



УДК 616.2-002-018.73-092-08-053.2:615.235

ЮЛИШ Е.И., Израиль

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ НАЗНАЧЕНИЯ МУКОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

**Резюме.** В работе представлены механизмы формирования кашля и бронхиальной обструкции при поражении респираторного тракта различного генеза. Особо рассмотрено влияние микробных биопленок на течение заболеваний. Предложены методы восстановления дренажной функции бронхов и патогенетическое обоснование выбора муколитического средства.

**Ключевые слова:** дети, мокрота, муколитические препараты.

Кашель у детей, наряду с повышением температуры тела, является самым распространенным симптомом при заболеваниях органов дыхания — от поражений гортани и носоглотки до легочной паренхимы. С этим связано частое назначение в детском возрасте препаратов для купирования данного патологического проявления заболевания. Вместе с тем перед педиатром стоит довольно сложная задача выбора эффективного, адекватного фазе патологического процесса и безопасного средства лечения синдрома кашля, учитывая при этом огромный выбор противокашлевых препаратов, предлагаемых сегодня в Украине, — их зарегистрировано несколько сотен. К сожалению, нередко лекарственный препарат назначается без учета характера патологических изменений в органах дыхания, точки его приложения и анатомо-физиологических особенностей детей, в частности, раннего возраста. Так, довольно часто при синдроме кашля используются средства, в первую очередь направленные на купирование непосредственно кашля, из группы так называемых противокашлевых препаратов.

Противокашлевые средства — это лекарственные препараты, непосредственно подавляющие кашлевой рефлекс. Терапевтический эффект при их применении достигается или за счет снижения чувствительности рецепторов трахеобронхиального дерева (противокашлевые препараты периферического действия), или в результате угнетения кашлевого центра в продолговатом мозге (центрального действия). Однако следует подчеркнуть, что у детей, особенно раннего возраста, кашель чаще обусловлен увеличением продукции вязкого бронхиального секрета (мокроты), нарушением его движения по

бронхиальному дереву (недостаточность мукоцилиарного клиренса), недостаточной активностью поврежденного мерцательного эпителия бронхиального дерева.

Реализация защитной функции кашля возможна только при определенных реологических характеристиках мокроты [1]. Поэтому основной целью терапии респираторных заболеваний у детей в подавляющем большинстве случаев является нормализация продукции мокроты, ее состава и объема, разжижение и снижение адгезивности. Истинные противокашлевые препараты назначаются редко — при сухом, мучительном, непродуктивном кашле, приводящем к истощению и нарушению сна. Более того, они противопоказаны при гиперсекреции слизи, бронхообструктивном синдроме, легочном кровотечении и очень осторожно назначаются детям раннего возраста.

При лечении синдрома кашля в первую очередь следует учитывать патогенетические механизмы его формирования. К числу основных факторов патогенеза воспалительных респираторных заболеваний относится нарушение механизма мукоцилиарного транспорта, что чаще всего связано с избыточным образованием и/или повышением вязкости бронхиального секрета. Одновременно с гиперпродукцией слизи изменяется и состав трахеобронхиального секрета: в нем уменьшается удельный вес воды и повышается концентрация муцинов (нейтральных и кислых гликопротеинов). Это в первую очередь и

© Юлиш Е.И., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

приводит к увеличению вязкости мокроты. Причем независимо от генеза патологического процесса в бронхах (инфекционного, аллергического, ирритативного) основными клиническими проявлениями патологического процесса являются наличие кашля и нарушение образования и выделения мокроты.

Известно, что чем выше вязкость слизи, тем ниже скорость ее проксимального продвижения по респираторному тракту. Воспаление нижних дыхательных путей приводит не только к нарушениям реологических свойств трахеобронхиальной слизи, но может сопровождаться развитием структурных изменений клеток мерцательного эпителия в виде нарушения ультраструктуры ресничек, их пространственной ориентации, деструкции клеточных органелл и др. Все это способствует нарушению работы мерцательного эпителия и снижению эффективности мукоцилиарного клиренса в целом. Происходит застой мокроты, в результате страдает дренажная функция бронхов, нарушается вентиляционно-респираторная функция легких, снижается эффективность защитных механизмов, таких как мукоцилиарный транспорт и кашель, что способствует повышению колонизации бронхов патогенной микрофлорой.

Нарушение транспорта мокроты приводит к подержанию и прогрессированию бронхолегочного воспаления, к развитию бронхиальной обструкции. В результате нарушения дренажной функции легких рефлекторно возникает кашель, роль которого физиологически заключается в очищении дыхательных путей от патологических веществ. Однако в отличие от мукоцилиарного клиренса кашель в очищении трахеобронхиального дерева играет вспомогательную роль. Более того, он становится малоэффективным и уже не выполняет дренажной функции. В связи с этим уже в дебюте острого воспалительного заболевания органов дыхания, когда, как правило, возникает сухой кашель, показаны препараты, в большей степени стимулирующие секрецию, при непродуктивном характере кашля — препараты, разжижающие мокроту, а при появлении продуктивного влажного кашля — мукорегуляторы, нормализующие образование и состав бронхиального секрета.

Лекарственные средства, улучшающие мукоцилиарный дренаж и отхождение мокроты, подразделяются на стимулирующие отхаркивание и муколитические (или секретолитические). Среди препаратов, стимулирующих отхаркивание, выделяют рефлекторно действующие и средства резорбтивного действия. Широко используемые ранее рефлекторно действующие препараты для стимуляции отхаркивания мокроты имеют немало отрицательных побочных воздействий на ребенка. Они оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, некоторые из них возбуждают рвотный центр продолговатого мозга, что рефлекторно усиливает работу слюнных и бронхиальных желез (препараты на основе термопсиса, алтея, солодки, терпингидрата, эфирные масла и др.). Поэтому у детей первых месяцев жизни, у детей с поражением ЦНС

использовать их не следует: они могут стать причиной аспирации, асфиксии, образования ателектазов или усилить рвоту, связанную с кашлем. Анис, солодка и душица обладают довольно выраженным слабительным эффектом и не рекомендуются при наличии диареи у больного ребенка.

К препаратам резорбтивного действия относят: натрия и калия йодид, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат и другие солевые средства, которые, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, выделяются слизистой оболочкой бронхов и, увеличивая бронхиальную секрецию, разжижают мокроту и облегчают отхаркивание. Йодсодержащие препараты (йодид калия, йодид натрия, йодированный глицерол) также стимулируют расщепление белков мокроты при наличии лейкоцитарных протеаз и значимо увеличивают объем мокроты. Однако их использование в педиатрической практике также должно быть ограничено, так как отхаркивающий эффект йодидов наблюдается лишь при назначении их в дозах, близких к непереносимым, что всегда опасно для детей, а также в связи с наличием побочных эффектов (непереносимость, тошнота, иногда рвота). Согласно международным протоколам, при респираторных заболеваниях в детском возрасте для нормализации консистенции бронхиального секрета и улучшения мукоцилиарного дренажа препаратами выбора являются муколитики. Данная группа препаратов широко используется в педиатрии при лечении заболеваний нижних дыхательных путей, как острых (трахеиты, бронхиты, пневмонии), так и хронических (хронический бронхит, бронхиальная астма, врожденные и наследственные бронхолегочные заболевания, в том числе муковисцидоз). Назначение муколитиков рекомендуется и при болезнях лор-органов, сопровождающихся выделением слизистого и слизисто-гнойного секрета (риниты, синуситы). Особенно они показаны детям первых трех лет жизни, у которых особенностью физиологических реакций является развитие при воспалительном процессе в бронхах выраженной гиперпродукции бронхиального секрета со значительным повышением его вязкости в сочетании с отеком слизистых. Это вторично нарушает мукоцилиарный транспорт, вызывает обструкцию бронхов, способствует развитию инфекционного воспаления.

Среди препаратов данной группы широкое распространение получили производные цистеина со свободной тиоловой группой, наиболее известным представителем которых является ацетилцистеин (АЦЦ®). Механизм действия АЦЦ® заключается в разрыве дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполаризации мукопротеинов и уменьшению вязкости слизи. При этом на фоне уменьшения вязкости и адгезивности мокроты растет мукоцилиарный клиренс и значимо усиливается отхождение мокроты. АЦЦ® одинаково эффективно действует при наличии в респираторном тракте слизистой, слизисто-гнойной и гнойной мокроты. Кроме основного, муколитического эф-

фекта, при его применении отмечается уменьшение деструктивных процессов в цилиарном эпителии бронхиального дерева, поврежденном на фоне воспалительного процесса, и восстановление секреторной способности пораженных бокаловидных клеток бронхов. Это, как и быстрое наступление эффекта, связано с прямым муколитическим действием АЦЦ®, отличающим его от других муколитиков [2].

Следует подчеркнуть, что реологические свойства мокроты улучшаются уже с первого дня применения ацетилцистеина, достигают максимума через трое суток, что способствует ее эффективному отхождению и восстановлению дренажной функции даже мельчайших бронхов. Это подтверждается данными проведенных исследований функции внешнего дыхания у больных с бронхитами, получавших ацетилцистеин [3]. Следует подчеркнуть, что на фоне значимого муколитического эффекта и улучшения дренажной способности дыхательной системы не увеличивается объем мокроты. Автор также отмечает, что на фоне снижения вязкости бронхиального секрета отмечается лизис сгустков слизи и «расплавление» сухих корочек в бронхах. Кроме того, получены данные о стимулирующем действии ацетилцистеина на клетки, продуцирующие секрет с фибринолитическими свойствами.

Среди эффектов АЦЦ® отмечают повышение синтеза глутатиона в лимфоидных клетках слизистых дыхательных путей, что способствует их функциональному созреванию и повышению детоксикационной активности клеточного аппарата слизистых оболочек [4]. Ацетилцистеин является предшественником глутатиона — эндогенного антиоксиданта, что определяет его дезинтоксикационные и противовоспалительные свойства. Кроме того, доказано, что молекула ацетилцистеина, имеющая свободную SH-группу, при контакте с бронхиальным секретом блокирует свободные радикалы, образующиеся в мокроте, снижая при этом повышенную при воспалительном процессе активность реакций перекисного окисления. Это способствует нейтрализации токсинов и восстановлению эпителия бронхиального дерева, а также нормализации деятельности его секреторных функций [5]. Именно антиоксидантной активностью ацетилцистеина объясняется его значимый противовоспалительный эффект. Поэтому препарат в первую очередь показан детям раннего возраста, переносящим простой или обструктивный бронхит, уже в первый день заболевания. Антиоксидантным действием ацетилцистеина объясняют и его способность предотвращать обострения хронического воспалительного процесса в легких [6, 7].

В сравнительном исследовании эффективности ацетилцистеина и других муколитических средств при лечении острого бронхита данный препарат превосходил другие муколитические средства по скорости восстановления адекватного мукоцилиарного клиренса в трахеобронхиальном дереве, разрешения патологической симптоматики и наступления выздоровления [8, 9].

АЦЦ® (ацетилцистеин) — один из немногих препаратов, способных разрушать микробные биологические пленки, значимо ухудшающие течение инфекционных, в т.ч. респираторных заболеваний и затрудняющие проведение антибактериального лечения. Предполагается, что более 65 % всех инфекционных заболеваний органов дыхания обусловлены колониями микроорганизмов, существующими в форме биопленок. Известно, что биопленки состоят из агрегатов клеток микроорганизмов, окруженных образованным в ходе их метаболизма защитным матриксом и фиксируемых к поверхностям респираторного тракта [10]. Таким образом, колонии микроорганизмов, входящих в биопленки, защищены от неблагоприятных и вредных для них физических, химических и биологических воздействий, в т.ч. и от антибактериальных средств. То есть биопленка — это защитная форма существования микроорганизмов, повышающая их устойчивость к факторам внешней среды. Вне сомнения, наличие биопленок, содержащих в своем составе микроорганизмы с измененными свойствами и со сформированной повышенной резистентностью к действию антибиотиков, повышает риск осложнений течения респираторных заболеваний и сужает спектр эффективности лекарственных средств [11].

Значимость микробных биопленок в инфектологии определила в последние четверть века разработку средств, активно воздействующих на их структуры и позволяющих «достать» находящиеся внутри них инфекционные структуры. Одним из немногих препаратов, разрушающих внеклеточный матрикс биопленок и повреждающих саму биопленку, является АЦЦ®. Другие муколитические средства не обладают подобным эффектом. Ацетилцистеин воздействует на один из основных компонентов матрикса биопленки — экзополисахариды, разрушая дисульфидные связи бактериальных энзимов, нарушает метаболизм бактерий и продукцию экзополисахаридов. Благодаря своим антиоксидантным свойствам препарат значимо снижает адгезию бактерий и вирусов. Способность АЦЦ® разрушать бактериальные биопленки, уменьшать их распространение и повышать эффективность антибактериальных средств позволяет рекомендовать этот препарат к использованию не только в пульмонологии, но и в лечении инфекций различных систем и органов [12].

Использование АЦЦ® при лечении бактериальных заболеваний органов дыхания значимо повышает эффективность действия антибактериальных препаратов, увеличивает спектр их действия и снижает риск развития антибиотикорезистентности этиологически значимой микробной флоры [13].

С учетом разносторонней направленности действия АЦЦ® (ацетилцистеина) (муколитическое, дезинтоксикационное, противовоспалительное, антиоксидантное и противомикробное) препарат показан с первого дня возникновения кашля при респираторной вирусной инфекции, особенно при гриппе [2].

Применение АЦЦ® в виде готового раствора рекомендовано с двухлетнего возраста, хотя по жизненным показаниям ацетилцистеин можно применять и с периода новорожденности (под наблюдением врача) [14]. Более того, проведенные исследования по применению ацетилцистеина у детей с острыми бронхитами в возрасте от 4 месяцев в дозе 60 мг/кг (в 3–4 приема) в сутки показали высокую эффективность и безопасность лечения. Условием использования препарата является обеспечение адекватного дренажа — массаж грудной клетки, дыхательная гимнастика, положение больного, способствующее беспрепятственному отхождению мокроты [15].

АЦЦ® выпускается в виде порошка для приготовления перорального раствора, шипучих таблеток по 100 и 200 мг для приема 2–3 раза в день, шипучих таблеток по 600 мг для однократного приема в сутки (АЦЦ Лонг), порошка для приготовления горячего раствора 600 мг. Также недавно появилась новинка — АЦЦ® готовый раствор (20 мг/1 мл) 100 мг, который удобен в применении детьми, а также имеет прятный вкус.

Препараты ацетилцистеина (в том числе АЦЦ®) назначаются взрослым и детям в возрасте старше 14 лет в дозе 400–600 мг/сут, детям 6–14 лет также в дозе 400–600 мг/сут в 2 приема, от 2 до 6 лет — 200–300 мг/сут.

Препараты ацетилцистеина следует принимать после еды, через 2 часа после антипиретиков и не позднее 18 часов. Содержимое пакетика или таблетку растворяют в 1/2 стакана воды, сока или холодного чая. При острых неосложненных заболеваниях продолжительность применения препарата обычно составляет 5–7 дней. Лечение при хронических формах заболевания проводят длительное время или курсами по несколько месяцев (до 6 мес.). Через 30–40 минут после приема рекомендуется активизация дренажных функций бронхиального дерева: дыхательная гимнастика, физические упражнения, массаж, в т.ч. перкуссионный, смена положения тела и т.д. При назначении ацетилцистеина (в том числе АЦЦ®) следует увеличить питьевой режим.

В заключение следует подчеркнуть, что, несмотря на многообразие средств для лечения кашля, назначение мукоактивной терапии должно опираться на знание фармакологических свойств препарата, определяться точками его приложения, возрастом ребенка, качеством и количеством отделяемой

мокроты. Мощное муколитическое действие ацетилцистеина, которое, кроме того, сочетается с противомикробным, дезинтоксикационным и антиоксидантным, ставит его в первую линию муколитических средств при заболеваниях органов дыхания как у детей, так и у взрослых и подчеркивает необходимость как можно более раннего назначения препарата, уже с 1-го дня возникновения кашля.

## Список литературы

1. Речкина Е.А. Современный взгляд на выбор противокашлевого препарата // *Здоровье Украины*. — 2014. — № 3.
2. Симонова О.И. Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 26–32.
3. Кахновский И.М. Муколитическое действие ацетилцистеина // *Аптека*. — 2000. — № 265.
4. Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D. Antiinflammatory properties of ambroxol // *Eur. J. Med. Res.* — 2008. — Vol. 13 (12). — P. 557–562.
5. Охотникова Е.Н. Современные возможности комплексного воздействия мукоактивной терапии бронхообструктивного синдрома у детей // *Здоровье Украины*. — 2014, ноябрь. — С. 33–35.
6. Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa* // *BMC Microbiol.* — 2010. — Vol. 10 (1). — P. 140.
7. Pintucci J.P., Corno S., Garotta M. Biofilms and infections of the upper respiratory tract // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2010. — Vol. 14 (8). — P. 683–690.
8. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении органов дыхания у детей // *РМЖ*. — 2009. — № 19. — С. 1217–1222.
9. Duijvestijn Y.C., Mourdi N., Smucny J. et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2009. — Vol. 1. — CD003124.
10. Acetaminophen toxicity in children. *American Academy of Pediatrics. Committee on drugs // Pediatrics.* — 2001. — Vol. 108 (4). — С. 1020–1024.
11. Duijvestijn Y.C.M., Mourdi N., Smuchny J. et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and low respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — Vol. 9. — P. 1–22.
12. Varelogianni G., Oliyuk I., Roomans G.M., Johannesson M. The effect of N-acetylcysteine on chloride efflux from airway epithelial cells // *Cell. Biol. Int.* — 2010. — Vol. 34 (3). — P. 245–252.
13. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Эффективность и безопасность ацетилцистеина в педиатрической практике // *Педиатрия*. — 2012. — № 1.
14. Симонова О.И. Особенности применения и эффективность N-ацетилцистеина при респираторной патологии у детей // *Врач*. — 2010. — № 2. — С. 56–61.
15. Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. Ацетилцистеин в педиатрической практике // *РМЖ*. — 2013. — № 25. — С. 1233–1236.

Получено 08.01.15 ■

Юліш Є.І., Ізраїль

### ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИЗНАЧЕННЯ МУКОЛІТИЧНИХ ЗАСОБІВ ПРИ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ

**Резюме.** У роботі наведені механізми формування кашлю та бронхіальної обструкції при ураженнях респіраторного тракту різного генезу. Окремо розглянуто вплив мікробних біоплівки на перебіг захворювань. Запропоновано методи відновлення дренажної функції бронхів і патогенетичне обґрунтування вибору муколітичного препарату.

**Ключові слова:** діти, мокрота, муколітичні препарати.

Yulish Ye.I., Israel

### PATHOGENETIC REASONING OF ADMINISTRATION OF MUCOLYTIC AGENTS FOR RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

**Summary.** The paper presents the mechanisms of cough and bronchial obstruction in lesions of the respiratory tract of various origins. The effect of microbial biofilms on the course of diseases was considered particularly. The methods to restore bronchial drainage function and pathogenetic rationale for the choice of mucolytic agents were provided.

**Key words:** children, sputum, mucolytic agents.