



УДК 616.2-002.1-018.73-053.2-08:615.235

АГАФОНОВА Е.А., РУСАКОВА Е.А., ИВАШИНА В.И.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

РАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОТИВОКАШЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ

Резюме. В статье представлены современные данные о состоянии защитных механизмов респираторного тракта у детей. Рассмотрены вопросы противокашлевой терапии в педиатрии. Даны рекомендации по применению мукорегулятора Амбrolитин.

Ключевые слова: дети, заболевания органов дыхания, кашель, муколитическая терапия.

Болезни органов дыхания на протяжении многих лет занимают третье место в структуре заболеваемости детского населения. Согласно статистическим данным, в Украине ежегодно острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) болеют от 10 до 16 млн человек, причем дети составляют 66,4 % заболевших. По приблизительным оценкам, каждый взрослый болеет ОРВИ 2–3 раза в год, а каждый ребенок — до 6–8 раз, причем в 4 % случаев эти инфекции осложняются синуситом, острым средним отитом и другими бактериальными инфекциями. Наибольшее количество осложненных случаев ОРВИ регистрируется среди детей раннего возраста. Так, среди детей, госпитализированных по поводу внегоспитальной пневмонии, дети первого года жизни составляют 29 % [1–4].

Клинические проявления респираторных заболеваний у детей обусловлены анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта, адаптационными способностями иммунной системы.

Попадая на оболочку эпителиального слоя дыхательного тракта, инфекционный агент сталкивается с комплексом филогенетически древних защитных механизмов, обеспечивающих устойчивость организма к чужеродным агентам и относящихся к системе нативного (неспецифического) иммунитета.

Врожденный иммунитет является одним из основных и быстро реагирующих механизмов защиты макроорганизма, способен эффективно работать без стимуляции специфическими антигенами. Неспецифические механизмы защиты включают в себя поверхностные барьеры (кожа и слизистые оболочки), клеточные (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки и натуральные киллеры) и гуморальные факторы (комплемент, антимикробные пептиды и др.). К ведущим факторам врожденного иммунитета относят:

— фагоцитоз (нейтрофилы, моноциты, макрофаги);

— амплификационные системы (система комплемента, фибронектин, образраспознающие рецепторы, система цитокинов).

Особенности врожденного иммунитета детей раннего возраста:

- 1) низкий уровень ответа на патоген-ассоциированные молекулярные структуры;
- 2) фагоцитоз носит незавершенный характер;
- 3) низкая активность естественных киллеров;
- 4) дендритные клетки характеризуются выраженной недостаточностью антигенпрезентирующей функции и низкой способностью стимулировать CD4+ Th1-клетки.

Особенности адаптивного клеточного и гуморального иммунитета детей раннего возраста:

- 1) большое количество наивных Т-лимфоцитов (CD45RA);
- 2) отсутствие клеток иммунной памяти;
- 3) сложности кооперации Т- и В-лимфоцитов в адаптивном иммунном ответе;
- 4) неспособность В-лимфоцитов к переключению синтеза иммуноглобулинов класса IgM на IgG;
- 5) недостаточная продукция IgA.

Анатомо-физиологические особенности строения дыхательных путей детей раннего возраста также делают их особенно чувствительными к воздействию инфекционных агентов и способны привести к развитию осложненных форм ОРВИ.

Дыхательные пути представляют собой самоочищающуюся фильтрационную систему, обеспечивающую

щую очистку вдыхаемого воздуха от значительной части взвешенных в нем частиц.

Система узких носовых дыхательных ходов в комплексе с носовой перегородкой и раковинами создает физические условия для оседания крупных частиц на поверхности слизистой оболочки. Более мелкие частицы (диаметром меньше 30 мкм) оседают в трахее и бронхах.

Частицы, осевшие на слизистой оболочке дыхательных путей, элиминируются системой мукоцилиарного клиренса. Бронхиальный секрет является постоянно обновляющимся многослойным защитным барьером. Кроме муцинов, которые формируют верхний плотный нерастворимый слой секрета (гель) и осуществляют первичную иммунную защиту, в респираторном секрете присутствуют секреторные иммуноглобулины (IgA и IgG), лизоцим, лактоферрин, фибронектин и интерфероны. Нижний жидкий растворимый слой (золь) состоит из межклеточной жидкости, секрета желез, капиллярного трансудата. Золь является продуктом бронхиальных и альвеолярных желез и содержит биологически активные вещества, ферменты, иммуноглобулины, усиливая защитную функцию слизи. Основной функцией золя является обеспечение нормального функционирования ресничек мерцательного эпителия. Реснички эпителия дыхательной системы представляют собой цитоплазматические выросты длиной 3–5 мкм. У здорового человека реснички находятся в непрерывном движении, совершая до 1500 колебаний/мин. Это колебательное движение обеспечивает непрерывное перемещение геля с фиксированными на нем патогенными частицами. Время контакта микроорганизма с каждой из эпителиальных клеток становится настолько коротким, что развитие воспаления невозможно [2, 4–6]. Плотность бронхиального секрета определяется соотношением геля и золя. Движение слизи направлено в сторону глотки, откуда она откашливается или заглатывается.

Под воздействием токсических продуктов, образующихся при репродукции вирусов и размножении патогенных бактерий в клетках эпителия дыхательных путей, происходит снижение функциональной активности реснитчатого эпителия.

Очищение альвеол происходит при помощи альвеолярных макрофагов и системы сурфактанта. Система легочного сурфактанта состоит из фосфолипидов ($\approx 80\%$) и сурфактантных протеинов ($\approx 10\%$): SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Сурфактантные протеины являются поверхностно-активными веществами и не только осуществляют метаболизм сурфактанта, регулируют его секрецию, но и участвуют в формировании ответа системы врожденного иммунитета, защищают от бактериальных эндотоксинов, вирусов, способствуют опсонизации бактерий. Альвеолярные макрофаги, захватывая патогенные частицы, транспортируют их на поверхность бронхов, откуда они элиминируются вместе со слизью.

Недостаточность выработки защитных факторов при заболеваниях дыхательных путей, снижение активности иммунитета нередко обуславливают распро-

странение этиологически значимого инфекционного агента в нижележащие структуры легких и способствуют развитию патологического процесса. Исходя из этого, при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы целесообразно назначение препаратов, корригирующих активность местных противомикробных факторов.

Эвакуации чужеродных частиц из дыхательных путей способствуют и защитные рефлекс, одним из которых является кашель.

Кашель возникает при воздействии на «быстрые», или ирритативные, рецепторы механических и химических раздражителей и на «медленные» С-рецепторы — медиаторы воспаления. Редкие кашлевые толчки физиологичны, увеличение эпизодов кашля более 10 в сутки, появление спастического, приступообразного и ночного кашля могут свидетельствовать о наличии у ребенка респираторной патологии.

У детей раннего возраста кашлевой рефлекс несовершенен. Поэтому при воспалительных заболеваниях респираторного тракта у новорожденных и детей первых месяцев жизни кашель нередко отсутствует. Аналогом кашля у детей раннего возраста могут быть срыгивание, рвота и, как следствие, отказ от еды и питья, экзикоз и метаболические расстройства.

Одной из важнейших характеристик кашля является его продуктивность. В зависимости от количества и качества образующейся в дыхательных путях мокроты различают сухой и влажный кашель. При влажном кашле у детей первых 4–6 лет жизни наличие мокроты обнаружить трудно, так как они ее, как правило, проглатывают. При влажном кашле очень важно обратить внимание на цвет и характер мокроты, которые зависят от характера воспалительного процесса. В некоторых ситуациях кашель является неэффективным и не выполняет дренажной функции.

Неэффективность кашля может быть обусловлена:

- недостаточно выраженным кашлевым рефлексом;
- большой вязкостью мокроты;
- недостаточно глубоким дыханием;
- нарушением бронхиальной проходимости.

Выбор и применение противокашлевой терапии в педиатрии предполагает знание следующих аспектов:

- причина кашля;
- особенности формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте;
- механизм действия используемых противокашлевых препаратов.

Главная функция кашля — восстановление проходимости дыхательных путей путем удаления секрета и восстановления мукоцилиарного транспорта бронхиального секрета.

Следует помнить, что применение противокашлевых препаратов центрального действия при воспалительных заболеваниях дыхательных путей нерационально: подавляя кашлевой рефлекс и замедляя мукоцилиарный транспорт, они повышают вязкость бронхиального секрета, усиливают бронхообструкцию и увеличивают риск развития бактериального воспаления.

Для симптоматического лечения острых респираторных инфекций нецелесообразно применять препараты, рекомендованные для лечения только бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких [5, 6]. Bianchi (2012) сообщает о большом количестве детей, которым препараты были назначены симптоматически без учета основного диагноза и возраста ребенка [5]. Кроме того, нельзя использовать препараты, обладающие бронхолитическим эффектом, в качестве диагностического инструмента для подтверждения диагноза бронхиальной астмы. Нецелевое использование медикаментов при лечении заболеваний дыхательной системы является фактором риска неблагоприятных реакций на лекарства [7–10].

Для патогенетического лечения заболеваний респираторной зоны целесообразно использовать муко-регуляторы.

Препараты, регулирующие продукцию и выведение мокроты, значительно различаются между собой по фармакологическим свойствам, показаниям к применению и широте использования:

- экспекторанты — увеличивают секрецию слизи и/или ее гидратацию, когда достаточное количество слизи делает возможным ее продуктивное удаление;

- муколитики — уменьшают вязкость мокроты, улучшают ее эвакуацию;

- мукокинетики — эффективно увеличивают транспортабельность мокроты (β_2 -агонисты увеличивают цилиарный транспорт и расширяют бронхи, увеличивают транспорт ионов хлора и таким образом гидратацию слизи; метилксантинны);

- сурфактанты — усиливают клиренс слизи за счет уменьшения ее прилипания;

- мукорегуляторы — уменьшают гиперсекрецию (холинолитики, глюкокортикоиды).

Амброксол является активным метаболитом бромгексина и оказывает более выраженный отхаркивающий эффект. Амброксол не увеличивает объем мокроты, разжижая при этом секрет путем расщепления кислотных мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот и улучшая его выведение. Важной особенностью амброксола является его способность блокировать распад и увеличивать синтез и секрецию сурфактанта в альвеолах. Препарат тормозит активность фосфолипазы A_2 — одного из основных ферментов воспалительного процесса; повышает опсонизацию микроорганизмов белками сыворотки крови и белками сурфактантной системы легких и тем самым стимулирует фагоцитоз патогенов альвеолярными макрофагами.

Амброксол значительно уменьшает объем мокроты и, как следствие, кашель. Препарат имеет высокую степень безопасности и хорошо переносится даже при длительном применении. Нормализует функцию слизистых желез, что позволяет использовать его при хронических заболеваниях легких, для которых характерны гипертрофия бронхиальных желез с образованием кист и уменьшением числа серозных клеток. Амброксол не провоцирует бронхообструкцию. Более того, имеются данные о статистически достоверном

улучшении показателей функции внешнего дыхания у больных с бронхообструкцией и уменьшении гипоксемии на фоне приема амброксола.

Амброксол обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [11, 12]. Он активирует тканевые макрофаги и повышает продукцию секреторного IgA, активируя тем самым систему местного иммунитета [13]. В настоящее время является доказанным, что амброксол обладает противоотечным и противовоспалительным действием, эффективно способствует купированию обострения хронического бронхита и предотвращает развитие пульмонального фиброза.

Амброксол обладает поверхностно-стимулирующим и противовоспалительным эффектом. Интра-трахеальное введение амброксола приводило к увеличению бронхиальной секреции в исследованиях на животных. Эффект является дозозависимым и коррелирует с увеличением секреции сурфактанта [11–14] и гликопротеинов [15]. Кроме того, *in vitro* амброксол стимулировал цилиарную активность и увеличение частоты биений ресничек [16].

Исследование количества нейтрофилов, макрофагов и тучных клеток показало, что амброксол обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Амброксол уменьшает выработку лейкотриенов, интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, воспалительных медиаторов, которые вызывают воспаление и гиперреактивность бронхов. [17]. Амброксол действует в качестве поглотителя свободных радикалов и способен защищать организм от влияния окислительного стресса [18, 19]. Кроме того, амброксол также ингибирует высвобождение гистамина и синтез лейкотриенов, обеспечивающих реакцию гиперчувствительности немедленного типа в легких. Таким образом, амброксол уменьшает проявления бронхоспазма, влияя на гладкую мускулатуру бронхов, и проницаемость сосудов [20].

Амброксол способен подавлять репликацию вируса гриппа в жидкости дыхательных путей в экспериментах *in vivo* [21].

Изучение токсичности амброксола широко проводилось на животных, и был установлен низкий уровень токсичности [20]. Амброксол не обладает ни эмбриотоксическим, ни тератогенным действием [21]. Кроме того, препарат лишен любого мутагенного или онкогенного эффекта [22].

При назначении совместно с антибиотиками амброксол усиливает эффект антибактериальной терапии, способствуя кумуляции антибиотиков в очаге воспаления. Амброксол является действующим веществом широко используемого в детской практике Амбrolитина, выпускаемого в виде сиропа для энтерального применения. Максимальное содержание препарата в плазме достигается в течение 30 минут — 3 часов после приема, с наибольшей концентрацией в тканях легких. Курс лечения средними терапевтическими дозами обычно составляет 5–7 дней. Сироп Амбrolитин принимают во время еды, его дозирование зависит от возраста:

— *взрослым и детям старше 12 лет* — по 30 мг амброксола (10 мл сиропа) 3 раза в день в течение 2–3 дней, в дальнейшем — 2 раза в сутки;

— *детям от 6 до 12 лет* — по 15 мг (5 мл) 2–3 раза в день;

— *детям от 2 до 6 лет* — по 7,5 мг (2,5 мл) 3 раза в день;

— *детям младше 2 лет* — по 7,5 мг (2,5 мл) 2 раза в день.

Амбrolитин назначается при заболеваниях органов дыхания, которые сопровождаются наличием вязкой и трудноотделяемой мокроты (трахеит, острый и хронический бронхит, пневмония, бронхиальная астма и др.), а также для предупреждения и лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей и новорожденных (за счет влияния на систему сурфактанта) и для стимуляции пренатального созревания легких у плода (при угрозе преждевременных родов и при показанных искусственных преждевременных родах в период между 28-й и 34-й неделями беременности).

Амбrolитин (амброксол):

— оказывает мукокинетическое и муколитическое действие;

— улучшает функционирование ресничек эпителиальных клеток дыхательных путей;

— оказывает противовоспалительное и противовоспалительное действие;

— усиливает местный иммунитет;

— потенцирует синтез сурфактанта;

— облегчает проникновение антибиотиков в легочную ткань.

Препарат имеет высокую степень безопасности и эффективности и по достоинству занимает одно из первых мест в арсенале противокашлевых препаратов.

Список литературы

1. Стартовая антибактериальная терапия внебольничных форм пневмонии у детей / А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, О.М. Герасименко [и др.] // *Современная педиатрия*. — 2011. — № 4. — С. 95-98.
2. Цимбаліста О.Л. Порушення в системі зовнішнього дихання у дітей, хворих на ускладнену пневмонію / О.Л. Цимбаліста, О.І. Гаврилюк // *Современная педиатрия*. — 2011. — № 5/39. — С. 122-125.
3. Каракушикова А.С. Особенности иммунного статуса недоношенных детей с перинатальной патологией в раннем неонатальном периоде / А.С. Каракушикова, К.В. Рахимова, Г.М. Абдулаева // *Педиатрия*. — 2012. — Т. 91, № 1. — С. 20-25.
4. Современный макролид сумамед: трехлетний опыт клинического использования в терапии заболеваний нижних дыхательных

путей у детей / Н.П. Гяделова, Н.К. Унич, В.А. Королева [и др.] // *Современная педиатрия*. — 2011. — № 1. — С. 35-38.

5. Baiardi P., Ceci A., Felisi M., Cantarutti L., Giroto S. et al. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population // *Acta Paediatr.* — 2010. — 99. — 544-549.

6. Zuidgeest M.G., van Dijk L., Smit H.A., van der Wouden J.C., Brunekreef B. et al. Prescription of respiratory medication without an asthma diagnosis in children: a population based study // *BMC Health Serv. Res.* — 2008. — 8. — 16.

7. Bianchi M., Clavenna A., Sequi M., Bortolotti A., Fortino I. et al. Spirometry testing in a population of Italian children: age and gender differences // *Respir. Med.* — 2012. — 106. — 1383-1388.

8. Conroy S. Association between licence status and medication errors // *Arch. Dis. Child.* — 2011. — 96. — 305-306.

9. Neubert A., Dormann H., Weiss J., Egger T., Criegee-Rieck M. et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients // *Drug Saf.* — 2004. — 27. — 1059-1067.

10. Ufer M., Kimland E., Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* — 2004. — 13. — 147-152.

11. Bianchi M., Mantovani A., Erroi A., Dinarello A., Ghezzi P. Ambroxol inhibits interleukin 1 and tumor necrosis factor production in human mononuclear cells // *Agent Actions.* — 1990. — 31. — 275-9.

12. Nowak D., Antczak A., Krol M., Biolosiewicz, Pietras T. Antioxidant properties of ambroxol // *Free Radiat. Biol. Med.* — 1994. — 16. — 517-22.

13. Lee C.S., Jang Y.Y., Song J.S., Yoon Y.C., Hon E.S. Ambroxol inhibits peroxynitrite-induced damage of a α 1-antiproteinase and free radical production in activated phycoytic cells // *Pharmacol. Toxicol.* — 2002. — 91. — 140-9.

14. Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K., Hans E.S., Lee C.S. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide // *Pharmacol Toxicol.* — 2003. — 92. — 173-9.

15. Severina I.S., Bussygina O.G., Pyatakova N.V., Kinopor Y.V., Krosriopero R.A. Ambroxol as an inhibitor of nitric oxide-dependent activation of soluble guanylate cyclase // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — 407. — 61-4.

16. Gibbs B.F., Wolff H.H., Grabbe J. Ambroxol inhibitors IgE-dependent mediator secretion from human skin mast cells // *Inflamm Res.* — 2000. — 49. — S17-8.

17. Su X., Wang L., Song Y., Bai C. Inhibition of inflammatory responses by ambroxol: A mucolytic agent, in a murine model of acute lung injury induced by lipopolysaccharide // *Intensive Care Med.* — 2004. — 30. — 133-40.

18. Yang B., Yao D.F., Ohuchi M., Ide M., Yono M., Okumura Y. et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels // *Eur Respir J.* — 2002. — 19. — 952-8.

19. Weiss T., Dorow P., Felix R. Mucociliary clearance under the secretolytic influence of ambroxol // *Prax Pneumol.* — 1981. — 35. — 359-62.

20. Tsunenari Y., Kast A., Honma M. Toxicity studies with ambroxol (Na 872) in rats, mice and rabbits // *Pharmacometrics.* — 1981. — 21. — 281-311.

21. Iida H., Kast A., Tsunenari Y. Teratology studies with ambroxol (NA-872) in rats and rabbits // *Pharmacometrics.* — 1981. — 21. — 271-9.

Получено 20.09.14 ■

Агафонова О.О., Русакова О.О., Івашина В.І.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

РАЦІОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ КАШЛЮ В ДІТЕЙ

Резюме. У статті наведено сучасні дані про стан захисних механізмів респираторного тракту в дітей. Розглянуті питання лікування кашлю в педіатрії. Надано рекомендації із застосування мукорегулятора Амбrolитин.

Ключові слова: діти, захворювання органів дихання, кашель, муколітична терапія.

Agafonova Ye.A., Rusakova Ye.A., Ivashina V.I.
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

RATIONAL ANTITUSSIVE THERAPY IN CHILDREN

Summary. The article presents the current data about the state of the defense mechanisms of the respiratory tract in children. The questions of antitussive therapy in pediatrics are considered. Recommendations on the use of mucoregulatory agent Ambrolitin are giving.

Key words: children, respiratory diseases, cough, mucolytic therapy.