

Современные принципы муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями

И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий, Б.Ц. Батожаргалова, Я.В. Логиневская

Current principles of mucolytic therapy in children with acute and chronic bronchopulmonary diseases

I.M. Melnikova, Yu.L. Mizernitsky, B.Ts. Batozhargalova, Ya.V. Loginevskaya

Ярославская государственная медицинская академия; Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; детская поликлиника № 2, Чита; городская поликлиника № 208, Москва

Представлен анализ современных данных о методах муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. Выбор мукоактивного, отхаркивающего препарата должен определяться индивидуальными особенностями больного; видом, тяжестью и особенностями течения бронхолегочной патологии; возрастом ребенка; характером и выраженностью кашля; характером и количеством отделяемой мокроты; фармакологическими свойствами назначаемого препарата. Серьезным негативным фактором в лечении детей с данной патологией является табакокурение, сопровождающееся гиперпродукцией мокроты на фоне отхаркивающей терапии и низкими резервными возможностями местной иммунной защиты, что следует учитывать при подборе мукоактивной терапии.

Ключевые слова: дети, отхаркивающая мукоактивная терапия, N-ацетилцистеин.

The paper analyzes an update on mucolytic therapy methods in children with acute and chronic bronchopulmonary diseases. The choice of a mucoactive, expectorant drug must be determined by the individual peculiarities and age of a patient; the type, severity, and specific features of bronchopulmonary pathology, the nature and magnitude of cough, and the nature and amount of discharged sputum, and the pharmacological properties of a prescribed agent. The serious negative factor in the treatment of children with this pathology is smoking accompanied by sputum hyperproduction during expectorant therapy in the presence of low reserve capabilities of local immune defense, which should be borne in mind to choose mucoactive therapy.

Key words: children, expectorant mucoactive therapy, N-acetylcysteine.

Мукоактивная терапия является одним из важнейших методов лечения острых и хронических инфекционно-воспалительных бронхолегочных заболеваний [1–4]. При этих заболеваниях одним из первых симптомов, беспокоящих пациентов, является кашель, который способствует удалению из дыхательных путей накапливающейся мокроты и изначально призван выполнять защитную функцию [3]. В ответ на внедрение инфекционного агента разви-

вается гиперпродукция секрета бокаловидными клетками и подслизистыми железами, нарушаются его реологические параметры (вязкость, эластичность), замедляется эвакуаторная функция ресничек, что парализует мукоцилиарный клиренс и активизирует кашель [4–7].

По своей структуре трахеобронхиальный секрет состоит из двух фаз: геля и золя. Гель, более плотный и вязкий, располагается поверхностно и в норме только касается ресничек. Гель-слой находится как бы на коврике из ресничек, погруженных в жидкий золь. В составе гель-слоя секрета основное значение принадлежит гликопротеинам: кислым (сиало- и сульфомуцинам) и нейтральным муцинам (фукомуцинам), которые секретируются бокаловидными клетками. Золь лежит перичилиарно под слоем геля, в нем движутся реснички мерцательного эпителия. Эта жидкость имеет вязкость, сходную с плазмой. Толщина золь-слоя составляет 5 мкм и стабильна, так как она обеспечивает оптимальные колебания погруженных в нее ресничек, имеющих длину также 5–6 мкм. Золь состоит из секрета желез, капиллярного транссудата, межтканевой жидкости и представляет собой водный

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 2:45–49

Адрес для корреспонденции: Мельникова Ирина Михайловна — д.м.н., доц. каф. госпитальной педиатрии Ярославской государственной медицинской академии

150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., рук. Детского научно-практического пульмонологического центра Минздравсоцразвития РФ, зав. отделением хронических, воспалительных и аллергических болезней легких МНИИ педиатрии и детской хирургии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Батожаргалова Баирма Цыдендамбаевна — к.м.н. врач-пульмонолог городской детской поликлиники № 2

672006 Чита, Проспект советов, д. 13

Логиневская Яна Владимировна — врач-педиатр городской поликлиники № 208 Москвы

раствор различных химических соединений [6, 7].

Трахеобронхиальная слизь в нормальных условиях обладает бактерицидным свойством, так как содержит иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизоцим, трансферрин, опсонины и др.). Кроме того, в состав секрета входят другие белки (альбумин, α_1 -антитрипсин и т.д.), комплекс липидов, сурфактант, играющие важную роль в адгезии секрета и сказывающиеся на структуре слизи. Все элементы соединены дисульфидными, ионными и другими связями.

Слизистая оболочка бронхов содержит большое количество реснитчатых клеток, составляющих мерцательный эпителий, который обеспечивает мукоцилиарный транспорт. Эффективное биение ресничек мерцательного эпителия в 2–3 раза быстрее, чем их возвратное движение. Все реснички колеблются координированно, совершая около 1000 колебательных движений в минуту, что обеспечивает поступательное движение слизи снизу вверх. При этом скорость движения слизи возрастает с увеличением расстояния от альвеол.

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 нарушаются координация движения ресничек, биоэнергетика клеток и эффективность мерцательного толчка [7]. Расстройство дренажной функции бронхиального дерева, скопление вязкого бронхиального секрета могут привести не только к вентилиационным нарушениям, но и к снижению местной иммунной защиты дыхательных путей, что способствует колонизации патогенной микрофлорой с высоким риском развития затяжного воспалительного процесса [8, 9].

Таким образом, итогом любого ирритативного, инфекционного либо аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов является изменение продукции и реологических свойств мокроты, нарушение дренажной функции бронхов. Это требует индивидуального подхода к каждому пациенту и выбора (с учетом характера секреторных нарушений респираторного тракта) того или иного мукоактивного препарата, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или на сам секрет [7].

К отхаркивающим лекарственным средствам рефлекторного действия относятся препараты растительного происхождения (алтей, термопсис, солодка, терпингидрат, эфирные масла и др.). Они содержат алкалоиды или сапонины, возбуждающие рецепторы нервных окончаний в желудке с последующей активацией центров рвоты и кашля в продолговатом мозге, стимулирующих гастропульмональный рефлекс.

Ряд отхаркивающих медикаментов одновременно способствует некоторому усилению секреции бронхиальных желез, что увеличивает жидкий (золь) слой слизи и тем самым косвенно повышает активность мерцательного эпителия. Отметим, что у детей раннего возраста эти препараты нужно применять с большой осторожностью, так как избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к аспирации (особенно у пациентов с последствиями перинатального поражения ЦНС). Кроме того, пациентам с полинозом, аллергической настроенностью отхаркивающие растительные препараты противопоказаны.

Наряду с традиционными (рефлекторного действия) отхаркивающими средствами в настоящее время применяется ряд современных мукоактивных препаратов, включая муколитики, секретолитики, муко-регуляторы. Мукоактивные препараты, безусловно, много эффективнее по сравнению с традиционными отхаркивающими средствами, но имеют свои особенности, которые необходимо учитывать при их использовании.

Производные N-ацетилцистеина являются высокоактивными муколитическими препаратами прямого действия [6, 10–13]. Широко известный муколитик — ацетилцистеин (АЦЦ) эффективно уменьшает вязкость и эластичность бронхиальной слизи. Ацетилцистеин обладает способностью разжижать гнойную мокроту, лизировать фибрин и кровяные сгустки. Показаниями для применения этого средства являются клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудно отделяемой мокротой. В экспериментальных исследованиях выявлено, что N-ацетилцистеин активизирует транспорт ионов хлора из эпителиальных клеток дыхательных путей, улучшает гидратацию секрета при муковисцидозе [11].

Ацетилцистеин дает прямой муколитический эффект благодаря наличию свободной сульфгидрильной группы, которая разрушает дисульфидные связи между молекулами кислых мукополисахаридов мокроты. Помимо того, N-ацетилцистеин оказывает выраженное прямое антиоксидантное действие, что связано со способностью его тиольных групп к взаимодействию с электрофильными группами свободных радикалов. Данная реакция приводит к образованию конечного продукта — дисульфида N-ацетилцистеина. Непрямые антиоксидантные свойства ацетилцистеина связаны с его ролью предшественника глутатиона (GSH) — главной антиокислительной системы организма. Ацетилцистеин способствует синтезу глутатиона в дыхательных путях, так как он довольно легко проникает в клетки, где в результате реакции деацетилизации превращается в цистеин [10]. Выраженная антиоксидантная направленность этого лекарственного средства снижает активность воспалительных процессов в дыхательных путях, что особенно важно для пациентов, подверженных воздействию табач-

ного дыма, у которых активированы окислительные процессы и снижена антиоксидантная активность сыворотки крови [14].

Результаты исследований свидетельствуют о существенном снижении бактериальной обсемененности бронхов при терапии ацетилцистеином [15]. Показано, что N-ацетилцистеин эффективно влияет на разрушение биопленки, уменьшая бактериальную адгезию при повторных и хронических заболеваниях ЛОР-органов [16]. Имеются данные о важной роли N-ацетилцистеина в качестве антидота при передозировке ацетоаминофена (парацетамол). Доказана профилактическая направленность этого препарата при хронической обструктивной болезни легких, а также при гриппе, если лечение начато в предэпидемический сезон [12].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано, что включение высоких доз N-ацетилцистеина в терапию у больных с идиопатическим легочным фиброзом, получавших лечение преднизолоном и азатиоприном в течение одного года, способствовало значительному повышению жизненной емкости (+9%) и диффузионной способности (+24%) легких [17].

Изучению безопасности применения ацетилцистеина у детей было посвящено 34 клинических исследования, в которые были включены 2064 ребенка с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей. Метаанализ проведенных клинических исследований продемонстрировал высокую безопасность применения ацетилцистеина у детей, в том числе у детей раннего возраста [18].

В другое рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности применения комбинации ацетилцистеина и антибактериальной терапии были включены 59 пациентов преимущественно первых 5 лет с инфекциями верхних дыхательных путей. Дети были разделены на две группы — больные основной группы ($n=30$) получали антибактериальную терапию в комбинации с ацетилцистеином, больные группы контроля ($n=29$) — только антибактериальную терапию. Было убедительно продемонстрировано достоверное ($p<0,03$) уменьшение длительности заболевания на три дня (33%) при комбинации антибактериальной терапии с ацетилцистеином.

Ацетилцистеин чаще назначают внутрь, так как он хорошо всасывается, и быстро достигаются эффективные концентрации этого вещества в легких. В хирургической и эндоскопической практике препарат используют и эндотрахеально, путем медленных инстилляций, и при необходимости парентерально — внутримышечно и внутривенно. Действие препарата начинается уже через 30–60 мин и продолжается до 4 ч [19].

Эффективными мукоактивными средствами являются производные карбоцистеина, обладающие мукорегуляторными свойствами [20–22]. Карбоци-

стеин активирует сиаловую трансферазу — фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, тем самым нормализуя количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета. Он также разрывает дисульфидные мостики гликопротеинов, воздействует на гелевую фазу мокроты. Это приводит к разжижению патологически вязкого бронхиального секрета. Мукорегуляторный эффект обусловлен нормализацией секреторной функции железистых клеток, причем независимо от их исходного состояния. В то же время карбоцистеин плохо растворим в воде, обладает высокой кислотностью и плохими органолептическими свойствами, что существенно ограничивает его применение. В значительной мере лишена этих свойств водорастворимая лизиновая соль карбоцистеина. Имеющийся уданного вещества эффект «последствия» позволяет рекомендовать этот препарат при хронических заболеваниях легких, требующих длительной мукоактивной терапии [20]. При этом следует заметить, что лизиновая соль карбоцистеина более эффективна у детей старшего возраста (старше 8 лет) с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей, в то время как основными «потребителями» мукоактивных препаратов являются дети младшей возрастной группы [23]. Об этом свидетельствует динамика как клинических респираторных симптомов (см. рисунок), так и показателей местного иммунитета. У старших детей в динамике лечения отмечен значительно больший прирост уровня секреторного IgA в слюне (соответственно $4,60\pm 4,3$ и $2,56\pm 4,4$ мг/л; $p=0,029$), что свидетельствовало о более значимом повышении местной иммунной защиты в данной группе.

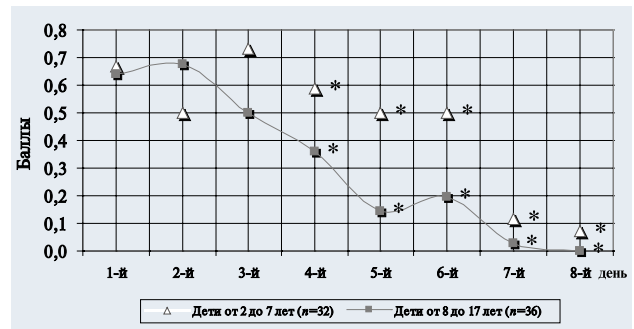


Рисунок. Динамика влажных хрипов в легких у детей с ОРВИ нижних дыхательных путей, а также с обострением бронхиальной астмы на фоне респираторной инфекции при лечении лизиновой солью карбоцистеина в зависимости от возраста.

Достоверность различия показателей по критерию Wald-Wolfowitz Runs Test: * — $p<0,001$.

Углубленный анализ результатов клинических и экспериментальных исследований свидетельствует о выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активности карбоцистеина [13, 24, 25].

Среди секретолитиков особое место занимает амброксол — активный метаболит бромгексина, явля-

ющего в свою очередь производным природного алкалоида вазицина. Амброксол оказывает весьма комплексное действие, в основе которого лежит стимуляция выработки секрета бронхиальными железами, повышение синтеза и секреции сурфактанта и торможение его распада, разжижение трахеобронхиального секрета путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, усиление секреции гликопротеинов, активация реснитчатого эпителия, снижение бронхиальной гиперреактивности [26].

Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, РНКазы) уменьшают вязкость и эластичность мокроты за счет разрушения пептидных связей в молекуле белка. Однако эти препараты сейчас практически не применяются в пульмонологии, так как могут провоцировать бронхоспазм, кровохарканье, аллергические реакции и могут способствовать развитию фиброзных изменений в легких. Исключение составляют препараты дезоксирибонуклеазы, которые считаются «золотым стандартом» муколитической терапии у больных муковисцидозом, а в последние годы находят применение в лечении детей при различных гнойных поражениях дыхательных путей [8, 27]. Препараты дезоксирибонуклеазы показаны больным муковисцидозом сразу при установлении диагноза [27].

Несомненно, муколитическая терапия является важной составной частью комплексного лечения различных бронхолегочных заболеваний. Но следует учитывать, что применение муколитических средств должно сочетаться с достаточной гидратацией пациента, увлажнением дыхательных путей, соответствующей состоянию больного ингаляционной и кинезиотерапией (массаж, постуральный дренаж, дыхательная гимнастика) [7, 28]. Нельзя также забывать, что наличие обструктивного синдрома существенно затрудняет эвакуацию мокроты и требует для его купирования применения бронхолитических средств [7].

При назначении мукоактивных препаратов важен динамический контроль за их эффективностью и учет разнообразных факторов, в частности, воздействия табачного дыма. Табакокурение, особенно активное, является серьезным негативным фактором, отягчающим течение острых и хронических бронхолегочных заболеваний в детском возрасте [29]. У детей

с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей, а также у больных с обострением бронхиальной астмы на фоне респираторной инфекции нами отмечена четкая связь между активным курением и выраженностью сухого ($r = \text{от } -0,30 \text{ до } -0,65$) и влажного ($r = 0,32-0,67$) кашля; продукцией мокроты ($r = 0,38-0,6$); наличием влажных хрипов ($r = -0,27$); а также между пассивным табакокурением и отделением мокроты ($r = 0,34$); количеством сухих хрипов ($r = 0,32$). В группе пациентов, подверженных воздействию табачного дыма, отмечалась более выраженная и длительная продукция мокроты ($p < 0,01$). У пациентов, подверженных воздействию табачного дыма, особенно у активных курильщиков, через 3 нед после лечения лизиновой солью карбоцистеина показатели местного иммунитета (по уровню прироста содержания секреторного IgA слюны) почти не изменились. Через 2 мес у детей — активных курильщиков (в возрасте 14–17 лет) местная иммунная защита (содержание секреторного IgA в слюне) вновь возвращалась к исходно низкому уровню [23]. Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что табачный дым усиливает продукцию мокроты, снижает местную иммунную защиту, что следует учитывать при подборе мукоактивной терапии.

Дети составляют особую категорию пациентов, для которых существенно важным при выборе лекарственного средства является форма выпуска препарата. Так, широко востребованными в педиатрической практике, особенно для детей моложе 2 лет, являются лекарственная форма ацетилцистеина в виде гранул для приготовления сиропа (в 5 мл сиропа 100 мг ацетилцистеина), а также подобные жидкие формы других мукоактивных препаратов в виде сиропов и растворов для приема внутрь.

Таким образом, выбор того или иного мукоактивного, отхаркивающего препарата должен определяться комплексом факторов: индивидуальными особенностями больного; видом, тяжестью и особенностями течения острой респираторной инфекции и наличием хронической бронхолегочной патологии; возрастом ребенка; характером и выраженностью кашля; характером и количеством отделяемой мокроты; фармакологическими свойствами назначаемого препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Принципы терапии острых респираторных заболеваний (ОРВИ, бронхитов и пневмоний). Ребенок и лекарство (2-е изд.). Т. 2. Фармакотерапия в педиатрии. М., Оверлей, 2008. С. 479–500.
2. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. М., 2000. 268 с.
3. Чучалин А.Г., Абрисимов В.Н. Кашель. Рязань, 2000. 102 с.
4. Научно-практическая программа Союза педиатров России «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика». М., 2002. 73 с.
5. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках // Consilium Medicum. Болезни дыхательной системы. 2008. № 3. С. 121–124.
6. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт, как основной механизм защиты легких // РМЖ. 2007. Т. 15, № 5. С. 357–360.
7. Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хи-

- рургии / под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. Т. 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии / под ред. С.Ю. Каганова. М.: Медпрактика-М, 2002. С. 123—140.
8. Волков И.К., Давыдова И.В., Куличихин В.Г., Лукина О.Ф. Новые возможности муколитической терапии при хронических и рецидивирующих заболеваниях легких у детей // Consilium Medicum. Пульмонология. 2006. № 1). <http://www.consilium-medicum.com/pylmo/article/9559/> дата обращения 21.11.2010.
9. Зайцева О.В., Барденикова С.И., Зайцева С.В. и др. Современные аспекты патогенетической терапии кашля у детей // Леч. врач. 2010. № 2. <http://www.lvrach.ru/2010/02/12158998/> дата обращения 21.11.2010.
10. Tenne H.A., Снегоцкая М.Н., Никитенко А.А. Ацетилицистеин в лечении кашля у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2007. № 2. С. 35—40.
11. Varelogianni G., Oliyuk I., Roomans G.M., Johannesson M. The effect of N-acetylcysteine on chloride efflux from airway epithelial cells // Cell. Biol. Int. 2010. Vol. 34, № 3. P. 245—252.
12. Millee P.J. N-acetylcysteine: multiple clinical applications // Am. Fam. Physician. 2009. Vol. 80. № 3. P. 265—269.
13. Duijvestijn Y.C., Mourdi N., Smucny J. et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic bronchopulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. № 1. CD003124.
14. Маев И.В., Бусарова Г.А. Муколитические средства в терапии хронической обструктивной болезни легких // Леч. врач. 2003. № 1. http://www.lvrach.ru/2003/01/4530016/#insert_041_pl дата обращения 28.11.2010.
15. Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa* // B.M.C. Microbiol. 2010. Vol. 10, № 1. P. 140.
16. Pintucci J.P., Corno S., Garotta M. Biofilms and infections of the upper respiratory tract // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2010. Vol. 14, № 8. P. 683—690.
17. Behr J., Demedts M., Buhl R. et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis — extended analyses of the IFIGENIA trial // Res. Res. 2009. № 10. P. 101.
18. Duijvestijn Y.C.M., Mourdi N., Smucny J. et al. Acetilcisteina y carbocisteina para las infecciones agudas de las vías aéreas superiores e inferiores en pacientes pediátricos sin enfermedad broncopulmonar crónica. The Cochrane Library, 2010. Issue 9.
19. Великова Э.П. О возможностях применения ацетилицистеина в терапевтической практике // РМЖ. Болезни дыхательных путей. Оториноларингология. 2010. Т. 18. № 7. http://www.rmj.ru/articles_7045.htm дата обращения 21.11.2010.
20. Богданова А.В. Эффективность препарата Флуифорт в лечении рецидивирующего и хронического бронхитов у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 5. М., 2005. С. 77—79.
21. Ishiura Y., Fujimura M., Yamamori C. et al. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients // Br. J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 55. № 6. P. 504—510.
22. Macciò A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases // Expert Opin. Pharmacother. 2009. Vol. 10, № 4. P. 693—703.
23. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожаргалова Б.Ц. и др. Муколитическая терапия при заболеваниях нижних дыхательных путей // Врач. 2009. № 12. С. 78—82.
24. Garavaglia M.L., Bononi E., Dossena S. et al. S-CMC-Lys protective effects on human respiratory cells during oxidative stress // Cell. Physiol. Biochem. 2008. Vol. 22, № 5—6. P. 455—464.
25. Nogawa H., Ishibashi Y., Ogawa A. et al. Carbocysteine can scavenge reactive oxygen species in vitro // Respirology. 2009. Vol. 14. № 1. P. 53—59.
26. Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D. Antiinflammatory properties of ambroxol // Eur. J. Med. Res. 2008. Vol. 13, № 12. P. 557—562.
27. Каширская Н.Ю., Толстова В.Д., Капранов Н.И. Муковисцидоз — национальная приоритетная программа в Российской Федерации — 2008 // Педиатрия. 2008. № 4. С. 6—14.
28. Симонова О.И. Муколитическая терапия в педиатрии: мифы и реальность // Педиатрическая фармакология. 2009. № 2. С. 72—75.
29. Groskreutz D.J., Monick M.M., Babor E.C. et al. Cigarette smoke alters respiratory syncytial virus-induced apoptosis and replication // Am. J. Res. Cell. Mol. Biol. 2009. Vol. 41, № 2. P. 189—198.

Поступила 29.12.10