



УДК 616.23/.24-053.2+615.235

ЮЛИШ Е.И.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького  
ЛЕВЧЕНКО А.А.

Городская детская клиническая больница № 5, г. Донецк

## РАЦИОНАЛЬНАЯ МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

***Резюме.** Рассмотрены механизмы нарушений продукции слизи в респираторном тракте у детей. Определены оптимальные методы терапевтического воздействия при нарушениях транспорта слизи и улучшения дренажных функций дыхательных путей.*

***Ключевые слова:** заболевания органов дыхания, комбинированные муколитики, дети.*

Одним из ведущих механизмов развития воспалительных заболеваний органов дыхания является нарушение мукоцилиарного транспорта (очищение бронхов, удаление мокроты), что связано чаще всего с избыточным образованием и/или повышением вязкости бронхиального секрета. При этом перистальтические движения мелких бронхов и ресничек мерцательного эпителия крупных бронхов и трахеи не в состоянии обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева [1]. При застое бронхиального содержимого изменяются вентиляционно-респираторные функции легких вследствие скопления слизи (мокроты) в бронхах и развития бронхиальной обструкции. На фоне обычно присоединяющегося при этом инфицирования угнетается цилиарная активность клеток и желез бронхиального дерева, продуцируется вязкий, трудно транспортируемый секрет и формируется бронхолегочный воспалительный процесс [2, 3]. Развивающиеся при этом вентиляционные нарушения могут определять развитие ателектазов.

Таким образом, образование бронхиального секрета и его адекватный транспорт являются одними из обязательных условий нормального функционирования бронхиального дерева, обеспечивающими санацию дыхательных путей, определяющими состояние местной защиты органов дыхания, а также потенциал барьерной, иммунной и очистительной функции респираторного тракта [4].

Бронхиальный секрет — это продукт секреции бокаловидных клеток, трансудации плазменных

компонентов, метаболизма подвижных клеток, вегетирующих микроорганизмов и легочного сурфактанта [5]. По физико-химической структуре он представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: более жидкой, растворимой (золь) и гелеобразной, нерастворимой (гель). В растворимой фазе секрета содержатся электролиты, элементы плазмы крови, белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. Гель имеет фибриллярную структуру и образуется преимущественно за счет местно синтезированных макромолекулярных гликопротеиновых комплексов муцинов, сцепленных дисульфидными мостиками. Золь покрывает апикальные поверхности мукоцилиарных клеток, имеющих реснички, совершающие колебательные движения [6, 7]. В норме за сутки из бронхиального дерева удаляется до 100 мл бронхиального секрета.

При воспалительных процессах дыхательных путей изменяется состав и увеличивается количество трахеобронхиального секрета. При этом уменьшается удельный вес воды и повышается концентрация муцинов (нейтральных и кислых гликопротеинов), что приводит к увеличению вязкости мокроты. Отмечено, что чем выше вязкость слизи, тем ниже скорость ее проксимального продвижения по респираторному тракту. Изменение состава слизи сопровождается также снижением бактерицидных свойств бронхиального секрета за счет уменьшения в нем концентрации секреторного иммуноглобулина А. Это способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов

на слизистых оболочках респираторного тракта и создает благоприятные условия для их размножения. Таким образом, нарушение дренажной функции бронхиального дерева может привести не только к вентиляционным нарушениям, но и к снижению местной иммунологической защиты дыхательных путей с высоким риском развития затяжного течения воспалительного процесса и его хронизации [8].

Учитывая роль нарушений транспорта трахеобронхиального секрета в формировании заболеваний органов дыхания, особенно у детей раннего возраста, одной из ведущих задач терапии является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и улучшение дренажных свойств дыхательных путей.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины зарегистрировано около 300 противокашлевых препаратов. Чаще всего в педиатрической практике используются отхаркивающие препараты растительного происхождения [9]. Однако у детей с аллергической патологией, весьма распространенной в популяции, они могут обострить аллергический процесс и ухудшить течение заболевания [10]. Поэтому растительное происхождение лекарственного средства еще не означает его полной безопасности для ребенка, особенно раннего возраста. Действующим началом отхаркивающих средств растительного происхождения являются алкалоиды и сапонины, которые способствуют регидратации слизи за счет увеличения трансудации плазмы, усилению моторной функции бронхов и отхаркиванию за счет перистальтических сокращений бронхиальной проводимости, повышения активности мерцательного эпителия.

Также уменьшилось потребление ранее широко используемых препаратов резорбтивного действия: натрия и калия йодида, аммония хлорида, натрия гидрокарбоната и других солевых средств. Во-первых, действие этих препаратов непродолжительно, необходимы частые приемы малых доз (каждые 2–3 ч). Во-вторых, повышение разовой дозы вызывает тошноту и в ряде случаев рвоту. В-третьих, лекарственные средства этой группы могут значительно увеличить объем бронхиального секрета, который маленькие дети не в состоянии самостоятельно откашлять, что приводит к нарушению дренажной функции легких и реинфицированию.

Ограничены и показания к назначению средств, содержащих в своем составе препараты, подавляющие кашель, — либексина, стоптуссина, гексапневмина, лорейна и широко используемого бронхолитина, применяемых только по строгим показаниям. Нередко они противопоказаны детям раннего возраста. Необходимость в лечении собственно кашля, то есть в назначении так называемой противокашлевой терапии, возникает главным образом при наличии у ребенка

непродуктивного, сухого, навязчивого кашля, негативно действующего на его самочувствие и состояние. Особенностью такого кашля является то, что он не приводит к эвакуации скопившегося в дыхательных путях секрета и/или не освобождает рецепторы слизистой респираторного тракта от раздражающего воздействия, например, при ирритативном или аллергическом воспалении. Следует подчеркнуть, что у детей раннего возраста непродуктивный кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия бронхов и сокращения бронхиол. Поэтому целью назначения противокашлевой терапии в подобных случаях является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и усиление тем самым эффективности кашля.

Таким образом, при большинстве заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся нарушениями транспорта и элиминации избыточно образующегося бронхолегочного секрета (мокроты), в первую очередь необходимы муколитические средства, с одной стороны, разжижающие мокроту, с другой — способствующие ее удалению. Это в конечном счете и приводит к восстановлению проходимости дыхательных путей.

Муколитические (или секретолитические) препараты в подавляющем большинстве случаев являются оптимальными при лечении болезней органов дыхания, особенно, учитывая их свойства, у детей. Существенное значение имеют возрастные особенности реагирования дыхательных путей на инфекционно-воспалительный или аллергический процесс. В частности, в неонатальном периоде высокая частота, затяжное и осложненное течение респираторной патологии обусловлены анатомо-физиологическими особенностями новорожденного. Одним из причинных факторов может явиться дефицит образования и выброса сурфактанта, в том числе качественный его дефицит. Кроме того, отсутствие кашлевого рефлекса у детей первых дней и недель жизни достаточно часто требует принудительного отсасывания слизи из верхних и нижних дыхательных путей, что может привести к травмированию и инфицированию слизистых оболочек. Особенностью физиологических реакций детей первых трех лет жизни является выраженная гиперпродукция и повышение вязкости слизи в сочетании с отеком слизистой оболочки бронхов, что вторично нарушает мукоцилиарный транспорт, вызывает обструкцию бронхов, способствует развитию инфекционного воспаления. Таким образом, при проведении комплексной терапии у детей с респираторной патологией необходимо учитывать возраст ребенка. Муколитики, безусловно, наиболее часто являются препаратами выбора у детей первых трех лет жизни. В то же время механизм действия отдельных представи-

телей этой группы различен, поэтому муколитики обладают разной эффективностью. Широко используемые бромгексин, амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин, действуя на гель-фазу бронхиального секрета, разжижают мокроту, но при этом не увеличивают ее объем.

Ацетилцистеин является активным муколитическим препаратом. Механизм его действия основан на разрыве дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что способствует уменьшению вязкости слизи. Препарат также способствует разжижению гноя. Помимо этого препарат способствует синтезу глутатиона — главной составляющей антиокислительной системы организма, что повышает защиту клеток от повреждающего воздействия свободнорадикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции. В то же время отмечено, что при длительном приеме ацетилцистеина может снижаться продукция лизоцима и секреторного иммуноглобулина А [11]. Кроме того, у пациентов с бронхообструктивным синдромом в трети случаев наблюдается усиление бронхоспазма [12].

Амброксол является метаболитом бромгексина и оказывает более выраженный отхаркивающий эффект. Амброксол влияет на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов. Секрет разжижается путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, одновременно улучшается его выделение. Важной особенностью амброксола является его способность увеличивать содержание сурфактанта в легких, блокируя распад и усиливая синтез и секрецию сурфактанта в альвеолярных пневмоцитах 2-го типа. Сурфактант является важнейшим фактором, поддерживающим поверхностное натяжение легких и улучшающим их растяжимость. Являясь гидрофобным пограничным слоем, сурфактант облегчает обмен неполярных газов, оказывает противоотечное действие на мембраны альвеол. Он участвует в обеспечении транспорта чужеродных частиц из альвеол в бронхиальный отдел, где начинается мукоцилиарный транспорт. Оказывая положительное влияние на сурфактант, амброксол опосредованно повышает мукоцилиарный транспорт и в сочетании с усилением секреции гликопротеидов (мукокинетическое действие) оказывает выраженный отхаркивающий эффект. Имеются указания на стимуляцию синтеза сурфактанта у плода, если амброксол принимает мать [13]. Клинические исследования позволили доказать активность препарата при профилактике респираторного дистресс-синдрома и пульмонального шока. Амброксол стимулирует клетки Кларка и активизирует гидролизующие ферменты, что также приводит к снижению вязкости мокроты.

Кашель и объем мокроты при применении препарата значительно уменьшаются. Он хорошо

переносится даже при длительном применении. По данным Morgenroth, амброксол нормализует функции измененных серозных и мукозных желез слизистой оболочки бронхов, способствует уменьшению кист слизистой оболочки и активирует продукцию серозного компонента. Улучшение функции слизистых желез особенно важно у больных хроническими заболеваниями легких, для которых характерны гипертрофия бронхиальных желез с образованием кист и уменьшением числа серозных клеток. Таким образом, амброксол способствует продукции качественно измененного секрета. Амброксол не провоцирует бронхообструкцию. Более того, K.J. Weissman и соавт. [14] показали статистически достоверное улучшение показателей функций внешнего дыхания у больных с бронхообструкцией и уменьшение гипоксемии на фоне приема амброксола.

Имеются данные о противовоспалительном и иммуномодулирующем действии амброксола [15, 16]. Препарат усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA [17]. Амброксол оказывает подавляющее действие на продукцию мононуклеарными клетками интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, являющихся одними из медиаторов воспаления [18], а также усиливает естественную защиту легких посредством увеличения макрофагальной активности. Предполагают, что ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов может улучшить течение лейкоцит-обусловленного легочного повреждения. В настоящее время является доказанным, что амброксол обладает противоотечным и противовоспалительным действием, эффективно способствует купированию обострения хронического бронхита (C. Dormer) и защищает от блеомицин-индуцированного легочного токсина и фиброза. Stockley и соавт. сообщают, что амброксол ингибирует хемотаксис нейтрофилов *in vitro*.

В настоящее время все большей популярностью в лечении бронхолегочной патологии пользуется муколитик карбоцистеин [19]. Карбоцистеин не только обладает муколитическим эффектом, но и восстанавливает нормальную активность секреторных клеток, повышает уровень секреторного IgA. Карбоцистеин оказывает муколитическое и отхаркивающее действие за счет активации сиаловой трансферазы — фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов. Нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета: уменьшает количество нейтральных гликопептидов, увеличивает количество гидроксисиалогликопептидов [20]. Препарат способствует регенерации слизистой оболочки, нормализует ее структуру, снижает число бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, и, как следствие, уменьшает выработку слизи. Имеются данные о восстановлении при

использовании карбоцистеина секреции иммунологически активного IgA и улучшении мукоцилиарного клиренса [21–23].

Лизиновая соль карбоцистеина является нейтральным соединением (рН 6,8), хорошо растворяется в воде и поэтому не раздражает слизистую оболочку желудка, что позволяет назначать суточную дозу за один прием. Такой режим дозирования обеспечивает продление фармакодинамической активности в течение 8 дней после окончания приема препарата. Карбоцистеин обладает антиоксидантным и пневмопротекторным свойствами, которые обусловлены способностью сульфгидрильных групп связывать свободные радикалы [24, 25]. Последние исследования свидетельствуют, что при применении карбоцистеина отмечается усиление процессов регенерации слизистой оболочки респираторного тракта и нормализация ее морфологической структуры [26–28]. Кроме того, препарат активизирует функцию реснитчатого эпителия, восстанавливает секрецию иммуноглобулина и количество сульфгидрильных групп компонентов слизи. Карбоцистеин воздействует на место образования слизи, поэтому его терапевтический эффект не зависит от начального состояния патологически измененной слизи. В связи с этим осуществляется ее быстрое замещение реструктуризованной физиологической слизью, которая располагается между патологической слизью и слизистой дыхательных путей. При этом патологическая слизь становится мобилизованной, а работа мерцательного эпителия начинается с момента контакта с физиологической слизью.

Таким образом, как амброксол, так и карбоцистеин являются наиболее эффективными и безопасными муколитическими средствами при острой и хронической патологии всех отделов респираторного тракта, особенно в детском возрасте. А сочетание использования препаратов позволяет воздействовать практически на все патогенетические механизмы как нарушений продукции секрета желез дыхательных путей, так и его элиминации. Комбинированное применение этих муколитиков способствует значимому улучшению терапии заболеваний, сопровождающихся повышенным образованием мокроты и задержкой ее транспорта как из верхних, так и из нижних дыхательных путей. Поэтому появление препаратов, в состав которых включены амброксол и карбоцистеин, явилось новым шагом в терапии бронхолегочных заболеваний. Именно к данной группе относится муколитическое средство Милистан сироп от кашля, в состав которого входит 15 мг амброксола и 100 мг карбоцистеина.

Способ применения и дозы препарат, Милистан сироп от кашля: детям до 2 лет — по 2,5 мл 2 раза в сутки внутрь, в возрасте 2–6 лет — по 2,5 мл 2–3 раза в сутки, 6–12 лет — по 5 мл 2–3 раза в

сутки. Длительность назначения — до 5–7 дней. Показания к применению препарата Милистан сироп от кашля: острые и хронические заболевания дыхательных путей, которые сопровождаются образованием трудноотделяемого секрета, хронический обструктивный бронхит, пневмония, бронхиальная астма с затрудненным отделением мокроты, бронхоэктатическая болезнь, респираторный дистресс-синдром у грудных детей (в составе комплексной терапии для стимуляции синтеза сурфактанта). Кроме того, препарат применяют при муковисцидозе, до и после проведения бронхоскопии, при воспалительных заболеваниях среднего уха и околоносовых пазух.

Эффективная противокашлевая терапия у детей должна заключаться в улучшении дренажной функции бронхов, восстановлении проходимости дыхательных путей, устранении раздражения слизистой бронхов, подавлении кашлевого рефлекса. Улучшение дренажной функции бронхов включает в себя активную пероральную регидратацию, использование отхаркивающих и муколитических препаратов, массажа, постурального дренажа, дыхательной гимнастики.

## Список литературы

1. Зайцева О.В., Барденикова С.И., Зайцева С.В., Рычкова Т.И., Локшина Э.Э. Современные аспекты патогенетической терапии кашля у детей // *Лечащий врач*. — 2010. — № 2.
2. Зайцева О.В. Острый фарингит // *Лечащий врач*. — 2011. — № 8.
3. Kraft K. Tolerability of dried ivy leaf extract in children // *Zeitschrift fur Phytoterapie*. — 2004. — 25. — 179-181.
4. Beasley R., Clayton T., Crane J., von Mutius E., Lai C.K., Montefort S., Stewart A. ISAAC Phase Three Study Group. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme // *Lancet*. — 2008, Sep 20. — 372 (9643). — 1039-1048.
5. Противокашлевая терапия у детей. Традиционные и нетрадиционные подходы к лечению. Учебное пособие. — М.: РГМУ, 2004. — 96 с.
6. Burrows A., Bunting J.P., Masel P.J., Bell S.C. Nebulised dornase alpha: adherence in adults with cystic fibrosis // *J. Cystic Fibrosis*. — 2002. — 1 (4). — 255-9.
7. Hodson M.E., McKenzie S., Harms H.K. et al. Dornase Alfa in the Treatment of Cystic Fibrosis in Europe: A Report From the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis // *Pediatric Pulmonology*. — 2003. — 36.
8. Зайцева О.В. Лечение кашля у детей и подростков: рациональный выбор терапии // *Справочник поликлинического врача*. — 2004. — Т. 4, № 2.
9. Овсиенко Н.А. Современные подходы к лечению кашля у детей // *Здоров'я України*. — 2007. — № 22. — С. 69.
10. Охотникова Е.Н. Синдром бронхиальной обструкции инфекционного и аллергического генеза у детей раннего возраста и муколитическая терапия // *Здоровье ребенка*. — 2007. — № 3. — С. 7-9.
11. Коровина Н.А. и др. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей. — М., 2002. — 40 с.
12. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей. — М., 1999. — 36 с.
13. Carredu P., Zavattini G. Asthma, Bronchitis // *Emphysema*. — 1984. — 4. — 23-6.

14. Weissman K., Niemeier K. // *Arzneim. Forsch.* — 1978. — 28 (1). — 5а.
15. Черняк Б.А. Муколитическая терапия при заболеваниях легких // *Cons. Med.* — 2009. — 1. — 17-20.
16. Кожеевникова Т.Н., Андрианова Е.В., Ишина Н.Н. Рациональная терапия кашля при заболеваниях органов дыхания у детей // *Фарматека.* — 2008. — 7. — 76-8.
17. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей // *РМЖ.* — 2009. — 17 (18). — 1-6.
18. Bianchi M. et al. // *Agents Actions.* — 1990. — 31 (3/4). — 275-9.
19. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Заплатников А.А. Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике // *РМЖ.* — 2004. — Т. 12, № 1.
20. Батожагаралова Б.Ц., Мельникова И.М., Козлова Л.А., Мизерницкий Ю.Л., Логиневская Я.В. Клиническая эффективность комбинированной мукоактивной отхаркивающей терапии у детей с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей // *Лечащий врач.* — 2011. — № 11.
21. Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M. et al. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems // *Pharmacology.* — 2006. — 76 (2). — P. 61-68.
22. Fabio A., Cermelli C., Fabio G. et al. Screening of the antibacterial effects of a variety of essential oils on microorganisms responsible for respiratory infections // *Phytother. Res.* — 2007 Apr. — 21 (4). — P. 374-377.
23. Dove M.S., Dockery D.W., Connolly G.N. Smoke-free air laws and asthma prevalence, symptoms, and severity among non-smoking youth // *Pediatrics.* — 2011 Jan. — 127 (1). — P. 102-109.
24. Li X.L., Zhou A.G., Zhang L., Chen W.J. Antioxidant status and immune activity of glycyrrhizin in allergic rhinitis mice // *Int. J. Mol. Sci.* — 2011, Jan 26. — 12 (2). — P. 905-916.
25. Wienkotter N., Begrow F., Kinzinger U. et al. The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucociliary clearance // *Planta Med.* — 2007 Jun. — 73 (7). — P. 629-635.
26. Maccio A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2009 Mar. — 10 (4). — P. 693-703.
27. Strengell T., Uhari M., Tarkka R. et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2009 Sep. — 163 (9). — 799-804.
28. Nilsson A.C., Bjorkman P., Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection // *BMC Microbiol.* — 2008, Jun 11. — 8. — 93.

Получено 11.12.12 □

Юліш Є.І.

Донецький національний медичний університет  
ім. М. Горького

Левченко А.А.

Міська дитяча клінічна лікарня № 5, м. Донецьк

#### РАЦІОНАЛЬНА МУКОЛІТИЧНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

**Резюме.** Розглянуто механізми порушень продукції слизу в респіраторному тракті в дітей. Визначено оптимальні методи терапевтичного впливу при порушеннях її транспорту та поліпшення дренажних функцій дихальних шляхів.

**Ключові слова:** захворювання органів дихання, комбіновані муколітики, діти.

Yulish Ye.I.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky  
Levchenko A.A.

Municipal Children's Clinical Hospital № 5, Donetsk, Ukraine

#### RATIONAL MUCOLYTIC THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DISEASES IN CHILDREN

**Summary.** The mechanisms of mucus production disorders in the respiratory tract in children are considered. The optimal therapeutic intervention techniques in violation of mucus transport and improvement of respiratory drainage are defined.

**Key words:** respiratory diseases, combined mucolytics, children.