

Е.В. БОЙЦОВА, д.м.н., завлабораторией детской пульмонологии НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

# МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ

**Воспалительные заболевания органов дыхания у детей составляют большую часть обращений за медицинской помощью и представляют важную проблему педиатрии и детской пульмонологии. Ежегодно дети переносят от 5 до 12 эпизодов вирусной инфекции, сопровождающихся поражением нижних и верхних дыхательных путей.**

*Ключевые слова: дети, кашель, мукоцилиарный клиренс, болезни дыхательных путей, муколитическая терапия*

**В** норме воздух поступает в легкие, проходя через верхние (рото-носоглотка, гортань) и нижние (трахея, бронхи, бронхиолы) дыхательные пути, за это время воздушная струя согревается, увлажняется и очищается. Различные частицы, поступающие в дыхательные пути вместе с воздухом, осаждаются на слизистой и затем выводятся вместе с бронхиальным секретом благодаря системе самоочистки бронхов или мукоцилиарному клиренсу. Мукоцилиарный клиренс осуществляется движением ресничек мерцательного эпителия, обеспечивающих продвижение бронхиального секрета, который секретируется бокаловидными клетками и слизистыми железами. Слизистые железы, отвечающие за продукцию слизи в бронхиальном дереве, появляются в трахее у плода в возрасте 10 недель, постепенно распространяются по направлению к периферии и располагаются как у взрослых уже в кананикулярной стадии (17–27 недель) антенатального развития. В то же время их структурное развитие заканчивается к 13-летнему возрасту. При рождении число бокаловидных клеток составляет 10% от нормы, а к 3 месяцам увеличивается в 4 раза. У младенцев секрет подслизистых желез менее вязкий и почти не содержит сиаловой кислоты. В нормальных условиях движения ресничек происходят в более жидкой части бронхиального секрета – в золе. Золь состоит из секрета желез, капиллярного трансудата, межтканевой жидкости и растворенных химических соединений. Вязкость этого слоя соответствует вязкости плазмы, что обеспечивает эффективные колебания

погруженных в золь ресничек [1, 2]. Наружный гелевый слой состоит из гликопротеидов, секретируемых бокаловидными клетками, кроме этого, содержит лизоцим, альбумин, альфа-1-антитрипсин, иммуноглобулины А, комплекс липидов, сурфактант, связанные между собой дисульфидными, ионными и другими связями. Вязкость и эластичность бронхиального секрета зависят от количества воды и входящих в его состав гликопротеинов (муцинов). Муцины секрета принадлежат к двум различным типам: 60% гидрофильные кислые сиало и сульфомуцины и нейтральные фукомуцины – гидрофобные. При различных патологических состояниях это соотношение меняется, снижение уровня сиаломуцинов уменьшает водный компонент секрета, что типично для большинства заболеваний органов дыхания. Снижение уровня гидрофильного компонента приводит к увеличению гидрофобных фукомуцинов, что делает бронхиальный секрет более вязким и густым. Бронхиальный секрет слизистого характера вырабатывается бокаловидными клетками, подслизистые железы продуцируют более жидкий серозно-слизистый секрет. Наибольшее количество бокаловидных клеток концентрируется в трахее, по мере продвижения в дистальном направлении количество этих клеток уменьшается и в бронхиолах они отсутствуют. В дистальных отделах дыхательных путей имеются клетки Клара, которые синтезируют фосфолипиды и сурфактант, предполагается, что именно они могут превращаться в бокаловидные клетки при воспалении. Преобладающая активность серозных желез приводит к образованию секрета с низким содержанием гликопротеинов. И наоборот, гиперплазия бокаловидных клеток с распространением в периферические отделы бронхиального дерева, что наблюдает-

ся при острых и хронических бронхолитах, бронхиальной астме и других заболеваниях дыхательных путей у детей, характеризуется повышением содержания гликопротеинов, фракции геля и увеличением вязкости бронхиального секрета [2]. При воспалении в дыхательных путях значительно увеличивается содержание продуктов распада микроорганизмов, экссудата (вода, белки, ионы), что также повышает вязкость. Скопление вязкого бронхиального секрета может привести к вентиляционным нарушениям и к снижению местной иммунологической защиты дыхательных путей, что способствует колонизации патогенной микрофлорой с высоким риском развития затяжного и хронического воспалительного процесса [3, 4]. С другой стороны, бактериальные ферменты и лизосомальные протеазы могут изменять сиаломуцины и приводить к утрате способности формировать волокнистые структуры, что делает секрет излишне жидким и неэластичным, что также снижает эффективность мукоцилиарного очищения респираторного тракта [1, 4]. Все это делает актуальным использование лекарственных средств, воздействующих на секреторную активность слизистой или на секрет при помощи различных механизмов.

При снижении эффективности системы очищения появляется кашель. Кашель – нормальная реакция организма на раздражение, сложный механизм, способствующий очищению дыхательных путей. В то же время кашель является симптомом большого числа различных заболеваний. Выделяется более 50 причин кашля, возникновение этого симптома требует проведения широкого диагностического поиска. Чаще всего кашель связан с патологией верхних и нижних дыхательных путей, кашель полезен и терапевтической задачей является повышение его эффективности. Подавление кашля требуется лишь в тех случаях, когда он не несет функции очищения бронхов, например при коклюше, навязчивом сухом или психогенном кашле [4, 5]. В этом случае используются противокашлевые средства центрального наркотического и ненаркотического действия. Противокашлевые препараты наркотического действия понижают чувствительность дыхательного центра, подавляют функцию ресничек и могут

вызвать судороги. В педиатрической практике используются ненаркотические препараты центрального действия, которые могут назначаться детям с первых месяцев жизни.

При влажном продуктивном кашле, бронхиальной обструкции противокашлевые препараты центрального действия противопоказаны. Имеется ряд препаратов с опосредованным противокашлевым действием. Назначение бронхолитиков способствует ликвидации бронхоспазма и облегчению спастического кашля. Препараты с противовоспалительным эффектом, например фенспирид или ингаляционные стероиды, также могут облегчать кашель за счет уменьшения воспалительных изменений слизистой оболочки и снижения патологической импульсации [5]. Использование антигистаминных средств для лечения кашля нецелесообразно, т. к. они стущают мокроту и ухудшают ее дренаж.

**■ Кашель – нормальная реакция организма на раздражение, сложный механизм, способствующий очищению дыхательных путей**

В настоящее время существует множество препаратов, воздействующих на мокроту и применяющихся при различных острых и хронических заболеваниях дыхательных путей. Известны традиционные отхаркивающие средства, влияющие на золь-слой мокроты. Это препараты рефлекторного действия, увлажняющие средства и стимуляторы бронхиальных желез. К препаратам рефлекторного действия относятся растительные экстракты. Они раздражают слизистую желудка, возбуждают рвотный центр и усиливают перистальтику бронхов, рефлекторно стимулируют секрецию слюнных и слизистых желез бронхов, что увеличивает количество мокроты и, как следствие, облегчает кашель. Большинство этих препаратов содержат эфирные масла, которые выделяются через дыхательные пути и усиливают секрецию в малых дозах, а в более высокой концентрации вызывают сужение кровеносных сосудов и уменьшение секреции. Препараты с осторожностью назначаются в раннем возрасте, особенно у детей с поражением ЦНС, т. к. усиление

рвотного рефлекса может стать причиной аспирации и асфиксии. Не показаны они у детей с аллергией на травы. К отхаркивающим средствам резорбтивного действия (стимуляторам бронхиальных желез) относятся солевые препараты (иодиды калия, натрия, аммония хлорид). Считается, что использование этих препаратов в педиатрии должно быть ограничено, т. к. отхаркивающий эффект йодидов наблюдается в высоких дозах и они имеют неприятный вкус [5]. К отрицательным свойствам противокашлевых средств относят и необходимость их частого применения (каждые 2–4 часа) [6]. Комбинация отхаркивающих и противокашлевых согласно исследованиям у взрослых ухудшают показатели функции внешнего дыхания [7].

Определенный эффект оказывают увлажняющие средства, к которым относятся обильное питье, водные и паровые ингаляции. В последнее время активно изучаются муколитические свойства гипертонического раствора NaCl. Основной механизм действия раствора – регидратация бронхолегочного секрета, что приводит к улучшению мукоцилиарного клиренса. Большинство исследований посвящено изучению роли гипертонического раствора в терапии муковисцидоза. Было достоверно показано, что гипертонический раствор хорошо переносится (именно 7%, более высокие концентрации вызывают обструкцию, низкие – менее эффективны), улучшает функцию легких, снижает количество обострений бронхолегочного процесса, улучшает качество жизни пациентов [8, 9]. Гипертонический раствор поваренной соли используется при лечении острых бронхолитов у детей раннего возраста. Несмотря на противоречивость литературных данных, преобладает мнение, что 3% раствор NaCl с бета-2-агонистами или адреналином улучшает клиническое течение болезни и сокращает ее длительность [7].

Эффективность отхаркивающих средств при остром и хроническом поражении дыхательных путей значительно уступает современным мукоактивным препаратам [6, 7]. Мукоактивные препараты изменяют свойства гель-слоя мокроты. Среди них выделяют препараты прямого муколитического действия, включающие тиолитики и протеолитиче-

ские ферменты и непрямого действия – секретолитики и мукорегуляторы.

Высокоактивными муколитиками являются производные цистеина со свободной тиоловой группой (N-ацетилцистеин). Механизм действия их основан на разрыве дисульфидных связей белков мокроты, при этом снижается полимеризация молекул и мокрота становится менее вязкой. Считается, что N-ацетилцистеин обладает более выраженной, чем у остальных муколитиков, способностью разжижать гнойную мокроту, лизировать фибрин и кровяные сгустки. Известно, что N-ацетилцистеин уменьшает гиперплазию бокаловидных клеток и гиперсекрецию слизи [10, 11]. Показаниями для применения этого средства являются клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой (чаще это обострение хронических инфекционно-воспалительных, наследственных и врожденных заболеваний легких) [4, 11]. N-ацетилцистеин важен при лечении больных муковисцидозом. Препарат выпускается в различных формах: в виде шипучих таблеток, раствора для ингаляций и местного применения при бронхоскопии и для введения в пазухи при пункции, для внутримышечного введения. При одновременном назначении с антибиотиками следует соблюдать 2-часовой перерыв между приемом препаратов. Установлено, что N-ацетилцистеин не влияет на биодоступность амоксициллина и доксициклина и незначительно снижает абсорбцию цефалексина. Совместное применение ацетилцистеина с эритромицином значительно повышает абсорбцию последнего [11]. Использование препарата необходимо совмещать с кинезитерапией, т. к. возможно формирование излишне жидкого секрета, что может приводить к еще большему ухудшению мукоцилиарного клиренса, а это особенно нежелательно у детей раннего возраста [1, 2]. Препарат обладает многоразными химическими свойствами, обусловленными его химической структурой. Антиоксидантная активность N-ацетилцистеина прямым взаимодействием тиольной группы и свободных радикалов, с другой стороны, являясь предшественником глутатиона, усиливает активность многих ферментов, участвующих в поддержании баланса в системе

оксиданты и антиоксиданты. С антиоксидантной активностью связана способность N-ацетилцистеина предупреждать заболеваемость ОРВИ и повышать противоинфекционный иммунитет, замедлять снижение легочной функции при ХОБЛ у взрослых, снижать темпы прогрессирования легочного фиброза при интерстициальных болезнях [10]. Противовоспалительный эффект N-ацетилцистеина проявляется при длительном применении в высоких дозах и изучен у взрослых пациентов. Установлено, что препарат снижает адгезию бактерий к слизистой оболочке ротоглотки, которая является резервуаром эндобронхиальной инфекции [11]. Возможно, с этим механизмом связана способность N-ацетилцистеина снижать частоту респираторных заболеваний у детей при профилактическом назначении [12]. N-ацетилцистеин для внутримышечного введения в возрасте до 1 года используется только по жизненным показаниям в условиях стационара в связи с риском «затопления», другими побочными эффектами являются диспептические нарушения, аллергические реакции.

**■ При острых заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей и легких в начале заболевания, сопровождающегося сухим кашлем, показаны препараты, стимулирующие секрецию, при продуктивном кашле – мукорегуляторы, нормализующие слизеобразование и состав секрета**

Дорназа альфа – генно-инженерный муколитик, препарат, применяемый преимущественно при муковисцидозе в ингаляционной форме, представляющий собой рекомбинантную человеческую ДНазу. Известно, что гнойный секрет в высокой концентрации содержит внеклеточную ДНК, которая является вязким полианионом, высвобождающимся из разрушающихся лейкоцитов, накапливающимся в мокроте в результате бактериальной инфекции. Дорназа альфа вызывает гидролиз внеклеточной ДНК и значительно снижает вязкость секрета. Кроме этого, препарат эффективно влияет на деструктив-

ный компонент воспаления в легочной ткани, уменьшая процент нейтрофилов, понижая концентрацию эластазы, интерлейкина-8 и матричных металлопротеиназ, в бронхиальном содержимом и способствует разрушению биофильма мукоидной синегнойной палочки. Проведенные исследования демонстрируют, что дорназа альфа является эффективным средством для лечения и других хронических заболеваний легких у детей, сопровождающихся бронхореей с вязкой и гнойной мокротой [13]. Побочные эффекты, как правило, незначительны и редки.

К секретолитическим мукоактивным препаратам относят производные алкалоида вазицина (бромгексин и амброксол). Их муколитический эффект связан с деполимеризацией мукопротеиновых и мукополисахаридовых волокон [1, 2]. Клиническая эффективность амброксола значительно выше, чем бромгексина [1, 6]. Амброксол стимулирует выработку сурфактанта и замедляет его распад, что улучшает скольжение секрета по эпителию, его текучесть и повышает мукоцилиарный клиренс. При бактериальной инфекции при одновременном назначении амброксола и антибиотиков отмечено повышение концентрации антибактериальных средств в легочной ткани. Этот эффект описан при терапии амоксициллином, эритромицином, цефуроксимом и доксициклином [3, 14]. Противовоспалительное действие амброксола связывают с подавляющим действием на продукцию мононуклеарами медиаторов воспаления и увеличением макрофагальной активности [15]. При затяжном течении обострения БА у детей назначение противоастматической терапии рекомендуется сочетать с применением амброксола, т. к. кроме улучшения реологических свойств мокроты этот препарат способен подавлять высвобождение гистамина, лекотриенов и провоспалительных цитокинов из тучных клеток [15, 16]. Муколитический эффект амброксола не сопровождается увеличением количества секрета. Амброксол может применяться без возрастных ограничений, выпускается в разных формах: сироп, таблетки, жидкие формы для ингаляций и приема внутрь. Имеются клинические данные, свидетельствующие о повышении эффективности препарата у детей при сочетании различ-

Таблица. Муколитические препараты у детей

Препарат	Дозы
N-ацетилцистеин	До 1 года по жизненным показаниям 10 мг/кг; 1–2 года 100 мг 2 раза в сутки, 2–6 лет – 200 мг 2 раза/сут, мг/сут, старше 6 лет – 200 мг 2–3 раза/сут. Ингаляционно – 150–300 мг 1–2 раза/сут.
Карбоцистеин	Сироп 2% 2–5 лет по 5 мл 2 раза/сут; старше 5 лет по 5 мл 3 раза/сут.
Амброксол	Таблетки – старше 12 лет 30 мг 3 раза/сут в первые 2–3 дня, затем по 30 мг 2 раза или 15 мг 3 раза/сут; детям 6–12 лет – 15 мг 2–3 раза/сут. Раствор для приема внутрь (7,5 мг/мл) детям до 2 лет – 1 мл 2 раза/сут, 2–5 лет – 1 мл 3 раза/сут, 5–12 лет – 2 мл 2–3 раза/сут. Сироп (3 мг/мл) Детям 5–12 лет назначают по 15 мг 2–3 раза/сут, 2–5 лет – 7,5 мг 3 раза/сут, до 2 лет – 7,5 мг 2 раза/сут. Ингаляционно (7,5 мг/мл) старше 5 лет по 15–22,5 мг, до 2 лет – 7,5 мг, от 2–5 лет – 15 мг 1–2 раза/сут.
Дорназа альфа	Ингаляции 2,5 мг 1–2 раза в день, через компрессорный небулайзер

ных форм доставки при хронической бронхолегочной патологии и обострении бронхиальной астмы [6]. Побочные эффекты редки и включают аллергические реакции и диспептические нарушения.

Современные мукорегуляторные средства восстанавливают секреторную функцию бокаловидных клеток, нормализуют реологические свойства секрета. В отличие от секретолитических препаратов, местом приложения которых является патологический секрет, мукорегуляторы действуют непосредственно на железистую клетку, регулируя ее секреторную функцию независимо от исходного патологического состояния. К этой группе относятся препараты на основе карбоцистеина. Механизм действия карбоцистеина основан на нормализации соотношения кислых сиаломуцинов и нейтральных фукомуцинов с помощью активации сиаловой трансферазы, ингибирования ферментов, участвующих в переносе углеводных остатков на белковую основу муцинов [2, 3]. Восстановление нормального соотношения кислых и нейтральных муцинов в бронхиальном секрете нормализует вязкость и эластичность мокроты, повышает эффективность мукоцилиарного транспорта и способствует быстрой ликвидации воспаления. Под воздействием карбоцистеина происходит регенерация слизистой оболочки, восстановление ее структуры, нормализация количества бокаловидных клеток, что уменьшает объем секреции. Карбоцистеин значительно снижает оксидативный стресс, предотвращая образование свободных радикалов при воспа-

лительном процессе [4]. Кроме прямого влияния на секреторирующие клетки обнаружен эффект карбоцистеина на внутриклеточный транспорт ионов, заключающийся в открытии хлорных каналов и регуляции тока воды, благодаря этому появились дополнительные показания к назначению препарата при муковисцидозе. Установлено, что у больных, получающих терапию препаратами карбоцистеина, повышается концентрация секреторного иммуноглобулина А [17]. Карбоцистеин не эффективен при аэрозольном применении, имеет высокую кислотность, что создает возможность негативного влияния на слизистую оболочку желудка. Соединение карбоцистеина с лизином обеспечивает лучшее всасывание действующего вещества и не раздражает слизистую желудка. Считается, что этот мукорегулятор можно использовать на ранних сроках острых респираторных заболеваний для предотвращения секреторных нарушений. При хронических заболеваниях легких хорошая переносимость позволяет принимать препарат длительно, нормализация свойств секрета сохраняется в течение 8–13 дней после окончания 4-дневного курса приема, что позволяет длительно принимать комбинацию карбоцистеина и лизина повторными курсами с перерывом [3, 19, 18]. Для препаратов группы карбоцистеина характерен синергизм с антибиотиками, при совместном применении отмечается повышенное накопление антибактериального препарата в тканях и секрете респираторного тракта [4]. Действие карбоцистеина на все поврежденные

отделы дыхательных путей, в том числе и пазухи носа, а также среднее и внутреннее ухо.

Использование карбоцистеина оказалось эффективным в комплексном лечении острого и рецидивирующего и хронического отита у детей в возрасте от 2 до 12 лет [20]. Известно, что главным механизмом эвакуации слизи из синусов и барабанной полости является мукоцилиарный клиренс, т. к. эти структуры находятся в стороне от общего потока воздуха в носоглотке и имеют только узкое сообщение с ней. Назначение карбоцистеина в комбинации с антибиотиками у детей и взрослых с острыми и хроническими риносинуситами продемонстрировало быструю положительную динамику клинических симптомов, что связывают со стимулирующим влиянием препарата на реснитчатый эпителий [21]. Эффект карбоцистеина подтвержден при лечении хронического аденоидита, включение препарата в протокол лечения приводило к более быстрому улучшению по сравнению с традиционной терапией [22]. В экспериментах при заражении *in vitro* культуры клеток человеческой трахеи риновирусом, вирусом гриппа А, риносинтициальным вирусом препарат ингибировал внедрение его в клетку, снижая мембранную экспрессию вирусных рецепторов [4]. В других экспериментах показано влияние препарата в отношении бактериальных патогенов, применение карбоцистеина предотвращало адгезию *St. pneumoniae* к клеткам дыхательного эпителия также путем уменьшения числа специфических рецепторов [23]. Таким образом, карбоцистеин является препаратом выбора при острой и хронической бронхо-легочной патологии, в том

числе и при сочетании поражения бронхо-легочной системы и ЛОР органов. В последнее время активно изучаются противовирусные свойства карбоцистеина. Препарат может назначаться с возраста 1 месяц, не рекомендуется использовать у детей со склонностью к запорам и при язвенной болезни.

Выбор мукоактивного средства определяется индивидуальными особенностями больного, характером и течением заболевания, особенностями кашля и мокроты. При острой инфекции верхних дыхательных путей, протекающей с сухим кашлем, показаны увлажняющие процедуры, средства с обволакивающим периферическим действием, у старших детей препараты центрального действия. При острых заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей и легких в начале заболевания, сопровождающегося сухим кашлем, показаны препараты, стимулирующие секрецию, при продуктивном кашле – мукорегуляторы, нормализующие слизеобразование и состав секрета. Вязкая гнойная мокрота, характерная для больных с хроническими заболеваниями бронхо-легочной системы, требует назначения препаратов, разрушающих полимеры слизи. При поражении дистальных отделов бронхиального дерева, характеризующейся обструкцией и сниженной продукции сурфактанта у детей раннего возраста эффективным будет назначение секретолитических препаратов, стимулирующих выработку сурфактанта, не увеличивающих количество мокроты. При сочетанном поражении дыхательных путей и ЛОР органов используются мукорегуляторы, хорошо проникающие в полости носа, внутреннее и среднее ухо.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей // Царегородцев А.Д., Таболин В.А. (ред.). Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. М.: Медпрактика, 2002. С. 123–140.
2. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Муколитическая терапия при хроническом обструктивном бронхите // Чучалин А.Г. (ред). Хронические обструктивные заболевания легких. М., 1998. С. 275–291.
3. Илькович М.М., Гембицкая Т.Е., Панина Н.Т. Фармакологическая коррекция нарушений мукоцилиарного клиренса у больных острыми и хроническими заболеваниями легких // Пульмонология. 2009. №6. С. 101–106.
4. Марушко Ю.В. Применение карбоцистеина в терапии респираторной патологии у детей // Современная педиатрия. 2012. №4 (44). С. 1–6.
5. Г.А. Самсыгина Противокашлевые препараты в педиатрии. Consilium medicum. Приложение. 2001. №2. С. 18–22.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.