических симптомов ХОБЛ уточняли по опроснику качества жизни и балльной системе, предложенной Е.И. Шмелевым в 2002 г. [4]. Тяжесть симптомов болезни и данные обследования у больных обеих сравниваемых групп были сопоставимы, что позволяло проводить сравнительное клиническое исследование между представленными группами (табл. 1–3).

Исследование включало три визита: первый — стартовый визит, второй визит — через  $6 \text{ мес} \pm 7$  дней и третий — через  $12 \text{ мес} \pm 7$  дней с момента начала наблюдения. Во время каждого визита оценивалась степень бронхообструктивного синдрома с помощью компьютерной спирометрии и бронходилатационного теста с вентолином 400 мкг («Master Scream» с автоматическим расчетом общепризнанных показателей петли «поток–объем»), пациенты заполняли опросник качества жизни и проводился забор крови для определения показателей ПОЛ («перекисного окисления» липидов). Больные включались в исследование в период ремиссии ХОБЛ при отсутствии клинических признаков обострения воспалительного процесса в легких. У всех больных ХОБЛ 2 ст. тяжести оценивали содержание продуктов ПОЛ по методикам, описанным в предыдущих работах [11–13]. При этом для оценки активности воспаления у всех обследуемых пациентов определяли исходное содержание продук-

Таблица 1

**Динамика суммарного индекса клинических симптомов ХОБЛ в процессе наблюдения**

Группа больных ХОБЛ 2 степени	Суммарный индекс симптомов ХОБЛ, баллы		
	исходно	через 6 мес	через 12 мес
1-я группа	$1,48 \pm 0,15$	$1,46 \pm 0,12$	$1,06 \pm 0,15^*$
2-я группа + карбоцистеин	$1,49 \pm 0,14$	$0,89 \pm 0,13^*$	$0,65 \pm 0,14^*$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными.

Таблица 2

**Динамика среднего числа обострений у больных ХОБЛ 2 ст. в процессе наблюдения**

Группа больных ХОБЛ 2 степени	Среднее число обострений в год			Кол-во госпитализаций в год из-за обострений ХОБЛ, %	
	исходно	через 6 мес	через 12 мес	исходно	через 1 год
1-я группа	$1,76 \pm 0,12$	$1,72 \pm 0,16$	$1,8 \pm 0,16$	20,2%	18,8%
2-я группа	$1,61 \pm 0,14$	$0,93 \pm 0,17^*$	$0,80 \pm 0,2^*$	21,3%	17,9%

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными.

Таблица 3

**Динамика ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ 2 ст. в процессе наблюдения**

Группа больных ХОБЛ 2 степени	Динамика ОФВ <sub>1</sub> , % к должным величинам		
	исходно	6 мес	12 мес
1-я группа	$64,8 \pm 2,4$	$68,4 \pm 2,8$	$76,3 \pm 1,7^*$
2-я группа	$63,82 \pm 2,6$	$75,5 \pm 2,2^*$	$79,3 \pm 2,1^*$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными.

тов ПОЛ в липопротеидах низкой плотности (ЛПН) и резистентность ЛНП к окислению, уровень гидроперекисей липидов (ГПЛ), малонового диальдегида (МДА), активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП). Резистентность ЛНП к окислению определяли по методике Ю.И. Рагино и соавт. (1998). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием прикладных программ Statistica 6.0. Определяли общепринятые показатели вариационного ряда ( $M \pm m$ ). Различия считали достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В 1-й группе больных ХОБЛ 2 ст. тяжести лечение м-холинолитиком длительного действия (тиотропия бромид) с  $\beta_2$ -адреномиметиками короткого действия по требованию, как и следовало ожидать, сопровождалось достоверным уменьшением ( $p < 0,05$ ) суммарного индекса клинических симптомов ХОБЛ до  $1,06 \pm 0,15$  на 12-й месяц лечения, при этом отмечено достоверное увеличение средних значений ОФВ до  $76,3 \pm 1,7\%$ , а также незначительной тенденцией к уменьшению среднего числа обострений данного заболевания до  $1,8 \pm 0,16$  случаев в год. Наши данные о положительном влиянии этого препарата на состояние больных ХОБЛ совпадают с исследованиями других авторов [5, 15] что свидетельствует об удовлетворительном бронхолитическом и возможном противовоспалительном действии тиотропия бромида, как утверждают авторы этих работ. При этом достоверные положительные изменения по большинству представленных показате-

телей в этой группе больных ХОБЛ 2 ст. тяжести мы отметили только к 12-му месяцу регулярного лечения (см. табл. 1, 3, 4). Убедительных данных об изменении числа обострений и госпитализаций за 12 мес при наблюдении за пациентами 1-й группы не получено.

При анализе результатов наблюдения за пациентами больных 2-й группы мы обнаружили существенное отличие в динамике клинических симптомов ХОБЛ по сравнению с данными больных 1-й группы. Так, у пациентов с ХОБЛ 2 ст. тяжести, получавших на фоне бронхолитической терапии карбоцистеин, уже через 6 мес лечения отмечали уменьшение или исчезновение кашля с мокротой, хрипов в легких, одышки при физических нагрузках, что отражалось в достоверном снижении суммарного индекса клинических симптомов с  $1,49 \pm 0,14$  до  $0,89 \pm 0,13$  балла, и эта положительная динамика сохранялась и на 12-м месяце наблюдения (см. табл. 1). Уже на 6-м месяце лечения достоверно увеличилась и толерантность к физической нагрузке, согласно опроснику, у больных 2-й группы, а это является одним из показателей, определяющих не только объективное состояние, но и прогноз течения данного заболевания [17] (см. табл. 1). Положительная тенденция подтвердилась и при анализе динамики показателя ОФВ<sub>1</sub> (см. табл. 3). У больных 2-й группы ХОБЛ 2 ст. тяжести уже на 6-м месяце комбинированного лечения отмечали достоверные положительные сдвиги по данным спирометрии. Эти изменения сохранились и на 12 месяце наблюдения (см. табл. 3). Среднее число обострений за весь период наблюдения достоверно снизилось только у пациентов ХОБЛ 2 ст., входящих во 2-ю группу (см. табл. 2). По

Таблица 4

### Динамика показателей ПОЛ у больных ХОБЛ 2 ст. в процессе наблюдения

Показатель (норма)	Динамика показателей ПОЛ			
	до лечения		6 мес	12 мес
Гидроперекиси липидов ( $0,56 \pm 0,03$ опн. ед./мл эр.)	1-я группа	$1,2 \pm 0,07$	$0,90 \pm 0,08$	$0,9 \pm 0,04^*$
	2-я группа	$1,19 \pm 0,06$	$0,7 \pm 0,02^*$	$0,75 \pm 0,06^*$
Малоновый диальдегид ( $1,138 \pm 0,14$ нмоль/ $10^{-6}$ эр.)	1-я группа	$1,4 \pm 0,11$	$1,19 \pm 0,12$	$1,17 \pm 0,09^*$
	2-я группа	$1,39 \pm 0,1$	$1,10 \pm 0,15^*$	$1,11 \pm 0,07^*$
Супероксиддисмутазы ( $1610 \pm 52,0$ ЕД акт/г Нв)	1-я группа	$1250 \pm 78$	$1213 \pm 101$	$1510 \pm 42,0^*$
	2-я группа	$1310 \pm 72$	$1498 \pm 112^*$	$1470 \pm 62^*$
Глутатионпероксидаза ( $0,06 \pm 0,005$ ЕД акт/г Нв)	1-я группа	$0,04 \pm 0,005$	$0,048 \pm 0,004$	$0,053 \pm 0,003$
	2-я группа	$0,042 \pm 0,003$	$0,056 \pm 0,004^*$	$0,06 \pm 0,002^*$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными.

числу госпитализаций существенной разницы между двумя этими группами больных за все время наблюдения не найдено (см. табл. 2).

При оценке показателей ПОЛ у всех наблюдаемых больных, включенных в исследование до начала лечения, отмечали достоверное повышение первичных и вторичных продуктов липидной перекисидации, на фоне достоверного угнетения активности таких ферментов антиоксидантной защиты клеток, как супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза (табл. 4).

Динамика изменений показателей ПОЛ на 6-й и 12-й месяц лечения в двух группах больных ХОБЛ 2 ст. тяжести представлены в табл. 4. Из нее видно, что в группе больных ХОБЛ 2 ст. тяжести, получавших комбинированную терапию, уже на 6-й месяц лечения происходят достоверные положительные сдвиги: уменьшается уровень первичных и вторичных продуктов липидной перекисидации на фоне повышения активности ферментов антиоксидантной защиты. Положительные сдвиги по показателям ПОЛ мы получили и у пациентов 1-й группы больных ХОБЛ 2 ст. тяжести, однако только спустя 12 мес наблюдения, что подтверждает утверждение, что стандартная терапия ХОБЛ бронхолитиками длительного действия оказывает и противовоспалительное действие, за счет чего уменьшается выраженность клинических симптомов и количество обострений (см. табл. 4).

Итак, при анализе динамики показателей ПОЛ в обеих группах более значимые положительные сдвиги отмечены во 2-й группе больных ХОБЛ 2 ст. тяжести, получающих дополнительно карбоцистеин. Положительные результаты, полученные во 2-й группе больных ХОБЛ 2 ст. тяжести, получающих комбинированную терапию, вероятно, связаны с антиоксидантным и противовоспалительным действием карбоцистеина (флюдитек) [12]. Следовательно, добавление карбоцистеина, обладающего антиоксидантным действием, усиливает противовоспалительный эффект м-холинolitikов длительного действия.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности длительного применения карбоцистеина в сочетании с бронхолитиками у больных ХОБЛ 2 ст. тяжести, что позволяет уменьшить проявления

бронхообструктивного синдрома, улучшить качество жизни больных ХОБЛ и количество обострений болезни. Аналогичные результаты при использовании карбоцистеина у больных ХОБЛ наряду со стандартной терапией были получены в целом ряде исследований, в которых карбоцистеин входил в комплексную терапию пациентов с ХОБЛ 3 и 4 ст. тяжести [12, 14, 16].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о достаточно высоком противовоспалительном эффекте карбоцистеина за счет способности нивелировать «оксидантный стресс» у больных ХОБЛ [17]. Наше исследование показало и положительное влияние карбоцистеина на клинику заболевания и частоту обострений в год у больных ХОБЛ средней степени тяжести, получавших комбинированную терапию. Так, согласно нашим данным, включение в состав терапии наряду с бронхолитиками карбоцистеина у больных ХОБЛ 2 ст. тяжести сопровождается более выраженным уменьшением клинических и инструментальных признаков бронхообструкции, улучшением качества жизни и приводит к уменьшению числа обострений в год по сравнению с группой пациентов, получавших только стандартную терапию.

В настоящее время показания для длительной терапии ацетилцистеина ограничены только группой пациентов ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения с частыми обострениями, не получавшими ИГКС (уровень доказательства В) [2]. Наши данные касаются больных ХОБЛ 2 ст. тяжести без частых обострений и не получающих ИГКС, они показывают, что добавление карбоцистеина к стандартной терапии м-холинolitikов длительного действия приводит к более выраженному улучшению качества жизни и показателей ФВД, что можно объяснить антиоксидантным действием карбоцистеина, за счет которого оказывается опосредованно более выраженное противовоспалительное действие такой терапии. В качестве критериев к назначению и/или отмене карбоцистеина у больных ХОБЛ 2 ст. тяжести может являться динамика активности ферментов антиоксидантной защиты, в частности, термостабильной фракции каталазы, которая является надежным критерием степени выраженности «оксидантного стресса» [18].

## Список литературы

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.Н. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа // Рус. мед. журнал. 2001. № 1. С. 3–50. Aisanov Z.R., Kokosov A.N., Ovcharenko S.N. i dr. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh. Federal'naya programma // Rus. med. J. 2001. N 1. S. 3–50.
2. Global initiative for Chronic Obstructive lung Disease Updated 2016. <http://www.goldcord.com>.
3. Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемы сегодняшнего дня // Практическая пульмонология. 2015. № 3. С. 18–23. Belevskii A.S., Vizel' A.A., Zyryanov S.K. i dr. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh: problemy segodnyashnego dnya // Prakticheskaya pul'monologiya. 2015. N 3. S. 18–23.

4. Шмелев Е.И. Воспаление — ключевой элемент прогрессирования ХОБЛ // Cons. Med. 2002. Экстравыпуск. С. 5–7. *Shmelev E.I. Vospalenie — klyuchevoi element progressirovaniya KhOBL // Cons. Med. 2002. Ekstravypusk. S. 5–7.*
5. *Buels K.S., Fruer A.D. // Handb Exp. Pharmacol. 2012. Vol. 208. P. 317–341.*
6. *Chong J., Warner C., Poole P. // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Sep. 12. Vol. 9. CO 009157.*
7. *Rossi A. et al. // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 44, N 6. P. 1548.*
8. Чикина С.Ю. Муколитики: современная роль в ведении больных ХОБЛ. Практическая пульмонология. 2015. № 4. С. 18. *Chikina S.Yu. Mukolitiki: sovremennaya rol' v vedenii bol'nykh KhOBL // Prakticheskaya pul'monologiya. 2015. N 4. S. 18.*
9. *Rahman I. // Eur. Respir. J. 2010. Vol. 19. P. 127.*
10. *Rahman I. // Biochim. Biophys. Acta. 2012. Vol. 1822. P. 714.*
11. Вильчинская Н.В., Шуганов Е.Г., Распопина Н.А. // Врач. 2004. № 7. С. 26–27. *Vil'chinskaya N.V., Shuganov E.G., Rasporina N.A. // Vrach. 2004. N 7. S. 26–27.*
12. Шуганов Е.Г., Шелест Е.А., Гнеушева Т.Ю., Салмаси Ж.М., Шуганов А.Е. Место карбоцистеина в комплексной терапии у больных ХОБЛ // Земский врач. 2014. № 1 (22). С. 37–40. *Shuganov E.G., Shelest E.A., Gneusheva T.Yu., Salmasi Zh.M., Shuganov A.E. Mesto karbotsisteina v kompleksnoi terapii u bol'nykh KhOBL // Zemskii vrach. 2014. N 1 (22). S. 37–40.*
13. *Schum J., Fairclough G., Haschemeyer R. Oxygen — mediated heterogeneity of apolow density lipoprotein // Proc. Natl. Acad. Sci. Usa. 1978. Vol. 75. P. 3173–3179.*
14. *Banovicin P., Jakusovad, Rosslerova V. Carbocysteine in the treatment of recuvent bronchitis in infants // Cesk. Pediatr. 1992. Sept. 47 (9). P. 543–546.*
15. Аржинов В.В., Аброгимов А.Г., Архипова Д.Е. Спирива Респимат — новое направление в лечении ХОБЛ // РМЖ Болезни дыхательных путей. 2013. № 7. С. 379–383. *Arzhinov V.V., Abrogimov A.G., Arkhipova D.E. Spiriva Respimat — novoe napravlenie v lechenii KhOBL // RMZh Bolezni dykhatel'nykh putei. 2013. N 7. S. 379–383.*
16. *Jones P.W. // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. Vol. 145, N 6. P. 1321–1327.*
17. Трушенко Н.В., Чикина С.Ю. Мукорегуляторы в терапии заболеваний органов дыхания // Атмосфера (пульмонология и аллергология). 2011. № 4 (43). С. 24–28. *Trushenko N.V., Chikina S.Yu. Mukoregulatory v terapii zabolevanii organov dykhaniya // Atmosfera (pul'monologiya i allergologiya). 2011. N 4 (43). S. 24–28.*
18. Шуганов Е.Г. Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. *Shuganov E.G. Avtoreferat dis. ... d-ra med. nauk. M., 2001.*

Поступила в редакцию 20.12.2016 г.

#### Сведения об авторах:

*Шуганов Александр Евгеньевич* — аспирант кафедры терапии ФУВ МОНИКИ им. И.Х. Владимирского; 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; e-mail: alex.syuganov@yandex.ru;

*Шуганов Евгений Григорьевич* — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии ФУВ МОНИКИ им. И.Х. Владимирского; 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; e-mail: syuganov.evgeny@yandex.ru;

*Распопина Наталья Автандиловна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: rasporina\_nataly@mai.ru;

*Бирон Михаил Георгиевич* — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель генерального директора ООО «Эдванс Трейдинг»; 123182, Москва, Щукинская ул., д. 2; e-mail: bironatcl@gmail.com;

*Гнеушева Татьяна Юрьевна* — ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; 119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2; e-mail: dr\_tatijana@list.ru.