

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МУКОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛОР-ОРГАНОВ

Слизистая оболочка дыхательных путей является первой линией защиты организма человека от различных повреждающих агентов. Эта функция обеспечивается мукоцилиарным клиренсом и его компонентом – мукоцилиарным транспортом. Оптимальная работа реснитчатого эпителия возможна лишь при нормальной реологии слизистого секрета – вязкости, эластичности, адгезивности. Развитие мукоцилиарной дисфункции является основным патогенетическим механизмом практически всех воспалительных заболеваний дыхательных путей и среднего уха. Основными направлениями лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей и уха являются эвакуация патологического секрета, восстановление синтеза физиологической слизи и положительное влияние на реструктуризацию респираторного эпителия. Эффективность мукоактивного препарата определяется его возможностью воздействия сразу на несколько составляющих мукоцилиарного клиренса – регулирование вязкости и состава секрета, процессов его образования и скорости эвакуации. Этим характеристикам соответствует карбоцистеин.

Ключевые слова: респираторный эпителий, мукоцилиарный клиренс, мукоактивные препараты, карбоцистеин.

V.M. SVISTUSHKIN, G.N. NIKIFOROVA, D.M. PSHONKINA, O.YU. KARPOVA

State budgetary educational institution of higher professional education First Moscow state medical University named after I.M. Sechenov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Moscow

THE RELEVANCE OF THE APPLICATION MUCOACTIVE PREPARATIONS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY PATHOLOGY OF ENT ORGANS.

The mucous membrane of the respiratory tract is the first line of protection of the human body from various damaging agents. This function is provided by mucociliary clearance and its component by mucociliary transport. Optimum work of ciliated epithelium is possible only with normal rheology of mucous secretion - viscosity, elasticity, adhesiveness. The development of mucociliary dysfunction is the main pathogenetic mechanism of almost all inflammatory diseases of the respiratory tract and middle ear. The main areas of treatment for patients with infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract and ear are evacuation of the pathological secretion, restoration of the synthesis of physiological mucus and a positive effect on the restructuring of the respiratory epithelium. The effectiveness of a mucoactive drug is determined by its ability to directly affect several components of mucociliary clearance - regulation of viscosity and secretion composition, its formation processes and evacuation rate. These characteristics correspond to carbocysteine.

Keywords: respiratory epithelium, mucociliary clearance, mucoactive drugs, carbocysteine.

Эпителий респираторного тракта обеспечивает первую линию механической и биохимической защиты человеческого организма от любых агрессивных факторов. Главной составляющей барьерной функции дыхательных путей при воздействии различных повреждающих агентов является очищение слизистой оболочки – мукоцилиарный клиренс (МЦК). Процесс МЦК осуществляется благодаря ресничкам (cilia) клеток мерцательного эпителия и жидкости, выстилающей его поверхность (mucous). Важнейший компонент МЦК представлен мукоцилиарным транспортом (МЦТ) – детерминированным постоянным однонаправленным перемещением слоя слизи вместе с инородными частицами в результате гребковых движений ресничек в сторону пищеварительной трубки [1, 2]. Слизь дыхательных путей представлена двумя фазами – перилимфарной жидкостью (золь), непосредственно покрывающей клеточные элементы, и вязким муцином (гель), располагающимся поверх более жидкого золя. Важным компонентом респираторного секрета являются иммуноглобулины (А, М, G, E), естественные антибио-

тики лейкоцитарного происхождения (дефензины, лактоферрин и др.), протеолитические ферменты лейкоцитов и лизоцим, обеспечивающие уничтожение патогенов. Вязкость муцина определяет химическая структура образующих его гликопротеидов. Слой золя, в который погружены реснички, благодаря своим реологическим характеристикам позволяет последним свободно биться и совершать однонаправленные гребковые движения. Частота биения ресничек в норме составляет 700–800 ударов в минуту, ее изменение имеет определяющее значение в регуляции защитных механизмов респираторного тракта. Уменьшение частоты биения ресничек на 16% может привести к значительному – до 56% – снижению транспорта слизи. Оптимальная работа реснитчатого эпителия возможна лишь при нормальной реологии слизистого секрета – вязкости, эластичности, адгезивности [1–4].

На функции мерцательного эпителия отрицательно влияет достаточно большое количество факторов, но основной причиной развития нарушений являются патогенные микроорганизмы. Инфекционно-воспалительный

процесс в дыхательных путях развивается только тогда, когда МЦК не обеспечивает полноценную защиту от респираторных патогенов. В такой ситуации микробы получают возможность прикрепиться к слизистой оболочке и повредить ее. Цитопатическое действие возбудителей главным образом проявляется на реснитчатом эпителии – снижается подвижность и количество ресничек, подавляется активность, происходит разрушение и самоустранение поврежденных эпителиоцитов, нарушается цилиндрическое строение слизистой оболочки, что приводит к дезорганизации в расположении реснитчатых и базальных клеток. Воспалительные нейромедиаторы инфекционной и неинфекционной природы стимулируют парасимпатическую нервную систему, благодаря чему активизируются слизистые железы и увеличивается объем жидкой фракции слизистого секрета – золя. На этом этапе работа желез слизистой оболочки направлена на замещение функции погибшей реснитчатой клетки, но достаточно быстро у пациентов появляются и нарастают проявления дискринии – нарушение процессов образования, реологических свойств и транспорта секрета, происходит гиперплазия бокаловидных клеток, увеличивается их количество. Длительная стимуляция слизистых желез способствует нарастанию в секрете уровня нейтральных и уменьшению кислых муцинов и формированию дисульфидных мостиков между молекулами секрета, что приводит к утолщению поверхностного плотного слоя геля. Вместе с этим происходит уменьшение более жидкого слоя золя за счет гидрофобности слизи. Повышение вязкости слизистой субстанции обуславливает замедление или полное прекращение ее эвакуации. Снижение скорости мукоцилиарного транспорта способствует процессам адгезии, колонизации и проникновения микроорганизмов в глубокие структуры эпителия дыхательных путей [1–5].

На микробную альтерацию и колонизацию организм отвечает развитием воспаления – изначально физиологической защитно-приспособительной реакцией, направленной на эрадикацию инфекционного агента и репарацию поврежденных тканей. Однако достаточно часто воспаление переходит в плохо контролируемый процесс, нарастает симптоматика – отек, покраснение, боль и нарушение функции органов и структур в патологическом очаге. Отек слизистой оболочки, субмукозного слоя и блокада узких мест респираторного тракта, в том числе области соустьев околоносовых пазух и слуховых труб, способствуют застою секрета, изменению его количественных и качественных характеристик. Все вышеперечисленное создает условия для затяжного течения патологического процесса, вторичного бактериального инфицирования и развития осложнений. При длительном воздействии повреждающих факторов изменения слизистой оболочки могут стать необратимыми, заболевание принимает хронический характер. Если не препятствовать, формируется так называемый порочный круг, когда нарушение МЦК приводит к развитию воспалительной реакции, способствующей усугублению снижения процессов защиты и очищения слизистой оболочки респираторного тракта. Развитие мукоцилиарной дисфункции является

основным патогенетическим механизмом практически всех воспалительных заболеваний дыхательных путей и среднего уха. Значительную роль в патогенезе острой и хронической респираторной патологии играет оксидантный стресс, приводящий к деструкции слизистой оболочки и поддержанию воспалительного процесса в результате действия активных свободных радикалов [1–3, 5, 6].

Исходя из вышеизложенного, важными задачами лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей и уха являются эвакуация патологического секрета, восстановление синтеза физиологической слизи и положительное влияние на реструктуризацию респираторного эпителия. Это дает основания включать препараты с мукоактивными свойствами в комплексную терапию патологических процессов, в патогенезе которых значимую роль играет нарушение МЦК. Мукоактивная терапия – целый комплекс лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей. Среди препаратов, оказывающих влияние на МЦК, принято выделять отхаркивающие средства, секретолитики, секретокинетики и мукорегуляторы. К сожалению, до настоящего времени данные лекарственные препараты у пациентов с оториноларингологической патологией имеют ограниченное применение. Объективными причинами этого обстоятельства являются недостаточность конкретных рекомендаций по их использованию именно в ЛОР-практике и сложность фармакологической оценки – нет надежного метода экспериментального подтверждения эффективности такого лечения. Необходимо учитывать, что механизм действия большинства препаратов, воздействующих на МЦК, изучен недостаточно. Вероятно, что любые положительные эффекты использования мукоактивных препаратов связаны не только с их влиянием на слизь, но и обусловлены какими-либо другими механизмами [4–8].

Влияние лекарственных препаратов на продукцию и реологические свойства слизи может быть прямым или косвенным. Прямое действие предполагает разрушение полимеров слизи, косвенный эффект мукоактивных средств может быть реализован за счет изменения биохимического состава и продукции слизи, уменьшения адгезии секрета, неспецифического раздражения, гиперосмолярности, стимуляции гастропульмонального рефлекса. Очень важно подобрать оптимальный препарат для лечения респираторных инфекций и профилактики осложнений, особенно для пациентов, находящихся в группе риска: часто болеющих детей, пожилых людей, соматически ослабленных пациентов, курильщиков. Наиболее часто в клинической практике используются препараты N-ацетилцистеина, карбоцистеина, амброксола, бромгексина. Эффективность мукоактивного препарата определяется его возможностью воздействия сразу на несколько составляющих МЦК – регулирование вязкости и состава секрета, процессов его образования и скорости эвакуации. «Идеальное» лекарственное средство, оказывающее нормализующее влияние на процессы очищения слизистой оболочки, должно обладать муколитическим (воздействие на реологические свойства секрета, способность разжижать чрезмерно вязкую слизь), мукокинетическим (усиление цилиарной актив-

ности эпителия, повышение эффективности очищения, улучшение дренажной функции) и мукорегуляторным (воздействие на слизеобразующие железы для уменьшения гиперсекреции и/или нормализации реологических свойств секрета) эффектами. Не должно быть клинически значимого взаимодействия мукоактивного препарата с различными этиотропными и другими патогенетическими, в частности с глюкокортикостероидами и бронхолитиками, средствами, а также отсутствие или минимальные побочные эффекты, в том числе безопасность в отношении риска развития бронхообструкции [9–14].

Всеми этими свойствами обладают препараты карбоцистеина, применяемые в мировой практике уже более 50 лет и зарекомендовавшие себя в качестве безопасных и эффективных лекарственных средств. Карбоцистеин, не оказывая непосредственного влияния на вязкость слизи, нормализует функцию бокаловидных клеток, улучшает реологические свойства секрета за счет увеличения продукции сиаломуцина и способности разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов, что приводит к деполяризации мукопротеидов и уменьшению вязкости, регулирует МЦК, уменьшает кашель, а также способствует регенерации слизистой оболочки, восстанавливая ее структуру. Механизм действия карбоцистеина заключается в активации фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки – сиаловой трансферазы, оказывающей положительное влияние на изменение количественного соотношения кислых и нейтральных гликопептидов слизи и восстанавливающей ее вязкость и эластичность. В результате этого происходит замещение патологического секрета реструктурированным, слой которого формируется между измененной слизью и слизистой оболочкой. Терапевтической мишенью карбоцистеина является именно место образования слизи, поэтому эффект препарата не зависит от изначального состояния патологически измененного муцина. Препарат действует на всем протяжении дыхательных путей и в среднем ухе, где есть мерцательный эпителий и секретпродуцирующие клетки. При использовании карбоцистеина нет риска развития синдрома «затопления», так как не увеличивается объем секрета. Карбоцистеин активирует секрецию IgA (специфическая защита), повышает количество сульфгидрильных групп компонентов слизи (неспецифическая защита), дополнительно оказывает иммуномодулирующий эффект. Препарат угнетает местные эффекты медиаторов воспаления, обладает противовоспалительной активностью, способствует проникновению антибиотиков в патологический секрет. В литературе имеются указания о наличии у карбоцистеина антиоксидантного действия. В литературе приводятся данные исследований о способности карбоцистеина положительно влиять на миграцию нейтрофилов в просвет респираторного тракта, снижать уровень ряда провоспалительных цитокинов при патологических процессах в дыхательных путях. Карбоцистеин ингибирует адгезию патогенов на респираторном эпителии и оказывает антиоксидантное действие, снижая уровень эндосомного окисления в клетках респираторного тракта, тем самым обеспечивая защиту тканей в очаге поражения во

время оксидантного стресса. Описанный эффект наблюдается как на фоне отдельного применения карбоцистеина, так и в сочетании с другими антиоксидантами [15–19]. Некоторые исследователи приводят данные о возможности карбоцистеина минимизировать патологические изменения дыхательных путей, вызванных курением [20, 21]. Данное мукоактивное средство не только полностью совместимо с антибиотиками, кортикостероидами, бронхолитиками, но и оказывает при совместном приеме синергичное действие. Активность карбоцистеина ослабляют противокашлевые и атропиноподобные средства.

Для карбоцистеина возможен более длительный, чем для других мукоактивных препаратов, курс использования. Препарат обладает низкой биодоступностью – менее 10% от принятой дозы, после приема внутрь быстро и практически полностью абсорбируется, карбоцистеин не проникает через гематоэнцефалитический барьер, распределяется во всех тканях, преимущественно в дыхательной системе, в высокой концентрации накапливается в респираторном секрете. Терапевтическая концентрация в организме человека достигается уже через 2–3 ч и сохраняется в течение 8 часов. В крови, печени и органе слуха концентрации карбоцистеина определяются гораздо дольше, чем в остальных структурах, например в среднем ухе – до 24 ч с момента применения. От 10 до 40% препарата активно метаболизируется при первичном прохождении через печень, выводится преимущественно почками в виде метаболитов или в неизменном виде. Метаболитами карбоцистеина являются S-карбоксиметилцистеин при утренней биотрансформации препарата и тиодигликолевая кислота при вечерней, период полувыведения составляет около 3 часов, увеличиваясь при повторных приемах. В литературе имеются данные о возможности ингибирования развития риновирусной инфекции в эпителиальных клетках трахеи человека и блокирования S-карбоксиметилцистеином воздействия *Streptococcus pneumoniae* на эпителий глотки человека. Полное выведение лекарственного средства отмечается через 3 суток после применения. Карбоцистеин является высокобезопасным лекарственным средством. Побочные явления на фоне его применения развиваются достаточно редко и в основном представлены нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта и реакциями гиперчувствительности [5, 18, 19, 22–27].

Исследования клинической эффективности и безопасности карбоцистеина у пациентов с патологией респираторного тракта проводятся в течение нескольких десятилетий [16, 28]. Систематический анализ многочисленных рандомизированных исследований эффективности и безопасности карбоцистеина, проводимых в том числе и в России, демонстрирует высокую клиническую ценность и широкие возможности применения данного лекарственного средства у детей с инфекционными заболеваниями верхних и нижних отделов дыхательных путей, при лечении пациентов с ринитами, риносинуситами, ринофарингитами, хронической обструктивной болезнью легких. Результаты ряда контролируемых исследований свидетельствуют о повышении эффективности антибактериаль-

ной терапии пациентов с воспалительными заболеваниями ЛОР-органов при добавлении карбоцистеина к стандартной схеме лечения. На фоне приема карбоцистеина патологический секрет у таких пациентов быстрее приобретает слизистый характер. В ряде исследований четко показана связь между клиническим улучшением и восстановлением МЦК, что свидетельствует о положительном влиянии карбоцистеина. Авторы делают вывод, что прием карбоцистеина способствует улучшению секреции, уменьшению и прекращению кашля, снижению частоты обострений, улучшению качества жизни пациентов. В литературе описано сокращение времени назального дренажа у пациентов с хроническим ринитом и ринофарингитом после трех недель применения карбоцистеина с 20 до 15,8 минут по сравнению с использованием плацебо, когда вышеуказанные показатели составили, соответственно, 19,3 и 18,8 минут. Результаты другого исследования демонстрируют эффективность применения карбоцистеина у больных экссудативным средним отитом – слух улучшился только у пациентов, получавших в составе данный препарат в комплексном лечении, и не изменился при использовании плацебо. Карбоцистеин в составе комплексной терапии оказывает положительное влияние на течение различных воспалительных заболеваний среднего уха, что показано результатами многочисленных исследований. Так, по данным литературы, эффективность лечения детей с хроническим отитом при использовании карбоцистеина составляет около 66%, включение данного препарата в схему лечения детей, страдающих гнойными заболеваниями среднего уха, способствует снижению необходимости хирургического вмешательства. При сравнении эффективности купирования стимулированного капсаицином рефлекторного кашля у пациентов с бронхиальной астмой карбоцистеином, амброксолом и плацебо было продемонстрировано статистически достоверное преимущество карбоцистеина, что открывает новые перспективы в лечении таких больных [29–44].

Показаниями к применению карбоцистеина являются острые и хронические бронхолегочные заболевания, сопровождающиеся образованием вязкой, трудноотделяемой мокроты и слизи, воспалительные заболевания среднего уха, носа и околоносовых пазух, а также подготовка к бронхоскопии и бронхографии. Препарат также может быть назначен после хирургического вмешательства и инвазивных манипуляций на органах респираторного тракта, применения эндотрахеального наркоза [22, 45, 46].

В литературе описаны результаты исследования эффективности использования карбоцистеина у 70 взрослых пациентов с риносинуситами и у 30 детей с заболеваниями среднего уха. Наблюдались больные с острыми процессами и хроническими в стадии обострения. Пациенты с каждой нозологической формой были разделены на однородные основную и контрольную группы. Все больные получали стандартную терапию, а в группах исследования дополнительно назначался карбоцистеин в соответствующих возрасту дозировках. Авторами было отмечено, что значимое улучшение у больных риносинуситом в основной группе отмечалось через $3,4 \pm 0,72$ дня от начала лечения, в контрольной – к 7-му дню. У детей с воспалительными заболеваниями среднего уха использование карбоцистеина позволило в 93% клинических случаев на 7–9-й день лечения восстановить слуховую функцию, в контрольной группе аналогичные результаты были зафиксированы только у 60% пациентов. Отдельно авторы отмечают отсутствие на фоне применения карбоцистеина каких-либо нежелательных явлений [47].

Исходя из вышеизложенного, использование мукоактивных препаратов в комплексном лечении пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних отделов дыхательных путей и уха является патогенетически обоснованным.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с. /Chuchalin AG, Abrosimov VN. Cough. M.: GEOTAR-Media. 2016. 160 p.
2. Федосеев Г.Б., Жихарев С.С. Основные механизмы защиты бронхолегочной системы. В кн.: Болезни органов дыхания. Под ред. Н.В. Путова. Т.1. М.: Медицина, 1989: 112-143. / Fedoseev GB, Zhikharev SS. The main defense mechanisms of the bronchopulmonary system. In the book: Respiratory system diseases. Under the editorship of Putov NV. V.1. M.: Medicine. 1989: 112-143.
3. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Выпуск 11. М.: ИД «Медпрактика-М». 2011. 312 с. / Mizernitsky YuL, Tsaregorodtsev AD. Pulmonology of childhood: problems and solutions. Issue 11. M.: Medpraktika-M Publishing House. 2011. 312 p.
4. Даниляк И.Г. Кашель: этиология, патофизиология, диагностика, лечение. *Пульмонология*, 2001, 9(3): 33-37. /Danilyak IG. Cough: etiology, pathophysiology, diagnosis, treatment. *Pulmonologia*, 2001, 9 (3): 33-37.
5. Мизерницкий Ю.Л., Ермакова И.Н. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2007, 9(1): 67-71. /Mizernitsky YuL, Ermakova IN. Modern mucoactive drugs in the treatment of acute respiratory diseases in children. *Consilium Medicum. Peditaria*, 2007, 9 (1): 67-71.
6. Рязанцев С.В. Роль мукоактивной терапии в комплексном лечении острых и хронических синуситов. *Рос. оториноларингология*, 2005, 18: 123-126. /Ryazantsev SV. The role of mucoactive therapy in the combination treatment of acute and chronic sinusitis. *Ros. Otorinolaringologia*, 2005, 18: 123-126
7. Klinika za bolesti uha, nosa, grla i cervkofacijalnu kirurgiju Univerzitetski klinicki centar Tuzla. *Med Arh*, 1999,53(2): 89-91.
8. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМ. 2012. Т. 61. 747 с. /Torshin IYu, Gromova OA. Expert data analysis in molecular pharmacology. M.: MCNM, 2012. V 61. 747 p.
9. Primer G. Mucolytic therapy for respiratory system diseases. Clinical-experimental results before and after treatment with Transbronchin. *Ther Ggw*, 1975 Aug, 114(8): 1251-1266. German. PMID: 1108276.
10. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). [Global Initiative for Chronic Obstruction Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2011)]. Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с. /Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revision in 2011). [Global Initiative for Chronic Obstruction Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2011)]. Trans. from English M.: Russian respiratory society. 2012. 80 p.

11. Jones PW. Quality of life measurements; the value of standardization. *Eur Respir Rev*, 1997, 7(42): 46-49.
12. Мещерякова Н.Н., Чикина С.Ю. Муколитическая терапия для больных ХОБЛ. *Consilium medicum*, 2008, 10(10): 71-76. /Meshcheryakova NN, Chikina SYu. Mucolytic therapy in patients with COPD. *Consilium medicum*, 2008, 10 (10): 71-76.
13. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках. *Consilium medicum*, 2008, 10(3): 124-128. /Klyachkina IL. Revisiting the mucolytics. *Consilium medicum*, 2008, 10 (3): 124-128.
14. Самсыгина Г.А. Современные муколитические средства: вопросы выбора терапии. *Фарматека*, 2005, 2: 7. /Samsygina GA. Modern mucolytic drugs: issues of choice of therapy. *Pharmateca*, 2005, 2: 7.
15. Ермакова И.Н., Мизерницкий Ю.Л. Эффективность карбоцистеинового мукоурекулатора в терапии острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2008, 1(2): 124-127. /Ermakova IN, Mizernitsky YuL. Effectiveness of carbocysteine (mucoregulator) in the treatment of acute respiratory infections in children with bronchial asthma. *Consilium medicum. Peditria*, 2008, 1(2): 124-127.
16. Magliulo E, Bonizzoni D, Cattaneo E, Scevola D, Concia E. Studies of the clinical effectiveness of the mucolytic drug S-carboxymethylcysteine in the therapy of acute and chronic bronchitis. *Minerva Med*, 1975 Apr 4, 66(25): 1187-1197. PMID: 1134660.
17. Ясуда Х., Ямая М., Сасаки Т. Карбоцистеин ингибирует развитие риновирусной инфекции в эпителиальных клетках трахеи человека. *Совр. педиатрия*, 2010, 3(31): 10-17. (оригинал *Eur Respir J*, 2006, 28: 51-58. /Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Sovr. Peditria*, 2010, 3 (31): 10-17. (original *Eur Respir J*, 2006, 28: 51-58.
18. Cakan G, Turkoz M, Turan T. S-carboxymethylcysteine inhibits the attachment of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells. *Microb Pathog*, 2003, 34(6): 261-265.
19. Braga P, Scaglione F, Scarpa G, Fraticelli G, Roviario G, Varoli F, Mariani C, Falchi M, Fraschini F. Comparison between penetration of amoxicillin combined with carbocysteine and amoxicillin alone in pathological bronchial secretions and pulmonary tissue. *Int J Clin Pharmacol Res*, 1985, 5: 331-340.
20. Sun L, Tang L, Xu Y, Wang S. The effect and mechanism of action of carbocysteine on airway bacterial load in rats chronically exposed to cigarette smoke. *Respirology*, 2010, 15(7): 1064-1071.
21. Бойкова Н.Э., Тарасова Г.Д. Муколитическая терапия при заболеваниях верхних отделов дыхательного тракта у курящих подростков. *Совр. педиатрия*, 2011, 2(36): 1-4. /Boykova NE, Tarasova GD. Mucolytic therapy in the upper respiratory tract diseases in smoking adolescents. *Sovr. Peditria*, 2011, 2 (36): 1-4.
22. Инструкция по медицинскому применению препарата Бронхобос®, сироп и капсулы. РЛС. 2017. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_24403.htm. /Patient Information Leaflet for Bronchobos®, syrup and capsules. RLS. 2017. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_24403.htm
23. Zheng CH, Ahmed K. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells. *Microbiol Immunol*, 1999, 43(2): 107-113.
24. Sietta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(3 Pt 1): 822-826.
25. Hruskovic I, Brezina M, Kayserová H, Langsádl L, Cervenka J. Carbocysteinean effective mucolytic in cystic fibrosis of the lungs. *Cesk Pediatr*, 1988 Oct, 43(10): 602-604. Slovak. PMID: 3208328.
26. Шуганов Е.Г., Салмаси Ж.М., Шуганов А.Е. Клинико-иммунологические эффекты карбоцистеина при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. *Альманах клинической медицины*, 2014, 35: 66-70. /Shuganov EG, Salmasi ZM, Shuganov AE. Clinical and immunological effects of carbocysteine in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Almanakh Klinicheskoy Meditsiny*, 2014, 35: 66-70.
27. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, Inoue D, Nakayama K, Tomita N, Yoshida M, Sasaki H. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc*, 2006, 54(2): 378-380.
28. Fossati C. Treatment of serous and purulent bronchial hypersecretions in acute and chronic bronchopneumopathies: our experience with a new mucolytic drug. *Clin Ter*, 1975 Jul 15, 74(1): 63-82. Review. Italian. PMID: 770054.
29. Chezzi GL, Zanocco P, Arrigoni G. Valutazione control-lata di un mucoregolatore, la carbocisteina, in un gruppo di pazzi-enti affetti da rinopatie croniche catarrali. *La Carbocisteina Oggi*. Settembre, 1987.
30. Spingo G, Teatini GP. Valutazione dell'efficacia della carbocisteina nel trattamento delle otiti catarrali. *Oto Rino Laring*, 1981, 31: 1-4.
31. Spingo G, Teatini GP. L'impiego di un mucolitico orale nel trattamento dell'otite sieromucosa. *Nuevo Arch. Ital O R L*, 1977, 5: 115-122.
32. Kumasava T, Ushiro K. Clinical evaluation of SCMC syrup applied in the treatment of otitis media with effusion. *Acta Otolaringol (Stockh)*, 1988, (suppl. 458): 56-62.
33. Mc Guinecc RJ. Carbocysteine in the glue ear syndrome. *Brit J Clin Practice*, 1977, 31: 7-8, 105-106.
34. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 2004, 59(7): 574-580.
35. Renou G, Ketari M, Toutée JP, Benzaken J. Medical treatment of seromucous otitis. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*, 1989, 110(3): 327-328. French. PMID: 8638061.
36. Steventon GB, Mitchell SC. Efficacy of S-carboxymethyl-L-cysteine for otitis media with effusion. *Ear Nose Throat J*, 2006 May, 85(5): 296-297. PMID: 16771015.
37. Majima Y, Inagaki M, Hirata K et al. Effect of SCMC on nasal mucociliary clearance and viscoelasticity of nasal mucus in chronic sinusitis. *Pract Otol (Kyoto)*, 1987, 8(06): 1313-1319.
38. Sakakura Y, Majima Y, Saida S et al. Reversibility of reduced mucociliary, in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol*, 1985, 10: 79-83.
39. Catalano GB, Mallanino N, Serra A. La carbocisteina nella patologia flogistica cronica rinossinusale. *Otorinolaringologia*, 1981, 31: 1-11.
40. Hooper C, Calvert J. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocisteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, 3(4): 659-669. PMID: 19281081.
41. Tatsumi K, Fukuchi Y. PEACE Study Group. Carbocisteine improves quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc*, 2007 Nov, 55(11): 1884-1886. PMID: 17979906.
42. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, Bai CX, Wang CZ et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2008, 371(9629): 2013-2018.
43. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. и др. Опыт применения карбоцистеина у детей с острыми респираторными заболеваниями. *РМЖ. Педиатрия*, 2012, 91(2): 74-80. /Lokshina EE, Zaitseva OV, et al. Experience in using carbocysteine in children with acute respiratory diseases. *RMJ. Peditria*, 2012, 91 (2): 74-80.
44. Zheng JP, Kang J, Huang SG et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2008, 371: 2013-2018.
45. Nigam BK, Indian J. S-Carboxymethylcysteine (S-CMC) in bronchography technique. *Chest Dis Allied Sci*, 1981 Apr-Jun, 23(2): 81-84. PMID: 7298079.
46. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. *Российские медицинские вести*, 1997, 2(4): 9-18. /Sinopalnikov AI, Klyachkina IL. Role of mucolytics in the complex therapy of respiratory diseases. *Rossiyskie Medicinskie Vesti*, 1997, 2 (4): 9-18.
47. Павлова Т.Г. Бронхобос® (карбоцистеин): возможности клинического применения при заболеваниях околоносовых пазух и среднего уха. <http://mfvt.ru/bronxobos-karbocistein/>. /Pavlova TG. Bronchobos® (carbocisteine): options for clinical use in diseases of the paranasal sinuses and middle ear. <http://mfvt.ru/bronxobos-karbocistein/>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Свиштукин Валерий Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Никифорова Галина Николаевна – д.м.н., профессор, кафедра болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Пшонкина Дарья Михайловна – кафедра болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Карпова Ольга Юрьевна – д.м.н., профессор, кафедра болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия