

Дифференцированная муколитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях в педиатрической практике

Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва; ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет»

Differentiation mucolytic therapy for acute and chronic bronchopulmonary diseases in pediatric practice

Yu.L. Mizernitsky, I.M. Melnikova

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Представлен детальный обзор современных данных литературы об особенностях мукоцилиарного клиренса в норме и при патологии, методах отхаркивающей и муколитической терапии. Изложены практические рекомендации по алгоритмам мукоактивной терапии при острой и хронической бронхолегочной патологии 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 и др.) должно быть дифференцированным и определяться: фармакологическими свойствами препаратов, видом, тяжестью и течением бронхолегочной патологии; возрастом ребенка; характером и выраженностью кашля и отделяемой мокроты; наличием неблагоприятных факторов внешней среды (в частности, пассивного табакокурения); уровнем комплайенса с пациентом.

Ключевые слова: дети, муколитическая терапия, острые и хронические бронхолегочные заболевания, Лазолван®.

The paper gives a detailed review of the updates available in the literature on the specific features of mucociliary clearance in health and disease and on expectorant and mucolytic therapies. It sets forth practical recommendations on mucoactive therapy algorithms for acute and chronic bronchopulmonary diseases in childhood.

The analysis of the modern literature and the data of the authors' own investigations suggest that mucoactive therapy used in combination with therapeutic measures (etiotropic and basic therapies, etc.) must be differentiated and determined by the pharmacological properties of drugs; the type, severity, and course of bronchopulmonary diseases; a child's age; the nature and magnitude of cough and expectoration; unfavorable environmental factors (in particular, passive smoking), and patient compliance.

Keywords: children, mucolytic therapy, acute and chronic bronchopulmonary diseases, Lasolvan®.

Муколитические лекарственные средства являются одними из самых широко назначаемых препаратов при острых и хронических заболеваниях органов дыхания у детей. При этом сохраняется много нерешенных и дискуссионных вопросов при выборе мукоактивных препаратов. Исследования, направленные на оценку их эффективности на основе принципов доказательной медицины, единичны. Поэтому разработка алгоритмов дифференцированной муколитической и отхаркивающей терапии чрезвычайно актуальна как в научном, так и в практическом отношении, в первую очередь для широкого

круга педиатров, пульмонологов, аллергологов, врачей общей практики [1–3].

В последнее время значительно углубились представления о защитных механизмах органов дыхания, в частности о мукоцилиарной системе. Известно, что защита дыхательных путей осуществляется с помощью комплекса естественных механизмов (аэродинамическая фильтрация, мукоцилиарный транспорт, кашлевой рефлекс) и факторов неспецифической и специфической противoinфекционной защиты [4–6]. Первой реакцией на повреждение дыхательных путей инфекционными, химическими, физическими и другими патогенными факторами является увеличение секреции бронхиальной слизи, направленное на защиту слизистой оболочки [7].

В соответствии с концепцией двухслойности К. Morgenroth (1985) бронхиальная слизь состоит из наружного гелеобразного слоя (гель) и лежащего под ним более жидкого слоя (золь). Верхний (муциновый) слой секрета (гель) формируется в основном за счет высокогликозилированных протеинов — мукопротеинов (муцинов).

Синтез муцинов контролируется рядом известных

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 4:23–30

DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–4–23–30

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

Мельникова Ирина Михайловна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Ярославского государственного медицинского университета

150000 Ярославль, ул. Революционная, д.5.

генов. В настоящее время известно 19 муцин-генов (*MUC*), которые разделяются на две подгруппы — мембранно-ассоциированные и секреторные. Секреторные гены (*MUC2*, *MUC5AC*, *MUC5B*, *MUC6*, *MUC7*, *MUC8*) ответственны за выработку секрета и его вязкоэластические свойства. Гены *MUC5AC* и *MUC5B* ответственны за гелеформирующие муцины, вырабатываемые соответственно в бокаловидных клетках и железах подслизистого слоя, что имеет значение при воспалительных заболеваниях [7, 8]. Мукопротеин *MUC5AC* считается биомаркером бокаловидных клеток респираторного тракта и широко используется для изучения их метаплазии *in vivo* и *in vitro* [8].

Нижний слой бронхиального секрета (золь) обволакивает непосредственно слизистую оболочку; в нем хлыстообразно движутся реснички мерцательного эпителия. Золь имеет вязкость, сходную с таковой у плазмы, состоит из секрета подслизистых желез, капиллярного транссудата, межтканевой и перилиарной жидкости и представляет собой водный раствор, в который входят электролиты, сывороточные компоненты, местно-секретируемые белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. Толщина золь-слоя стабильна и составляет 5 мкм, так как она обеспечивает оптимальные колебания погруженных в нее ресничек, имеющих длину 5–6 мкм [9, 10].

Таким образом, более плотный гель-слой находится как бы на коврике из ресничек, погруженных в жидкий золь [10, 11]. Мукопротеины геля формируют фибриллярную структуру, представляющую собой ячеистую клубковую сеть, «прошитую» водородными и дисульфидными «мостиками» [7]. Гель становится жидким и способен перемещаться только после превышения предела текучести, что происходит при деполимеризации макромолекул мукопротеинов, когда разрываются «сшивающие» их ригидные цепи (поперечные дисульфидные и водородные связи) [5].

Реологические характеристики секрета, такие как вязкость и эластичность, зависят от количества воды и соотношения двух подтипов муцинов. В норме кислые гидрофильные сиаломуцины составляют 55% всех мукопротеинов; на долю нейтральных гидрофобных фукомуцинов приходится 40%, а 5% составляют сульфомуцины.

При различных патологических состояниях нарушается соотношение секреции различных подтипов муцинов. Снижение уровня кислых муцинов (сиаломуцинов) приводит к уменьшению водного компонента секрета и увеличению его вязкости. Одновременно возрастает количество нейтральных (гидрофобных) фукомуцинов, повышающих вязкость секрета. Такой вязкий и густой секрет с трудом передвигается мерцательным эпителием, что наблюдается при большинстве острых и обострении хронических бронхолегочных заболеваний.

Вязкость бронхиальной слизи, помимо соотношения золевой и гелевой фаз, обуславливается

содержанием ДНК, главным источником которой являются ядра распадающихся нейтрофилов (при бактериальной инфекции). Накопление чрезмерных количеств ДНК в дыхательных путях увеличивает вязкость слизи, существенно нарушая дренаж бронхов и способствуя развитию инфекции [12].

Часть бронхиального секрета поступает в бронхи из альвеол. Это главным образом фосфолипиды сурфактанта, синтезируемого в терминальных бронхиолах и альвеолах. Нарушение синтеза сурфактанта и ускоренный его распад могут происходить при разных патологических состояниях и лечебных манипуляциях: при генетических мутациях, гипоксии, воспалительных процессах в легких, мелких бронхах и бронхиолах, при злокачественных новообразованиях, воздействии табачного дыма, инфекции дыхательных путей, искусственной вентиляции легких, особенно с высокими концентрациями кислорода, а также при длительном использовании некоторых дозированных аэрозольных ингаляторов и др. [13, 14]. Нарушение системы сурфактанта приводит к коллапсу альвеол, нарушению нецилиарного транспорта, обструкции мелких бронхов и бронхиол, повышенной вязкости и нарушению эвакуации секрета [15].

В состав бронхиального секрета входит ряд важных компонентов местной иммунной защиты слизистой оболочки дыхательных путей: иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, фибронектин, интерфероны.

Мукоцилиарный клиренс является одним из важных механизмов защиты органов дыхания и представляет процесс выведения трахеобронхиального секрета, обусловленный колебательными движениями ресничек однослойного мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов, трахеи, полости носа. Центральную роль в системе мукоцилиарного клиренса играют реснитчатые клетки мерцательного эпителия респираторного тракта. Каждая цилиарная клетка несет на своей поверхности до 200 ресничек. Реснички мерцательного эпителия имеют сложное строение, их формирование контролируется более чем 1000 генами [3, 16]. Именно координированные движения ресничек мерцательного эпителия обеспечивают выведение ринобронхиального секрета и санацию дыхательных путей. Любое воспаление слизистой оболочки бронхов (ирритативное, инфекционное либо аллергическое) приводит к замедлению мукоцилиарного клиренса вследствие нарушения двигательной активности ресничек и повышения вязкости секрета.

Помимо мукоцилиарного клиренса выведение мокроты в организме обеспечивается кашлевым рефлексом. Кашель возникает как защитный рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей. Однако свою защитную функцию кашель может выполнять только при определенных реологических свойствах мокроты [17]. Поэтому очень важно уметь управлять кашлем, в одних случаях подавляя чрезмерный кашлевой рефлекс, в других — влияя

на улучшение мукоцилиарного клиренса, используя различные соответствующие методы лечения [1].

При разных патологических состояниях респираторного тракта вязкость, эластичность и адгезивность бронхиального секрета изменяются различным образом, причем вследствие чрезмерного скопления слизи в просвете бронхов может развиваться бронхиальная обструкция.

Следовательно, применение муколитических и отхаркивающих препаратов наряду с антибактериальными, бронхорасширяющими и противовоспалительными лекарственными средствами является патогенетически обоснованным [18–20]. Безусловно, при выборе лекарственного средства, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или на сам бронхиальный секрет и его эвакуацию, требуется индивидуальный подход к каждому пациенту. С целью улучшения дренажной функции легких используется комплекс как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения, включающих адекватную гидратацию, кинезитерапию и применение лекарственных средств, способствующих снижению вязкости бронхиального секрета [21].

Существует множество различных классификаций муколитических и отхаркивающих препаратов. Наиболее практичной нам видится предложенная в свое время классификация, выделяющая группы препаратов исходя из преимущественной направленности механизма их действия (см. таблицу).

Среди муколитиков прямого действия высокой эффективностью обладают **тиолики** — производные цистеина со свободной тиоловой группой [1, 22]. К данной группе относится широко известный препарат ацетилцистеин. Разрывая дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, он уменьшает вязкость слизи, способствуя ее разжижению. 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 [23]. В то же время следует учесть, что действие

этих муколитиков не зависит от первоначального состояния секрета и, следовательно, они могут сделать секрет излишне жидким. N-ацетилцистеин эффективно влияет на разрушение биопленки, уменьшая тем самым бактериальную адгезию при повторных и хронических заболеваниях ЛОР-органов. Вместе с тем отмечено, что при длительном приеме этого препарата может подавляться продукция лизоцима, секреторного иммуноглобулина А и сам мукоцилиарный транспорт. N-ацетилцистеин может использоваться в качестве антидота при передозировке ацетаминифена (парацетамол). Показаниями к назначению N-ацетилцистеина является кашель с густой, вязкой, трудно отделяемой мокротой. Чаще всего это обострение хронических инфекционно-воспалительных, наследственных и врожденных заболеваний легких, таких как муковисцидоз, пороки развития бронхов, первичная цилиарная дискинезия и др. [3, 24]. Лечение следует начинать с небольших доз, так как эффект больших доз бывает непредсказуем и может привести к выраженной гиперсекреции [1]. Большой осторожности требует назначение ацетилцистеина детям с перинатальным повреждением ЦНС, угнетением кашлевого рефлекса. Увеличение объема мокроты может приводить к «заболачиванию» легких и аспирации. Следует с осторожностью назначать ацетилцистеин пациентам с бронхообструктивным синдромом, бронхиальной астмой, так как в 30% случаев отмечается усиление бронхоспазма.

Перспективным (сходным с ацетилцистеином) препаратом, оказывающим прямое мукоактивное действие, является эрдостеин, эффективность которого обусловлена тиоловыми группами его активных метаболитов [25]. Однако пока препарат применяется только у взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и детям до 18 лет противопоказан.

Протеолитические ферменты — мукоактивные препараты прямого действия, непосредственно влияющие на секрет путем расщепления пептидных связей в молекуле белка, а также разрушения высокомолекулярных полипептидов и нуклеиновых кислот, что приводит к уменьшению как вязкости, так и эластичности мокроты [18]. Протеолитические

Таблица. Классификация отхаркивающих и муколитических препаратов [10]

I. Муколитические препараты	Прямого действия	Тиолики (ацетилцистеин, эрдостеин) Протеолитические ферменты (альфа-ДНКазы, трипсин и др.)
	Непрямого действия	Секретолитики (амброксол, бромгексин) Мукорегуляторы (карбоцистеин)
II. Традиционные отхаркивающие средства	Рефлекторного действия (большинство препаратов растительного происхождения)	
	Бронхоройки (летучие бальзамы) Мукогидратанты и стимуляторы бронхиальных желез (натрия бикарбонат, калия йодид, аммония хлорид и др.)	
III. Комбинированные препараты (аскорил, коделак бронхо с чабрецом, риниколд бронхо, стоптуссин и др.)		
IV. Другие средства		

ферменты применяются в основном при муковисцидозе, а также в отдельных случаях при обострении других гнойных заболеваний легких. Среди этой группы препаратов в настоящее время применяется рекомбинантная альфа-ДНКаз (дорназа альфа), которая представляет собой генно-инженерный вариант природного фермента человека, расщепляющего внеклеточную ДНК, вырабатываемую поджелудочной железой и другими тканями. Установлены немуколитические свойства альфа-ДНКазы — противовоспалительное и антибактериальное действия [24]. Ограничивает широкое применение препарата его высокая стоимость.

Секретолитик бромгексин, производное алкалоида вазицина, обладает муколитическим, мукокинетическим и отхаркивающим свойствами. Муколитический эффект бромгексина связан с деполимеризацией кислых полисахаридов отделяемого и стимуляцией секреторных клеток слизистой оболочки бронхов, вырабатывающих секрет, содержащий нейтральные полисахариды. В результате деполимеризации мукопротеиновых и мукополисахаридных волокон происходит уменьшение вязкости мокроты [18]. Препарат оказывает также слабое противокашлевое действие. Фармакокинетика бромгексина дозозависима, что необходимо учитывать при его назначении, при многократном применении он может кумулироваться [26]. Бромгексин используют при острых и хронических бронхитах, пневмонии, хронических бронхообструктивных заболеваниях.

Широко применяемый секретолитический препарат амброксол относится к эффективным мукоактивным препаратам нового поколения [27]. Амброксол является активным метаболитом бромгексина и потому значительно его эффективнее. Биодоступность амброксола составляет 70–80% (у бромгексина лишь 20%). После перорального приема действие амброксола начинается через 30 мин и продолжается 6–12 ч [18]. В международной практике применяется широкий ряд различных лекарственных форм этого препарата: таблетки, пастилки, ретард-капсулы, сироп, растворы для ингаляций, для приема внутрь, для инъекций и эндобронхиального введения. Амброксол оказывает влияние на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов. Секрет разжижается путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, одновременно улучшается выделение секрета [28]. В эксперименте установлено, что амброксол в отличие от ацетилцистеина и гвайфенезина лишь незначительно подавляет секрецию муцинов MUC5AC и снижает уровень их клеточного содержания, причем этот эффект не зависит от концентрации препарата [8].

Имеются данные о том, что амброксол увеличивает содержание сурфактанта в легких, блокируя распад и усиливая его синтез и секрецию в альвеолярных

пневмоцитах 2-го типа. Оказывая положительное влияние на сурфактант, амброксол опосредованно повышает мукоцилиарный транспорт и в сочетании с усилением секреции мукопротеинов (мукокинетическое действие) обеспечивает муколитический эффект. Имеются также указания на стимуляцию синтеза сурфактанта у плода, если амброксол принимала мать [29].

Данные литературы свидетельствуют о противовоспалительном и иммуномодулирующем действиях амброксола. В клинических исследованиях было выявлено, что ингаляционное введение амброксола (Лазолван®), назначаемое детям дошкольного возраста в периоде реконвалесценции острого бронхита, приводит к улучшению ряда показателей, отражающих выраженность воспаления (увеличение содержания альвеолярных макрофагов и уменьшение числа нейтрофилов, снижение уровня фактора некроза опухоли TNF- α и интерлейкина IL-8 в индуцированной мокроте) [30]. В ходе исследования показано, что амброксол способен уменьшать выброс гистамина из тучных клеток под воздействием различных иммунных и неиммунных стимулов, тем самым влияя на развитие реакции гиперчувствительности немедленного типа [31]. Воздействуя на базофилы, моноциты и нейтрофилы, амброксол влияет на позднюю фазу воспаления, в том числе и в тканях за пределами легких [32, 33]. В базофилах амброксол ингибирует не только высвобождение гистамина, но и образование IL-1 и IL-3. Воздействуя на гранулоциты, препарат способен уменьшать образование в них супероксид-аниона и лейкотриена B₄. В аналогичных исследованиях показано, что амброксол способен уменьшать продукцию мононуклеарными клетками TNF- α , IL-2, интерферона- γ [34, 35] и, кроме того, ингибировать активацию фосфолипазы A₂ [31]. В условиях эксперимента на культуре клеток было доказано, что амброксол ингибирует развитие риновирусной инфекции (RV14), способствует уменьшению уровня молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), кислых эндосом путем торможения активации транскрипционного фактора NF- κ B. Выявлен противовоспалительный эффект препарата в виде уменьшения продукции цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8) при риновирусной инфекции [33].

Амброксол усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного иммуноглобулина A. Имеются экспериментальные данные, что препарат регулирует уровень защитных факторов в дыхательных путях, стимулируя высвобождение ингибитора секреторной лейкопротеазы в раннюю фазу, а также выработку иммуноглобулина A в позднюю фазу при инфицировании вирусом гриппа A [15]. Существует мнение, что амброксол может способствовать разрушению биопленки при инфекциях дыхательных путей путем ингибирования гиперактивности нейтрофилов

и повышения клиренса реснитчатого эпителия [36]. Препарат способствует повышению концентрации антибиотика в альвеолах и слизистой оболочке бронхов, что усиливает эрадикацию возбудителей бактериальных инфекций.

В отечественной и зарубежной литературе имеются множество публикаций, посвященных высокой терапевтической эффективности амброксола у взрослых и детей при острых и хронических заболеваниях органов дыхания, включая бронхиальную астму, бронхоэктатическую болезнь, респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Препарат можно использовать у детей любого возраста, даже у недоношенных [27, 37]. Амброксол и бромгексин противопоказаны при судорожном синдроме.

К мукоактивным препаратам непрямого действия относят также **мукорегуляторы**, действующие непосредственно на железистую клетку и нормализующие ее секреторную функцию независимо от ее исходного патологического состояния. Мукорегуляторы положительно влияют на мукоцилиарный транспорт, нормализуют структуру дыхательного эпителия. Наиболее известным препаратом этой группы является карбоцистеин и его производные.

Карбоцистеин активирует сialовую трансферазу — фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов и тем самым нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных сialомуцинов в бронхиальном секрете; воздействует на гелевую фазу мокроты, разрывая дисульфидные мостики мукопротеинов, что приводит к разжижению патологически вязкого секрета [38]. Мукорегуляторный эффект обусловлен нормализацией секреторной функции железистых клеток [5]. Анализ современных данных клинических и экспериментальных исследований свидетельствует о выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активности карбоцистеина [3, 39, 40]. В результате экспериментального исследования доказано, что препараты карбоцистеина дают защитный эффект при оксидантном стрессе, снижая активность воспаления, вызванного активными формами кислорода [41]. Карбоцистеин ингибирует прилипание патогенных бактерий к эпителию дыхательных путей, чем способствует снижению бактериальной обсемененности респираторного тракта [42]. В то же время карбоцистеин малоэффективен при аэрозольном применении. Также карбоцистеин плохо растворим в воде, имеет кислую pH и нежелательные органолептические свойства. Имеющийся у карбоцистеинов, в том числе у лизинового соли карбоцистеинов (ЛКЦ), эффект «последствия» позволяет рекомендовать их при хронических и рецидивирующих заболеваниях легких, требующих длительной мукорегулирующей терапии [10, 11].

Традиционные отхаркивающие средства продолжают широко использоваться в педиатрической практике. Среди них наиболее многочисленна группа

препаратов рефлекторного действия, включающая вещества, как правило, растительного происхождения. Они, как известно, многокомпонентны, и фармакокинетика их малоизучена. Рефлекторно действующие препараты 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. К этой группе относятся препараты плюща, термопсиса, душицы, чабреца, мать-и-мачехи, синюхи, багульника, подорожника, фиалки трехцветной, солодки, алтея, плоды аниса и др. Действующим началом отхаркивающих средств растительного происхождения являются алкалоиды и сапонины, которые способствуют регидратации слизи за счет увеличения трансудации плазмы, усилению моторной функции бронхов и отхаркиванию за счет активации гастропульмонального рефлекса, усиления перистальтических сокращений бронхов и повышения активности мерцательного эпителия [3].

Ряд растительных препаратов (тимьян, роснянка, термопсис и др.) оказывают также прямое действие на секреторные клетки и выделяются в просвет бронхиального дерева, усиливая секрецию слизи и увеличивая ее объем [26]. Рекомендуется частый прием этих препаратов в небольших дозах (каждые 2–4 ч) в комбинации с обильным питьем. Ряд лекарственных средств рефлекторного действия дает также резорбтивный эффект: содержащиеся в них эфирные масла выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты.

Использование отхаркивающих средств рефлекторного действия наиболее эффективно при острых воспалительных процессах в дыхательных путях, когда еще нет выраженных структурных изменений в бокаловидных клетках и мерцательном эпителии [43]. Весьма эффективно их сочетание с секретолитиками (амброксол) и мукорегуляторами.

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 раннем возрасте может привести к аспирации (особенно у детей с перинатальным поражением ЦНС). Растительные препараты противопоказаны пациентам с поллинозом, с отягощенным аллергоанамнезом, так как могут вызвать аллергические реакции и/или усилить имеющиеся аллергические проявления [10].

Перспективным направлением современной мукоактивной терапии представляется применение **комбинированных лекарственных средств**, одновременно воздействующих на различные механизмы воспаления и кашля. Такое сочетание в одном препарате

может более эффективно улучшать мукоцилиарный клиренс, избавлять от комплекса патологических симптомов, позволяя уменьшить количество применяемых лекарственных средств и риск побочных эффектов и одновременно повышать комплаентность терапии [3, 44]. Однако следует иметь в виду, что назначение комбинированных препаратов требует индивидуального подхода, а сочетания лекарственных средств в них не всегда рациональны [10]. Нередко наряду с муколитиком или отхаркивающим препаратом они включают противокашлевые (стоппуссин, гексапневмин), бронхолитические (аскорил, риниколд бронхо), жаропонижающие, антигистаминные и/или антибактериальные средства. Часто эти препараты противопоказаны детям раннего возраста.

На основании специально проведенных исследований по оценке эффективности различных методов лечения нами были разработаны и предложены алгоритмы дифференцированной мукоактивной терапии при заболеваниях органов дыхания в детском возрасте [45, 46]. При назначении мукоактивного лечения прежде всего необходимо: проанализировать анамнез (биологический, социальный, аллергический и т.д.); определить нозологию, характер и степень выраженности патологических респираторных симптомов, топику поражения респираторного тракта (верхние/нижние дыхательные пути); выявить неблагоприятные факторы внешней среды (пассивное/активное табакокурение и др.); оценить комплаентность пациента.

При **острых респираторных инфекциях нижних дыхательных путей (трахеит, бронхит), сопровождающихся сухим кашлем без мокроты**, что наиболее часто наблюдается в начальном периоде заболевания, показаны традиционные отхаркивающие фитопрепараты (при отсутствии отягощенного аллергоанамнеза, пыльцевой сенсибилизации), секретолитики (амброксол) либо их комбинации. Для облегчения мучительного сухого кашля, связанного с острой респираторной инфекцией, также показаны увлажняющие ингаляции, препараты с обволакивающим действием или их сочетание с ненаркотическими лекарственными средствами центрального действия (преноксидазин, бутамират) [1].

При сочетании **острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей, сопровождающихся сухим кашлем** и/или сухими хрипами в легких, с выраженными катаральными симптомами со стороны **верхних дыхательных путей** (ринит, синусит) целесообразно назначение комбинированных препаратов, имеющих в своем составе отхаркивающие лекарственные средства (солодку, чабрец, гвайфенезин), секретолитики (амброксол, бромгексин), сосудосуживающие препараты (фенилэфрин гидрохлорид). А при наличии нетяжелого течения сопутствующей аллергопатологии (аллергический ринит, атопический дерматит) в составе таких комбинированных средств может быть целесообразен антигистаминный препарат.

При **острых респираторных инфекциях нижних дыхательных путей, сопровождающихся непродуктивным влажным кашлем с плохо отделяемой мокротой**, показаны муколитические, отхаркивающие препараты, секретолитики (амброксол) либо комбинированные препараты, обладающие и отхаркивающими и муколитическими свойствами.

При острых, особенно повторных и затяжных респираторных инфекциях нижних дыхательных путей, сопровождающихся диффузными влажными хрипами в легких, гиперпродукцией мокроты, показаны прежде всего мукорегуляторы (карбоцистеины).

Наличие бронхиальной обструкции при острых респираторных инфекциях всегда ухудшает эвакуацию мокроты, что требует сочетанного назначения бронхолитиков и отхаркивающих средств (амброксол, бромгексин, карбоцистеины). Для эффективной эвакуации мокроты в комплексе лечения детей с бронхообструктивным синдромом целесообразно также использовать ингаляции, массаж [47].

Вопрос о мукоактивной терапии при обострении бронхиальной астмы на фоне острой респираторной инфекции остается предметом дискуссий. Муколитики не входят в перечень рекомендуемых препаратов для базисной терапии бронхиальной астмы или симптоматических средств для лечения обострений заболевания [48, 49]. В то же время **при обострении бронхиальной астмы легкой, средней степени тяжести на фоне острой респираторной инфекции, сопровождающейся образованием трудноотделяемой мокроты**, применение, наряду с бронхолитической и противовоспалительной терапией секретолитиков (амброксол) как перорально, так и ингаляционно, у детей раннего и дошкольного возраста вполне обосновано [18].

При **хронических неаллергических бронхолегочных заболеваниях** с трудноотделяемой гнойной мокротой наиболее эффективны муколитики прямого действия (тиолики).

При **хроническом бронхите** целесообразно применение мукорегуляторов, а при наличии вязкой, гнойной, трудноотделяемой мокроты — муколитиков прямого действия (тиоликов). В качестве альтернативы применяют растительные препараты [18].

При **муковисцидозе** на первом месте, безусловно, стоит генно-инженерный муколитик альфа-ДНКаз, также может быть показан карбоцистеин в связи с вызываемым им торможением выработки вязкой мокроты и мукорегуляторным действием [18, 24]. Следует помнить, что больным муковисцидозом противопоказаны средства, подавляющие кашель. По этим же соображениям нежелательно использование секретолитиков [18]. Все способы разжижения мокроты при муковисцидозе необходимо сочетать с методами, улучшающими дренаж бронхов (кинезитерапия, массаж и др.) [21, 24].

Таким образом, назначение мукоактивной терапии должно быть дифференцированным, исходить

из фармакологических свойств препаратов и определяться: индивидуальными особенностями больного; видом, тяжестью и течением бронхолегочной патологии; возрастом ребенка; характером

и выраженностью кашля; качеством и количеством отделяемой мокроты; наличием неблагоприятных факторов внешней среды; уровнем комплаенса с пациентом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Человек и лекарство, 2012; 127. (Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Moscow: Chelovek i lekarstvo, 2012; 127.)
2. 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. (Amelina E.L., Anaev E.H., Krasovskij S.A. et al. Mucolytic therapy. Editors A.G. Chuchalin, A.S. Belevskij. Moscow: ID «Atmosfera», 2006; 127.)
3. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М: ИД «Медпрактика-М» 2013; 120. (Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Mucolytic and expectorant pharmacotherapy at diseases of the lungs at the children. Moscow: ID «Medpraktika-M» 2013; 120.)
4. Овчинников А.Ю., Деточка Я.В. Кашель. Эффективно и современно: новое решение старой проблемы. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология 2010; 2: 74–78. (Ovchinnikov A.Yu., Detochka Ya.V. Tussis. It is effective and modern: new solution of an old problem. Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologija i otorinolaringologija 2010; 2: 74–78.)
5. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких. РМЖ 2007; 15: 5: 357–360. (Novikov Yu.K. Mucociliary clearance as main mechanism of the protection of the lungs. RMZh 2007; 15: 5: 357–360.)
6. Кобылянский В.И. Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты. М: Бином 2008; 414. (Kobylyanskij V.I. Mucociliary system. Fundamental and applied aspects. Moscow: Binom 2008; 414.)
7. Респираторная медицина: руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. В 2 т. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 1: 797. (Respiratory medicine: management. Editor A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media 2007; 1: 797.)
8. Seagrave J., Albrecht H.H., Hill D.B. et al. Effects of guaifenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells. Respir Res 2012; 13: 98.
9. Федосеев Г.Б., Жихарев С.С. Основные механизмы защиты бронхолегочной системы. Болезни органов дыхания. Под ред. Н.В. Путова. Т.1. М: «Медицина» 1989; 112–143. (Fedoseev G.B., Zhiharev S.S. Main mechanisms of the protection of the bronchopulmonary system. Illnesses of the respiratory organs. Editor N.V. Putov. Vol.1. Moscow: «Meditsina», 1989; 112–143.)
10. 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 at the children. The guide to a pharmacotherapy in pediatrics and children's surgery. Editors A.D. Tsaregorodtsev, V.A. Tabolin. T.1. Pharmacotherapy in pediatric pulmonology. Editor S.Ju. Kaganov. Moscow: Medpraktika-M 2002; 123–140.)
11. Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. М: Алтус 1999; 70. (Deljagin V.M., Bystrova N.Yu. Antibacterial and mucolytic drugs. Moscow: Altus 1999; 70.)
12. Ходзицкая В.К., Ходзицкая С.В. Нарушение и коррекция мукоцилиарного клиренса при заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов. Болезни и антибиотики 2010; 1. <http://antibiotic.mif-ua.com/archive/issue-14554/article-14576/>. (Hodzickaja V.K., Hodzickaja S.V. Disturbance and correction of a mucociliary clearance at the respiratory diseases and ENT organs. Bolezni i antibiotiki 2010; 1. <http://antibiotic.mif-ua.com/archive/issue-14554/article-14576/>.)
13. Клячкина И.Л. Муколитик амброксол в программе лечения заболеваний нижних дыхательных путей. Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача 2010; 10. <http://www.consilium-medicum.com/handbook/article/20320>. (Kljachkina I.L. The mucolytic ambroxol in the program of treatment of diseases of the lower respiratory tracts. Consilium Medicum. Spravochnik poliklinicheskogo vracha 2010; 10. <http://www.consilium-medicum.com/handbook/article/20320>.)
14. Синюкова Т.А., Коваленко Л.В. Сурфактантные белки и их роль в функционировании дыхательной системы. Вестник СурГУ. Медицина 2011; 9: 48–54. (Sinyukova T.A., Kovalenko L.V. The surfaktant proteins and their role in functioning of respiratory system. Vestnik SurGU. Meditsina 2011; 9: 48–54.)
15. Kido H., Okumura Y., Yamada H. et al. Secretory leukoprotease inhibitor and pulmonary surfactant serve as principal defenses against influenza A virus infection in the airway and chemical agents up-regulating their levels may have therapeutic potential. Biol Chem 2004; 385: 11: 1029–1034.
16. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Хронические заболевания легких у детей. М: Практика 2011; 234. (Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu.L. Chronic lung disease in children. Moscow: Practice 2011; 234.)
17. Овчаренко С.И. Кашель: симптом легочных и внелегочных заболеваний. Врач 2012; 2: 2–5. (Ovcharenko S.I. Tussis: symptom of pulmonary and extra pulmonary diseases. Vrach 2012; 2: 2–5.)
18. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Под общ. ред. А.Г. Чучалина. М: Литтерра 2004; 873. (Rational pharmacotherapy of the respiratory diseases. Editor A.G. Chuchalin. Moscow: Litterra 2004; 873.)
19. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и бронхолитические средства в терапии бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия 2012; 38–43. (Geppe N.A., Malahov A.B. Mucolytic and broncholytic agents in therapy of the wheezing at the ARI at children. Jeffektivnaja farmakoterapija. Pediatrja 2012; 38–43.)
20. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель: дифференциальная диагностика и дифференцированное лечение: (обзор). Терапевтический архив 2012; 84: 8: 95–102. (Sinopal'nikov A. I., Kljachkina I.L. Tussis: differential diagnostics and the differentiated treatment: (review). Terapevticheskij arhiv 2012; 84: 8: 95–102.)
21. Симонова О.И. Особенности применения муколитиков прямого типа действия в практике педиатра. Вopr соврем педиатр 2011; 1: 153–159. (Simonova O.I. Features of use of mucolytic of direct type of action in practice of the pediatrician. Vopr sovrem pediater 2011; 1: 153–159.)

22. *Genne H.A., Snegotskaja M.N., Nikitenko A.A.* Ацетилцистеин в лечении кашля у детей. Consilium Medicum. Педиатрия 2007; 2: 35–40. (Geppe N.A., Snegotskaja M.N., Nikitenko A.A. Acetylcysteinum in treatment of tussis at the children. Consilium Medicum. Pediatrja 2007; 2: 35–40.)
23. *Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Батошаргалова Б.Ц., Логиневская Я.В.* Современные принципы муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. Рос вестн перинатол и педиатр 2011; 56: 2: 45–50. (Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L., Batoshargalova B.C., Loginevskaja Ja.V. Modern principles of mucolytic therapy at children with acute and chronic bronchopulmonary diseases. Ros vestn perinatol i pediatri 2011; 56: 2: 45–50.)
24. Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М: Медпрактика-М 2014; 672. (Mucoviscidosis. Editors N.I. Kapranov, N.Yu. Kashirskaya. Moscow: Medpraktika-M 2014; 672.)
25. *Balli F., Bergamini B., Calistru P. et al.* Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. Int J Clin Pharmacol Ther 2007; 45: 1: 16–22.
26. *Самсыгина Г.А.* Длительный кашель у детей: причины, патогенез и принципы терапии. Педиатрия 2005; 5: 85–91. (Samsygina G.A. Long tussis at the children: reasons, pathogenesis and principles of therapy. Pediatrja 2005; 5: 85–91.)
27. *Malerba M., Ragnoli B.* Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008; 4: 8: 1119–1129.
28. *Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D.* Antiinflammatory properties of ambroxol. Eur J Med Res 2008; 13: 12: 557–562.
29. *Zhang Z.Q., Wu Q.Q., Huang X.M., Lu H.* Prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants by antenatal ambroxol: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Perinatol 2013; 30: 7: 529–536.
30. *Жаков Я.И., Минина Е.Е., Бабайлов М.С.* Влияние лазолвана (амброксола) на динамику воспалительного процесса слизистой оболочки бронхов после перенесенного острого бронхита у детей по данным индуцированной мокроты. Русс мед журн 2011; 19: 22: 1361–1364. (Zhakov Ja.I., Minina E.E., Babajlov M.S. Influence of a lazolvan (ambroxol) on dynamics of inflammatory process of a mucosa of bronchi after the postponed acute bronchitis at children according to the induced sputum. Russ med zhurn 2011; 19: 22: 1361–1364.)
31. *Gibbs B.F., Schmutzler W.* Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells. Inflamm Res 1999; 48: 86–93.
32. *Ottonello L., Arduino N., Bertolotto M. et al.* In vitro inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: evidence for a multistep mechanism. Br J Pharmacol 2003; 140: 4: 736–742.
33. *Yamaya M., Nishimura H., Nadine L.K. et al.* Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. Arch Pharm Res 2014; 37: 4: 520–529.
34. *Pairel M., Engelmann P.* Ambroxol improves the broncho-spasmolytic activity of clenbuterol in guinea-pig. J Pharm Pharmacol 1997; 49: 184–186.
35. *Pfeifer S., Zissel G., Kienst K.* Reduction of cytokine release of blood bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. Eur J Res 1997; 2: 129–132.
36. *Cataldi M., Sblendorio V., Leo A., Piazza O.* Biofilm-dependent airway infections: a role for ambroxol? Pulm Pharmacol Ther 2014; 28: 2: 98–108.
37. *Fan Y.Z., Wen Z.L.* Efficacy of different dosages of ambroxol hydrochloride in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2009; 11: 9: 771–772.
38. *Yamaya M., Nishimura H., Shinya K. et al.* Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2010; 299: 2: 160–168.
39. *Ермакова И.Н.* Применение флюдитека для лечения острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М 2007; 107–110. (Ermakova I.N. Use of a flyuditek for treatment of acute respiratory diseases at the children with bronchial asthma. Pul'monologija detskogo vozrasta: problemy i reshenija. Moscow 2007; 107–110.)
40. *Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батошаргалова Б.Ц. и др.* Клиническая эффективность лизинового соли карбоцистеина при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. Вopr практ педиатрии 2011; 6: 5: 69–74. (Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M., Batoshargalova B.C. et al. Clinical performance of carbocysteine lysine salt at acute and chronic bronchopulmonary diseases at the children. Vopr prakt pediatrii 2011; 6: 5: 69–74.)
41. *Garavaglia M.L., Bononi E., Dossena S. et al.* S-CMC–Lys protective effects on human respiratory cells during oxidative stress. Cell Physiol Biochem 2008; 22: 5–6: 455–464.
42. *Sumitomo T., Nakata M., Yamaguchi M. et al.* S-carboxymethylcysteine inhibits adherence of Streptococcus pneumoniae to human alveolar epithelial cells. J Med Microbiol 2012; 61: Pt 1: 101–108.
43. Практическая пульмонология детского возраста. Под ред. В.К. Таточенко. М 2000; 268. (Practical pulmonology of children's age. Editor V.K. Tatochenko. Moscow 2000; 268.)
44. *Зайцев А.А., Синапальников А.И.* Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. Consilium Medicum 2008; 10: 80–86. (Zajtsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Rational pharmacotherapy of acute respiratory viral infections. Consilium Medicum 2008; 10: 80–86.)
45. *Логиневская Я.В.* Клиническая эффективность дифференцированной мукоактивной терапии у детей с заболеваниями органов дыхания. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж 2013; 24 (Loginevskaja Ja.V. Clinical performance of the different mucolytic therapy at children with respiratory diseases: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Voronezh 2013; 24.)
46. *Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.* Отхаркивающая и муколитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. Практическая медицина. Педиатрия 2014; 9: 76–82. (Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. Expectorant and mucolytic therapy at acute and chronic bronchopulmonary diseases at the children. Prakticheskaja medicina. Pediatrja 2014; 9: 76–82.)
47. *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. (Mizernitskiy Yu.L., Sorokina E.V. Principles of therapy of acute respiratory diseases (ARI, bronchitis and pneumonia). V kn.: «Child and medicine» (2-e izd.). T.2. Pharmacotherapy in pediatrics. Moscow: Overlej, 2008; 479–500.)
48. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (4-е изд., перераб. и доп.). М: Оригинал-макет, 2012; 184. (The National program «Bronchial asthma at the children. Strategy of treatment and prophylaxis». Moscow: Original-maket, 2012; 184.)
49. *Колосов В.П., Добрых В.А., Оди́реев А.Н., Луценко М.Т.* Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания. Владивосток: Дальнаука 2011; 276. (Kolosov V.P., Dobryh V.A., Odireev A.N., Lutsenko M.T. Dispergation and mucociliary clearance of the respiratory diseases. Vladivostok: Dal'nauka 2011; 276.)

Поступила 16.05.16