

И.В. Давыдова¹, Т.В. Турти¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.Ю. Симонова^{1, 2}, Л.Р. Тарасова¹, В.В. Алтунин¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Опыт применения ацетилцистеина в лечении респираторных инфекций у детей раннего возраста

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела новых технологий по изучению особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-67, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 30.11.2011 г., принята к печати: 01.03.2012 г.

Терапия респираторных инфекций в раннем детском возрасте предполагает широкое использование муколитических препаратов прямого действия, к которым относятся производные ацетилцистеина. Однако данные об эффективности и безопасности применения ацетилцистеина в терапии как острых, так и хронических бронхолегочных заболеваний у детей первых двух лет жизни малочисленны и разноречивы. Статья содержит собственные данные о применении ацетилцистеина в гранулах для приготовления сиропа при лечении детей раннего возраста.

Ключевые слова: ацетилцистеин, мукоцилиарный клиренс, острая респираторная вирусная инфекция, бронхо-обструктивный синдром, бронхолегочная дисплазия, функция внешнего дыхания.

Респираторная инфекция — наиболее распространенная патология в раннем детском возрасте. Удельный вес болезней органов дыхания в структуре первичной заболеваемости детского населения составляет около 60% [1]. Острые и хронические бронхолегочные заболевания занимают одно и ведущих мест у детей всех возрастных категорий. Анатомо-физиологические и функциональные особенности респираторного тракта у детей в возрасте до 3 лет делают эту проблему особенно актуальной.

Основной задачей врача при лечении бронхолегочных заболеваний является очищение респираторного тракта от вязкого секрета, продуцируемого бокаловидными клетками мерцательного эпителия. На очищение респираторного тракта в организме человека направлен ряд физиологических механизмов, в том числе активный мукоцилиарный клиренс (МЦК) и продуктивный кашель. В данной ситуации кашель рассматривается как рефлекторная защитная реакция организма, способствующая удалению из дыхательных путей тра-

хеобронхиального секрета и инородных тел при раздражении рефлексогенных зон респираторного тракта. Медикаментозное подавление кашлевого рефлекса при этом противопоказано. Нередко при застое мокроты в бронхиальном дереве и присоединении бактериального воспаления характер секрета меняется от слизистого к слизисто-гнойному и гнойному. В вязкой среде работа ресничек эпителия бронхов затрудняется, нарушается эвакуация мокроты, кашель становится малоэффективным. Если в норме скорость продвижения слизи в бронхах составляет в среднем 4–10 мм/мин, то с повышением вязкости слизи скорость существенно снижается, мукоцилиарный клиренс падает на 10–55%. Вязкий бронхиальный секрет может полностью перекрыть просвет бронхов, что приведет к нарушению вентиляционно-перфузионных взаимоотношений вплоть до развития ателектазов. Застой мокроты неизбежно приводит к развитию бронхолегочного воспаления на фоне присоединения инфекции и снижения содержания секреторного иммуноглобулина (Ig) A [2–5].

I.V. Davydova¹, T.V. Tourte¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, A.Yu. Simonova^{1, 2}, L.R. Tarasova¹, V.V. Altunin¹

¹ Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Experience in the use of acetylcysteine in the treatment of respiratory infections in young children

Treatment of respiratory infections in early childhood requires extensive use of direct action mucolytic drugs, which include derivatives of acetylcysteine. However, data on efficacy and safety of acetylcysteine in the treatment of both acute and chronic bronchopulmonary diseases in children during the first two years of life are few and contradictory. The article contains the authors' data on the use of granular acetylcysteine for the syrup preparation in the treatment of young children.

Key words: acetylcysteine, mucociliary clearance, acute respiratory viral infection, bronchial obstruction, bronchopulmonary dysplasia, respiratory function.

Действие экспекторантов обеспечивает свободное отделение мокроты из дыхательных путей. Ускорить отхождение мокроты путем улучшения ее реологических свойств призвана муколитическая терапия, направленная, прежде всего, на уменьшение вязкости, эластичности и адгезивности бронхиального секрета без существенного увеличения его объема. Мукокинетический эффект осуществляется путем повышения мукоцилиарного клиренса за счет эффективной работы ресничек мерцательного эпителия бронхов. Мукорегуляторный эффект достигается уменьшением гиперсекреции слизи за счет воздействия на слизеобразующие железы респираторного тракта [2].

В настоящее время к **муколитикам** относят 3 группы препаратов, отличающихся по механизму воздействия на физические и химические свойства мокроты:

- **протеолитические ферменты** (трипсин, α -химотрипсин, стрептокиназа, рибонуклеаза и др.) являются исторически первыми препаратами, которые широко применялись в медицинской практике как муколитики. Они уменьшают вязкость и эластичность мокроты за счет разрушения пептидных связей гликопротеидов ее макромолекул. В настоящее время применяются редко в связи с серьезными побочными эффектами в виде аллергических реакций и увеличения риска кровохаркания вплоть до развития легочного кровотечения. Исключение составляет рекомбинантная α -ДНК-аза (дорназа альфа), которую в последние годы назначают больным муковисцидозом;
- производные аминокислоты **цистеина** (ацетилцистеин, карбоцистеин), используемые в клинической медицине с 1960-х годов; оказывают прямое муколитическое действие, вызывая снижение вязкости мокроты за счет деполимеризации при разрыве дисульфидных связей протеогликанов бронхиального секрета (рис. 1). Прямое действие ацетилцистеина обеспечивает быстрый и выраженный эффект [6]. Ацетилцистеин способен разжижать не только слизистую, но и слизисто-гнойную и гнойную мокроту. На фоне уменьшения вязкости и адгезивности мокроты происходит повышение МЦК, то есть дополнительно препараты этой группы оказывают отчетливое мукокинетическое действие. Помимо основного муколитического эффекта, ацетилцистеин обладает **антиоксидантной** и **антитоксической** активностью, связанной с нейтрализацией свободных радикалов, образующихся при токсическом воздействии на клетку продуктов воспаления и агрессивных факторов окружающей среды. Препарат способствует синтезу глутатиона — главной окислительной системы организма, повышающей защиту клеток от свободно-радикального окисления и нейтрализующей токсическое воздействие продуктов воспаления [7–9]. Тот же механизм задействован в протективном эффекте

Рис. 1. Механизм действия ацетилцистеина



в отношении агрессивных воздействий окружающей среды: городского смога, токсического и табачного дыма и др. [10, 11]. Некоторые зарубежные исследователи приводят данные об **иммуномодулирующих** и **антимутагенных** свойствах ацетилцистеина, а также о его **противоопухолевой активности** [12, 13]. Важным свойством препарата также является его **способность стимулировать фагоцитоз** [13, 14]. Все перечисленные свойства, присущие ацетилцистеину, воздействуя на различные звенья патогенеза, обеспечивают высокую его эффективность в отношении воспалительного процесса бронхолегочной системы. Высокая эффективность ацетилцистеина связана с уникальной комбинацией эффектов воздействия на патологический процесс при воспалении слизистой оболочки бронхов;

- производные **визицина** (амброксол) обладают **многофакторным действием**. Они активируют движение ресничек, улучшая МЦК, снижают вязкость бронхиального секрета за счет изменения химизма его мукополисахаридов. Кроме того, они обладают свойством усиливать продукцию эндогенного сурфактанта и тормозить его распад [2–5].

Муколитические препараты широко используются в педиатрии при лечении воспалительных заболеваний респираторной системы. Показаниями к назначению муколитической терапии могут быть воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа (риниты, синуситы, ларинготрахеиты). В комплексной терапии острых и хронических воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей муколитические препараты также занимают важное место наряду с антибиотиками и бронхолитиками. По показаниям может проводиться пероральная, ингаляционная и эндобронхиальная муколитическая терапия у больных острыми и хроническими бронхитами, бронхолитами, пневмониями, бронхолегочной дисплазией, бронхиальной астмой, врожденными и наследственными заболеваниями бронхолегочной системы, включая муковисцидоз. Как правило, муколитический препарат назначается как компонент комплексной терапии воспалительного заболевания респираторного тракта и хорошо сочетается с любыми препаратами, кроме препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс. При одновременном назначении перорального антибиотика желательно соблюдать 2-часовой интервал между его приемом и приемом муколитика [5].

Отдельную группу препаратов, часто назначаемых при острых респираторных заболеваниях, составляют **отхаркивающие препараты**, преимущественно растительного происхождения (алтей, солодка, термопсис, подорожник и др.). Препараты этой группы могут использоваться при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) и риносинуситах, обеспечивая разжижение воспалительного секрета верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа и тем самым облегчая его эвакуацию [5].

При назначении муколитической терапии детям раннего возраста следует учитывать быстрое развитие тяжелого бронхообструктивного синдрома за счет узости воздухоносных путей, склонности к гиперпродукции слизи, а также богатой васкуляризации слизистой оболочки бронхиального дерева, приводящей в случае воспаления к быстрому нарастанию отека. Кроме того, у детей, рожденных преждевременно и имеющих неврологические нарушения, в первые месяцы жизни кашлевой рефлекс может отсутствовать или быть слабо выраженным, что затрудняет дренажную функцию бронхов и приводит к застою мокроты. Соответственно, у маленьких пациентов муколитическая терапия имеет свои особенности

и проводится с учетом степени выраженности кашлевого рефлекса, возможности осуществления постурального дренажа, а также при строгом соблюдении времени приема препарата. Не рекомендуется применение муколитиков у ребенка перед дневным или ночным сном во избежание скопления мокроты в респираторном тракте. Муколитический эффект усиливается дополнительным приемом жидкости [3, 5].

В клинической практике у детей разных возрастных групп, включая новорожденных с 10-дневного возраста, широко используется препарат ацетилцистеина — АЦЦ. Одним из неоспоримых достоинств препарата является наличие удобных для применения лекарственных форм с разным, приятным для детей вкусом. Гранулы для приготовления сиропа (апельсиновые) предназначены для детей младшей возрастной группы (детям до 2 лет — 100–150 мг в день в 2–3 приема; детям до 5 лет — 200–300 мг в день в 2–3 приема). Для детей с 2-летнего возраста предназначены шипучие таблетки (100 мг) со вкусом ежевики и гранулы для приготовления раствора со вкусом апельсина (100 мг).

Курс лечения при острых заболеваниях составляет 5–7 дней. При хронической бронхолегочной патологии, сопровождающейся обтурацией просвета бронхов вязкой мокротой, преимущественно слизисто-гнойного характера, показано длительное применение ацетилцистеина. Эффективность и безопасность длительных (3–6 мес) курсов муколитической терапии ацетилцистеином в дозах, существенно превышающих средние терапевтические, подтверждена результатами экспериментальных и клинических исследований у взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хроническими бронхитами [10, 15–17]. Данные о последствиях длительного применения препарата в педиатрической практике на сегодняшний день практически отсутствуют.

Безопасность и хорошая переносимость ацетилцистеина у детей старше 2-летнего возраста доказаны многолетним применением препарата для лечения острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы и подтверждены 34 международными клиническими исследованиями с привлечением 2064 детей в возрасте до 17 лет [18]. В нашей стране подтверждение безопасности применения ацетилцистеина было получено в сравнительном исследовании применения муколитиков, относящихся к различным фармакологическим группам, у 259 детей в возрасте до 15 лет [4].

Сведения о применении препарата у детей более раннего возраста малочисленны и противоречивы. По последним данным, при острых инфекциях верхних и нижних дыхательных путей у детей старшего возраста без хронической бронхолегочной патологии было выявлено уменьшение такого симптома, как кашель, на 63% на 6–7-й день от начала лечения ацетилцистеином. Выводы по возрастной группе до 2 лет жизни в обзоре не приведены, лишь отмечено, что в некоторых случаях парадоксальное усиление бронхореи, но в публикациях данные эпизоды не были описаны. Вместе с тем не имеется достаточного количества данных о дозировке препарата у новорожденных. Интересно, что объяснения данного явления заключались не только в гиперпродукции слизи при невозможности адекватного оттока, ограниченного малым диаметром бронхов, но и **эффектом дозы**. По расчетам специалистов, на сегодняшний момент доза, рекомендуемая грудным детям, в 3 раза превышает дозу для детей старшего возраста (45 против 16 мг/кг в день) [18]. Для ацетилцистеина до настоящего времени изучение эффекта дозы в разных возрастных группах не проведено.

Данные о безопасности и эффективности применения ацетилцистеина у детей в возрасте до 2 лет, страдающих хронической бронхолегочной патологией, в доступной нам литературе найдены не были. В то же время каждому детскому врачу приходилось неоднократно назначать этот препарат детям раннего возраста. По данным французских педиатров, производные ацетилцистеина являются одними из наиболее назначаемых лекарств для детей младше 2 лет [19]; в Испании муколитики являются второй по степени распространенности фармакологической группой лекарственных средств, назначаемых детям до 2 лет [20]. Налицо ситуация, когда международный клинический опыт не подкреплен достоверными результатами об эффективности и безопасности препарата, основанными на рандомизированных клинических испытаниях ацетилцистеина в данной возрастной подгруппе. Причем существенный интерес представляет информация о результатах применения данного препарата как у детей с ОРВИ, острыми бронхитами, бронхиолитами и пневмониями, так и у детей с хронической бронхолегочной патологией. Необходимость повторной оценки соотношения пользы и рисков применения муколитических препаратов — производных ацетилцистеина учреждениями фармакологического контроля тех стран, где они зарегистрированы, особенно для детей младше 2 лет, подчеркнута в вышеупомянутом обзоре [18]. В Российской Федерации применение ацетилцистеина у детей до 2-летнего возраста разрешено только по назначению врача в дозе не более 150 мг/сут [21].

Сведения о переносимости грудными детьми рекомендуемых в инструкции доз препарата разноречивы. Ограниченное число данных о безопасности, переносимости и эффективности данного препарата у детей раннего возраста обусловило проведение данного клинико-функционального исследования.

Целью данной работы являлось изучение эффективности и безопасности применения у 30 детей первых двух лет жизни муколитического препарата в виде гранул для приготовления сиропа 100 мг/5 мл. *N*-ацетил-*L*-цистеин относится к муколитическим препаратам прямого действия и широко используется в терапии респираторных заболеваний у детей. Высокая эффективность ацетилцистеина связана с уникальной комбинацией эффектов воздействия на патологический процесс при воспалении слизистой оболочки бронхов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу вошло 30 детей в возрасте от 4 мес до 1 года 10 мес, родители которых дали письменное информированное согласие на участие. Дети соответствовали критериям включения и не имели аллергических реакций на ацетилцистеин в анамнезе. Указание на проявления атопического дерматита в анамнезе не являлось критерием исключения (4 таких пациента вошли в исследование).

Дети с острой и рецидивирующей респираторной патологией составили первую группу ($n = 15$), из них до 1 года — 7 детей, от 1 до 2 лет — 8, причем рецидивы бронхита были зарегистрированы только на 2-м году жизни. Вторую группу составили дети с бронхолегочной дисплазией (БЛД) в периоде обострения болезни ($n = 15$). Распределение детей по возрасту и клиническим диагнозам представлено в табл.

Как при острых и рецидивирующих респираторных инфекциях, так и при бронхолегочной дисплазии среди пациентов преобладали мальчики (20 мальчиков из 30 детей, включенных в исследование), что согласуется с литературными данными о преобладании лиц муж-

Таблица. Характеристика пациентов по группам

Возраст	Диагноз					
	Острый трахеит	Рецидивирующий ларинготрахеит	Острый бронхит	Рецидивирующий бронхит	Бронхолегочная дисплазия	Всего
От 4 до 12 мес	3	–	4	–	7	14
1–2 года	–	1	3	4	8	16
Итого	3	1	7	4	15	30

ского пола среди пациентов с респираторной патологией раннего детского возраста [22].

Дети с острыми и рецидивирующими ларинготрахеитами и бронхитами наблюдались амбулаторно, дети с бронхолегочной дисплазией в период обострения — в условиях дневного стационара и амбулаторно на стадии выздоровления.

Среди больных с БЛД (7 детей — до 1 года, 8 — от 1 года до 2 лет) 10 детей имели классическую форму заболевания, 5 — «новую». Обязательным условием включения ребенка в исследование являлось наличие у него активного кашлевого рефлекса. Оговаривалась необходимость постурального дренажа на фоне терапии ацетилцистеином и применение препарата не позднее, чем за 3 ч до сна. Применение других муколитических средств и препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс, исключалось.

Все пациенты в течение всего периода исследования продолжали прием базисной и симптоматической терапии (в том числе антибиотиками), которую они получали до момента включения в исследование. Антибиотикотерапия проводилась всем детям с обострением БЛД и 11 детям с острой респираторной патологией, причем интервал между приемом антибиотика и муколитика составлял не менее 2 ч. Ингаляционные бронхолитические препараты (Беродуал, Вентолин) получали все дети с бронхолегочной дисплазией и 6 — с острыми или рецидивирующими бронхитами, имевшие физикальные признаки бронхообструкции. АЦЦ 100 (гранулы для приготовления сиропа) назначался детям второго года жизни в дозе 2,5 мл (50 мг) 3 раза в день; детям первого года жизни подбор дозы препарата проводился индивидуально. Детям первого полугодия жизни препарат назначали в дозе 1,25 мл 2–3 раза в день (2,5–3,75 мл/сут), во втором полугодии — 2,5 мл 2 раза в день (5 мл/сут).

Помимо клинического осмотра и использования физикальных методов обследования существенную роль в оценке дренажной функции бронхов играют методы функциональной диагностики. Уникальная возможность оценки функции внешнего дыхания у детей раннего возраста появилась с момента внедрения нового метода исследования показателей объема и потока воздуха при острых и хронических заболеваниях бронхолегочной системы [23].

Флоуметрия спокойного дыхания проводится детям в состоянии естественного сна. Параллельно делают пульсоксиметрию портативным пульсоксиметром. Ребенок в состоянии естественного сна дышит через респираторную маску, которая подключается к пневмотахографу. На экране монитора отображаются величины потока и объема воздуха, а также кривые «потока–объема». После каждого вдоха происходит автоматическая оценка флоуметрических параметров и их отображение на диаграмме. Количественные показатели этих параметров позволяют объективно оценить проходимость воздухоносных путей и выявить признаки обтурации просвета трахеи и бронхов мокротой [23]. В качестве примера мы приводим кривую «поток–объем» у ребенка с бронхолегочной дисплазией вне обострения, на которой зарегистрировано небольшое нарушение проходимости периферических бронхов, связанное с основным заболеванием (рис. 2), и кривую «поток–объем» у ребенка с бронхолегочной дисплазией при обострении заболевания на фоне ОРВИ, на которой помимо небольшого нарушения проходимости периферических бронхов зарегистрированы признаки экспираторной обструкции дыхания на уровне верхних дыхательных путей (рис. 3). Таким образом, внедрение в широкую медицинскую практику высокотехнологичных методов исследования функции внешнего дыхания (ФВД) может способствовать объективной оценке бронхооб-

Рис. 2. Кривая «поток–объем» ребенка с бронхолегочной дисплазией вне обострения

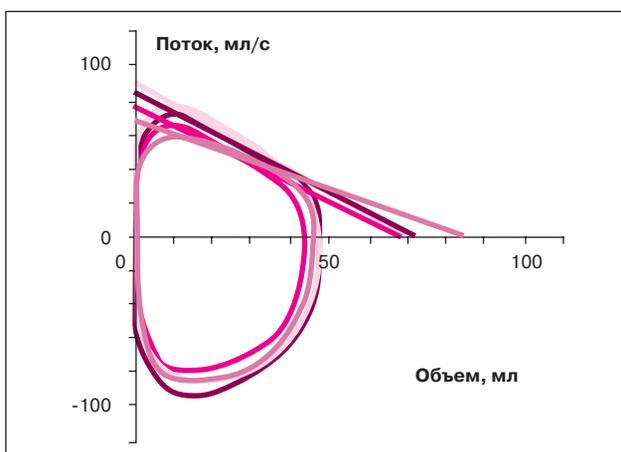
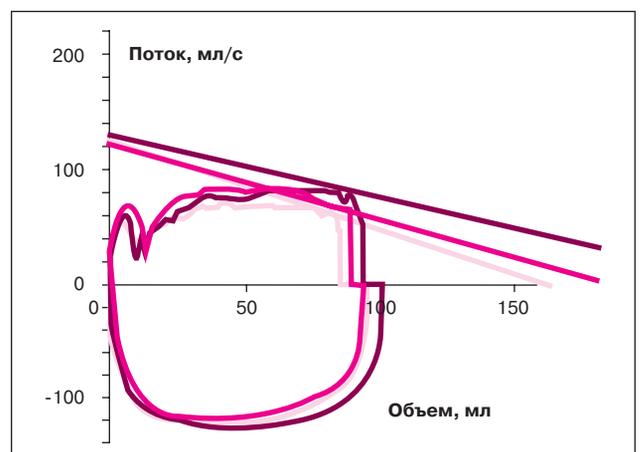


Рис. 3. Кривая «поток–объем» ребенка с обострением бронхолегочной дисплазии и признаками экспираторной обструкции дыхания на уровне верхних дыхательных путей



структивного синдрома и возможности его коррекции, в том числе с помощью муколитической терапии.

Все дети, включенные в исследование, осматривались неонатологом, педиатром или пульмонологом 3–4 раза за время исследования: в начале острого или обострения хронической респираторной инфекции при назначении препарата; через 3–4 дня от начала заболевания; на 7-й день (при завершении острого эпизода) или на 10–14-й день от начала терапии по поводу обострения БЛД. При необходимости дети с бронхолегочной дисплазией наблюдались свыше 14 дней. Результаты динамического клинического наблюдения фиксировались исследователем в «Дневнике наблюдения пациента»: наличие кашля, интенсивность, длительность, способность к откашливанию мокроты.

Функциональный анализ спокойного дыхания проводился 10 детям однократно на 3–5-й день от начала терапии через 3–4 ч после приема утренней дозы ацетилцистеина. Всем пациентам при каждом визите к врачу проводилась оценка изменения характера кашля в баллах. Каждый признак оценивался от 0 до 4 баллов по мере нарастания, результат регистрировался в дневнике во время каждого осмотра ребенка и беседы с родителями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ полученных данных показал, что все дети в соответствии с критериями включения в исследование имели кашель, причем в начале заболевания частота его возникновения колебалась от частого (1 раз в 1 ч — 3 балла) до очень частого (каждые 15–20 мин — 4 балла), к 5–10-му дню от начала лечения кашель полностью прекратился (0 баллов) у всех больных с острой и рецидивирующей респираторной патологией, или возникал редко (4–6 раз в день) у детей с хронической патологией.

Уменьшение интенсивности кашля и усиление способности к откашливанию отмечалось на 2–5-е сут применения ацетилцистеина практически у всех больных первой группы (93,5%), причем облегчение при откашливании мокроты нарастало по мере лечения препаратом; у большинства из них к 5-му дню от начала лечения мокрота была хорошо разжижена и очень легко откашливалась. Аналогичная динамика отмечалась и в группе детей-«хроников», с той лишь разницей, что интенсивность кашля не убывала до крайне незначительной (1 балл) или полного его отсутствия (0 баллов), а сохранялась к 5–7-му дню от начала терапии на уровне незначительных или умеренных проявлений (2–3 балла) у всех пациентов.

Длительность кашля у детей с хронической патологией существенно превышала таковую у пациентов с острыми и рецидивирующими бронхитами на фоне лечения муколитиком. К 10-му дню кашель сохранялся у всех пациентов с БЛД, у 5 — отмечался после 14-го дня с момента обострения заболевания, что требовало продолжения муколитической терапии.

У 3 детей первого полугодия жизни с острым бронхитом (в возрасте 4–6 мес) при назначении разовой дозы препарата в объеме 2,5 мл с кратностью применения 2 раза в сут было отмечено парадоксальное усиление бронхореи, что потребовало уменьшения разовой дозы препарата вдвое. Дети второго полугодия жизни получали изучаемый препарат в рекомендуемой производителем дозе (2,5 мл) с кратностью приема 2 раза в сут.

Длительность применения ацетилцистеина в этой возрастной группе также определялась характером заболевания. У детей с острыми бронхитами муколитический эффект отмечался на 2–5-е сут от начала лечения, кашель прекращался на 5–10-е сут от начала заболевания. У детей

с бронхолегочной дисплазией облегчение отхождения мокроты также достигалось в первые дни назначения препарата, однако продолжительность кашля была не менее 7–10 дней, в некоторых случаях более 14 дней.

На 3–5-й день от начала курса лечения 10 детям разного возраста было проведено однократное исследование спирометрических параметров методом ФВД (анализ спокойного дыхания) через 3–4 ч после приема утренней дозы препарата для выявления так называемого «синдрома заболачивания». Из них трое детей в возрасте 4–6 мес получали муколитическую терапию по поводу острого обструктивного бронхита, а 7 (3 ребенка в возрасте 6–8 мес и 4 ребенка второго года жизни) — по поводу обострения БЛД.

Из показателей ФВД наиболее информативными оказались следующие: относительный объем дыхания, время пиковой скорости выдоха (в %), объем пиковой скорости выдоха (в %). Относительный объем дыхания оказался сниженным лишь у 2 детей, включенных в исследование (1 ребенок с острым бронхитом и 1 — с бронхолегочной дисплазией).

В норме время между началом выдоха и точкой пикового потока (в % от полного времени выдоха) и объем выдоха в точке пикового потока (в % от полного объема выдоха) у детей данной возрастной группы составляет $\geq 20\%$.

Практически у всех обследованных пациентов отмечалось снижение времени между началом выдоха и точкой пикового потока в % от полного времени выдоха (у 9 из 10), что связано с наличием бронхообструктивного синдрома, обусловленного не только наличием мокроты в просвете периферических бронхов, но и бронхоспазмом в сочетании с воспалительным отеком слизистой оболочки бронхиального дерева. Объемные функциональные показатели были снижены незначительно только у 2 из 10 больных (18,2 и 19,0%), что свидетельствует о достаточно эффективном воздушном потоке даже на фоне бронхообструктивного синдрома и отсутствии обтурации просвета бронхов большим количеством мокроты. Таким образом, полученные функциональные данные позволяют сделать предположение об отсутствии «синдрома заболачивания» у 10 детей исследуемой группы на фоне применения ацетилцистеина 100 (гранулы для приготовления сиропа).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безопасность применения и хорошая переносимость ацетилцистеина 100 (гранул для приготовления сиропа), доказанные предшествующими исследованиями для детей старших возрастных групп, подтверждены в результате данного исследования для детей младше 2 лет. При назначении препарата детям, имеющим клинические проявления пищевой аллергии (3 ребенка), усиления аллергических реакций не отмечено. Лишь в одном случае у ребенка 8 мес с острым бронхитом, имеющим атопический дерматит в фазе ремиссии, при назначении ацетилцистеина была отмечена аллергическая реакция в виде мелкоточечной сыпи на туловище и конечностях. Поскольку муколитик в этом случае применялся в составе комбинированной терапии, включавшей антибиотик (Сумамед в сиропе 10 мг/кг в сут) и неврологические препараты, однозначно оценить эту реакцию не представляется возможным.

У детей с острой и рецидивирующей респираторной патологией возникновение бронхоспазма на фоне терапии ацетилцистеином не отмечено. В группе пациентов с бронхолегочной дисплазией при наличии клинических признаков бронхообструктивного синдрома муколитическая терапия должна проводиться в сочетании с бронхо-

литической, предпочтительно ингаляционной, для улучшения дренажной функции бронхов.

Функциональные исследования, проведенные у 10 больных с острыми, рецидивирующими и хроническими (на фоне БЛД) бронхитами, не подтвердили наличие так называемого «синдрома заболочивания» у детей через 3–4 ч после приема разовой дозы ацетилцистеина (гранулы для приготовления сиропа). Для подтверждения полученных результатов необходимо продолжение изучения влияния препарата на функцию внешнего дыхания у больных раннего детского возраста с различными вариантами респираторной патологии.

Эффективность применения ацетилцистеина с целью разжижения мокроты и улучшения дренажной функции бронхов у детей младше 2 лет в комплексной терапии острых, рецидивирующих и хронических (как проявление БЛД) бронхитов доказана такими клиническими данными, как уменьшение интенсивности и длительности кашля, повышение способности к откашливанию. В связи с возрастными анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта у детей этой возрастной группы назначение препарата должно происходить при наличии хорошего кашлевого рефлекса и не позднее, чем за 3 ч до сна.

Парадоксальная бронхорея, отмеченная у 3 детей в возрасте до 6 мес при назначении 2,5 мл сиропа ацетилцистеина 2 раза в день, может быть связана не только с гиперпродукцией слизи и неадекватным ее оттоком, ограниченным малым диаметром бронхов, но и с эффектом дозы. По расчетам специалистов, на сегодняшний момент доза, рекомендуемая грудным детям, в 2–3 раза превышает дозу для детей старше 1 года (30–45 против 15 мг/кг в день) [18]. Для ацетилцистеина до настоящего времени изучение эффекта дозы в разных возрастных

группах не проводилось. Малое количество наблюдений не позволяет нам сделать окончательные выводы, однако, можно рекомендовать коррекцию предлагаемой в аннотации дозы для возрастной группы младше 2 лет. Причем для детей второго года жизни рекомендуемая доза (100–150 мг/сут) остается прежней, а для детей первого года жизни, особенно первого полугодия жизни и недоношенных, расчет дозы препарата должен проводиться индивидуально, с учетом массы тела ребенка, из расчета 15 мг/кг. Так, например, ребенок с массой тела 5 кг должен получить не более 1,25 мл сиропа 3 раза в день (75 мг/сут).

Таким образом, эффективность и безопасность применения производных ацетилцистеина в педиатрической практике для лечения больных с острой, рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологией подтверждена многолетним клиническим опытом и многочисленными исследованиями, проводимыми в мире, и доказана клинико-функциональными результатами проведенного исследования. Уникальные свойства ацетилцистеина, сочетающего в себе муколитический, мукокинетический, антиоксидантный, антитоксический и противовоспалительный эффекты, делают его незаменимым в комплексном лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта. Возможность объективного контроля ФВД в состоянии естественного сна у детей раннего возраста, появившаяся на современном этапе, позволяет подтвердить эффективность дренажной функции бронхов в этой возрастной группе.

Возможность применения таких современных лекарственных форм, как АЦЦ в гранулах для приготовления сиропа, в терапии бронхолегочных заболеваний у детей первых двух лет жизни способствует улучшению состояния маленьких пациентов и ускорению выздоровления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Медико-социальные проблемы современного сиротства. Москва: Союз педиатров России. 2009. С. 62–71.
2. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. *Российские медицинские вести*. 1997; 2 (4): 9–18.
3. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках. *Consilium medicum*. 2008; 10 (3): 124–128.
4. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей. Москва. 1999. 36 с.
5. Коровина Н.А. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей. Москва. 2002. 40 с.
6. Локшина Э.Э. Новые возможности муколитической терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Вопросы практической педиатрии*. 2011; 6 (1): 67–72.
7. Ушкалова Е.А. Ацетилцистеин в клинической практике: настоящее и перспективы. *Фарматека*. 2007; 17: 30–36.
8. Aruoma O.L., Halliwell B., Hoey B.M. et al. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide and hypochlorous acid. *Free Radic. Biol. Med.* 1989; 6 (6): 593–597.
9. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al. N-acetylcysteine. The experimental background. *J. Cell Biochem.* 1995; 22: 33–41.
10. Droge W. Cystein and glutathione deficiency in AIDS patients. *Pharmacology*. 1993; 46: 61–65.
11. Lu Q., Bjorkhem I. et al. N-acetylcysteine improves microcirculatory flow during smoring: new effects of an old drug with possible benefits for smokers. *Clin. Cardiol.* 2001; 24: 511.
12. Kelly G.S. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Alt. Medical Review*. 1998; 24 (2): 114–127.
13. Остроумова М.Н., Коваленко Н.Г., Берштейн Л.М. Возможности использования N-ацетилцистеина в профилактике рака. *Экспериментальная онкология*. 1999; 16: 96–101.
14. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffman R. et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin. Therapy*. 2000; 22: 209–221.
15. Lui R., Nair D., Ix J. et al. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 2005; 20: 193–200.
16. Poole P.J., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 2: CD001287.
17. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 253–262.
18. 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 bronchopulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 9: 1–22.
19. Chalumeau M., Cheron G., Assathiany R. et al. Mucolytic agents for acute respiratory tract infections in infants: pharmacoepidemiologic problem? *Archives de Pediatrie*. 2002; 9: 1128–1136.
20. Ergreteau L., Gaillard D., Jouet J.B. et al. Effect of carbocysteine on mucus and respiratory mucosa in children with recurrent bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 301.
21. Инструкция по медицинскому применению препарата АЦЦ (N-ацетил-L-цистеин). Производитель «Гексал АГ».
22. Бойцова Е.В. Хронический бронхиолит у детей (источки формирования, критерии диагностики, клинико-функциональные и иммунологические особенности). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб. 2003. 34 с.
23. Турти Т.В., Алтуни В.В., Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В. Оценка показателей функции внешнего дыхания в дебюте аллергических заболеваний у детей первого года жизни. *Российский педиатрический журнал*. 2011; 4: 31–35.