

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Мизерницкий Ю.Л.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Москва, Россия

Резюме. Итогом любого ирритативного инфекционного либо аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов являются 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. Выбор того или иного мукоактивного, отхаркивающего препарата должен определяться: индивидуальными особенностями больного; видом, тяжестью и особенностями течения острой и наличием хронической бронхолегочной патологии; возрастом ребенка; характером и выраженностью кашля; характером и количеством отделяемой мокроты; знанием фармакологических свойств назначаемого комплексного или монопрепарата.

Ключевые слова: муколитики, секретолитики, дети, аллергическое воспаление, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма.

КУРЧ ЖАНА ӨНӨКӨТ БРОНХ-ӨПКӨ ООРУЛАРЫ МЕНЕН ЖАБЫРКАГАН БАЛДАРДЫ МУКОЛИТИКАЛЫК ДАРЫЛООНУ ТАНДООНУН ЖАҢЫ ЫКМАЛАРЫ

Мизерницкий Ю.Л.

Академик Ю.Е. Вельтищев атындагы Педиатрия илим-изилдөө клиникалык институту, Москва, Россия

Корутунду. Бронхтордун былжыр кабыкчаларынын ар кандай ирритативдик инфекциялык же болбосо аллергиялык сезгенүүлөрүнүн натыйжасы болуп, какырыктын иштелип чыгуусунун жана реологиялык касиеттеринин, бронхтордун дренаждык кызматтарынын өзгөрүүлөрү эсептелинет. Бул, былжыр кабыкчанын секретордук кызматына же секреттин өзүнө таасир этүүчү ал же бул мукоактивдүү дары каражатын тандоону жана ар бир бейтапка (респиратордук жолдордун секретордук бузулууларынын мүнөзүнө жараша), жекече мамиле кылууну талап кылат. Ал же бул мукоактивдүү, какыртуучу дары каражатын тандоодо төмөндөгү жагдайлар

эске алынышы керек: бейтаптын жекече өзгөчөлүктөрү; бронх-өпкө дартынын түрү, оордугу жана курч жүрүшүнүн өзгөчөлүктөрү, ошондой эле өнөкөт дарттын болушу; баланын курагы; жөтөлдүн мүнөзү жана катаалдыгы; какырыктын мүнөзү жана өлчөмү; дайындалуучу комплекстүү же моно-дары каражатынын касиетин билүү.

Түйүндүү сөздөр: муколитиктер, секретолитиктер, балдар, аллергиялык сезгенүү, бронхообструктивдик синдром, бронх астмасы.

NEW APPROACHES TO THE CHOICE OF MUCOLYTIC THERAPY IN CHILDREN WITH ACUTE AND CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES

Mizernitsky Yu.L.

Clinical Research Institute of the Pediatrics
named after academician Yu.E. Veltishcheva

Resume. The result of any irritative infectious or allergic inflammation of the bronchial mucosa is a change in the production and rheological properties of sputum, a violation of the drainage function of the bronchi. This requires an individual approach to each patient and the choice (taking into account the nature of the secretory disorders of the respiratory tract) of a mucoactive drug that can affect the secretory function of the mucous membrane or the secret itself. The choice of a mucoactive, expectorant drug should be determined by: the individual characteristics of the patient; the type, severity and characteristics of the acute course and the presence of chronic bronchopulmonary diseases; age of a child; the nature and severity of cough; the nature and amount of secreted sputum; knowledge of the pharmacological properties of the prescribed complex or monodrug.

Key words: mucolytics, secretolytics, children, allergic inflammation, bronchial obstruction, bronchial asthma.

Мукоактивная терапия часто является неременной составляющей в комплексе лечения большинства острых и хронических инфекционно-воспалительных бронхолегочных заболеваний [1-4]. В этих случаях одним из первых

симптомов, беспокоящих пациентов, является кашель, способствующий удалению из дыхательных путей накапливающейся мокроты, изначально призванный выполнять защитную функцию [2, 3]. В ответ на воздействие инфекционного

агента развивается гиперпродукция секрета бокаловидными клетками и подслизистыми железами, нарушаются его вязкость и эластичность, замедляется эвакуаторная функция ресничек мерцательного эпителия, что парализует мукоцилиарный клиренс и активирует кашель [4-6].

По своей структуре трахеобронхиальный секрет состоит из 2-х фаз - геля и золь. 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 имеет вязкость, сходную с плазмой, и располагается перицилиарно под слоем геля, в нем движутся реснички мерцательного эпителия. Толщина золь-слоя составляет 5 мкм и является

стабильной, т. к. она обеспечивает оптимальные колебания погруженных в нее ресничек, имеющих длину также 5–6 мкм [6].

Трахеобронхиальная слизь в нормальных условиях обладает бактерицидными свойствами, т. к. 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 и сурфактант, играющие важную роль в адгезии секрета и сказывающиеся на структуре слизи. Все элементы связаны дисульфидными, ионными и другими связями.

Слизистая оболочка бронхов содержит большое количество реснитчатых клеток, составляющих мерцательный эпителий, обеспечивающий мукоцилиарный транспорт. Эффективное биение ресничек мерцательного эпителия в 2–3 раза быстрее, чем их возвратное движение. Все реснички колеблются координированно, совершая около 1 тыс. колебательных

(хлыстообразных) движений в 1 мин, 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 и холодного воздуха. Повреждающим является действие токсинов вирусов и бактерий. В этих случаях нарушаются координация движения ресничек, биоэнергетика клеток и эффективность мерцательного толчка [6].

Нарушение дренажной функции бронхиального дерева и скопление вязкого бронхиального секрета могут привести не только к вентиляционным нарушениям, но и к снижению местной иммунологической защиты дыхательных путей, что способствует колонизации патогенной микрофлорой с

высоким риском развития затяжного воспалительного процесса.

Таким образом, итогом любого ирритативного инфекционного либо аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов являются 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].

Это могут быть лекарственные средства рефлекторного действия (как правило, большинство препаратов растительного происхождения), активирующие отхаркивание путем стимуляции гастропульмонального рефлекса. Ряд отхаркивающих медикаментов одновременно способствует некоторому усилению секреции бронхиальных желез, что увеличивает

жидкий слой слизи (золь) и тем самым косвенно повышает активность мерцательного эпителия. Отметим, что у детей раннего возраста эти препараты следует применять с большой осторожностью, т. к. избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к аспирации (особенно у пациентов с последствиями перинатального поражения ЦНС). Кроме того, отхаркивающие растительные препараты противопоказаны пациентам с поллинозом, аллергической настроенностью.

Наряду с традиционными (рефлекторного действия) отхаркивающими средствами в настоящее время применяется целый ряд современных мукоактивных препаратов, включая муколитики, секретолитики, мукорегуляторы.

Мукоактивные препараты, безусловно, намного эффективнее по сравнению с традиционными отхаркивающими средствами, но имеют свои особенности, которые необходимо учитывать при их использовании.

Высокоактивными муколитическими препаратами прямого действия являются производные ацетилцистеина [6-11]. Широко известный препарат ацетилцистеина АЦЦ эффективно уменьшает вязкость и эластичность бронхиальной слизи, обладает более выраженной, чем у остальных муколитиков, способностью разжижать гнойную мокроту, лизировать фибрин и кровяные сгустки. Показаниями для его применения являются клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой (чаще это обострение хронических инфекционно-воспалительных, наследственных и врожденных заболеваний легких, таких как муковисцидоз, пороки развития бронхов, первичная цилиарная дискинезия и др.). В экспериментальных исследованиях было выявлено, что ацетилцистеин активизирует транспорт ионов хлора из эпителиальных клеток дыхательных путей, улучшает гидратацию секрета при

муковисцидозе [9]. Помимо того, ацетилцистеин обладает выраженным прямым антиоксидантным действием, что связано со способностью его тиольных групп к взаимодействию с электрофильными группами свободных радикалов. Данная реакция приводит к образованию конечного продукта – дисульфида ацетилцистеина. Непрямые антиоксидантные свойства ацетилцистеина связаны с его ролью предшественника глутатиона (GSH) - главной антиокислительной системы организма. АЦЦ способствует синтезу GSH в дыхательных путях, т. к. он довольно легко проникает в клетки, где в результате реакции деацетилизации превращается в цистеин [8]. Выраженная антиоксидантная направленность АЦЦ снижает активность воспалительных процессов в дыхательных путях, как правило, сопровождающихся активацией окислительных процессов и снижением антиоксидантной активности сыво-ротки крови. Это особенно важно для пациентов,

проживающих на экологически неблагоприятных территориях, в условиях интенсивного промышленного загрязнения атмосферного воздуха, а также подверженных воздействию табачного дыма. Имеются данные о существенном снижении бактериальной обсеменности бронхов при терапии АЦЦ [12]. Показано, что ацетилцистеин эффективно влияет на разрушение биопленки и уменьшает бактериальную адгезию при повторных и хронических заболеваниях ЛОР-органов [13].

Имеются данные и о важной роли ацетилцистеина в качестве антидота при передозировке парацетамола. Доказана профилактическая направленность препарата при хронической обструктивной болезни легких, а также при гриппе, если лечение начато в предэпидемический сезон [10]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано, что включение высоких доз ацетилцистеина в терапию у больных с идиопати-

ческим легочным фиброзом, получавших лечение преднизолом и азатиоприном в течение 1 года, способствовало значительному повышению жизненной емкости (+9%) и диффузионной способности (+24%) легких [14].

АЦЦ чаще назначают внутрь, т. к. он хорошо всасывается, и быстро достигаются эффективные концентрации препарата в легких. Действие препарата начинается уже через 30–60 мин и продолжается до 4 ч.

В то же время у ряда больных избыточное разжижение мокроты на фоне приема АЦЦ способно вызвать синдром «затопления» легких, что требует тщательного контроля в динамике лечения этим препаратом. Поэтому рекомендуется избегать высоких доз и продолжительного приема ацетилцистеина [6–8]. Не следует назначать АЦЦ пациентам с бронхообструктивным синдромом, бронхиальной астмой, т. к. данный препарат может способствовать усилению бронхоспазма.

Прямым муколитическим действием обладают также протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, РНК-аза). Они уменьшают вязкость и эластичность мокроты за счет разрушения пептидных связей в молекуле белка, обладают противоотечным и противовоспалительным действием. Однако эти препараты сейчас практически не применяются в пульмонологии, т. к. они провоцируют бронхоспазм, кровохарканье, аллергические реакции и могут способствовать развитию фиброзных изменений в легких. Исключение составляют препараты дезоксирибонуклеазы, которая считается «золотым стандартом» муколитической терапии у больных муковисцидозом, а в последние годы находит применение также в терапии у детей при различных гнойных поражениях дыхательных путей [3, 6, 15]. В то же время широкое применение дезоксирибонуклеазы сдерживает высокая стоимость.

Эффективными современными мукоактивными средствами являются также производные карбоцистеина, обладающие муко-регуляторными свойствами. Карбоцистеин активирует сиаловую трансферазу – фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, тем самым нормализуя количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета. Он разрывает дисульфидные мостики гликопротеинов, воздействует на гелевую фазу мокроты. Все 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 ограничивает его применение и предъявляет особые требования к

лекарственным формам [3, 6, 11, 16].

Видное место среди секретолитиков занимает амброксол – активный метаболит бромгексина, являющегося, в свою очередь, производным природного алкалоида вазицина. Амброксол обладает комплексным действием, в основе которого лежат: 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 [6, 17, 18].

Несомненно, муколитическая терапия является важной составной частью комплексного лечения различных бронхолегочных заболеваний. Но следует учитывать, что применение муколитических средств должно сочетаться с доста-

точной гидратацией пациента, увлажнением дыхательных путей, соответствующей состоянию больного ингаляционной и кинезиотерапией (массаж, постуральный дренаж, дыхательная гимнастика) [3, 16]. Нерационально одновременное с муколитиками назначение антигистаминных препаратов первого поколения, обладающих подсушивающим слизистую оболочку эффектом. Нельзя также забывать, что наличие бронхообструктивного синдрома существенно затрудняет эвакуацию мокроты, поэтому для его купирования требуется применение бронхолитических средств. Опасна и комбинация отхаркивающих средств с седативными и противокашлевыми препаратами. У детей раннего возраста с последствиями перинатального поражения ЦНС такое сочетание может привести к аспирации.

В целом в начале острого воспалительного процесса, сопровождающегося сухим кашлем, показаны препараты, стимули-

рующие секрецию. При непродуктивном влажном кашле – препараты, разжижающие мокроту, а при появлении продуктивного влажного кашля – мукорегуляторы, нормализующие слизеобразование и состав секрета. Подбор муколитического препарата особенно важен в терапии заболеваний нижних дыхательных путей у детей первых 5 лет жизни, т. к. повышенная вязкость мокроты является одним из определяющих патогенетических факторов.

При назначении мукоактивных препаратов важны динамический контроль за их эффективностью и учет разнообразных влияющих на нее факторов, в частности воздействие табачного дыма. Табакокурение, особенно активное, – серьезный негативный фактор, отягощающий течение острых и хронических бронхолегочных заболеваний в детском возрасте [19, 20]. У детей с острыми респираторными заболеваниями (ОРИ) нижних дыхательных путей, а также у больных с обострением

бронхиальной астмы на фоне ОРИ нами отмечена четкая связь между активным курением и выраженностью сухого ($r =$ от $-0,30$ до $-0,65$) и влажного ($r =$ от $0,32$ до $0,67$) кашля; продукцией мокроты ($r =$ от $0,38$ до $0,6$); 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, чем у неэкспонированных детей ($p < 0,01$). Наши данные свидетельствуют о том, что табачный дым усиливает продукцию мокроты, снижает местную иммунологическую защиту, что следует учитывать при подборе мукоактивной терапии.

В целом выбор того или иного мукоактивного, отхаркивающего препарата должен определяться: индивидуальными особенностями больного; видом, тяжестью и особенностями течения острой и

наличием хронической бронхолегочной патологии; возрастом ребенка; характером и выраженностью кашля; характером и количеством отделяемой мокроты; знанием фармакологических свойств назначаемого комплексного или монопрепарата.

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. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А. и др. Мукоактивная терапия. М.: Атмосфера, 2006. 128 с.
4. Научно-практическая программа Союза педиатров России «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика». М., 2002. 73 с.

5. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких // РМЖ. 2007. Т. 15(5). С. 357–360.
6. Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей / Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии; под общ. 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.
7. Логиневская Я.В. Клиническая эффективность дифференцированной мукоактивной терапии у детей с заболеваниями органов дыхания: автореф. дис. ... к.м.н., 2013.
8. Геппе Н.А., Снегоцкая М.Н., Никитенко А.А. Ацетилцистеин в лечении кашля у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2007. № 2. С. 35–40.
9. Varelogianni G., Oliynyk 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.
10. Millea P.J. N-acetylcysteine: multiple clinical applications // Am. Fam. Physician. 2009. Vol. 80(3). P. 265–269.
11. Duijvestijn Y.C., Mourdi N., Smucny J. et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease // Cochrane Database Syst Rev. 2009. Vol. 1. CD003124.
12. Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa* // BMC Microbiol. 2010. Vol. 10(1). P. 140.
13. 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.
14. Behr J., Demedts M., Buhl R. et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis - extended analyses

of the IFIGENIA trial // *Respir. Res.* 2009. Vol. 10. P. 101.

15. 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. № 8(1). <http://www.consilium-medicum.com/> pulm / article / 9559 / дата обращения 21.08.2013.

16. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Батожаргалова Б.Ц., Логиневская Я.В. Современные принципы муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2011. № 2. С. 45–49.

17. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожаргалова

Б.Ц. и др. Муколитическая терапия при заболеваниях нижних дыхательных путей // *Врач.* 2009. № 12. С. 78–82.

18. Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D. Anti-inflammatory properties of ambroxol // *Eur. J. Med. Res.* 2008. Vol. 13(12). P. 557–562.

19. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Влияние экспозиции к табачному дыму на респираторное здоровье подростков // *Вестник НГУ. Серия: Биология, клин. медицина.* 2012. № 10 (3). С. 198–206.

20. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Влияние табакокурения на течение бронхиальной астмы у подростков // *Бюлл. сибирской медицины.* 2012. № 3. С. 108–115.