

615.235:616.23/.24-085-036-053.2

Особенности лечения бронхолегочных заболеваний у детей

Шеремета И. А.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина (61022, г. Харьков, проспект Ленина 4), e-mail: meduniver@knhmu.kharkov.ua

Представлен анализ современных данных о методах муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. Выбор мукоактивного, отхаркивающего препарата должен определяться индивидуальными особенностями больного; видом, тяжестью и особенностями течения бронхолегочной патологии; возрастом ребенка; характером и выраженностью кашля; характером и количеством отделяемой мокроты; фармакологическими свойствами назначенного препарата. При лечении инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы у детей, необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности строения их бронхолегочной системы, особое состояние лимфоэпителиальной ткани и ее участие в формировании местных иммунологических реакций. Представлены примеры клинических и экспериментальных исследований применения таких муколитических препаратов, как ацетилцистеин, карбоцистеин и амброксол. Метаанализ проведенных клинических исследований продемонстрировал высокую безопасность и эффективность применения этих препаратов у детей (в том числе раннего возраста). Следует учитывать, что применение муколитических средств должно сочетаться с достаточной гидратацией пациента, увлажнением дыхательных путей, соответствующей состоянию больного ингаляционной и кинезиотерапией (массаж, постуральный дренаж, дыхательная гимнастика).

615.281:616.21-022.6-057.87-039.4

The peculiarities of treatment of bronchopulmonary diseases in children

Sheremeta I. A.

Kharkov national medical university, Kharkov, Ukraine (61022, Kharkov, 4 Lenin Avenue), e-mail: meduniver@knhmu.kharkov.ua

The paper analyzes new mucolytic therapy methods in children with acute and chronic bronchopulmonary diseases. The choice of a mucoactive, expectorant drug must be determined by the individual peculiarities and age of a patient; the type, severity and specific features of bronchopulmonary pathology, the nature and magnitude of cough, and the nature and amount of discharged sputum, and the pharmacological properties of a prescribed agent. While curing children with infectious and inflammatory diseases of respiratory system, one should take into consideration anatomico-physiological peculiarities of their bronchopulmonary system, as well as particular state of the epithelial tissue and its function in formation of local immune response. There are available examples of clinical and experimental researches of usage such mucolytic medicine as acetylcysteine, ambroxol and karbotsisteina. Meta-analysis of conducted clinical researches showed the high level of safety and affectivity while using these medicines even on younger children. One should also take into account that usage mucolytic means should be combined with sufficient hydration of patient, humidification of respiratory pipes, inhalation and kinesiatics therapy which would correspond patient's status, including massage, postural drainage and respiratory gymnastics.

Мукоактивная терапия является одним из важнейших методов лечения острых и хронических инфекционно-воспалительных бронхолегочных заболеваний [1]. Этим заболеваниям одним из первых симптомов, беспокоящих пациентов, является кашель, который способствует удалению из дыхательных путей накапливающейся мокроты и выполняет защитную функцию [3]. В ответ на внедрение инфекционного агента развивается гиперпродукция секрета бокаловидными клетками и подслизистыми железами, нарушаются его реологические параметры (вязкость, эластичность), замедляется эвакуаторная функция ресничек, что парализует мукоцилиарный клиренс и активирует кашель [4].

По своей структуре трахеобронхиальный секрет состоит из двух фаз: геля и золя. Гель, более плотный и вязкий, располагается поверхностно и в норме только касается ресничек. В составе гель-слоя секрета основное значение принадлежит гликопротеинам: кислым (сиало- и сульфомуцинам) и нейтральным муцинам (фукомуцинам), которые секретируются бокаловидными клетками. Золь лежит перицилиарно, в нем движутся реснички мерцательного эпителия. Он состоит из секрета желез, капиллярного транссудата, межтканевой жидкости и представляет собой водный раствор различных химических соединений [5].

Трахеобронхиальная слизь в нормальных условиях обладает бактерицидным свойством, так как содержит иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизоцим, трансферрин и др.). Кроме того, в состав секрета входят комплекс липидов, сурфактант, играющие важную роль в адгезии секрета и сказывающиеся на структуре слизи. Все элементы соединены дисульфидными, ионными и другими связями.

Слизистая оболочка бронхов содержит большое количество реснитчатых клеток, составляющих мерцательный эпителий, который обеспечивает мукоцилиарный транспорт. Все реснички колеблются координированно, совершая около 1000 колебательных движений в минуту, что обеспечивает поступательное движение слизи снизу вверх.

На функцию мерцательного эпителия оказывают отрицательные влияния многие факторы. Парализует движение ресничек табачный дым, неблагоприятно сказывается вдыхание чистого кислорода, аммиака, формальдегида, горячего воздуха. Повреждающим является действие токсинов вирусов и бактерий

Важно учитывать, что в условиях застоя мокроты в бронхиальном секрете уменьшается содержание целого ряда факторов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью. В таких случаях недостаточность механизмов эвакуации мокроты должна компенсироваться усилением кашля. Однако этому препятствует возрастающая ее вязкость, для отхождения которой требуются весьма значительные усилия, результатом которых и становится продолжительный тяжелый и

непродуктивный кашель [3].

Инфекционно–воспалительные заболевания дыхательной системы у детей практически всегда сопровождаются кашлем (сухим или влажным, малопродуктивным или навязчивым) с выделением обильной, скудной либо вязкой мокроты.

Кроме того, необходимо учитывать и анатомио–физиологические особенности строения бронхолегочной системы у детей, особенно раннего возраста, а именно: короткие и широкие бронхи, недостаточная развитость бронхиального дерева, васкуляризированная слизистая оболочка, особое состояние лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца, участвующей в формировании местных иммунологических реакций и др. Особенностью детского организма этого возраста также является и недостаточная состоятельность физиологических механизмов санации трахеобронхиального дерева [4].

Таким образом, итогом любого ирритативного инфекционного либо аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов, является изменение продукции и реологических свойств мокроты, нарушение дренажной функции бронхов, что особенно выражено у детей раннего возраста. Это требует индивидуального подхода к каждому пациенту и выбора (с учетом характера секреторных нарушений респираторного тракта) того или иного мукоактивного препарата, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или на сам секрет [5].

Лекарственные препараты, улучшающие отделение мокроты, можно разделить на несколько групп:

- средства, стимулирующие отхаркивание;
- муколитические (или секретолитические) препараты;
- комбинированные препараты (содержат два и более компонентов).

Противокашлевые		Муколитические	Отхаркивающие		Комбинированные	
Центрального действия			Периферического действия	Рефлекторного действия		Резорбтивного действия
Наркотические	Ненаркотические					
<ul style="list-style-type: none"><li>• Кодеин</li><li>• Этилморфин</li><li>• Димеморфан</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Бутамират</li><li>• Глауцин</li><li>• Оксаладин</li><li>• Пентоксиверин</li><li>• Декстрометорфан</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Преноксдиазин</li><li>• Леводропропизин</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Амброксол (Лазолван® и др.)</li><li>• Бромгексин</li><li>• Ацетилцистеин</li><li>• Карбоцистеин</li><li>• Протеолитические ферменты</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Гвайфенезин,</li><li>• трава термопсиса,</li><li>• мукалтин,</li><li>• корень алтея,</li><li>• корень солодки,</li><li>• корень истода,</li><li>• лист подорожника,</li><li>• лист мать-и-мачехи,</li><li>• трава чабреца и др.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Натрий йодид</li><li>• Калий йодид</li><li>• Натрия гидрокарбонат</li><li>• Терпингидрат</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Солутан</li><li>• Аскорил</li><li>• Стоптуссин</li><li>• Туссин плюс</li><li>• Бронхолитин и др.</li></ul>

К отхаркивающим лекарственным средствам рефлекторного действия относятся препараты растительного происхождения (алтея, термопсис, солодка, эфирные масла и др.). Они содержат алкалоиды или сапонины, возбуждающие рецепторы нервных окончаний в желудке с последующей активацией центров рвоты и кашля в продолговатом мозге, стимулирующий гастропульмональный рефлекс. Ряд отхаркивающих медикаментов одновременно способствуют усилению секреции бронхиальных желез, что увеличивает жидкий слой слизи (золь) и тем самым повышает активность мерцательного эпителия.

У детей раннего возраста эти препараты нужно применять с большой осторожностью, так как избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к аспирации (особенно у пациентов с последствиями перинатального поражения ЦНС). Лекарственные средства этой группы могут значительно увеличить объем бронхиального секрета, который маленькие дети не в состоянии самостоятельно откашлять, что приводит к значительному нарушению дренажной функции легких и реинфицированию. Кроме того, пациентам с поллинозом, аллергической настроенностью отхаркивающие растительные препараты противопоказаны.

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

Широко известный муколитик прямого действия – ацетилцистеин (АЦЦ), который уменьшает вязкость и эластичность бронхиальной слизи. В экспериментальных исследованиях выявлено, что ацетилцистеин активизирует транспорт ионов хлора из эпителиальных клеток дыхательных путей, улучшает гидратацию секрета при муковисцидозе [3]. Высокая эффективность ацетилцистеина обусловлена его уникальным тройным действием: муколитическим, антиоксидантным и антитоксическим.

Антиоксидантное действие связано с наличием у ацетилцистеина нуклеофильной тиоловой SH-группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя окислительные радикалы. Препарат способствует синтезу глутатиона — главной антиокислительной системы организма, что повышает защиту клеток от повреждающего воздействия свободно-радикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции.

Ацетилцистеин обладает выраженной неспецифической антитоксической активностью – препарат эффективен при отравлении различными органическими и неорганическими соединениями. Так, ацетилцистеин является основным антидотом при передозировке парацетамола. Доказана профилактическая направленность этого препарата при хронической обструктивной болезни легких, а также при гриппе, если лечение начато в предэпидемический сезон [1].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано, что включение высоких доз ацетилцистеина в терапию больных с идиопатическим легочным фиброзом, получавших лечение преднизолоном и азатиоприном в течение одного года, способствовало значительному повышению жизненной емкости (+9%) и диффузной способности (+24%) легких [3].

Изучению безопасности применения ацетилцистеина у детей было посвящено 34 клинических исследования, в которых были включены 2064 ребенка с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей. Метаанализ проведенных клинических исследований продемонстрировал высокую безопасность применения ацетилцистеина у детей (в том числе раннего возраста) [4].

В другое рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности применения комбинации ацетилцистеина и антибактериальной терапии были включены 59 пациентов преимущественно первых 5 лет с инфекциями верхних дыхательных путей. Дети были разделены на две группы (n=30) получали антибактериальную терапию в комбинации с ацетилцистеином, больные группы контроля (n=29) – только антибактериальную терапию. Было убедительно продемонстрировано достоверное ( $p < 0.03$ ) уменьшение длительности заболевания на три дня (33%) при комбинации антибактериальной терапии с ацетилцистеином.

Эффективным мукоактивными средствами являются производные карбоцистеина, обладающие мукорегуляторными свойствами, которые обусловлены нормализацией секреторной функции железистых клеток [2]. В то же время карбоцистеин плохо растворим в воде, обладает высокой кислотностью и плохими органолептическими свойствами, что существенно ограничивают его применение.

В значительной мере лишена этих свойств водорастворимая лизиновая соль карбоцистеина, которая более эффективна у детей старшего возраста (старше 8 лет) с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей [2]. Об этом свидетельствует динамика как клинических респираторных симптомов так и показателей местного иммунитета. У старших детей в динамике лечения отмечен значительно больший прирост уровня секреторного IgA в слюне, что свидетельствует о более значимом повышении местной иммунной защиты в данной группе.

Углубленный анализ результатов клинических и экспериментальных исследований свидетельствует о выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активности карбоцистеина [1].

Среди секретолитиков особое место занимает амброксол – активный метаболит бромгексина, являющегося в свою очередь производным природного алкалоида вазидина.

Амброксол оказывает весьма комплексное действие в основе которого лежит стимуляция выработки секрета бронхиальными железами, повышении синтеза и секреции сурфактанта и торможения его распада, разжижению трахеобронхиального секрета путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот.

Более того, К. Вайссман и соавторы доказали статистически достоверное улучшение показателей функций внешнего дыхания у больных с бронхообструкцией и уменьшение гипоксемии на фоне приема амброксола. Сочетание амброксола с антибиотиками безусловно имеет преимущество над использованием одного антибиотика. Амброксол способствует повышению концентрации антибиотика в альвеолах и слизистой оболочке бронхов, что улучшает течение заболевания при бактериальных инфекциях легких.

Применяют амброксол при острых и хронических болезнях органов дыхания, включая бронхиальную астму, бронхоэктатическую болезнь, респираторный дистресс-синдром у новорожденных. При этом важно учитывать, что препарат имеет высокий уровень безопасности и может применяться у беременных женщин (во втором и третьем триместре) и новорожденных детей (раствор для ингаляций и приема внутрь и сироп 15 мг/5мл) [6]. Амброксол способен проникать в цереброспинальную жидкость, через плаценту, а также в грудное молоко.

Несомненно, муколитическая терапия является важной составной частью комплексного лечения различных бронхолегочных заболеваний. Но следует учитывать, что применение муколитических средств должно сочетаться с достаточной гидратацией пациента, увлажнением дыхательных путей, соответствующей состоянию больного ингаляционной и кинезиотерапией (массаж, постуральный дренаж, дыхательная гимнастика) [6].

Таким образом, в комплексной терапии болезней органов дыхания у детей наиболее часто используемыми являются муколитические препараты, однако при назначении мукоактивных препаратов важен динамический контроль за их эффективностью, их выбор должен быть строго индивидуальным и учитывать механизм фармакологического действия лекарственного средства, характер патологического процесса, преморбидный фон и возраст ребенка.

### Список литературы

1. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках // *Consilium Medicum*. Болезни дыхательной системы. 2008 №3.С. 121-124.
2. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Принципы терапии острых респираторных заболеваний (ОРВИ, бронхитов и пневмоний). Ребенок и лекарство (2-е изд.). Т.2 Фармакотерапия в педиатрии. М., Оверлей, 2008. С. 479-500.
3. Научно-практическая программа Союза педиатров России «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. М., 2002 73с..
4. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких // *РМЖ* 2007. Т.15, №5. С. 357-360.
5. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. М., 2000. 268с..
6. In vitro inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: evidence for a multistep mechanism/ L. Ottonello, N. Arduino, M. Bertolotto et al. *Br. J. Pharmacol.*, 2003, Vol.40, №4, P.736-742.