

# Мукоактивная терапия при лечении острых респираторных инфекций у детей

Н.А. Соловьева, Г.А. Кулакова, Е.А. Курмаева

Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и ПДО

«Практическая медицина» № 6 (75), с. 191–198, ноябрь 2013 г.

Важным защитным механизмом верхних и нижних дыхательных путей от агрессивного влияния окружающей среды является мукоцилиарный клиренс. Реснички и слизь на поверхности эпителия образуют единый функциональный комплекс, который при нормальной реологии секрета выполняет защитную функцию. Воспаление дыхательных путей, приводящее к повреждению мерцательного эпителия и изменениям реологических свойств мокроты, сопровождается снижением мукоцилиарного клиренса. При значительном повышении вязкости мокроты выключаются и клиренс, и кашель, т.е. механизмы собственной защиты. Поэтому важно выбрать оптимальный вариант проведения муколитической терапии. Мукорегуляторы нормализуют слизь железистыми клетками, вязкость и реологические свойства слизи, улучшают мукоцилиарный клиренс (карбоцистеин – Флюдитек). Препарат Флюдитек обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и антиоксидантными свойствами, потенцирует действие антибиотиков и других противомикробных препаратов в терапии заболеваний дыхательных путей. Включение препарата Флюдитек в лечение острого бронхита является патогенетически обоснованным, позволяет сократить сроки лечения и повысить качество жизни пациента.

**Ключевые слова:** мукоцилиарный клиренс, кашель, дети, мукоактивная терапия, карбоцистеин (Флюдитек).

В физиологических условиях слизистая оболочка верхних дыхательных путей благодаря существующим факторам защиты успешно справляется с агрессивным влиянием окружающей среды, вторжением инородных частиц. Важным защитным механизмом является образование трахеобронхиального секрета, который представляет собой совокупный продукт секреторной деятельности бокаловидных клеток эпителия, желез трахеи и бронхов. Один из основных защитных механизмов слизистой оболочки – мукоцилиарный клиренс. Реснички мерцательного эпителия дыхательных путей обеспечивают постоянное движение секрета в направлении полости рта и удаление избытка слизи, инородных частиц, микроорганизмов [1]. Оптимальная работа ресничек мерцательного эпителия возможна лишь при нормальной реологии слизистого секрета (вязкости, эластичности, адгезивности). В состав слизи, вырабатываемой клетками слизистой оболочки дыхательных путей, входят иммуноглобулины (А, М, G, Е), ферменты (лизоцим, лактоферрин), что обеспечивает бактерицидный эффект. Слизистый секрет состоит из двух фаз: более поверхностного и густого геля и золя, в котором осуществляется движение ресничек [2]. Реснички совершают двухфазное движение: эффективный удар, во время которого они достигают слоя геля и перемещают его, затем распрямление. Таким образом, реснички и слизь на поверхности эпителия образуют единый функциональный комплекс [3–6].

На функцию мерцательного эпителия оказывают отрицательное влияние многие факторы. Парализует движение ресничек табачный дым. Неблагоприятно сказывается вдыхание чистого кислорода, аммиака, формальдегида, горячего

воздуха. Повреждающим является действие токсинов вирусов и бактерий. В этих случаях нарушается координация движения, пространственная ориентация, активность ресничек. Кроме того, происходит и нарушение ультраструктуры клеток мерцательного эпителия, уменьшение количества ресничек и их потеря. Нарушается функция ресничек и в сенсбилизированном организме [7]. Причем затруднено удаление как слишком вязкого, так и слишком жидкого секрета. Вязкость и эластичность секрета зависят от количества воды и входящих в его состав муцинов [8].

При воспалении значительно увеличивается секреция бронхиальных желез и бокаловидных клеток, содержание в бронхиальном секрете продуктов распада клеток, метаболитов жизнедеятельности и распада микроорганизмов, экссудата. Установлено, что одновременно с гиперпродукцией слизи изменяется и состав секрета – уменьшается удельный вес воды и повышается концентрация муцинов. Густой и вязкий секрет застаивается в дыхательных путях, что приводит к вентиляционным нарушениям и способствует размножению бактерий. Кроме того, изменение состава слизи сопровождается снижением бактерицидных свойств бронхиального секрета за счет уменьшения в нем концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIgA). Это способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке респираторного тракта и создает благоприятные условия для их размножения.

Увеличение продукции слизи является защитной реакцией слизистой оболочки на вторжение патогенных агентов. Однако гиперпродукция слизи из защитного процесса превращается в патологический. Возникает так называемый порочный круг – адгезия триггеров приводит к развитию воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки, увеличивается продукция и изменяется реология слизи, нарушается мукоцилиарный клиренс, что способствует контаминации микроорганизмов и персистенции патологического процесса [9, 10]. Таким образом, воспаление дыхательных путей, приводящее к повреждению мерцательного эпителия и изменениям реологических свойств мокроты, сопровождается снижением мукоцилиарного клиренса. Недостаточный уровень мукоцилиарного клиренса не позволяет адекватно освобождать дыхательные пути от мокроты. При этом основным механизмом очищения дыхательных путей компенсаторно становится кашель. При гиперсекреции кашель может давать очищение более чем на 50%, компенсируя этим возможные нарушения мукоцилиарного транспорта. Но при значительном повышении вязкости выключаются и клиренс, и кашель, т.е. механизмы собственной защиты [11–13].

Кашель способствует удалению чужеродных веществ из дыхательных путей, и в нормальных условиях имеет второстепенное значение. В основе кашля лежит сложный защитный рефлекс, направленный на выведение из респираторного тракта инородных веществ, поступающих с вдыхаемым воздухом, и слизи, скапливающейся в респираторном тракте. Механизм развития кашля связан с раздражением соответствующих рецепторов блуждающего нерва, сконцентриро-

Классификация мукоактивных препаратов по механизму действия

Прямое действие		
Препараты, разрывающие полимеры секрета	Тиолитики – производные цистеина	Ацетилцистеин, цистеин, месна, метилцистеин, этилцистеин, L-цистеин, гуайфенезин, имозимаза, террилитин
	Производные алкалоида визина (бензиламины)	Бромгексин, амброксол, лазолван
	Протеолитические ферменты	Трипсин, химотрипсин, химопсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза
Препараты, способствующие регидратации секрета		Неорганический йод, соли натрия и калия, гипертонические солевые растворы
Непрямое действие		
Препараты, стимулирующие гастропульмональный рефлекс	Фитопрепараты	Препараты термопсиса, алтея, солодки, истода, эфирные масла
	Синтетические соединения	Терпингидрат, ликорин
Препараты, регулирующие выработку секрета	Производные карбоцистеина	Карбоцистеин и его лизиновая соль

ванных в области рефлексогенных зон, к которым относятся слизистая оболочка гортани, бифуркация трахеи, крупные бронхи [14]. Следует отметить, что количество рецепторов в бронхах сокращается по мере уменьшения их диаметра. В терминальных бронхах кашлевых рецепторов нет, что объясняет причину отсутствия кашля при их избирательном поражении при наличии симптомов дыхательной недостаточности [15]. Кашель может быть вызван и раздражением рецепторов, сконцентрированных в области наружного слухового прохода, слизистой оболочки придаточных пазух носа и глотки, а также рефлексогенных зон, расположенных на плевре, париетальной брюшине, диафрагме, перикарде. В то же время кашель может сопровождать и другие заболевания, в частности, патологию сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта (ПТ), центральной нервной системы (ЦНС) и др.

При болезнях органов дыхания характер и интенсивность кашля зависят от преимущественной зоны поражения. Так, для ларингита характерно появление грубого, «лающего» кашля, сопровождающегося осиплостью голоса или афонией. При трахеите типичен сухой кашель с чувством саднения за грудиной. В дебюте острого бронхита чаще отмечается сухой малопродуктивный кашель с последующей его трансформацией в более влажный, глубокий. При аускультации в первые дни заболевания выслушиваются сухие рассеянные хрипы, по мере появления мокроты в бронхах начинают выслушиваться разнокалиберные влажные хрипы, уменьшающиеся или исчезающие при откашливании. При развитии обструктивного компонента за счет сужения просвета бронхов появляются сухие свистящие хрипы. Кашель становится приступообразным, сухим, навязчивым. В первые дни развития пневмонии, когда основной патологический процесс локализуется в альвеолах, кашель обычно не является основным симптомом заболевания, и отмечается непродуктивное покашливание. В зависимости от объема поражения легочной ткани в клинической картине заболевания может доминировать дыхательная недостаточность в сочетании с выраженными симптомами интоксикации и характерными изменениями, выявляемыми при проведении аускультации и перкуссии легких, – локальное ослабление легочного дыхания с наличием крепитирующих хрипов, притупление перкуторного звука над областью воспаления. Сухой непродуктивный кашель, возникающий на глубоком вдохе, сопровождающийся болью в области грудной клетки, типичен для плеврита [16].

Для проведения рациональной терапии кашля необходимо установить его причины и определить способ их устранения.

Терапия кашля включает:

- мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов и восстановлению адекватного мукоцилиарного клиренса;
- применение противокашлевых препаратов по показаниям;
- использование антибактериальной терапии при доказанной бактериальной инфекции [17].

Необходимость в лечении собственно кашля, т.е. в назначении так называемой противокашлевой терапии, возникает главным образом при наличии у ребенка непродуктивного, сухого, навязчивого кашля. Особенность его заключается в том, что он не приводит к эвакуации скопившегося в дыхательных путях секрета и не освобождает рецепторы слизистой оболочки респираторного тракта от раздражающего воздействия. Поэтому важно выбрать оптимальный вариант проведения муколитической терапии. Основными ее задачами являются разжижение секрета, уменьшение его внутриклеточного образования, регидратация и стимуляция выведения. Таким образом, эффективность противокашлевой терапии в подобной клинической ситуации заключается в усилении кашля при условии перевода его из сухого непродуктивного во влажный, продуктивный. Это приводит к выполнению санирующего эффекта и выздоровлению [18].

Существует множество препаратов, способных прямо или косвенно влиять на кашель [19]. Противокашлевые препараты могут иметь центральное действие (угнетать кашлевой центр) и периферическое (подавляют чувствительность кашлевых рецепторов). Первые делятся на наркотические (кодеин, дионин, морфин), они не используются в педиатрической практике из-за тяжелых побочных эффектов в виде угнетения дыхания и рефлексов, снотворного действия, привыкания и атонии кишечника; и ненаркотические (синекод, глауент, глауцин, тусупрек, седотуссин и др.), не вызывающие привыкания, угнетения дыхательного центра и атонии кишечника. К противокашлевым препаратам периферического действия относятся лидокаин (местный анестетик), либексин. Противокашлевые средства у детей назначают только при мучительном, навязчивом, болезненном, непродуктивном кашле, нарушающем состояние и сон ребенка, например при коклюше. Наличие обильного количества мокроты является противопоказанием для назначения противокашлевых препаратов, так как кашель является эффективным механизмом ее эвакуации. Противопоказанием является и бронхообструктивный синдром, легочные нагноения и кровотечения, первые сутки после ингаляционного наркоза.

Мукоактивные препараты, влияющие на характеристики секрета слизистой оболочки дыхательных путей, включают следующие группы [17, 20]:

Сравнительные характеристики действия некоторых групп мукоактивных препаратов

Сравнение основных видов активности	Карбоцистеин	N-ацетилцистеин
Влияние на реологию секрета	+	+
Антиоксидантные свойства	+	+
Влияние на адгезию бактерий	+	+
Стимуляция мукоцилиарного транспорта	+	+ -
Влияние на количество бокаловидных клеток	+	-
Стимуляция местного иммунитета (IgA, лизоцима)	+	-
Противовирусное действие	+	-
Снижение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8)	+	-
Совместимость с антибиотиками, ГКС, бронхолитиками	+	-

Общепринятым при выборе муколитической терапии является характер поражения респираторного тракта. Муколитики могут быть широко использованы 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 показано и при болезнях ЛОР-органов, сопровождающихся выделением слизистого и слизисто-гнойного секрета (риниты, синуситы). В то же время механизм действия муколитиков отличен, поэтому они обладают разной эффективностью [21].

Ацетилцистеин – один из муколитических препаратов. Механизм его действия основан на эффекте разрыва дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполаризации мукопротеинов, способствует уменьшению вязкости слизи, ее разжижению и облегчению выведения из бронхиальных путей, существенно не увеличивая объема мокроты. Кроме того, отличительной чертой ацетилцистеина является его способность разжижать гноющую мокроту с последующей ее эвакуацией [22–24].

Эффективность ацетилцистеина обусловлена его муколитической, антиоксидантной и антиоксидантной активностью. Антиоксидантное действие связано с нейтрализацией окислительных радикалов и синтезом глутатиона, что повышает защиту клеток от повреждающего воздействия свободнорадикального окисления, эндо- и экзотоксинов, образующихся при воспалительных заболеваниях респираторного тракта [25, 26]. Ацетилцистеин обладает выраженной неспецифической антиоксидантной активностью – препарат эффективен при отравлении разными органическими и неорганическими соединениями. Так, ацетилцистеин является основным антидотом при передозировке парацетамола [27–30].

В большом количестве исследований изучалась безопасность лечения ацетилцистеином больных с заболеваниями бронхолегочной системы. Тошнота и стоматиты отмечены у 2% больных. У некоторых восприимчивых больных, особенно у пациентов с гиперреактивностью бронхов, ацетилцистеин может вызвать бронхоспазм различной степени выраженности [32]. Побочные эффекты обычно проявляются в виде дисфункции ПТ – изжоги, тошноты, диспепсии, диареи и редко – рвоты. В редких случаях наблюдаются головная боль и шум в ушах, снижение АД, увеличение ЧСС (тахикардия), кровотечения [33].

Фармацевтически несовместим с антибиотиками (пенициллинами, цефалоспорины, эритромицин, тетрациклин и амфотерицин В) и протеолитическими ферментами.

Бромгексин – муколитическое (секретолитическое) средство, оказывает отхаркивающее и слабое противокашлевое действие. Снижает вязкость мокроты (деполимеризует мукопротеиновые и мукополисахаридные волокна, увеличивает серозный компонент бронхиального секрета); активи-

рует мерцательный эпителий, увеличивает объем и улучшает отхождение мокроты. Стимулирует выработку эндогенного сурфактанта, обеспечивающего стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания. Эффект проявляется лишь через 2–5 дней от начала лечения. Бромгексин способствует проникновению антибиотиков (амоксциллин, эритромицин, цефалексин, окситетрациклин), сульфаниламидных лекарственных средств в бронхиальный секрет в первые 4–5 дней противомикробной терапии. Побочные действия: головное головокружение, головная боль, тошнота, рвота, диспептические расстройства, боль в животе, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, повышение активности печеночных трансаминаз; кожные высыпания, зуд, крапивница, ринит, ангионевротический отек; одышка, повышение температуры тела и озноб. С осторожностью следует применять при заболеваниях бронхов, сопровождающихся чрезмерным скоплением секрета [34].

Амброксол – муколитическое средство, стимулирует пренатальное развитие легких (повышает синтез, секрецию сурфактанта и блокирует его распад). Обладает секретомоторным, секретолитическим и отхаркивающим действием; стимулирует серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, увеличивает содержание слизистого секрета и выделение поверхностно-активного вещества (сурфактанта) в альвеолах и бронхах; нормализует нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты. Активируя гидролизующие ферменты и усиливая высвобождение лизоэма из клеток Кларка, снижает вязкость мокроты. Повышает двигательную активность мерцательного эпителия, увеличивает мукоцилиарный транспорт. Побочные действия: аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, в отдельных случаях – аллергический контактный дерматит, анафилактический шок. Редко – слабость, головная боль, диарея, сухость во рту и дыхательных путях, экзантема, ринорея, запоры, дизурия. При длительном применении в высоких дозах – гастралгия, тошнота, рвота. Не следует комбинировать с противокашлевыми лекарственными средствами, затрудняющими выведение мокроты. Пациентам, страдающим бронхиальной астмой, во избежание неспецифического раздражения дыхательных путей и их спазма перед ингаляцией амброксола необходимо применять бронхолитики [35]. Ферментные препараты – разжижают слизь путем ферментации составляющих элементов (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза), в детской практике не применяются.

Отхаркивающие – как правило, растительные препараты, стимулирующие гастропульмональный рефлекс (корень алтея, трава термопсиса, корень солодки, хлорид аммиака, натрия цитрат, терпингидрат и др.). Данная группа увеличивает количество продуцируемого секрета и не рекомендуется при избыточном его количестве. У детей их следует применять с осторожностью, так как избыточная стимуляция рвот-

Таблица 1

Оценка в баллах клинических симптомов ОРЗ на фоне терапии мукоактивными препаратами

Кашель сухой	Кашель влажный	Ринит	Интоксикация	Одышка	Балл
Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Нет	0
Слабый	Слабый	Затруднение носового дыхания	Слабая	При физической нагрузке	1
Умеренный	Умеренный	Умеренный	Умеренная	В покое	2
Выраженный	Выраженный	Выраженный	Выраженная	"	3
Сильно выраженный	Сильно выраженный	Сильно выраженный	Сильно выраженная	Сильно выраженная	4

Таблица 2

Клиническая эффективность мукоактивных средств у наблюдавшихся пациентов с ОРЗ (в баллах)

Клинические симптомы	До лечения	На 3-й день	На 5-й день	Средний балл за 7 дней
<i>Основная группа (Флюдитек), n=30</i>				
Кашель сухой	2,52	2,00	1,00	0,31
Кашель влажный	2,55	1,7	1,08	0,5
Ринит	2,26	2,23	1,29	0,26
Интоксикация	2,56	1,69	0,57	0,07
Хрипы сухие	2,57	1,85	0,33	0
Хрипы влажные	2,1	2,0	0,83	0,16
<i>Группа сравнения (ацетилцистеин), n=20</i>				
Кашель сухой	2,56	2,22	1,50	0,50
Кашель влажный	2,5	2,00	1,30	1,00
Ринит	2,2	2,42	1,35	0,37
Интоксикация	2,5	1,8	0,8	0,5
Хрипы сухие	2,55	2,00	0,66	0,5
Хрипы влажные	2,0	2,23	1,12	0,6

ного и кашлевого центров может привести к рвоте и аспирации. Поэтому препараты этой группы имеют ограниченное применение [36].

Мукогидратанты – препараты, способствующие регидратации секрета, внедрению воды в структуру слоя «золь» секрета. Это гипертонические солевые и содовые растворы, йод-содержащие препараты (натрия и калия йодид). Препараты стимулируют бронхиальную секрецию, разжижают мокроту, усиливают перистальтику мерцательного эпителия.

Мукорегуляторы – группа препаратов, регулирующих выработку слизи железистыми клетками, нормализующих вязкость и реологические свойства слизи, улучшающих мукоцилиарный клиренс (карбоцистеин, степронин, летостеин). Последняя группа привлекает особое внимание, так как для улучшения выведения мокроты следует не просто разжижить слизь, но и нормализовать ее вязкость. Так, если секрет слишком вязкий, ресничкам сложнее его продвигать. В избыточно жидкой среде мукоцилиарный транспорт неэффективен [8, 37, 38].

Представителем мукорегуляторов является препарат Флюдитек, который выпускается в виде сиропа, содержащего 50 мг/мл карбоцистеина (взрослая форма) и 20 мг/мл (детская форма), по 125 мл во флаконе. Флюдитек применяется у детей старше 2 лет при респираторных заболеваниях, сопровождающихся нарушением выведения мокроты из дыхательных путей (бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, острый и хронический бронхит, трахеобронхит, фарингит, ринит, синусит, средний отит), а также для подготовки пациента к бронхоскопии и бронхографии [34].

При приеме внутрь препарат Флюдитек быстро и практически полностью всасывается, пиковой концентрации в крови достигает в течение 2–3 ч, терапевтическая концентрация

в плазме крови сохраняется в течение 8 ч после приема. Метаболизируется в ПТ, выводится преимущественно с мочой, в неизменном виде и частично в виде метаболитов [34]. При одновременном приеме карбоцистеина и глюкокортикостероидов наблюдается взаимное усиление фармакологических действий этих препаратов. Препарат Флюдитек потенцирует действие антибиотиков и других противомикробных препаратов в терапии заболеваний дыхательных путей. Усиливает бронхолитическое действие теофиллина. Одновременный прием с противокашлевыми и атропиноподобными средствами снижает эффективность приема карбоцистеина [35].

Флюдитек – муколитический и мукорегулирующий препарат, обладающий помимо этого иммуномодулирующими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Действующее вещество препарата карбоцистеин способен регулировать секреторную функцию бокаловидных клеток, которые находятся в слизистой оболочке бронхов.

Карбоцистеин снижает количество и активность бокаловидных клеток, уменьшая таким образом секрецию слизи, облегчая ее эвакуацию из просвета дыхательных путей, нормализуя дренажную функцию бронхов. Регулируя действие фермента сиалиттрансферазы, карбоцистеин приводит к нормализации количественного соотношения кислых (сиаломуцины) и нейтральных (фукомуцины) муцинов. Это приводит к разжижению мокроты, так как препарат увеличивает количество гидрофильных муцинов, способных удерживать воду, таким образом снижая вязкость и густоту секрета [39, 40].

Препарат улучшает мукоцилиарный транспорт, способствует восстановлению структуры эпителиальной ткани, выстилающей дыхательные пути. Прием препарата Флюдитек стимулирует двигательную активность ворсинок реснитчатого эпителия, увеличивает эффективность мерцательного

Средние величины у детей в группах сравнения

Показатель	Группа 1 (ацетилцистеин), n=20	Группа 2 (Флюдитек), n=30
Сухие хрипы	4,22	3,1
Влажные хрипы	3,97	2,95
Сухой кашель	4,2	3,15
Влажный кашель	5,5	3,98
Общая длительность кашля	9,7	7,13

толчка, стимулирует очистительную активность бронхов [41]. Кроме того, препарат обладает противовоспалительным действием за счет повышения ингибирующей активности сиаломицинов относительно кининов и улучшения микроциркуляции [42]. Такой механизм действия способствует скорейшему купированию воспалительного процесса и соответственно восстановлению нормальной функции дыхательных путей.

А. Macci et al. (2009) показали противовоспалительное действие карбоцистеина путем уменьшения продукции провоспалительных цитокинов. Кроме того, карбоцистеин значительно снижает оксидативный стресс, предотвращая образование свободных радикалов при воспалительном процессе [43].

Прием карбоцистеина также приводит к повышению концентрации секреторного иммуноглобулина А, таким образом повышая местную иммунную защиту [44].

Исследования эксфолиативных цитогрaмм детей с инфекционным ринитом и аденоидитом, проведенные Г.Д. Тарасовой и соавт., свидетельствуют об урегулировании процесса фагоцитоза и уменьшении количества микроорганизмов при включении препарата Флюдитек в комплекс лечения [45]. Т. Sumitomo et al. (2012) опубликовали результаты исследования действия карбоцистеина на инфекционный процесс, вызванного *Streptococcus pneumonia* в культуре альвеолярных эпителиоцитов человека *in vitro*. Показано, что применение карбоцистеина предотвращает адгезию патогена или уменьшает ее прочность [46].

Результаты исследований М. Yamaya et al. (2010) показали, что карбоцистеин ингибировал проникновение и размножение вируса сезонного гриппа А при заражении культуры клеток трахеального эпителия человека вирусом. Кроме того, карбоцистеин ограничивал воспалительный ответ, что проявлялось снижением концентрации провоспалительных цитокинов и, как следствие, протекцией клеток дыхательного эпителия от разрушения [42].

Исследования М. Asada et al. (2012) выявили, что при заражении респираторно-синцитиальной (РС) вирусной инфекции *in vitro* культуры эпителиальных клеток человеческой трахеи использование карбоцистеина приводило к ингибированию размножения вируса, а при профилактическом использовании – к предотвращению проникновения вирионов в клетки путем снижения мембранной экспрессии рецепторов к РС-вирусу [47].

Х. Ясуда и соавт. (2010) изучили воздействие муколитического препарата карбоцистеина на риновирусную инфекцию. Результаты показали, что карбоцистеин уменьшил выделение вируса, количество РНК вируса в клетках, подверженность клетки инфекции и концентрацию интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-8 после инфицирования риновирусом [48].

Карбоцистеин действует во всех отделах дыхательной системы, в том числе на верхние и нижние дыхательные пути, придаточные пазухи носа. Эффект препарата также наблюдается при наличии патологических процессов в среднем ухе. Главным механизмом эвакуации слизи из околоносовых пазух и полости среднего уха является мукоцилиарный клиренс. Именно за счет его усиления карбоцистеин является эффективным препаратом в лечении как острых, так

и хронических риносинуситов и отитов. Г.Л. Балясинская и соавт. (2006) исследовали эффект Флюдитека в комбинации с антибактериальной терапией (антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспорины 3-го поколения и макролиды) и деконгестантами у детей с острым риносинуситом, острым экссудативным средним отитом и острым ринофарингитом.

Авторы отметили быстрое наступление положительного эффекта при применении препарата Флюдитек и нормализацию реологических свойств слизи при отсутствии увеличения объема секрета, пришли к выводу об эффективности, безопасности и патогенетической оправданности применения препарата для лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей.

Действие препарата Флюдитек многогранно, а эффективность и безопасность проверена многими клиническими исследованиями и подтверждена высоким профилем безопасности [37, 40, 50, 51].

Y.C. Duijvestijn et al. (2009) провели систематический обзор 34 исследований, включавших 2064 ребенка старше 2 лет, с целью выявления эффективности и профиля безопасности муколитиков при ОРЗ. Авторы сделали вывод о высоком профиле безопасности карбоцистеина у детей старше 2 лет [52].

Мы сравнили терапевтическую эффективность препаратов карбоцистеина (Флюдитек) и ацетилцистеина (АЦЦ) при лечении ОРЗ у детей (табл. 1–3).

Флюдитек был использован у 30 больных в возрасте от 2 до 12 лет, среди них 18 пациентов с диагнозом «острый бронхит», 12 – с диагнозом «острый трахеит». Контрольную группу составили 20 детей аналогичной возрастной группы, получающих АЦЦ (16 пациентов с диагнозом «острый бронхит», 4 – «острый трахеит»). В основной группе исследования отмечались следующие симптомы: субфебрильная температура тела – у 16 пациентов, выраженная головная боль и слабость – у 16, осиплость голоса – у 15, симптомы затрудненного носового дыхания и слизистое отделяемое – у 19, кашель, преимущественно сухой, – у 19 наблюдаемых, хрипы сухие – у 10 и влажные крупнопузырчатые выслушивались у 8 пациентов. В контрольной группе отмечались следующие симптомы: субфебрильная температура тела у 12 пациентов, выраженная головная боль и слабость – у 12, осиплость голоса – у 4, симптомы затрудненного носового дыхания и слизистое отделяемое – у 16, кашель, преимущественно сухой, – у 16 наблюдаемых, а влажный кашель – у 4. Хрипы сухие выслушивались у 9 и влажные крупнопузырчатые – у 7 пациентов контрольной группы. Всем пациентам проводили стандартное лечение ОРЗ, включавшее при необходимости НПВС (при повышении температуры тела до фебрильных цифр), симптоматические средства.

Пациенты основной группы дополнительно получали Флюдитек (в течение 7 дней в виде сиропа 20 мг/мл в возрастной дозе). Контрольная группа дополнительно получала АЦЦ в возрастной дозе. Уже в первые дни после начала приема препарата Флюдитек у больных бронхитом отмечалось более быстрое уменьшение клинических симптомов, у 19 (63%) пациентов отмечалось изменение кашля с непродуктивного на продуктивный, эффект наблюдался у всех

пациентов на 3-й день от начала приема препарата. В контрольной группе улучшение симптомов отмечалось у 7 (35%) пациентов, клинический эффект отмечен на 5-й день приема препарата. В основной группе на 3-й день после начала лечения значительно улучшилось носовое дыхание, изменился характер секрета и облегчилось его отхождение. В группе контроля аналогичные изменения появились на 5-й день лечения. В результате лечения препаратом Флюдитек в группе наблюдения не отмечено ни одного ос-

ложнения. Препарат хорошо переносился практически всеми больными (аллергическая реакция отмечалась в 2 (6%) случаях), в контрольной группе аллергические реакции отмечены в 4 (20%) случаях.

Таким образом, включение препарата Флюдитек в лечение остро бронхита является патогенетически обоснованным, позволяет сократить сроки лечения и повысить качество жизни пациента, кроме этого, следует отметить и безопасность данного препарата.

### Мукоактивна терапія при лікуванні гострих респіраторних інфекцій у дітей

**Н.А. Соловйова, Г.А. Кулакова, Е.А. Курмаєва**

Важливим захисним механізмом верхніх і нижніх дихальних шляхів від агресивного впливу навколишнього середовища є мукоциліарний кліренс. Вії і слиз на поверхні епітелію утворюють єдиний функціональний комплекс, який при нормальній реології секрету виконує захисну функцію. Запалення дихальних шляхів, що призводить до пошкодження миготливого епітелію і змін реологічних властивостей мокротиння, супроводжується зниженням мукоциліарного кліренсу. При значному підвищенні в'язкості мокротиння вимикаються і кліренс, і кашель, тобто механізми власного захисту. Тому важливо вибрати оптимальний варіант проведення муколітичної терапії. Мукорегулятори нормалізують слиз залозистими клітинами, в'язкість та реологічні властивості слизу, покращують мукоциліарний кліренс (карбоцистеїн – Флюдітек). Препарат Флюдітек має імуномодулювальну, протизапальну і антиоксидантну властивості, посилює дію антибіотиків та інших протимікробних препаратів в терапії захворювань дихальних шляхів. Включення препарату Флюдітек у лікування гострого бронхіту є патогенетично обґрунтованим, дозволяє скоротити терміни лікування і підвищити якість життя пацієнта.

**Ключові слова:** мукоциліарний кліренс, кашель, діти, мукоактивна терапія, карбоцистеїн (Флюдітек).

### Mucoactive therapy in treatment of acute respiratory infection in children

**N.A. Solovyova, G.A. Kulakova, E.A. Kurmaeva**

Mucociliary clearance is an important defence mechanism of upper and lower respiratory airways from aggressive environmental impact. Cilia and mucus on the surface of the epithelium form a single functional complex that at normal reology of secretion has a protective function. Inflammation of the airways, resulting in damage to the ciliated epithelium and changes in rheological properties of sputum, is accompanied by a decrease in mucociliary clearance. With a significant increase in the viscosity of mucus the clearance and cough are off, i.e. mechanisms of self-protection. Therefore, it is important to choose the best option of mucolytic therapy. Mucoregulators regulate the production of mucous with gland cells, normalizing the viscosity and rheological properties of the mucus, improving mucociliary clearance (carbocysteine – Fluditec). The drug Fluditec has immunomodulatory, anti-inflammatory and antioxidant properties, potentiates the action of antibiotics and other antimicrobial agents in the treatment of diseases of the respiratory tract. The inclusion of the drug Fluditec in treatment of acute bronchitis is explained with pathogenetics, can reduce treatment time and improve the quality of life of the patient.

**Key words:** mucociliary clearance, cough, children, mucoactive therapy, carbocysteine (Fluditec).

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Чучалин А.Г., Абрисимов В.Н. Кашель. – Рязань, 2000.
2. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н. Возможности мукоактивной терапии в лечении больных ОРЗ // Эффективная фармакотерапия, пульмонология и оториноларингология. – Авг., 2010.
3. Полевщиков А.В. Риносинуситы: механизмы развития воспаления слизистых оболочек и пути воздействия на него / Матер. XVI съезда оториноларингологов РФ. – Сочи, 2001.
4. Рязанцев С.В. Роль мукоактивной терапии в комплексном лечении острых и хронических синуситов // Рос. оториноларингол. – 2005. – № 5 (18). – С. 123–6.
5. Bals R. Cells types of respiratory epithelium: morphology, molecularbiology and clinical significance // Pneumologie. – 1997. – Vol. 51. – С. 142–9.
6. Toremaln N.G. The mucociliary apparatus // Rhinology. – 1983. – Vol. 21. – P. 197–202.
7. Беркоу Р., Флетчер Э. Руководство по медицине / В 2 т. (пер. с англ.). – М.: Мир, 1997.
8. Мизерницкий Ю.Л., Ермакова И.Н. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респиратор-

- ных заболеваний у детей // Педиатрия. – 2007. – № 1, приложение Consilium-medicum. – С. 53–56.
9. Зайцева О.В. Педиатрия. – 2007. – № 1. – С. 33–37.
10. Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. В кн.: Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии / под ред. С.Ю. Каганова. – М.: Медпрактика-М, 2002. – С. 123–140.
11. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. – 2002. – № 10 (4). – С. 153–7.
12. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания // Рос. мед. вестн. – 1997. – № 2 (4). – С. 9–18.
13. Bron J. Relative bioavailability of carbocysteine from three dosage forms. Investigated in healthy volunteers // Biopharm Drug Dis-posit. – 1988. – Vol. 9. – P. 97–111.
14. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей. – М., 2006.
15. Шмелев Е.И. Кашель при воспа-
- лительных заболеваниях легких: диагностика и лечение. – М., 2009.
16. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Кашель у детей: дифференциальная диагностика и тактика лечения // Педиатрия. – 2010. – № 1.
17. Ревякина В.А. Кашель у детей: причины и подходы к терапии // Педиатрия. – 2006. – Т. 8, № 2.
18. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей // РМЖ. – 2009. – № 19. – С. 1217–22.
19. Национальная программа «ОРЗ».
20. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра, рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей. – М., 2002.
21. Лошкина Э.Э., Зайцева О.В. Эффективность и безопасность ацетилцистеина в педиатрической практике. – Педиатрия. – 2012. – № 1.
22. Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания // «Замбон Групп», 20091 Бреcco (Милан), Италия, 2005.
23. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al. N-acetylcys-trine. The experimental background // J Cell Biochem. – 1995. – Vol. 22. – P. 33–41.
24. Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J. et al. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions // Cell Mol Life Sci. – 2003. – Vol. 60. – P. 6–20.
25. Herwaarden C.L.A., Bast A., Dekhuijzen P.N.R. The role of N-acetylcysteine in the treatment of COPD: experimental studies. In: C.L.A. Herwaarden et al., eds. COPD: diagnosis and treatment // Amsterdam: Excerpta Medica. – 1996. – P. 118–22.
26. Bergstrand H., Bjornson A., Eklund A. et al. Stimuli-induced superoxide radical generation in vitro by human alveolar makrophages from smokers: modulation by N-acetylcysteine treatment in vivo // J Free Radic Biol Med. – 1986. – Vol. 2. – P. 119–27.
27. Alonso E.M., Sokol R.J., Hart J. et al. Fulminant hepatitis associated with centrilobular hepatic necrosis in young children // J Pediatr. – 1995. – Vol. 127. – P. 888–94.
28. Penna A.C., Dawson K.P., Penna C.M. Is prescribing paracetamol «pro re nata»

- acceptable? // *J Paediatr Child Health.* – 1993. – Vol. 29. – P. 104–6.
29. Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., Dyher K.S. et al. 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System // *Am J Emerg Med.* – 1998. – Vol. 16. – P. 443–97.
30. Acetaminophen toxicity in children. American Academy of Pediatrics. Committee on drugs // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 108, № 4. – P. 1020–4.
31. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Эффективность и безопасность аце-тилцистеина в педиатрической практике // *Педиатрия.* – 2012. – № 1.
32. Chodosh S. Safety of acetylcysteine // *Eur J Respir Dis.* – 1980. – Vol. 61 (Suppl. 111). – P. 169.
33. Maini V. et al. Controlled endoscopic study on gastroduodenal safety of acetylcysteine after oral administration // *Eur J Respir Dis.* – 1980. – Vol. 61 (Suppl. 111). – P. 147–50.
34. РЛС. Энциклопедия лекарств. – 2012.
35. Инструкция по препарату «Флюдитек».
36. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей. – М., 1999.
37. Марушко Ю.В. Применение карбощистеина в терапии респираторной патологии у детей // *Современная педиатрия.* – 2012. – № 4 (44). – С. 1–6.
38. Орлова А.В., Гембицкая Т.Е. Бронхиальный секрет: образование, выведение и изменение под влиянием лекарств // *Аллергия.* – 1999. – № 4.
39. Рязанцев С.В. Роль Флюдитека (карбощистеина) в муколитической терапии верхних дыхательных путей и уха / С.В. Рязанцев // *Рос. оториноларингол.* – 2005. – № 6.
40. Carbocysteine normalizes the viscous property of mucus through regulation of fucosylated and sialylated sugar chain on airway mucins / Ishibashi Y., Takayama G., Inouye Y., Taniguchi A. // *European Journal of Pharmacology.* – 2010. – Vol. 641, № 2–3. – P. 226–228.
41. Chang A.B. Cough throughout life: children, adults and the senile / A.B. Chang, J.G. Widdicombe // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol. 20. – P. 371–382.
42. Yamaya M. Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells / M. Yamaya, H. Nishimura, K. Shinya // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2010. – Vol. 299, № 2. – P. 160–168.
43. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases / Macci A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. // *Expert Opinion in Pharmacotherapy.* – 2009. – Vol. 10, № 4. – P. 693–703.
44. Мизерницкий Ю.Л. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей / Ю.Л. Мизерницкий, И.Н. Ермакова // *Consilium Medicum. Педиатрия.* – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 67–71.
45. Тарасова Г.Д. Флюдитек в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей / Г.Д. Тарасова, Т.В. Иванова, П.Г. Протасов // *Рос. оториноларингол.* – 2005. – № 6 (19). – С. 77–81.
46. S-carboxymethylcysteine inhibits adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human alveolar epithelial cells / Sumitomo T., Nakata M., Yamaguchi M. [et al.] // *Journal of Medical Microbiology.* – 2012. – Vol. 61. – P. 101–108.
47. Asada M. L-carbocysteine inhibits respiratory syncytial virus infection in human tracheal epithelial cells / M. Asada, M. Yoshida, Y. Hatachi // *Respiratory Physiology and Neurobiology.* – 2012. – Vol. 180, № 1. – P. 112–118.
48. Ясуда Х. Карбощистеин ингибирует развитие риновирусной инфекции в эпителиальных клетках трахеи человека / Х. Ясуда, М. Ямая, Т. Сасаки // *Совр. педиатрия.* – 2010. – № 3 (31). – С. 10–17.
49. Балясинская Г.Л. Значение мукоактивной терапии в лечении острых синуситов у детей / Г.Л. Балясинская, С.Р. Люманова, Р.И. Ланда // *Рос. оториноларингол.* – 2006. – № 6 (25). – С. 84–86.
50. Causes and clinical features of subacute cough / Kwon N.H., Oh M.J., Min T.H. [et al.] // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 1142–1147.
51. Бойкова Н.Э. Муколитическая терапия при заболеваниях верхних отделов дыхательного тракта у курящих подростков / Н.Э. Бойкова, Г.Д. Тарасова // *Совр. педиатрия.* – 2011. – № 2 (36). – С. 1–4.
52. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease / Duijvestijn Y.C., Mourdi N., Smucny J. [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009 Jan. – Vol. 21, № 1. – CD003124.