

НОВІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ АМБРОКСОЛУ В ДИТЯЧІЙ ПУЛЬМОНОЛОГІЇ: крізь призму впливу на біоплівки

Резюме. У статті наведені аналіз ролі біоплівок у перебігу патології органів дихання, механізми формування резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Привертає увагу той факт, що при численних плейотропних ефектах амброксолу, які доведені в багатьох клініко-експериментальних дослідженнях, він у низькій концентрації здатний спричиняти зниження первинного прикріплення мікроорганізмів до поверхні, у більш високих концентраціях впливає на біоплівку, знижуючи продукування альгінату, що забезпечує антибіотикостійкість. Доведено вплив амброксолу на всі етапи розвитку біоплівки, який реалізовується завдяки декільком складовим: безпосередньому впливу на біоплівку, підвищенню концентрації антибактеріальних препаратів у легеневій тканині та бронхоальвеолярному секреті, антиоксидантному й протизапальному ефектам, покращанню мукоциліарного кліренсу. Комплексна лікувальна дія амброксолу суттєво розширює діапазон його застосування при пульмонологічній патології в дитей.

Ключові слова: дитяча пульмонологія; біоплівки; амброксол

Поширеність гострої, рецидивної патології дихальних шляхів у дітей мотивує до систематичного аналізу та перегляду існуючих підходів до лікування. Зважаючи на достатню обізнаність практичних лікарів із діагностикою даної патології, не вбачаємо потреби вкотре акцентувати на цьому увагу. Водночас питання етіотропної та патогенетичної, симптоматичної складової лікування залишаються нерациональними: поліпрагмазія, відсутність чи необґрунтоване відстрочення противірусної терапії, зловживання антибактеріальними препаратами, застосування медикаментів для лікування кашлю без урахування механізму та причини його виникнення, зловживання комбінованими препаратами, більшість складових із яких містять компоненти із серйозними побічними ефектами тощо. За таких обставин проста чи відома клінічна патологія завдає чимало неприємностей хворій дитині та подовжує терміни лікування. Отже, слід зазначити, що до

трактування, а особливо лікування, такого поширеного симптому, як кашель, необхідно ставитися надзвичайно виважено.

Наведене вище мотивує підкреслити покровові дії лікаря — педіатра, сімейного лікаря, лор-спеціаліста, пульмонолога, алерголога та інших.

Перший крок. У кожному клінічному випадку ми лікуємо не симптом, а захворювання, яке ним проявляється. Таким чином, першочергово слід визначитись у причині кашлю (гостра респіраторна вірусна інфекція, пневмонія, бронхіт, аденоїди, бронхіальна астма, сторонній предмет в дихальних шляхах, гастроєзофагеальний рефлюкс тощо). Повне клінічне обстеження пацієнта, ретельний збір анамнестичних даних із залученням необхідних додаткових методів дослідження — запорука встановлення точного діагнозу.

Другий крок передбачає оцінку лікарем тяжкості стану хворого з визначенням виду лікування: в амбулаторних умовах чи госпіталізація.

Третій крок полягає у визначенні обсягу та виду лікування: етіотропне, патогенетичне, симптоматичне; з метою визначення раціонального за складом, дозуванням, обсягом, що унеможливить поліпрагмазію та неузгодженість дії застосованих медикаментів. Уже на цьому етапі надзвичайно важливо чітко обґрунтувати вибір препарату з огляду на механізм його дії.

Четвертий крок потребує від клініциста зважити ефективність, безпечність обраних засобів лікування в конкретній клінічній ситуації, вибрати медикаменти, безпечність і ефективність яких доведена з позиції доказової медицини.

П'ятий крок передбачає перегляд терапії з позицій її ефективності та можливості досягнути комплаєнсу в лікуванні. Саме це є чи не головним у педіатричній практиці.

Отже, поширеність респіраторної патології в дітей визначає той факт, що лікар у повсякденній роботі надзвичайно часто вирішує питання лікування провідного симптому — кашлю. Кашель — добре відомий симптом, яким проявляється патологія верхніх та нижніх дихальних шляхів, що має певні особливості перебігу з огляду на дитячий вік, вплив анатомо-фізіологічних особливостей органів дихання, імунної системи. А тому кашель не завжди повноцінно виконує свою очисну функцію, особливо в дітей раннього віку. Окрім того, дренажна функція бронхів і активність миготливого епітелію залежать від реологічних властивостей мокротиння. Загалом симптом кашлю потребує диференційованого підходу до діагностики, надалі — лікування, в окремих випадках (хронічна патологія) — реабілітації.

Передусім необхідний патогенетичний підхід до проблеми, оскільки більшість захворювань органів дихання — запального характеру (фарингіти, трахеїти, бронхіти, пневмонії), в основі яких лежать порушення мукоциліарного кліренсу внаслідок гіперпродукції і/або підвищення в'язкості бронхіального секрету. Зростання в'язкості секрету призводить до зниження дренажної та очисної функції, сповільнення роботи мукоциліарного кліренсу. За таких обставин наявний запальний процес, який супроводжується підвищенням в'язкості трахеобронхіального секрету внаслідок зменшення вмісту води і збільшенням концентрації муцинів, вимагає раціонального вибору препарату для впливу на кашель. Звичайно, у випадку гострої респіраторної патології присутні потенціуючі впливи: зокрема, при вірусній патології в організмі виділяється велика кількість гістаміну, що посилює набряк та гіперпродукцію секрету слизовою оболонкою; наявні симптоми інтоксикаційного синдрому (передусім гарячка) обумовлюють утрату рідини. Таким чином, підвищена в'язкість мокротиння зменшує темпи його пересування, знижуються дренажна та очисна функції бронхів, що в цілому обумовлює прогресування бронхолегеневого запального процесу, виникнення ускладнень (бронхообструктивний синдром). З метою запобігання цим явищам необ-

хідно вчасно застосовувати медикаменти, які здатні зменшити в'язкість секрету, покращити дренажну функцію бронхів і відновити природну функцію кашлю — очисну. Вирішити це можливо, застосовуючи муколітики (секретолітики).

Однак представників групи муколітиків досить багато, а механізм дії кожного з них має відмінні точки клінічного застосування. Саме останнє мотивує принципову необхідність вибору препарату лише лікарем! Важливим є обґрунтоване використання мукоактивних препаратів, із вирізненням потреби, місця їх застосування. У такому випадку лікар бере до уваги особливості патології, яка супроводжується кашлем, механізм кашлю в дитини з позиції віку, функціональних особливостей органів дихання, імовірність синергізму муколітика з іншими медикаментами, що отримує пацієнт.

Отже, спершу фахівець здійснює ретельну диференціальну діагностику патології, що проявляється кашлем, оцінює його ймовірний генезис. Тому в більшості випадків цей напрямок у лікуванні має значення симптоматичного, однак украй важливого, оскільки впливає на якість життя дитини. Вибір лікувального плану буде зосереджений на причині кашлю, а з огляду на його характер (сухий, вологий мало- чи продуктивний), тривалість (гострий, підгострий, хронічний) слід підібрати препарат, який здатний відновити функціональну спроможність бронхів, санувати, завдяки чому й купірується запальний процес.

На наступному (другому) кроці вибір препарату залежно від тяжкості стану та місця лікування (амбулаторно/стаціонарно) мотивує застосувати переконливо дієві засоби. Здебільшого перевага незалежно від віку віддається муколітикам із групи амброксолу (стимулятори ендогенного сурфактанту), що зменшує в'язкість мокротиння, не збільшуючи об'єм секрету, підтримує стабільність альвеол, покращує мукоциліарний кліренс. Достатньо важливим є той факт, що дана група муколітиків не вимагає обов'язкового застосування інгаляцій, ЛФК, масажу грудної клітки в дренажному положенні тощо.

Згідно з рекомендаціями Європейської медичної агенції, ліки для дітей мають бути безпечними, що визначається наявними доповнюючими компонентами. Препарат амброксолу з торговою назвою Флавамед містить найменшу кількість, а саме п'ять, доповнюючих речовин, що свідчить про його високу безпечність, низьку кількість побічних ефектів, високу біодоступність (80 %) [3]. При порівнянні ефективності амброксолу й комбінованих препаратів він може мати суттєві переваги в застосуванні. Молекула амброксолу постійно піддається фармакологічному тестуванню, проводяться постмаркетингові дослідження [1, 21]. Тоді як сертифікація окремих складників комбінованих препаратів практично не проводиться, а дані рандомізованих досліджень відсутні.

Активні клінічні пошуки та численні дослідження механізму дії амброксолу демонструють його

множинні лікувальні ефекти (протизапальний, антиоксидантний, муколітичний, антиадгезивний). Зокрема, встановлені нові точки прикладання амброксолу: його високі дози забезпечують протективний ефект на легені в післяопераційному періоді [34], за рахунок чого зменшується кількість ускладнень. Амброксол здатний викликати екзоцитоз умісту лізосом за допомогою рН-залежного вивільнення Ca^{2+} із депо кальцію, синтезу сурфактанту пневмоцитами II типу (Fois G. et al., 2015).

Відомі фармакологічні ефекти амброксолу (ендогенний стимулятор сурфактанту, протизапальний, антиоксидантний, місцевий знеболювальний, муколітичний) доведені в експерименті й у клінічній практиці [6, 21, 33]. Водночас підвищений інтерес викликають протизапальний ефект у поєднанні зі здатністю стимулювати синтез сурфактанту та доцільність застосування при хронічних обструктивних, інтерстиціальних захворюваннях легень [1, 4, 21, 26]. Експериментально доведено, що амброксол запобігає змінам, викликаним окисним стресом, зменшує інтерстиціальний набряк, запальний клітинний інфільтрат в альвеолах, а також формування легеневого фіброзу.

Особливий інтерес завжди викликає етіологія респіраторної патології, адже вона визначає лікувальну тактику. Прикро, але слід констатувати, що в більшості випадків етіологічний чинник не встановлений і лікар бере до уваги рекомендації протоколу та ознаки ймовірного бактеріального процесу. Водночас навіть обґрунтоване використання антибіотиків нерідко не дає очікуваного ефекту. У чому причина? Мабуть, у тому, що ми здебільшого відштовхуємося від одного чи комбінації двох збудників, попри те що більшість мікроорганізмів існують у співдружності. Саме тому так активно обговорюється значення біоплівок (асоціації мікроорганізмів, що заселяють слизові оболонки, шкіру людини) у формуванні рецидивної/хронічної патології, антибіотикорезистентності тощо [32]. Біоплівки — досить поширена форма життєдіяльності мікроорганізмів, що збалансовані за складом, функціональною здатністю. У них налічується понад тисячу представників. Така форма співіснування в біотопі людини може відігравати фізіологічну роль, а може виступати небезпечною асоціацією, яка обумовлює в деяких випадках несприятливі наслідки. Бактерії, представлені у складі біоплівки, становлять від 5 до 35 % загальної маси, решта припадає на міжклітинний матрикс [3, 15]. Останній наповнений продуктами життєдіяльності, метаболітами, ферментами, киснем, що створюють умови та правила співіснування мікроорганізмів. У міжклітинному матриксі відбувається взаємодія між представниками біоплівки, а тому їх відповідь на зовнішні впливи суттєво видозмінюється і визначає іншу чутливість, у тому числі до антибіотиків [10, 29]. За таких умов асоціація мікроорганізмів має фізіологічну та функціональну стабільність, що забезпечує її конкретну спроможність в екологічній системі.

В експериментальних дослідженнях продемонстровано, що характер біосинтезу мікроорганізмів у складі півки істотно відрізняється. Клітини між собою спілкуються шляхом хімічних сигналів, синтезують полімери, які їх групують та фіксують до поверхні слизової оболонки. Водночас мікроорганізми між собою обмінюються інформацією, існуючи співдружно, що обумовлює виникнення вже зовсім інших властивостей та стійкості до факторів захисту людського організму. У складі біоплівок бактерії поведуть себе інакше, ніж у монокультурі, видозмінюється синтез біологічно активних речовин та механізмів [7, 16, 22]. Усе згадане вище дає підстави зважати й на те, що у структурі біоплівки мікроорганізми можуть мати різного ступеня зрілість, частина з них — у неактивному стані і є більш стійкими до впливу зовнішніх чинників, інші активно розмножуються, продукують метаболіти [29].

Значення біоплівки полягає в поєднанні клітин, органічних і неорганічних субстратів, підвищенні адгезії бактерій до епітелію; вона знижує ефективність антибактеріальної терапії, підвищує стійкість бактерій у зовнішньому середовищі, до гуморальних та клітинних компонентів імунного захисту людського організму. Система біоплівки передбачає стадійність її формування [24], а саме: стадія *адгезії* — за допомогою війок мікроби фіксуються чи прилипають до поверхні слизової оболонки, тканин тощо; надалі (стадія *колонізації*) відбувається міжклітинна взаємодія, формуються мікроколонії; завдяки становленню особливих механізмів взаємодії, регуляції безпосередньо в середині біоплівки експресії генів та білків відбуваються *процеси дозрівання* мікробних представників. Саме тому в складі біоплівки знаходиться велика кількість видів мікроорганізмів, які філогенетично й метаболічно є різними. Таким чином, видовий склад біоплівки в морфологічному, функціональному плані є строкатий, і впливати на її представників ззовні надзвичайно складно, здебільшого неефективно.

Останнє пояснює відсутність клінічного ефекту від застосування антибактеріальних препаратів при рецидивуючій та хронічній патології (у середньому в 60 % випадків), оскільки в цих випадках очевидна роль біоплівок [22–24]. Чутливість до антибактеріальних засобів у середині біоплівки та *in vitro* є відмінними. Концентрація антибіотиків у середині біоплівки суттєво нижча, ніж у тканинах та крові, а тому вона є недостатньою для ерадикації збудника. Епідеміологічні дослідження встановили, що генетична інформація щодо антибіотикорезистентності може передаватися від штаму до штаму в межах моно- та полімікробних біоплівок, що суттєво ускладнює лікування нозокоміальних інфекцій [13, 16, 22]. Цілком логічним має бути й те, що в таких умовах ні профілактика, ні терапія не можуть бути ефективними, навіть при збільшенні дозування препаратів чи пролонгації тривалості застосування.

На даний час накопичений досвід та переконливі факти, що доводять роль біоплівок у перебігу респі-

раторних захворювань. Зокрема, у пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень слизова оболонка бронхів колонізована групою мікроорганізмів, серед яких провідне місце належить пневмококу, моракселі, гемофільній та синьогнійній паличці [12, 20]. Попри те що в етіопатогенезі хронічного обструктивного захворювання легень неабияку роль відіграють і неінфекційні фактори (паління, забрудненість атмосферного повітря, персистенція запалення тощо), формування біоплівок — шлях до розвитку нових асоціацій мікроорганізмів (віруси, бактерії).

Установлено, що формування біоплівок спостерігається в дітей із розростанням аденоїдних вегетацій, особливо у випадку розвитку на їх тлі рецидивуючих середніх отитів (Saafan M.E., 2013; Saalam G., 2010), а також при хронічних гіперпластичних тонзилітах. Так, серед дітей із повторюваними загостреннями хронічного гіперпластичного тонзиліту біоплівки було знайдено в 50 % випадків, причому основним збудником був золотистий стафілокок (81,8 %) [28]. Відомо, що від 67 до 78 % клінічних ізолятів золотистого стафілококу можуть формувати біоплівки. Серед метицилінорезистентних золотистих стафілококів частка біоплівкоутворюючих штамів сягає 96 % [27]. Результати наукових досліджень свідчать, що при хронічному синуситі золотистий стафілокок виділяють у 50 % випадків, гемофільну паличку — у 28 %, синьогнійну паличку й гриби — у 22 % випадків (Foreman A. et al., 2009).

Клінічний інтерес викликають внутрішньолікарняні інфекції, які, заздалегідь відомо, викликаються агресивною та антибіотикорезистентною флорою. Яка ж роль біоплівок за таких обставин? Установлено, що біоплівки розвиваються протягом перших 48 годин від початку штучної вентиляції легень, у їх складі часто виявляють *Acinetobacter baumannii* і синьогнійну паличку [17]. Вентилятор-асоційована пневмонія (рання й пізня) є однією з найбільш поширених внутрішньолікарняних інфекцій у відділенні інтенсивної терапії, її виявляють у 8–28 % пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень [9]. Точної вітчизняної статистики не вдалося віднайти, однак дані медичної літератури свідчать, що частота вентилятор-асоційованих пневмоній становить від 2 до 16 епізодів на 1000 днів штучної вентиляції легень (Barbier F., 2013). Внутрішньолікарняні інфекції резистентні до протокольної антибактеріальної терапії, що значною мірою обумовлене організацією біоплівку. Як зазначалось раніше, мікроорганізми у складі біоплівки набувають множинної резистентності до антибактеріальних препаратів і стають недоступними для клітинних і гуморальних факторів захисту [8, 24]. Висока стійкість мікроорганізмів біоплівок до антибіотикотерапії підтверджується тим, що мінімальна інгібуюча концентрація антибактеріальних препаратів може бути в сотні й тисячі разів вищою, ніж для планктонних форм бактерій.

Водночас виникає логічне запитання: до яких засобів тоді необхідно звертатись, щоб подолати бар'єрні властивості біоплівок та мультирезистентність мікроорганізмів у їх складі? Дана клінічна ситуація потребує поєднання санаційних заходів та відновлення функціонування мукоциліарного кліренсу. Згідно з численними дослідженнями, ефективним засобом, здатним зменшити адгезію бронхіального секрету, активізувати роботу в'їмчастого епітелію, є амброксол [6, 14, 21]. Він об'єднує в собі декілька плейотропних ефектів (протизапальна, антиоксидантна, непряма противірусна дія, знеболювальний вплив), що мають безпосереднє відношення до перебігу респіраторної патології. Згідно з результатами клініко-експериментального дослідження, амброксол демонструє антимікробну активність ванкоміцину щодо біоплівки *S. epidermidis* в умовах *in vitro* та *in vivo* [34].

Амброксол у низькій концентрації здатний спричинити зниження первинного прикріплення мікроорганізмів до поверхні, у більш високих концентраціях впливає на біоплівку, знижуючи продукування альгінату, що забезпечує антибіотикостійкість. Підвищення концентрації амоксациліну, еритроміцину, ципрофлоксацину і цефалоспоринів [13, 19, 31, 33] у бронхоальвеолярному секреті хворих набуває нового змісту в світлі впливу на біоплівки в пацієнтів з інфекціями дихальних шляхів [5, 11].

Ефективна клінічна комбінація антибактеріальних препаратів з амброксолом обумовлена їх синергічними відношеннями. Останнє спричиняє збільшення концентрації антибіотиків у бронхоальвеолярному секреті хворих та в зоні запальних змін у легеневій тканині. Саме ці властивості використані при створенні фіксованих комбінацій амброксолу зі згаданими вище антибіотиками й із доксицикліном, азитроміцином, рокситроміцином, левофлоксацином, які є в арсеналі лікаря в деяких державах світу. Таким чином, першочергово заслуговує на увагу саме здатність амброксолу покращувати мукоциліарний кліренс, далі — синергічна взаємодія з антибактеріальними речовинами, які обмежують шанси мікроорганізмів утворювати біоплівки.

Установлені нові властивості амброксолу як засобу, що здатний впливати на біоплівки, обґрунтовують його широке застосування в пульмонологічній клініці. Зокрема, оприлюднені дані показують [18], що амброксол призводить до порушення структурної цілісності бактеріальної біоплівки. За даними електронної мікроскопії підтверджено, що після тижневого курсу застосування амброксолу біоплівка, утворена *P. aeruginosa*, стоншувалася й ставала фрагментованою порівняно з контрольною групою. Доведено вплив амброксолу на всі етапи розвитку біоплівки. М.М. Hafez та співавт. [14] досліджували вплив різних муколітиків на біоплівку й дійшли висновку, що амброксол порівняно з бромгексином, хлоридом амонію й ацетатом амонію більш істотно перешкоджає бактеріальній адгезії в експерименті. Амброксол у низькій концентрації може гальму-

вати первинне приєднання мікроорганізмів до поверхонь [14, 25, 30] і, відповідно, початкові етапи утворення біоплівки. У більш високих концентраціях амброксол має здатність безпосередньо діяти на біоплівку, знижуючи, наприклад, продукцію альгінату, що є важливим фактором вірулентності й антибіотикорезистентності [18, 20, 31].

Дослідження М. Yamaya et al. (2014) були направлені на вивчення впливу амброксолу на перебіг риновірусної інфекції 14-го типу в первинних культурах епітеліальних клітин трахеї людини. Установлено, що амброксол інгібує риновірусну інфекцію 14-го типу частково за рахунок зниження рівня молекул міжклітинної адгезії 1, зменшення активації фактора транскрипції ядерного фактора каппа. Отже, амброксол здатний модулювати запальний процес у дихальних шляхах за рахунок блокування продукції цитокінів.

Зважаючи на добре відомі ефекти та встановлені нові точки прикладання, впродовж багатьох років віддаємо перевагу саме препарату амброксолу німецької компанії Berlin-Chemie Menarini, що промотується в Україні під торговою маркою Флавамед розчин від кашлю, Флавамед форте, Флавамед таблетки від кашлю. Молекула Флавамеду має комплексну дію: муколітичну (розрідження густого секрету, який виділяється слизовою бронхів, без збільшення його об'єму), секретомоторну (покращення евакуації секрету завдяки відновленню мукоциліарного кліренсу), антиадгезивну (збільшення синтезу сурфактанту, зменшення липкості харкотиння до слизової оболонки). Відсутність у рідких формах Флавамеду спирту та цукру стало підставою для його використання не лише при гострій чи хронічній бронхолегеневій патології, але й у дітей з алергічною патологією. Водночас Флавамед добре поєднується не лише з антибактеріальною, але й бронхолітичною терапією, не провокує бронхоспазм на відміну від муколітика ацетилцистеїну. Клінічне використання Флавамеду розчину від кашлю, Флавамеду форте, Флавамеду таблеток від кашлю довело доцільність його застосування при сухому кашлі, наприклад, при гострому бронхіті, коли існує потреба трансформувати кашель у вологий [1, 21], завдяки чому покращується очисна функція бронхів.

Можна підсумувати, що вплив амброксолу на біоплівку здійснюється завдяки декільком складовим: безпосередньому впливу на біоплівку, підвищенню концентрації антибактеріальних препаратів у легеневій тканині та бронхоальвеолярному секреті, антиоксидантному й протизапальному ефектам, покращанню мукоциліарного кліренсу. Значення біоплівок за умови респіраторної патології беззаперечне, й необхідне нове рішення цієї проблеми. Саме за таких умов зростає мотивація до широкого застосування амброксолу (Флавамеду) з урахуванням його численних плейотропних ефектів та доведеного в експерименті й у клінічній практиці впливу на всі стадії формування біоплівок, що забезпечує

добру ефективність виваженої антибактеріальної терапії та сприятливий перебіг захворювання.

Список літератури

1. Банадига Н.В. Вибір препарату для лікування кашлю у дітей: доцільність, ефективність, безпечність, комплаєнс // *Современная педиатрия*. — 2015. — № 1. — С. 44-49.
2. Марушко Ю.В., Гищак Т.В. Утворення біоплівок при респіраторній патології. Вплив амброксолу на біоплівки дихальних шляхів // *Здоров'я ребенка*. — 2015. — № 2 (70). — С. 154-159.
3. Сідашенко О.І. Біоплівка як особлива форма організації бактерій та її роль в інфекційних процесах / Сідашенко О.І., Воронкова О.С., Сірокваша О.А., Вінніков А.І. // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2013. — Т. 2, Вип. 3.
4. Beeh K.M. et al. Anti-inflammatory properties of ambroxol // *Eur. J. Med. Res.* — 2008. — 13. — 557-562.
5. Bonnetti P. Ambroxol plus amoxicillin versus amoxicillin alone in various respiratory tract infections // *Investig. Med. International*. — 1993. — 20. — P. 99-103.
6. Cataldi M., Sblendorio V., Leo A., Piazza O. Biofilm-dependent airway infections: a role for ambroxol? // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2014 Aug. — 28 (2). — P. 98-108
7. Chebotar I.V. et al. Antimicrobial Resistance of Bacteria in Biofilms // *Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy*. — 2012. — Vol. 14. — P. 51-58.
8. Desrosiers M., Bendaiah Z., Barbeau J. Effectiveness of topical antibiotics on *Staphylococcus aureus* biofilm in vitro // *Am. J. Rhinol.* — 2007. — 21. — 149-53
9. Di Bonito M., Caiazzo S., Iannazzone M., Miccichu V., De Marco G., De Robertis E. et al. Prognostic differences between VAP caused by *Acinetobacter baumannii* and VAP caused by other microorganisms // *Transl. Med. UniSa*. — 2012. — 3. — 15e21.
10. Flemming H.C., Wingender J. The biofilm matrix // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2010. — 8. — P. 623-33.
11. Franchini F. et al. Effect of a mucolytic agent on the bioavailability of antibiotics in patients with chronic respiratory disease // *Curr. Ther. Res.* — 1988. — 43 (4). — P. 734-42.
12. Gao X., Zhang Y., Lin Y., Li H., Xin Y., Zhang X., Xu Y., Shang X. Effect of ambroxol on biofilm of *Haemophilus influenzae* and bactericidal action // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. — 2014 May. — 28 (10). — P. 721-3.
13. Golub A.V. Bacterial Biofilms — a New Therapeutic Target? // *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. — 2012. — Vol. 14, № 1. — P. 23-29.
14. Hafez M.M., Aboulwafa M.M., Yassien M.A., Hassouna N.A. Activity of some mucolytics against bacterial adherence to mammalian cells // *Appl. Biochem. Biotechnol.* — 2009. — 158. — 97e112.
15. Hoiby N., Ciofu O., Johansen H.K., Song Z.J., Moser C., Jensen P.O. et al. The clinical impact of bacterial biofilms // *Int. J. Oral Sci.* — 2011. — 3. — 55e65.
16. Huiby N., Bjarnsholt T., Givskov M., Molin S., Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms // *Int. J. Antimicrob Agents*. — 2010. — 35. — 322e32.
17. Lambiase A., Rossano F., Piazza O., Del Pezzo M., Catania M.R., Tufano R. Typing of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with VAP in an intensive care unit // *New Microbiol.* — 2009. — 32. — 277e83.
18. Li F. Effects of ambroxol on alginate of mature *Pseudomonas aeruginosa* biofilms // *Curr. Microbiol.* — 2008. — 57 (1). — P. 1-7.
19. Lu Q., Yu J., Yang X., Wang J., Wang L., Lin Y. et al. Ambroxol interferes with *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing // *Int. J. Antimicrob. Agents*. — 2010. — 36. — 211e5.
20. Lu Q., Yu J., Bao L. et al. Effects of combined treatment with ambroxol and ciprofloxacin on catheter-associated *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in a rat model // *Chemotherapy*. — 2013. — 59 (1). — P. 51-6. doi: 10.1159/000351107.
21. Malerba M., Ponticello A., Radaeli A. et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial) // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2004. — 17 (1). — P. 27-34.

22. Matthew R. Parsek *Bacterial Biofilms: An Emerging Link to Disease Pathogenesis* // *Annual Review of Microbiology*. — 2003. — Vol. 57. — P. 677-701.
23. Nazzari E., Torretta S., Pignataro L., Marchisio P., Esposito S. *Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections* // *European Journal of Clinical Microbiology Infections Diseases*. — March, 2015. — Vol. 34, Issue 3. — P. 421-429.
24. Pintucci J.P., Corno S., Garotta M. *Biofilms and infections of the upper respiratory tract* // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2010. — 14. — P. 683-90.
25. Rene N.D., Jose M.S., Isela S.N., Clavdio C.R. *Effects of ambroxol on Candida albicans growth and biofilm formation* // *Mycoses*. — 2014, Apr. — 57 (4). — P. 228-32.
26. Sethi S., Sethi R., Eschberger K. et al. *Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — 176. — P. 356e61.
27. Singh R. et al. *Penetration of antibiotics through Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis biofilms* // *J. Antimicrob. Chemoter.* — 2010. — Vol. 65. — P. 1955-1958.
28. Torretta S., Drago L., Marchisio P., Cappadona M., Rinaldi V., Nazzari E., Pignataro I. *Recurrences in chronic tonsillitis sustained by tonsillar biofilm — producing bacteria in children* // *Relationship with the grade of tonsillar hyperplasy*. — 2014. — Vol. 77, Issue 2. — P. 200-204.
29. Vu B., Chen M., Crawford R.J. et al. *Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation* // *Molecules*. — 2009. — 14. — P. 2535-54.
30. Varelogianni G., Hussain R., Strid H., Olynyk I., Roomans G.M., Johannesson M. *Effect of ambroxol on chloride transport. CFTR and ENaC in cystic fibrosis airway epithelial cells* // *Cell Biol. Int.* — 2013 Jun. — 14. <http://dx.doi.org/10/1002/cbin>.
31. Yang H. *Effect of ambroxol on permeability of ciprofloxacin across Pseudomonas aeruginosa biofilm* // *Chin. J. Antibiot.* — 2007. — 32 (4). — P. 221-4.
32. Yung-Hua Li, Xiaolin Tian. *Quorum Sensing and Bacterial Social Interactions in Biofilms* // *Sensors*. — 2012. — 12. — P. 2519-38.
33. Zhang B., Liu Y. *Prophylaxis against ventilator-induced lung injury by Ambroxol* // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2000. — 80 (1). — P. 51-3.
34. Zhang Y., Fu Y., Yu J., Ai Q., Li J., Peng N., Soug S., He Y., Wang Z. *Synergy of ambroxol with vancomycin in elimination of catheter-related Staphylococcus epidermidis biofilm in vitro and in vivo* // *J. Infect. Chemoter.* — 2015, Nov. — 21 (11). — P. 808-15.

Отримано 05.12.2016 ■

Банадьга Н.В.

ГВУЗ «Тернопольський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», г. Тернопіль, Україна

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМБРОКСОЛА В ДЕТСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ: через призму влияния на биопленки

Резюме. В статье приведены анализ роли биопленок в течении патологии органов дыхания, механизмы формирования резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Привлекает внимание тот факт, что при многочисленных плеiotропных эффектах амброксола, доказанных во многих клинико-экспериментальных исследованиях, он в низкой концентрации способен вызвать снижение первичного прикрепления микроорганизмов к поверхности, в более высоких концентрациях влияет на биопленку, снижая выработку альгината, который обеспечивает антибиотикоустойчивость. Доказано влияние амброксола

на всех этапах развития биопленки, которое реализуется благодаря нескольким составляющим: непосредственно воздействию на биопленку, повышению концентрации антибактериальных препаратов в легочной ткани и бронхоальвеолярном секрете, антиоксидантному и противовоспалительному эффектам, улучшению мукоцилиарного клиренса. Комплексное лечебное действие амброксола существенно расширяет диапазон его применения при пульмонологической патологии у детей.

Ключевые слова: детская пульмонология; биопленки; амброксол

N.V. Banadyga

HSEI «I. Horbachevsky Ternopil State Medical University», Ternopil, Ukraine

NEW ASPECTS OF AMBROXOL USAGE IN PEDIATRIC PULMONOLOGY: Looking Through the Lens of Impacting Biofilm

Abstract. The paper analyzes the role of biofilms in the course of respiratory pathology, the mechanisms of formation of microorganism resistance to antibiotics. It is emphasized that ambroxol along with a number of pleiotropic effects proved in numerous clinical and experimental studies is able to reduce primary attachment of the microorganisms to the surface in low dosage and to impact biofilm in low dosage by decreasing alginate production providing antibiotic resistance. Ambroxol is

proved to influence biofilm development at all stages by several mechanisms, namely direct effect on biofilm, enhancement in antibiotic concentration in pulmonary tissue and lung fluid, anti-oxidant and anti-inflammatory effects, improvement of mucociliary clearance. A complex action of ambroxol expands significantly the range of its usage in pulmonary pathology in children.

Keywords: pediatric pulmonology; biofilm, ambroxol