

Индивидуально ориентированный выбор МУКОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ПРИ КАШЛЕ У РЕБЕНКА С ОРВИ

И.М. МЕЛЬНИКОВА¹, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Информация об авторах:

Мельникова Ирина Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (910) 662-48-96; e-mail: imyar@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович – д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 145-32-82; e-mail: yulmiz@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Кашель при ОРВИ вне зависимости от уровня поражения: верхние или нижние дыхательные пути – частый клинический симптом в детском возрасте. Анализ современной литературы и данные собственных исследований авторов свидетельствуют о том, что назначение мукоактивной терапии в комплексе лечебных мероприятий (этиотропная, базисная терапия, бронхолегочный дренаж и др.) должно быть дифференцированным и определяться не только характером и выраженностью кашля, отделяемой мокроты, но и индивидуальными особенностями пациента, тяжестью и течением бронхолегочной патологии, возрастом ребенка, наличием неблагоприятных факторов внешней среды (в частности, пассивного табакокурения), уровнем compliance с пациентом. Перспективным направлением мукоактивной терапии становится применение комбинированных лекарственных средств, одновременно воздействующих на различные патогенетические механизмы воспаления и кашля. Одним из таковых является сироп Эвкабал®, содержащий жидкие экстракты тимьяна и подорожника. Благодаря синергизму его компонентов сироп Эвкабал® оказывает отхаркивающий и противовоспалительный эффект, что важно в начальном периоде ОРВИ (трахеит, бронхит, трахеобронхит), особенно при сухом, мучительном кашле с трудноотделяемой мокротой. При ОРВИ, сопровождающихся влажным кашлем с вязкой, трудно отделяемой мокротой, показаны в первую очередь муколитические средства. Одним из современных широко применяемых препаратов этой группы является ацетилцистеин (ЭСПА-НАЦ®) в удобной лекарственной форме.

Ключевые слова: дети, муколитическая терапия, комбинированные растительные препараты, сироп Эвкабал®, ацетилцистеин, ЭСПА-НАЦ®

Для цитирования: Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Индивидуально ориентированный выбор муколитического препарата при кашле у ребенка с ОРВИ. *Медицинский совет.* 2019; 2: 224-230. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-224-230>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Individually orientated choice

OF MUCOLYTIC DRUG FOR COUGHING IN A CHILD WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

Irina M. MELNIKOVA¹, Yuri L. MYSERNITSKY²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 150000, Russia, Yaroslavl, 5, Revolutsionnaya St.

² Separate business unit «Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev» of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya Street, 2

Author credentials:

Melnikova Irina Mikhailovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (910) 662-48-96; e-mail: imyar@mail.ru

Minernitsky Yuri Leonidovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Honored Worker of Public Health of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Pulmonary Diseases of the Segregated Business Unit «Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev» of the Federal State Budgetary

Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Head of the Children's Scientific and Practical Centre of Pulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (916) 145-32-82; e-mail: yulmiz@mail.ru

Coughing in acute respiratory infections, regardless of the level of infection: upper or lower respiratory tract is a frequent clinical symptom in childhood. The analysis of the modern literature and the data of the authors' own researches testify to the fact that the prescription of mucoactive therapy in a complex of therapeutic measures (etiotropic, basic therapy, bronchopulmonary drainage, etc.) should be differentiated and determined not only by the nature and severity of coughs, separated sputum, but also by individual characteristics of the patient, the severity and course of bronchopulmonary pathology, the age of the child, the presence of adverse environmental factors (in particular, passive smoking), the level of compliance with the patient. The use of combined medications simultaneously influencing various pathogenetic mechanisms of inflammation and coughing becomes a promising direction of mucoactive therapy. One of them is Eucabal® syrup containing liquid extracts of thyme and plantain. Due to the synergy of its components, Eucabal® syrup has an expectorant and anti-inflammatory effect, which is important in the initial period of acute respiratory viral infections (tracheitis, bronchitis tracheobronchitis), especially in dry, painful cough with hard-to-remove sputum. In case of acute respiratory viral infections accompanied by a wet cough with a viscous, difficult to separate sputum, mucolytic agents are shown first of all. One of the modern widely used drugs of this group is acetylcysteine (ESPA-NAC®) in a convenient dosage form.

Keywords: children, mucolytic therapy, combined herbal extracts, Eucabal® syrup, acetylcysteine, ESPA-NAC®

For citing: Melnikova I.M., Mysernitsky Yu.L. Individually orientated choice of mucolytic drug for coughing in a child with acute respiratory viral infections. *Meditinsky Sovet*. 2019; 2: 224-230. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-224-230>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Блезни органов дыхания остаются крупной проблемой педиатрии и клинической медицины в целом [1–5]. Они стабильно лидируют в структуре общей заболеваемости детей и подростков, занимая в ней более половины. За последние шесть лет (2012–2017 гг.) заболеваемость ОРВИ населения Российской Федерации возросла на 9,3%. В возрастной структуре заболеваемости продолжают преобладать дети до 17 лет, в 2017 г. их доля увеличилась по сравнению с 2016 г. (72,52%) и составила 73,16% [6]. В целом заболеваемость детского населения в 3,7 раза выше заболеваемости совокупного населения. В 2017 г., как и в предыдущие годы, максимальная заболеваемость наблюдалась в возрастных группах 1–2 года – 119 128,09 на 100 тыс. (2016 г. – 120 694,54) и 3–6 лет – 115 807,03 на 100 тыс. (2016 г. – 117 761,08) [6].

Высокая частота острых заболеваний респираторного тракта объясняется многообразием этиологических факторов, а также легкостью передачи возбудителей, их значительной изменчивостью и контагиозностью. Большинство ОРВИ имеет вирусную природу (грипп, парагрипп, метапневмовирус, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы (более 50 типов), реовирусы, бокавирус, риновирус, коронавирусы и др.), реже – бактериальную (пневмококк, гемофильная палочка), и в ряде случаев они могут быть обусловлены атипичной флорой (микоплазма, хламидии, легионеллы, пневмоцисты), которая в период эпидемических вспышек может достигать 25–50% в этиологическом спектре [7]. При этом частота сочетанных респираторных инфекций варьирует от 20 до 80%, т. е. у каждого второго пациента могут быть два и более возбудителя одновременно, что определяет высокие требования к качеству диагностики и терапии [8].

В ответ на внедрение инфекционного агента развивается воспалительный процесс, отек и повреждение эпителия дыхательных путей, гиперпродукция секрета бокало-видными клетками и подслизистыми железами, наруша-

ются его реологические параметры (вязкость, эластичность), замедляется эвакуаторная функция ресничек, что парализует мукоцилиарный клиренс и активирует кашель – ведущий защитный рефлекс, направленный на удаление из респираторного тракта мокроты и чужеродных частиц [9]. Кашель при ОРВИ вне зависимости от уровня поражения: верхние или нижние дыхательные пути – частый клинический симптом. Поэтому применение муколитических и отхаркивающих препаратов является патогенетически обоснованным. Наряду с традиционными (рефлекторного действия) отхаркивающими средствами, сегодня арсенал врача пополнился целым рядом современных мукоактивных препаратов, обозначенных в Классификации (2002) как муколитики, секретолитики, мукорегуляторы [4].

Кашель представляет собой безусловный защитный рефлекс с элементами сознательного контроля. Основная роль кашля заключается в очищении и восстановлении проходимости дыхательных путей [10]. В обеспечении данной функции большое значение имеет эффективный мукоцилиарный клиренс [11, 12].

При клинической оценке кашля необходимо обращать внимание на следующие характеристики: его частоту; количество кашлевых толчков; ритм; тембр (звонкий/глухой); звучность (беззвучный, громкий, тихий, грубый); характер; интенсивность (покашливание, легкий, сильный); периодичность (постоянный, периодический, приступообразный); болезненность; продуктивность; характер мокроты; время появления (утренний, дневной, вечерний, ночной кашель); положение тела в момент кашля; продолжительность (эпизодический, приступообразный, постоянный); длительность; наличие факторов, провоцирующих кашель (табачный дым, холодный воздух, эмоциональные перегрузки и др.); присутствие других симптомов.

По характеру различают кашель сухой (непродуктивный, малопродуктивный) и влажный – продуктивный, т. е. кашель, который сопровождается гиперпродукцией брон-

хиальной слизи. У детей младше 5 лет сложно определить, является ли кашель продуктивным, так как в этом возрасте они стараются не откашлять, а проглотить мокроту. У них кашель часто сопровождается рвотой, и в рвотных массах можно определить цвет мокроты [13].

При наличии мокроты необходимо оценить ее характер, объем, цвет, запах, результаты лабораторных исследований (микробиологических, клинических и др.).

Неэффективный кашель – это кашель, не выполняющий в достаточной мере свою дренажную функцию, что может способствовать аккумулярованию слизи в бронхах, активизации бактериальной инфекции, ухудшению бронхиальной проходимости, развитию ателектазов. Патологическое значение мукостаза в формировании затяжных, длительно не разрешающихся болезней органов дыхания существенно и является одним из пусковых механизмов хронизации заболевания, т. к. уменьшает эффективность воздействия лекарственных препаратов [11].

Известными осложнениями, к развитию которых может приводить выраженный кашель, являются эмфизема, пневмоторакс, нарушения ритма сердца, кашлево-обморочный синдром, диафрагмальные грыжи, недержание мочи, перелом ребер и др.

По длительности целесообразно различать острый кашель – до 4 недель, подострый/затяжной – от 4 до 8 недель, хронический – более 8 недель.

Как правило, острый кашель при ОРВИ имеет благоприятное течение. В начале острой респираторной инфекции кашель, как правило, сухой, но в последующем он спонтанно или под влиянием терапии, стимулирующей секрецию, сменяется влажным, что уже само по себе приносит облегчение ребенку. Чаще всего при ОРВИ кашель проходит за 14 дней, однако в некоторых случаях кашель сохраняется в течение 3–4 недель.

Большинство заболеваний, сопровождающихся затяжным кашлем от 4 до 8 недель, связаны с острыми вирусными и коклюшеподобными инфекциями. В связи с этим рекомендуется провести наблюдение (длительностью до 8 недель) для того, чтобы решить, показаны ли дальнейшие углубленные исследования. Перечень же заболеваний и патологических состояний, которые требуют дифференциальной диагностики при хроническом кашле (более 8 недель) в детском возрасте, чрезвычайно широк, т.к. среди его причин, наряду с респираторными (в т.ч. бронхиальная астма, врожденные и наследственные заболевания органов дыхания, инородное тело в дыхательных путях и др.), может быть множество внелегочных заболеваний [14].

При острых и хронических заболеваниях органов дыхания отхаркивающие и муколитические препараты являются одними из самых часто назначаемых препаратов в педиатрической практике. Однако ряд нерешенных вопросов обуславливает продолжающиеся дискуссии по оптимальному выбору мукоактивных препаратов. Поэтому разработка алгоритмов муколитической и отхаркивающей терапии особенно актуальна как в научном, так и в практическом отношении для широкого круга педиатров, пульмонологов, аллергологов, врачей общей практики.

При ОРИ нижних дыхательных путей (трахеит, брон-

хит), сопровождающихся сухим кашлем, а также при непродуктивном влажном кашле показаны препараты, стимулирующие секрецию, что наиболее часто наблюдается в начальном периоде заболевания. При этом показаны традиционные отхаркивающие фитопрепараты, секретолитики либо их комбинации. Отметим, что при сухом кашле противокашлевые средства назначаются нечасто, коротким курсом, только при его существенном влиянии на самочувствие, ночной сон ребенка.

При острых воспалительных процессах в дыхательных путях, когда еще нет выраженных структурных изменений в бокаловидных клетках и мерцательном эпителии, наиболее эффективно применение в качестве отхаркивающих средств фитопрепаратов [15]. Традиционные отхаркивающие средства растительного происхождения на протяжении многих веков продолжают широко использоваться в педиатрической практике [16]. Современные официальные фитопрепараты содержат строго дозированное количество составляющих веществ, что способно обеспечить безопасность и достаточную эффективность лечения. В то же время для детей младшего возраста производится очень небольшое количество фитопрепаратов, тогда как именно фитотерапия является для них наиболее подходящей.

Отхаркивающие средства растительного происхождения при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что возбуждает рвотный центр продолговатого мозга, рефлекторно усиливает секрецию слюнных желез и слизистых желез бронхов. Действующим началом этих препаратов являются алкалоиды и сапонины, которые способствуют регидратации слизи за счет увеличения трансудации плазмы, усиления моторной функции бронхов и отхаркивания за счет активации гастро-пульмонального рефлекса, стимуляции перистальтических сокращений бронхов и повышения активности мерцательного эпителия [17, 18]. Необходимо учитывать тот факт, что проявление фармакологических эффектов фитопрепаратов требует более длительного периода, и, соответственно, улучшение наступает несколько медленнее по сравнению с их синтетическими аналогами [19].

Отметим, что лекарственные средства этой группы могут значительно увеличить объем бронхиального секрета, который дети раннего возраста не в состоянии самостоятельно откашлять, что может привести к значительному нарушению дренажной функции легких. Кроме того, избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров при лечении препаратами растительного происхождения в этом возрасте может привести к аспирации (особенно у детей с перинатальным повреждением ЦНС, угнетением кашлевого рефлекса). Пациентам с поллинозом, отягощенным аллергоанамнезом, растительные препараты могут быть противопоказаны, т. к. могут вызвать аллергические реакции [11, 20]. Отхаркивающие средства рефлекторного действия противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Анис, солодка и душица обладают довольно выраженным слабительным эффектом.

Применение комбинированных препаратов, способных комплексно воздействовать на различные механизмы воспаления и кашля, представляет одно из направлений муколитической и отхаркивающей терапии. Сочетание различных лекарственных компонентов в одном препарате может более эффективно улучшать мукоцилиарный клиренс благодаря синергизму их взаимодействия, избавлять от комплекса патологических симптомов, а также позволяет уменьшить количество применяемых лекарств, риск побочных эффектов и одновременно повысить комплаентность терапии [21].

Одним из комплексных препаратов растительного происхождения является сироп Эвкабал®, содержащий в своем составе жидкие экстракты тимьяна и подорожника [22–24]. Положительные эффекты сиропа Эвкабал® продемонстрированы в целом ряде экспериментальных и клинических исследований, переносимость препарата была удовлетворительной у всех больных [22, 23, 25].

Экстракт травы чабреца (тимьяна) содержит смесь эфирных масел, оказывающих отхаркивающее, противовоспалительное, бактерицидное действие за счет усиления активности реснитчатого эпителия слизистых оболочек верхних дыхательных путей, увеличения количества отделяемого секрета слизистой оболочки бронхов, разжижения мокроты, ускорения ее эвакуации. Основными компонентами эфирных масел чабреца являются природные антиоксиданты флавоноиды (фенольные соединения: тимол, карвакрол, зеаксантин, лютеин, нарингенин, лютеолин, тимонин). Кроме того, тимьян содержит дубильные вещества, органические кислоты (олеаноловая, урсоловая, кофейная), витамины, жиры, смолы, камедь, горечи и минеральные соли.

Тимьян обладает слабыми бронхолитическими (воздействие на β_2 -рецепторы), секретомоторными и репаративными свойствами, улучшает мукоцилиарный клиренс [26]. Отмечено, что тимоловое эфирное масло, а также сам тимол обладают антибактериальными, противогрибковыми, антиоксидантными свойствами [19, 27]. В ряде исследований выявлено, что экстракт листьев тимьяна действует как спазмолитик, обладает репаративными свойствами [26, 28, 29].

В экспериментальных исследованиях было показано, что лютеолин, содержащийся в тимьяне, обладает антиоксидантными, противовоспалительными, антимикробными, противоопухолевыми свойствами благодаря активации антиоксидантных ферментов, супрессии пути NF κ ррaB, торможению провоспалительных медиаторов [30, 31]. Тимьян оказывает умеренный седативный эффект, что важно для пациентов, имеющих нарушения сна вследствие кашля [32].

Экстракт подорожника содержит различные полисахариды и гликозиды, дубильные вещества, фитонциды, органические кислоты, фенилпропаноиды (плантамайозид), каротиноиды, витамины и микроэлементы. Особенно ценными ингредиентами являются гликозиды аукубин и платагинин. Экстракт подорожника оказывает отхаркивающий эффект, проявляет антимикробные, противовоспалительные, болеутоляющие, спазмолитические свойства,

усиливает активность ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей. Растительные муцины (полисахариды) подорожника обладают мягким отхаркивающим эффектом, уменьшают раздражение слизистой оболочки трахеи и бронхов, оказывают защитное действие на клетки, тем самым проявляя противовоспалительный эффект, что важно при сухом мучительном кашле. Обволакивающее действие полисахаридов подорожника проявляется в том, что они защищают нервные окончания, вследствие чего интенсивность приступообразного кашля также уменьшается. Гликозид платагинин, входящий в состав подорожника, снижает кашлевой рефлекс на центральном уровне [32]. Фитонциды и фенолы подорожника способствуют разжижению бронхиального секрета, усилению его эвакуации реснитчатым эпителием, уменьшению выраженности катаральных явлений в дыхательных путях, оказывают противомикробное действие. Аукубин совместно с хлорогеновыми кислотами и катаптолом усиливает индукцию интерферона, чем обеспечивает противовирусную активность препарата [32]. В народной медицине подорожник исстари широко применяется при целом ряде заболеваний, в частности при коклюше, ларингитах, бронхитах, бронхиальной астме, туберкулезе [23].

Таким образом, сироп Эвкабал® оказывает отхаркивающий, противовоспалительный, спазмолитический эффект благодаря синергизму его компонентов [33]. Данный препарат разрешен для приема внутрь с 1 года. Основными показаниями к назначению сиропа Эвкабал®, согласно инструкции, являются комплексная терапия воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой (трахеит, бронхит, трахеобронхит); наличие спастического кашля, что с учетом вышеизложенного, а также нашего собственного опыта по оценке эффективности различных методов отхаркивающей и муколитической терапии [11, 16, 20, 21, 24] оптимально в начальном периоде ОРВИ. Кроме этого, Эвкабал® выпускается в форме эмульсии для наружного применения, ванн и паровых ингаляций Эвкабал® бальзам С, в состав препарата входит масло листьев эвкалипта и масло хвои сосны обыкновенной, что позволяет расширить возможности комплексной терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Наряду с традиционными (рефлекторного действия) отхаркивающими средствами, в настоящее время применяется целый ряд мукоактивных препаратов прямого и непрямого действия, включая муколитики (ацетилцистеин, эрдостеин, протеолитические ферменты), секретолитики (бромгексин, амброксол), мукорегуляторы (карбоцистеины) [4, 11]. Основными целями проводимой мукоактивной терапии являются уменьшение образования мокроты, ее регидратация, разжижение, стимуляция выведения [3, 34]. Однако все они имеют различную химическую структуру и механизмы действия.

Производные N-ацетилцистеина являются высокоактивными муколитическими препаратами и широко применяются в клинической практике более 50 лет [34–38]. Ацетилцистеин обладает более выраженной, чем у остальных муколитиков, способностью разжижать вязкую

гнойную мокроту, уменьшая ее вязкость и эластичность; эффективно лизирует фибрин и кровяные сгустки. Действие ацетилцистеина основано на его способности разрушать дисульфидные связи (S-S) до сульфгидрильных групп (-SH) в мукопротеинах бронхиального секрета, что деполимеризует секрет и облегчает удаление мокроты [39, 40]. Имеются данные, что ацетилцистеин предотвращает бактериальную стимуляцию выработки муцина и гиперсекрецию слизи [41]. Ацетилцистеин проявляет как прямые, так и косвенные антиоксидантные свойства [39]. Его прямой эффект обусловлен взаимодействием свободной тиольной группы с активными формами кислорода и ее поглощением. Его не прямой антиоксидантный эффект связан с его ролью предшественника глутатиона (GSH), что приводит к повышению концентрации внутриклеточного GSH. В результате применения данного препарата при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ее обострении было выявлено, что именно высокая его доза уменьшала окислительный стресс и воспалительный ответ у пациентов с обострением [42]. Выраженная антиоксидантная направленность данного препарата снижает активность воспалительных процессов в дыхательных путях, что особенно важно для пациентов, подверженных воздействию табачного дыма, у которых активированы окислительные процессы и снижена антиоксидантная активность сыворотки крови [43].

Многие исследования *in vitro* показали, что ацетилцистеин эффективно ингибирует образование биопленок, разрушает ранее сформированные биопленки (как исходные, так и зрелые), снижает жизнеспособность бактерий в биопленках. Существует ряд исследований о том, что ацетилцистеин отдельно или в сочетании с антибиотиками может снизить риск обострений хронического бронхита, ХОБЛ, риносинусита. Однако эффективность этого препарата для лечения муковисцидоза и бронхоэктазии все еще остается предметом дискуссий [44].

В результате исследования *in vitro* выявлено, что ацетилцистеин проявлял сильный бактериостатический эффект, индуцировал высвобождение провоспалительных мембранных везикул для *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*. Кроме того, ацетилцистеин заметно снижает высвобождение TNF- α наивными макрофагами в ответ на воздействие провоспалительными мембранными везикулами. По мнению авторов данного исследования, применение ацетилцистеина в высокой дозировке при помощи небулайзера может быть полезным для пациентов с заболеваниями дыхательных путей бактериальной этиологии [45].

Известно, что респираторно-синцитиальный вирус повреждает респираторный эпителий, приводя к хроническому воспалению, что способствует выбросу муцинов, потере активности ресничек, нарушению клиренса слизи, увеличению объема мокроты. В результате исследования было показано, что ацетилцистеин восстанавливал функциональное состояние бронхиального эпителия, ингибируя экспрессию ICAM1 и последующее развитие респираторно-синцитиальной инфекции благодаря механизмам, включающим фактор ядерного рецептора 2, экспрессию

гемоксигеназы 1, что коррелировало с восстановлением антиоксидантной способности в культуре бронхиальных эпителиальных клеток человека. Данные, представленные в этом исследовании, являются обоснованием терапевтического использования ацетилцистеина для лечения хронических респираторных заболеваний, включая ХОБЛ [46].

При терапии ацетилцистеином существенно снижается бактериальная обсемененность бронхов [47]. Показано, что N-ацетилцистеин эффективно влияет на разрушение биопленки, уменьшая бактериальную адгезию при повторных и хронических заболеваниях ЛОР-органов [48]. Имеются данные о роли N-ацетилцистеина в качестве антидота при передозировке ацетоаминофена (парацетамол), при отравлении дихлорэтаном, бледной поганкой, кадмием, ртутью [49]. Доказана профилактическая направленность этого препарата при ХОБЛ, а также при гриппе, если лечение начато в предэпидемический сезон [50].

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, диффузионной способности легких [51]. Однако это требует дальнейших исследований [52].

В то же время у ряда больных возможно избыточное разжижение мокроты на фоне приема ацетилцистеина, что требует тщательного контроля в динамике лечения этим препаратом. Поэтому рекомендуется избегать высоких доз и продолжительного приема ацетилцистеина у детей [11, 35]. Также не следует назначать данный препарат пациентам с бронхообструктивным синдромом, с бронхиальной астмой, т.к. данный препарат может способствовать усилению бронхоспазма. Ацетилцистеин при одновременном приеме уменьшает всасывание пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклина, поэтому их следует принимать не ранее, чем через 2 часа после его приема внутрь.

Ацетилцистеин чаще назначают внутрь, так как он хорошо всасывается, быстро достигаются эффективные концентрации препарата в легких. В хирургической и эндоскопической практике его используют и эндотрахеально, путем медленных инстилляций, и при необходимости парентерально – внутримышечно и внутривенно. Действие препарата начинается через 30–60 минут и продолжается до 4 часов.


Одним из препаратов ацетилцистеина является ЭСПА-НАЦ® *esparma GmbH* (Германия). Препарат имеет высокий профиль эффективности и безопасности, обладает доказанной терапевтической эквивалентностью, биоэквивалентен оригинальному препарату. Выпускается в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь с дозировкой 200 мг для взрослых и детей с 2 лет и 600 мг для взрослых и детей старше 14 лет. Порошок в дозировке 200 мг растворяют в стакане горячей воды, принимают внутрь после еды взрослые и дети старше 14 лет: 2–3 раза в день по 1 пакету (400–600 мг), дети от 6 до 14 лет: 2 раза в день по 1 пакету (400 мг), дети от

2 до 6 лет: 2–3 раза в день по 1/2 пакетика (200–300 мг). Порошок в дозировке 600 мг принимают взрослые и дети старше 14 лет: 1 раз в день по 1 пакетика (600 мг).

С учетом данных современной литературы, нашего собственного опыта по оценке эффективности различных методов отхаркивающей и муколитической терапии [4, 5, 11, 36], в том числе ацетилцистеина, ведущими показаниями для его применения в детском возрасте являются клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудно отделяемой слизисто-гноющей, гноющей мокротой (чаще это обострение хронических инфекционно-воспалительных, наследственных и врожденных заболеваний легких).

Безусловно, при выборе лекарственного средства, способного воздействовать на секреторную функцию

слизистой оболочки или на сам бронхиальный секрет и его эвакуацию, требуется индивидуальный подход [11, 14]. Эмпирическое (без установления причины) лечение кашля часто не дает ожидаемого эффекта [1]. С целью улучшения дренажной функции бронхиального дерева применяется комплекс лечебных мероприятий, включающий адекватную гидратацию (для эффективного разжижения и эвакуации мокроты), ингаляционную и кинезитерапию, мукоактивные препараты, при бронхообструктивном синдроме – бронхолитики.

Таким образом, терапия кашля при ОРВИ должна быть комплексной, индивидуально направленной, адекватной этиологии, нозологии, тяжести течения заболевания и должна ориентироваться на все звенья патогенеза, а также предусматривать комплаенс с пациентом. 

Получили/Received 10.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 160. [Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Coughing. M.: GEOTAR-Media, 2016, 160.] (In Russ).
2. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. *Терапевтический архив*. 2018;01:22-26. [Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccine prophylaxis. *Therapeutic archive [Terapevticheskiiy arkhiv]*. 2018;01:22-26.] (In Russ).
3. Зайцев А.А. Кашель: в фокусе протуссивная терапия. *РМЖ*. 2018;4:26:10-1, 22-25. [Zaitsev A.A. Coughing: Protusive therapy in focus. *RMJ*. 2018;4:26:10-1, 22-25.] (In Russ).
4. 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, 2002:123-140. [Mizernitskiy Yu.L. Expectorant and mucolytic agents in therapy of bronchopulmonary diseases in children. Guidance on pharmacotherapy in pediatrics and pediatric surgery (under the editorship of A.D. Tsaregorodtseva, V.A. Tabolina). T.1. Pharmacotherapy in pediatric pulmonology (edited by S.Yu. Kaganova). Moscow: Medpraktika-M, 2002:123-140.] (In Russ).
5. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Хронические заболевания легких у детей. М: Практика, 2011. 234 с. [Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu.L. Chronic lung diseases in children. M: Practice, 2011. 234 c.]
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с. [On the state of sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017: State report. M.: Federal Service for Supervision in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2018. 268 p.]
7. Савенкова М.С. Трипп и другие острые респираторные вирусные инфекции у детей. Аспекты противовирусной терапии. Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение, 2015. 1. http://pediatr-nmo.geotar.ru/jarticles_ped/8.html?SSr=0901337a1e01ffffff27c_07df080e010912-40fa. [Flu and other acute respiratory viral infections in children. Aspects of antiviral therapy. *Clinical and Emergency Pediatrics: News, Opinions, Training*, 2015. 1. http://pediatr-nmo.geotar.ru/jarticles_ped/8.html?SSr=0901337a1e01ffffff27c_07df080e010912-40fa.] (In Russ).
8. Викулов Г.Х. Новые и возвращающиеся респираторные вирусные инфекции: алгоритмы диагностики и терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;8(1):5-11. [Vikulov G.H. New and returning respiratory viral infections: algorithms of diagnostics and therapy. *DMZ. Medical review [Meditsinskoye obozrenie]*. 2018;8(1):5-11.] (In Russ).
9. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающая и муколитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. *Практическая медицина. Педиатрия*. 2014;9(85):76-82. [Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. Expectorant and mucolytic therapy for acute and chronic bronchopulmonary diseases in children. *Practical medicine. Pediatrics. [Prakticheskaya meditsina. Pediatriya]*. 2014;9(85):76-82.] (In Russ).
10. Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Кашель у детей: когда и как лечить? *Медицинский совет*. 2017;1:116-120. [Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitskiy Yu.L. Coughing in children: when and how to treat? *Medical Council [Meditsinskiy sovet]*. 2017;1:116-120.] (In Russ).
11. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2013, 120 с. [Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Mucolytic and expectorant pharmacotherapy for lung diseases in children. M.: Publishing House «MEDPRAKTIKA-M», 2013, 120 p.] (In Russ).
12. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M., Grant C.C., Rubin B.K., Irwin R.S.; CHEST Expert Cough Panel. Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017 Sep;152(3):607-617.
13. Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., Primhak R., on behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63(Suppl III): iii 1-15. doi:10.1136/thx.2007.077370.
14. Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;97(2):8-18. [Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitskiy Yu. L. Algorithms of differential diagnostics of diseases accompanied by prolonged and chronic cough in children. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky [Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo]*. 2018;97(2):8-18.] (In Russ).
15. Таточенко В.К. (ред). Практическая пульмонология детского возраста (справочник). М., 2000, 268 с. [Tatochenko V.K. (ed). *Practical pulmonology of childhood (reference book)*. M., 2000, 268 p.] (In Russ).
16. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Комбинированные отхаркивающие препараты растительного происхождения в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;2:93-97. [Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu. L. Combined expectorants of plant origin in pediatric practice. *Medical council [Meditsinskiy sovet]*. 2018;2:93-97.] (In Russ).
17. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Муколитические и фитотерапевтические средства. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М.: «Универсум Паблшинг», 1996, 176 с. [Belousov Yu. B., Omelyanovsky V.V. Mucolytic and phytotherapeutic agents. *Clinical pharmacology of respiratory diseases*. M.: «Univerzum Publishing», 1996, 176 p.] (In Russ).
18. Ярошук Л.Б. Растительные препараты при кашле у детей: целесообразность применения и клиническая эффективность. Сборник трудов. Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины. Киев. 2007: 19-22. [Yaroschuk L.B. Herbal medicines in coughing in children: expediency of application and clinical effectiveness. Collection of works. National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovskiy of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. Kiev. 2007: 19-22.] (In Russ).
19. Головкин Д.Н., Шарова О.В., Куркина А.В. Возможности фитотерапии в лечении кашля у детей. *Фундаментальные исследования*. 2014;4:484-492. [Golovkin D.N., Sharova O.V., Kurkin A.V. Possibilities of phytotherapy in the treatment of coughing in children. *Fundamental research [Fundamentalniye issledovaniya]*. 2014;4:484-492.] (In Russ).

20. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Принципы терапии острых респираторных заболеваний (ОРВИ, бронхитов и пневмоний). В кн.: «Ребенок и лекарство» (2-е изд.). Т.2. Фармакотерапия в педиатрии. М., Оверлей, 2008: 479-500. [Mizernitsky Yu. L., Sorokina E.V. Principles of treatment of acute respiratory diseases (ARVI, bronchitis and pneumonia). In book: «Child and medicine» (2nd edition). T.2 Pharmacotherapy in Pediatrics. M., Overlay, 2008: 479-500.] (In Russ).
21. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Логиновская Я.В., Батоjarгалова Б.Ц., Козлова Л.А. Клиническая эффективность комбинированной мукоактивной отхаркивающей терапии у детей с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей. *Лечащий врач*. 2011;11:107-112. [Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M., Loginevskaya Ya.V., Batozhargalova B.C., Kozlova L.A. Clinical efficiency of combined mucoactive expectorant therapy in children with acute respiratory infections of the lower respiratory tract. *The consulting physician [Lechashiy vrach]*. 2011;11:107-112.] (In Russ).
22. Высочина И.Л., Петренко Л.Л., Дитятковский В.А., Ивашина В.И., Токарева Н.М. Противокашлевая терапия при острых респираторных заболеваниях у детей. *Здоровье ребенка*. 2014;1(52):69-72. [Vysochina I.L., Petrenko L.L., Dityatkovskiy V.A., Ivashina V.I., Tokareva N.M. Cough therapy in acute respiratory diseases in children. *Child health [Zdorovye rebenka]*. 2014;1(52):69-72.] (In Russ).
23. Сорока Ю.А. Муколитическая терапия в педиатрической практике. *Здоровье ребенка*. 2010;1(22):73-78. [Soroka Yu.A. Mucolytic therapy in pediatric practice. *Child health [Zdorovye rebenka]*. 2010;1(22):73-78.] (In Russ).
24. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Место растительных препаратов в терапии кашля у детей. *PMJ*. 2017;25(5):324-326. [Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M. Place of herbal drugs in the therapy of coughing in children. *PMJ*. 2017;25(5):324-326.] (In Russ).
25. Блажко В.И., Деметьева Я.В. Кашель: современные подходы к диагностике и лечению. *Острые и неотложные состояния в практике педиатра*. 2012;6(33). URL: <https://urgent.com.ua/ru-issue-article-446#Kashel-sovremennye-podhody-k-diagnostike-i-lecheniyu> (дата обращения: 08.01.2019). [Blazhko V.I., Dementieva Ya.V. Cough: modern approaches to diagnosis and treatment. *Acute and urgent conditions in the practice of pediatrician*. 2012;6(33). URL: <https://urgent.com.ua/ru-issue-article-446#Kashel-sovremennye-podhody-k-diagnostike-i-lecheniyu> (contact date: 08.01.2019).] (In Russ).
26. Wienkötter N., Begrow F., Kinzinger U., Schierstedt D., Verspohl E.J. The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucociliary clearance. *Planta Med*. 2007;73(7):629-635.
27. Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Galastri L., Marceca M.T., Guffanti E.E. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems. *Pharmacology*. 2006;76(2):61-68.
28. Макарова О.А., Зрячкин Н.И., Каральская Ж.Ж., Зайцева Г.В. Эффективность нового муколитического сиропа с чабрецом при бронхитах у детей. Сб. тез.: XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Уфа. 2011: 109-110. [Makarova O.A., Zryachkin N.I., Karalskaya Zh.Zh., Zaitseva G.V. Efficiency of new mucolytic syrup with thyme in bronchitis in children. Coll. of thesis: XXI National Congress on respiratory diseases. Ufa. 2011: 109-110.] (In Russ).
29. Engelbertz J., Lechtenberg M., Studt L., Hensel A., Verspohl E.J. Bioassay-guided fractionation of a thymol-deprived hydrophilic thyme extract and its antispasmodic effect. *J Ethnopharmacol*. 2012;141(3):848-853.
30. López-Lázaro M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini Rev Med Chem*, 2009;9(1):31-59.
31. Seelinger G., Merfort I., Schempp C.M. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-allergic activities of luteolin. *Planta Med*. 2008; 74(14):1667-1677.
32. Гончарова О.В. Фитотерапия в комплексном лечении и реабилитации детей после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2016;1:58-62. [Goncharova O.V. Phytotherapy in complex treatment and rehabilitation of children after acute respiratory viral infection. *Medical advice [Meditsinskiy sovet]*. 2016;1:58-62.] (In Russ).
33. Инструкция Эвкабал. Государственный реестр лекарственных средств http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4ddf2ff1-0a1f-44b0-b5e0-4e846558a8ef&t=. [Instruction Eucabal. State Register of Medicines http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4ddf2ff1-0a1f-44b0-b5e0-4e846558a8ef&t=] (In Russ).
34. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А. и др. Мукоактивная терапия. Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М.: ИД «Атмосфера», 2006. 127 с. [Amelina E.L., Anayev E.H., Krasovsky S.A. et al. Mucoactive therapy. Edited by A.G. Chuchalin, A.S. Belevsky. M.: Publishing House «Atmosphere», 2006. 127 p.] (In Russ).
35. Генне Н.А., Снегочкая М.Н., Никитенко А.А. Ацетилцистеин в лечении кашля у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2007;2:35-40. [Gerpe N.A., Snegotskaya M.N., Nikitenko A.A. Acetylcysteine in the treatment of coughing in children. *Consilium Medicum. Pediatrics*. [Consilium Medicum. Peditriya.] 2007;2:35-40.] (In Russ).
36. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батоjarгалова Б.Ц. Место ацетилцистеина в современной муколитической терапии у детей с бронхолегочными заболеваниями. *Практика педиатра, октябрь*. 2013:30-33. [Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M., Batozhargalova B.C. Place of acetylcysteine in modern mucolytic therapy in children with bronchopulmonary diseases. *Practice of pediatrician, October*. [Praktika peditra, oktyabr] 2013:30-33.] (In Russ).
37. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Hanania N.A., Matera M.G. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. *COPD*. 2017 Oct;14(5):552-563.
38. Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(45):e13087.
39. Santus P., Corsico A., Solidoro P., et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD*. 2014;11:705-17.
40. Vukosavljevic B., Murgija X., Schwarzkopf K. et al. Tracing molecular and structural changes upon mucolysis with N-acetyl cysteine in human airway mucus. *Int J Pharm*. 2017 Nov 30;533(2):373-376.
41. Sadowska A.M., Verbraecken J., Darquennes K., et al. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1:425-34.
42. Mahmoud Abd El Hafiz A., Mohammed El Wakeel L., Mohammed El Hady H. et al. High dose N-acetyl cysteine improves inflammatory response and outcome in patients with COPD exacerbations. *Egypt J Chest Dis Tubercul*. 2013;6:51-7.
43. Маев И.В., Бусарова Г.А. Муколитические средства в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2003;1. http://www.lvrach.ru/2003/01/4530016/#insert_041_p1. [Maev I.V., Busarova G.A. Mucolytic means in therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Consulting physician [Lechashiy vrach]*. 2003;1. http://www.lvrach.ru/2003/01/4530016/#insert_041_p1.] (In Russ).
44. Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med*. 2016 Aug;117:190-7.
45. Volgers C., Benedikter B.J., Grauls G.E., Hellebrand P.H.M., Savelkoul P.H.M., Stassen F.R.M. Effects of N-acetyl-L-cysteine on the membrane vesicle release and growth of respiratory pathogens. *FEMS Microbiol Lett*. 2017 May 1;364(9).
46. Mata M., Sarrion I., Armengot M., Carda C., Martinez I., Melero J.A., Cortijo J. Respiratory syncytial virus inhibits ciliogenesis in differentiated normal human bronchial epithelial cells: effectiveness of N-acetylcysteine. *PLoS One*. 2012;7(10):e48037.
47. Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol*. 2010 May 12;10(1):140.
48. Pintucci J.P., Corno S., Garotta M. Biofilms and infections of the upper respiratory tract. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010 Aug;14(8):683-690.
49. Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Современная муколитическая терапия заболеваний дыхательных путей. *PMJ*. 2018;3(1):30-35. [Knyazheskaya N.P., Bobkov E.V. Modern mucolytic therapy of respiratory diseases. *PMJ*. 2018;3(1):30-35.] (In Russ).
50. Millea P.J. N-acetylcysteine: multiple clinical applications. *Am Fam Physician*. 2009 Aug 1;80(3):265-269.
51. Behr J., Demedts M., Buhl R. et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis - extended analyses of the IFIGENIA trial. *Respir Res*. 2009 Oct 27;10:101.
52. Homma S., Bando M., Azuma A. et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2018 Jul;56(4):268-291.