

О.И. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Детский кашель: особенности патогенеза и терапии

Contacts:

Simonova O'ga Igorevna, PhD, Head of the Department of Pulmonology and Allergology of SCCH of RAMS

Address: 2/62, Lomonosov Avenue, Moscow, RF, 119991, Tel.: (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Article received: 30.04.2012, Accepted for publication: 22.05.2012

Рассматриваются причины, механизмы и особенности детского кашля, а также возможности его терапии N-ацетилцистеином — эффективным муколитиком прямого типа действия и антиоксидантом — в первые дни начала ОРВИ. Приводятся показания, противопоказания, схемы и особенности приема препарата у детей.

Ключевые слова: кашель, дети, N-ацетилцистеин, респираторная патология, вязкость бронхиального секрета, мукостаз, лечение.

34

Кашель (лат. *tussis*) — это рефлекторный акт (защитный механизм), играющий большую роль в самоочищении трахеи и бронхов как от инородных тел, попавших извне, так и от эндогенно образовавшихся продуктов (слизь, кровь, гной, продукты тканевого распада и т.д.). Главная функция кашля — восстановление проходимости дыхательных путей путем удаления секрета и восстановления транспорта бронхиального секрета (мукоцилиарного клиренса).

По статистике, кашель — самая частая жалоба, с которой родители обращаются за помощью к педиатру [1]. Нередко установить его причину и правильно выбрать препарат для терапии — сложная задача. Некоторые авторы называют более 50 причин появления кашля.

В большинстве случаев (до 90%) кашель является симптомом острых респираторных вирусных инфекций с локализацией воспаления в нижних (гортань, трахея, бронхи, легкие) и в верхних (нос, носоглотка, ротоглотка) дыхательных путях. Аденоидит, тонзиллит и др. болезни ЛОР-органов часто являются причиной кашля [2]. Кашель может быть единственным симптомом при бронхиальной астме как эквивалент приступов удушья [3]. Недопустимо

для детского врача назначать лекарственное средство, не видя больного ребенка, не разобравшись, о каком кашле и о какой болезни идет речь.

В течение дня, как утверждают физиологи, здоровый ребенок может кашлять 10–15 раз, обычно по утрам. Редкие кашлевые толчки физиологичны, они удаляют скопление слизи из гортани. Иногда это происходит незаметно даже для родителей и не должно их тревожить. Маленький ребенок из-за невысокого роста вдыхает самую загрязненную часть воздуха, обычно на расстоянии 60–70 см от пола, а кашель является естественной реакцией очищения дыхательных путей. За сутки через дыхательные пути и легкие проходит огромный объем холодного и загрязненного воздуха — до 12000 литров. При этом в дистальных отделах дыхательных путей оседает до 50% частиц диаметром 5 мкм и до 70% — диаметром 2 мкм. Очень мелкие частицы диаметром менее 0,5 мкм выдыхаются во время выдоха и частично при вдохе, не успевая осесть на слизистую оболочку дыхательных путей. Примечательно, что бактериальные клетки имеют диаметр 0,5–3 мкм, что позволяет им закрепиться на стенках дыхательных

O.I. Simonova

Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow

Cough in children: peculiarities of pathogenesis and treatment

Causes, mechanisms and peculiarities of cough in children and also the possibilities of its treatment with N-acetylcysteine, as effective direct mucolytic and antioxidant agent, in first days of ARVI are discussed in this article. It also includes indications, contra-indications, schemes and special features of this drug usage in children.

Key words: cough, children, N-acetylcysteine, respiratory disorders, viscosity of bronchial secretion, mucostasis, treatment.

путей. Становится понятно, насколько важен для ребенка кашель как защитный рефлекс.

Кашель возникает при воздействии на так называемые «быстрые» рецепторы механических и химических раздражителей и на «медленные» рецепторы — медиаторов воспаления. Факторы, которые могут запустить кашлевой рефлекс, бывают внешние и внутренние: колебания температуры и влажности воздуха, аэрополлютанты, табачный дым, назальная слизь, мокрота, воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и др. Они раздражают нервные рецепторы блуждающего нерва (*n. vagus*) в туссигенных (кашлевых) зонах (рис. 1). Рецепторы заложены в слизистой оболочке носа, ушей, задней стенки глотки, трахеи, бронхов, плевры, диафрагмы, перикарда и пищевода. Раздражение передается нейронам «кашлевого центра», который расположен в продолговатом мозге. Там информация анализируется, после чего формируется импульс соответствующим эффекторам.

Выделяют три фазы кашля:

- 1 фаза — глубокий вдох;
- 2 фаза — резкое и сильное напряжение дыхательной мускулатуры; голосовая щель при этом закрыта; внутригрудное давление моментально повышается (давление воздуха в грудной клетке во время кашля увеличивается в среднем до 140 мм рт. ст.);
- 3 фаза — голосовая щель открывается, и воздух с силой вырывается из дыхательных путей наружу (воздух при кашле выбрасывается из глотки со скоростью до 120 м/с), создавая при этом характерный шум. Образующийся поток воздуха выносит из дыхательных путей все то, что вызвало раздражение чувствительных нервных окончаний — скопления мокроты, пыли, инородные тела и пр.

Для того чтобы кашель был эффективным, необходимо одновременное соблюдение следующих условий:

- нормальное одновременное функционирование афферентно-эфферентных путей для кашлевого рефлекса (см. рис. 1);
- способность достичь высокого внутригрудного давления и высокоскоростного потока газа через дыхательные пути;
- согласованное действие грудной клетки, диафрагмы и респираторной системы;
- эффективное взаимодействие между газом,двигающимся с большой скоростью, и слизью, покрывающей дыхательные пути;
- физические свойства слизи (вязкость, адгезия и эластичность), которые обеспечивают ее эвакуацию потоком газа.

Детский организм представляет собой сложный комплекс рефлексов, присущих определенному возрасту. Известно, что кашлевой рефлекс у ребенка является врожденным, но способность эффективно откашливать мокроту формируется у него к возрасту 4–6 лет. Этот факт необходимо учитывать при оценке состояния ребенка во время болезни, при выборе лекарственного средства и реабилитационных мероприятий, например, проведения массажа грудной клетки, дренажа бронхиального дерева и дыхательной гимнастики. У совсем маленьких детей носоглотка устроена так, что большая часть слизи-

Рис. 1. Дуга кашлевого рефлекса



стых выделений при насморке стекает по задней стенке глотки и попадает на голосовые связки, раздражая их и вызывая рефлекторный кашель. То же самое происходит и при прорезывании зубов, когда усиливается слюноотделение.

Детский кашель отличается от взрослого не только причинами возникновения, но и клиническими проявлениями. У больного ребенка кашель от незаметного покашливания, практически не оказывающего влияния на его самочувствие и поведение, варьирует до сильного, мучительного, приступообразного, сопровождающегося рвотой (из-за высокого рвотного рефлекса у детей), беспокойством, болевым синдромом, нарушением сна, самочувствия и поведения. Поэтому вопрос быстрого выбора муколитического средства особенно актуален для педиатров [4–6].

Способность секретировать мокроту с нормальными реологическими свойствами формируется только к возрасту 5–6 лет, поэтому изначально секрет ребенка более вязкий, адгезия нарушена (свойство слизи скользить по стенкам бронхов), снижена мышечная работа, все это приводит к так называемому «непродуктивному кашлю»: признаков выделения мокроты нет, хотя идет процесс ее образования.

Единой классификации кашля в настоящее время нет. Обычно указываются классификации, в т.ч. для педиатрии, которые по отдельным характеристикам этого симптома помогают врачу приблизиться к диагнозу. Необходимо использовать все предлагаемые варианты, чтобы правильно оценить клиническую ситуацию.

При оценке кашля необходимо обращать внимание на следующие характеристики (табл. 1–3):

- его ритм;
- тембр;
- характер;
- интенсивность;
- время появления;
- положение тела в момент кашля;
- продолжительность;
- длительность.

Таблица 1. Оценка ритма кашля

Характеристика	Причина
Кашель в виде отдельных кашлевых толчков, так называемое покашливание	Наблюдается при ларингитах, трахеобронхитах, часто у курильщиков, при начальных формах туберкулеза, иногда у нервных пациентов
Кашель в виде следующих друг за другом кашлевых толчков, повторяющихся с некоторыми промежутками	Легочно-bronхиальный кашель
Приступообразный кашель	Наблюдается при попадании в дыхательные пути инородного тела, при коклюше, бронхиальной астме, легочных кавернах (полостные образования), поражении бронхиальных лимфатических узлов

Таблица 2. Оценка тембра кашля

Характеристика	Причина
Короткий и осторожный кашель	Сопровождающийся болезненной grimасой, наблюдается при сухих плевритах и в начале крупозной пневмонии
Лающий кашель	При набухании ложных голосовых связок, отек слизистой гортани
Сиплый кашель	При воспалении голосовых связок
Беззвучный кашель	При изъязвлении голосовых связок, их отеке, при общей слабости

Таблица 3. Оценка характера и длительности кашля

Характер		Длительность
Сухой — непродуктивный	Трахеит, инородное тело, экспираторный стеноз гортани	Острый — до 3 нед
		Подострый — от 3 до 8 нед
Влажный (с мокротой) — продуктивный 1) желто-зеленый цвет мокроты 2) мокрота с примесью крови	Бронхит (острый, хронический — в т.ч. аллергический) 1) обострение хронического бронхита 2) туберкулез легких	Хронический — более 8 нед

Условно можно дать характеристику кашлю в зависимости от респираторного заболевания, понимая, что это лишь общая клиническая характеристика, которая поможет врачу в постановке диагноза (табл. 4).

Для правильной диагностики важно знать, в какое время суток появляется кашель. Появление кашля в определенное время может быть характерным признаком той или иной болезни. Например, кашель, продолжающийся весь день, характерен для остротечущих дыхательных инфекций (грипп, парагрипп, коклюш), а также для острого ларингита, острого трахеита, острого бронхита. Кашель, возникающий по утрам, характерен для хронического бронхита, бронхоэктатической болезни, абсцесса легкого, когда после сна скапливается большое количество мокроты. Вечерний кашель чаще отмечается при бронхитах и пневмониях. Ночной кашель характерен для больных с сердечно-сосудистой патологией, туберкулезом легких. Ночной кашель усиливается из-за влияния блуждающего нерва и повышения его возбудимости. Нередко ночной кашель является единственным симптомом гастроэзофагеального рефлюкса, хронического синусита или хронического ринита. Возникновение кашля при смене положения тела или в момент физической нагрузки может быть связано с инородным телом (баллазирующее инородное тело). Аллергический кашель возникает в любое время при контакте с аллергеном. Для

аллергического кашля и для кашля астматиков характерно сезонное появление весной или осенью.

Все описанные проявления кашля могут меняться на протяжении развития болезни, что необходимо учитывать при диагностике и терапии. Кашель — это «вторая линия обороны» респираторной системы. Он появляется тогда, когда другие защитные системы не помогают. Кашель значительно ухудшает состояние больного ребенка и осложняет течение болезни. Нельзя забывать о серьезных осложнениях, которые быстро развиваются у детей:

- обморок;
- бессонница;
- рвота;
- недержание мочи;
- кровохаркание;
- спонтанный пневмоторакс;
- эмфизема;
- повышение артериального давления;
- формирование грыж передней брюшной стенки (длительное повышение внутрибрюшного давления);
- истощение организма при длительном кашле;
- ухудшение качества жизни ребенка.

Кашель способствует распространению вирусных и бактериальных инфекций. Стоит ли блокировать этот полезный рефлекторный механизм очищения бронхов?

Таблица 4. Симптомы и диагностика заболеваний, вызвавших кашель

Диагноз	Длительность кашля	Тембр кашля	Продуктивность кашля	Отделяемое при кашле	Температура тела
ОРВИ	Периодический, в первые дни заболевания	Звонкий, лающий	Сухой	Мало или практически нет	Есть
Ларингит	Периодический	Сиплый	Сухой	Нет	Невысокая
Бронхит (начальная стадия)	Периодический	Звонкий, грудной	Сухой	Мало	Есть
Бронхит (длительный)	Периодический	Приглушенный	Влажный	Мокрота	Есть
Пневмония (начало, первые часы болезни)	Периодический	Приглушенный	Сухой	Нет	Может быть невысокой
Пневмония (развитие)	Периодический	Приглушенный	Влажный	Мокрота	Высокая
Плеврит	Непрерывный, короткий	Глухой	Сухой	Нет	Возможна
Коклюш	Приступообразный	Лающий	Сухой	Нет	Нет
Аллергия	Внезапное появление, постоянное покашливание	Приглушенный	Сухой	Нет	Нет
Бронхиальная астма	Приступообразный	На фоне свистящего дыхания, глубокий	Сухой	Нет	Нет
Хронический бронхит	Надсадный, постоянный, в т.ч. ночью	Глухой	Малопродуктивный	Трудно отделяемая	Нет
Хронический бронхит с бронхоэктазами	Периодический	Звонкий, грудной	Влажный	Мокрота в различном объеме, как правило, гнойного характера	Нет или невысокая
Муковисцидоз	Периодический, навязчивый, особенно по ночам	Звонкий, грудной	Влажный	Гнойная мокрота в большом количестве	Нет или невысокая
Инородное тело	Непрерывный, может появляться при движении, смене положения тела	Громкий	Сухой	Нет	Нет
Воспаление голосовых связок	Периодический	Беззвучный	Сухой	Нет	Нет или невысокая

Лечение необходимо только в случае, когда кашель существенно нарушает общее состояние больного и из защитного рефлекса превращается в фактор, способный навредить организму. Как сделать так, чтобы кашель был максимально эффективным и ребенок быстрее выздоровевал? Как правильно «лечить кашель»? Прежде всего, надо разобраться, симптомом какого заболевания или состояния он является. Затем решить, какое лекарственное средство следует применить.

Средств, которые влияют на кашель, достаточно много. Это антибиотики, противокашлевые, отхаркивающие, муколитические, бронхорасширяющие, противовоспалительные и комбинированные препараты. Все они имеют не только различный состав и химическую формулу, но и различный механизм действия.

К сожалению, часто родители самостоятельно, не посоветовавшись с педиатром, выбирают для ребенка противокашлевые препараты, например наркотические средства на основе кодеина и его производных, ненаркотические препараты центрального действия (активное вещество — бутамират цитрат, глауцин гидрохлорид,

окселадин цитрат, пентоксиверин, декстрометорфан) или периферического действия (преноксдиазин гидрохлорид). Это может быть не только неэффективным, но и опасным. Центральный противокашлевый эффект связан с подавлением кашлевого центра, что абсолютно недопустимо при влажном кашле и наличии мокроты. У данной группы препаратов имеется большой спектр нежелательных эффектов: угнетение дыхания, сонливость, запор и др. Противокашлевые средства должны применяться в педиатрии по строгим показаниям: при коклюше, коревом бронхите, пневмотораксе, состояниях после торакальных операций или мучительном кашле, резко ухудшающем состояние ребенка (изнуряющий характер кашля, сопровождается рвотой, нарушается сон), когда возникает риск развития аспирации, например у детей с тяжелой патологией центральной нервной системы.

Долгое время для лечения кашля применялись лекарства, которые усиливают откашливание: отхаркивающие препараты или секретомоторные средства. По механизму действия все секретомоторные лекарственные средства делятся на две группы:

1. Препараты алтея, истода, термопсиса и др. лекарственных трав, терпингидрат, ликорин, эфирные масла. Они оказывают слабое раздражающее действие, что приводит к усиленному образованию слизи в бронхах, но при этом также стимулируются и слюнные железы.
2. Препараты натрия и калия йодид, аммония хлорид и др. солевые препараты. Они выделяют слизистую оболочку бронхов, стимулируя бронхиальную секрецию, и частично разжижают мокроту [7]. Однако существуют ограничения для применения подобных препаратов: повышенный рвотный рефлекс, непереносимость йода, аллергические реакции, необходимость частого приема микстур и др. [7, 8].

Отхаркивающие препараты растительного происхождения очень часто используются при лечении респираторных болезней. Необходимо помнить, что при их применении всегда высок риск развития аллергических реакций, особенно у детей; невозможна стандартизация препарата, что затрудняет подбор доз для детей в зависимости от возраста и веса; не всегда известен источник лекарственного средства. Большинство препаратов растительного происхождения обладают системным действием, поэтому имеют много других побочных эффектов; при использовании сборов растений невозможно предсказать последствия взаимодействия компонентов препарата.

Многочисленные научные исследования показывают, что именно реологические свойства мокроты (вязкость, эластичность и адгезия/липкость) определяют возможность свободного ее отделения. Поэтому большое значение в лечении состояний, сопровождающихся образованием вязкой мокроты, отводится лекарственным средствам, известным как муколитики (лат. *mucus* — слизь), или бронхосекретолитические препараты [7, 9, 10].

Мукоцилиарный клиренс первым реагирует на попадание инфекционных агентов на слизистую оболочку дыхательных путей гиперсекрецией слизи, изменением ее физико-химических свойств, скорости движения ресничек [10–12]. Слизь (мокрота) состоит из бронхиального секрета и слюны [13]. 85–95% бронхиального секрета составляет вода и лишь 5–15% — ее компоненты в следующем составе: ионы Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} ; гликопротеины — муцины (2–3%) (нейтральные и кислые); белки плазмы (альбумины, протеины); плазматические гликопротеины, молекулы которых связаны между собой дисульфидными и водородными связями; иммуноглобулины класса А, G, E (2–3%); антипротеолитические ферменты (1–2%); липиды (0,3–0,5%). Структура бронхиального секрета представляет собой довольно сложный комплекс, который состоит из секрета бронхиальных желез и бокаловидных клеток, поверхностного эпителия, продуктов метаболизма клеток, альвеолярного сурфактанта и тканевого трансудата [14].

По физико-химической структуре бронхиальный секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, который состоит из двух фаз: золя и геля. Золь — жидкая, растворимая фаза, представляет собой глубокий слой толщиной 2–4 мкм, который прилегает непосредственно к слизистой оболочке, в нем плавают

и сокращаются реснички, энергия которых передается на него без задержки. В состав золя входят электролиты, сывороточные компоненты, местносекретируемые белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. Золь продуцируется в респираторной зоне (альвеолах и дыхательных бронхиолах), где участвует в очищении воздуха благодаря своим умеренным адгезивным свойствам. По мере продвижения секрета к нему присоединяется содержимое бокаловидных клеток и серомукоидных желез, формирующих гель. Гель — нерастворимая, вязкоэластичная фаза — представляет собой верхний, наружный слой бронхиального секрета толщиной 2 мкм, расположенного над ресничками. Он состоит из гликопротеинов, которые формируют фибриллярную структуру, представляющую собой широкую ячеистую сеть, элементы которой содержат водородные связи. Гель способен перемещаться только после повышения минимального напряжения сдвига (предела текучести), т.е. тогда, когда разрываются между собой ригидные цепи. Соотношение двух фаз геля и золя определяется активностью серозных и слизистых желез. Преобладающая активность серозных подслизистых желез приводит к образованию большого количества секрета с низким содержанием гликопротеинов — бронхорее. В противоположность этому, гиперплазия слизиобразующих клеток с возрастанием их функциональной активности, наблюдаемая, например, при хроническом бронхите, бронхиальной астме и т.д., характеризуется повышением содержания гликопротеинов, фракции геля и, соответственно, увеличением вязкости бронхиального секрета [14].

При острых или хронических воспалительных болезнях дыхательных путей увеличивается число бокаловидных клеток и площадь их распространения [10]. Соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток достигает 5:1. В норме оно равно 10:1. Особенно это нарушенное соотношение проявляется в терминальных бронхиолах, что еще больше утяжеляет течение заболевания.

Увеличивается не только объем и вязкость мокроты, но и снижается ее эластичность из-за повышения активности протеолитических ферментов бактериального происхождения и нейтрофильной эластазы лейкоцитов. Отмечается также функциональная неполноценность секреторного α 1-ингибитора протеиназ, которая также снижает эластические свойства мокроты.

Таким образом, мукоцилиарный клиренс нарушается при различных болезнях дыхательных путей из-за изменения физико-химического состава мокроты и дисбаланса в работе реснитчатого эпителия.

Все известные на сегодня муколитики делятся на ферментные и неферментные. Фермент, который был специально создан для больных муковисцидозом, это дорназа-альфа, рекомбинантная человеческая ДНаза [15–17]. Протеолитические ферменты (например, хемотрипсин и др.) в качестве муколитиков сегодня не используются [18]. Их муколитический эффект невелик по сравнению с осложнениями из-за повреждения легочного матрикса, а также аллергических реакций, кровохаркания, бронхоспазма и др. [7, 10, 19].

Муколитическим эффектом обладает также обычный физиологический раствор (0,9% NaCl) или гипертони-

ческий раствор NaCl (от 3–6 до 20% NaCl), применяемые в виде ингаляций через небулайзер. Умеренную муколитическую активность показал 2,3-димеркаптопропансульфонат, применяемый в виде ингаляций. Широкого применения это направление в настоящее время не имеет.

Из неферментных муколитиков выделяют 3 группы препаратов в зависимости от химической формулы действующего начала: N-ацетилцистеин и его производные; амброксол гидрохлорид и его производные; карбоцистеин и его производные [7, 10].

N-ацетилцистеин успешно используется на практике более 30 лет не только как муколитическое средство для лечения болезней респираторной системы — описаны его свойства, как активного антиоксидантного (дополнительная защита органов дыхания от повреждающего воздействия свободных радикалов, эндо- и экзотоксинов, образующихся при воспалительных болезнях респираторного тракта) и антиоксидантного препарата (применяется в военном деле и при отравлении парацетамолом, альдегидами и др. фенолами).

Важно понимать, что из всех мукоактивных препаратов только N-ацетилцистеин является прямым муколитиком — в его структуре содержится свободная сульфгидрильная группа, которая и разрушает дисульфидные связи между молекулами кислых мукополисахаридов и гликопротеидов, изменяя структуру мокроты. В этом заключается его прямой и быстрый муколитический эффект [14, 20]. Бронхиальный секрет становится более жидким. Препарат остается активным в отношении любого вида мокроты: слизистой, слизисто-гнойной, гнойной. Это важно особенно при бактериальных инфекциях, когда необходимо быстро уменьшить вязкость мокроты с гнойными включениями, чтобы дать возможность эвакуировать ее из дыхательных путей и предотвратить распространение инфекции.

Большое терапевтическое значение имеет свойство N-ацетилцистеина усиливать двигательную активность ресничек цилиарного эпителия за счет снижения вязкости мокроты и увеличивать секрецию альвеолярного сурфактанта альвеолоцитами. Его прямое антиоксидантное свойство связано с тем, что тиольные группы соединяются электрофильными группами свободных радикалов. Непрямое действие NAC, как предшественника глутатиона, заключается в усилении активности глутатион-S-трансферазы и др. ферментов.

Представителем прямых муколитиков является препарат АЦЦ® (компания Sandoz), основу которого составляет действующее вещество N-ацетилцистеин. Линейка препарата представлена разнообразными лекарственными формами, которые могут применяться в педиатрической практике: таблетки 100 и 200 (шипучие таблетки или гранулы для приготовления раствора для приема внутрь по 100 и 200 мг), а также гранулы для приготовления сиропа (5 мл/100 мг).

Гранулы для приготовления сиропа (в 5 мл сиропа 100 мг ацетилцистеина) легко дозируется, особенно для детей в возрасте младше 2 лет. Данная лекарственная форма не содержит сахара и спирта, имеет приятные органолептические свойства, охотно прини-

Рис. 2. Стадии патологического процесса в слизистой оболочке бронхиального дерева при ОРВИ



мается детьми. Флакон рассчитан на один полный курс лечения.

Важно знать, когда и в какие сроки заболевания следует назначать препарат. До определенного момента гиперпродукция слизи носит защитный характер (рис. 2 А). В здоровом бронхе обязательно должна присутствовать слизь в небольшом количестве для осуществления функции очищения слизистой оболочки от инородных агентов. Ее немного, что не мешает движению воздуха по бронхиальному дереву, но вполне достаточно для работы цилиарного эпителия.

В первые минуты и часы от начала заболевания, когда вирус или бактерия внедрились в слизистую оболочку дыхательных путей, начинается защитная реакция — количество слизи увеличивается. Секретообразующие элементы воспаленной слизистой оболочки начинают продуцировать вязкую слизь, т.к. изменяется ее химический состав в сторону увеличения содержания гликопротеинов. Это, в свою очередь, приводит к увеличению фракции геля, его преобладанию над золей и, соответственно, к повышению вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета. Развитию гипер- и дискринии способствует также значительное увеличение числа и площади распространения бокаловидных клеток вплоть до терминальных бронхиол [21]. Существенно изменяется и качественный состав секрета: снижается содержание секреторного IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима — основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью [22].

В результате ухудшения реологических свойств бронхиального секрета нарушается подвижность (биение) ресничек мерцательного эпителия, что блокирует их очистительную функцию: скорость движения бронхиального секрета замедляется или совсем прекращается. Усугубляется адгезия. Вязкий бронхиальный секрет становится хорошей питательной средой для размножения микроорганизмов (в т.ч. вирусов, бактерий, грибов). Заболевание прогрессирует, нарастает бронхиальная обструкция, развивается оксидативный стресс [10, 11]. Несмотря на то, что мокрота уже образована в дыхательных путях, она еще не отделяется, ребенок ее еще не откашливает (рис. 2 Б). Клинически это проявляется сухим, непродуктивным кашлем. Получается, что именно в первые часы и сутки целесообразно назначать N-ацетилцистеин, чтобы уменьшить адгезию бактерий в слизистую оболочку бронхов, разжижить мокроту, улучшить ее реологические свойства, облегчить ее скорейшее удаление из бронхов.

С 4-х сут болезни клиническая картина усугубляется (рис. 2 В). Мокроты секретируется много, она становится вязкой, трудно отделяется, мукоцилиарный транспорт практически блокирован. У больного появляется влажный кашель, но малоэффективный.

Таким образом, очевидна необходимость применения N-ацетилцистеина как прямого муколитика в самом начале заболевания, что предотвратит мукостаз и улучшит мукоцилиарный клиренс. Как антиоксидант в первые часы интоксикации он может предотвратить развитие оксидантного стресса и облегчить состояние больного. Быстрое начало лечения не только облегчит отделение секрета, но и устранил один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, уменьшит вероятность микробной колонизации дыхательных путей.

Исходя из фармакологических свойств препарата, его назначают при различных болезнях органов дыхания, которые сопровождаются вязкой, трудноотделяемой мокротой. Препарат ацетилцистеина успешно применяется при острых состояниях: ОРВИ, бронхитах, бронхолинитах, пневмониях, осложнениях в виде ателектазов [6]. Используется для базисной терапии: как муколитик при хронических бронхолегочных процессах на фоне врожденной и наследственной патологии органов дыхания (муковисцидоз, синдром Зиверта-Картагенера, бронхоэктазы, пороки развития бронхов, иммунодефицитные состояния, цилиарная дискинезия). У больных бронхиальной астмой препарат имеет свои показания в случае развития осложнений. Фтизиатры широко используют его при активном респираторном компоненте заболевания [23, 24]. Препарат также успешно применяется при ЛОР-патологии (отитах, синуситах, ринитах) [25].

Существует ряд противопоказаний для применения препарата: прежде всего, это гиперчувствительность к ацетилцистеину, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, кровохаркание, легочное кровотечение или риск его возникновения, беременность, кормление грудью.

С осторожностью следует применять препарат при варикозном расширении вен пищевода, болезнях надпочечников, печеночной и/или почечной недостаточности.

Больным с сахарным диабетом нужно принять к сведению, что в таблетках содержится сахароза (10 мг готового перорального раствора содержат 0,31 углеводную ед.).

При работе с препаратом необходимо пользоваться стеклянной посудой, избегать контакта с металлами, резиной, кислородом, легко окисляющимися веществами из-за активности сульфгидрильной группы молекулы ацетилцистеина, которая может быстро вступать в различные химические реакции, снижая эффективность препарата. Размешивать препарат в стакане рекомендуется пластмассовой или деревянной ложечкой.

Инструкцией по медицинскому применению препарата рекомендован следующий режим дозирования:

1. Взрослые и подростки в возрасте старше 14 лет: 2–3 раза в день по 200 мг ацетилцистеина (400–600 мг в день).
2. Дети в возрасте от 6 до 14 лет: 3 раза в день по 100 мг, или 2 раза в день по 200 мг ацетилцистеина (300–400 мг в день).
3. Дети в возрасте от 2 до 5 лет: 2–3 раза в день по 100 мг ацетилцистеина (200–300 мг в день).
4. У детей в возрасте до 2 лет используются гранулы для приготовления сиропа в следующих дозировках: 2–3 раза в день по 50 мг ацетилцистеина (100–150 мг в день).
5. АЦЦ Лонг® — рекомендуется подросткам в возрасте старше 14 лет и взрослым по 600 мг ацетилцистеина однократно в сут.

Ацетилцистеин разрешен для применения у детей с 10-го дня жизни, однако у детей первого года жизни — только под строгим врачебным контролем из-за того, что у детей данного возраста не всегда можно эффективно провести дренаж. Чем младше ребенок, тем сложнее применять муколитики из-за особенностей детского организма, описанных выше.

Очень важно соблюдать режим приема: последний прием не позже 18 ч, чтобы успеть после наступления муколитического эффекта (через 30–45 мин) перед сном провести эффективный дренаж бронхиального дерева. Прием муколитиков непосредственно перед сном является серьезной тактической ошибкой. В положение лежа (дренажное) после приема препарата начинается активное отхождение мокроты, появляется кашель, ночь проходит в беспокойстве, что усиливает физические и психологические страдания больного.

Через 30–60 мин после приема препарата необходимо провести дренаж бронхиального дерева (продуктивно откашляться, сделать дыхательную гимнастику), что является также активной терапией любого респираторного эпизода [14, 26].

Особую осторожность следует соблюдать при использовании любых муколитиков у маленьких детей, т.к. муколитический эффект порой может достигаться быстро и легко, но после него необходимо тщательно провести дренаж и освободить легкие от разжиженной мокроты, что довольно трудно выполнить у малышей.

Все эти ошибки создают миф о «заболачивании» легких. Поэтому необходимо соизмерять дозировку препарата и возраст больного, подробно объяснять родителям, в чем заключается действие препарата, какие эффекты нужно ожидать, и главное, как проводить дренаж легких после приема муколитиков и почему.

Как следует принимать препарат? Его растворяют в стеклянной посуде и принимают после еды. Препарат следует принимать сразу после растворения, в исключительных случаях можно оставить готовый для применения раствор на 2 ч, но не дольше. Дополнительный прием жидкости усиливает муколитический эффект препарата. Поэтому в момент заболевания и приема ацетилцистеина необходимо увеличить количество потребляемой жидкости.

При внезапных кратковременных простудных болезнях длительность приема обычно составляет 5–7 дней. При хронических бронхитах различной этиологии, например при синдроме Зиверта-Картагенера, врожденных

пороках развития бронхов, иммунодефицитных состояниях с тяжелыми респираторными проявлениями, и особенно при муковисцидозе, препарат принимают длительное время не только с лечебной целью, но и для достижения профилактического эффекта от инфекций и чрезмерного мукостаза, под строгим врачебным контролем.

Ацетилцистеин является активным веществом и поэтому очень важно знать, как он взаимодействует с другими лекарственными средствами. Препарат хорошо сочетается с бронхолитиками, усиливая их действие. На практике назначение такого сочетания медикаментов встречается довольно часто. Практически любой респираторный эпизод, связанный либо с острой инфекцией, либо с обострением хронического заболевания легких, сопровождается бронхоспазмом, который резко снижает дренаж бронхиального дерева и способствует развитию мукостаза. Поэтому назначение сначала препарата, который расширяет и стабилизирует дыхательные пути, а затем препарата, который разжижает мокроту, не только оправдано, но и необходимо в данном случае.

Особое внимание педиатров необходимо обратить на то, что частой ошибкой является одновременное применение ацетилцистеина и противокашлевых средств: из-за подавления кашлевого рефлекса может возникнуть опасный застой слизи, следовательно, подобные комбинации не допустимы.

Респираторные эпизоды нередко протекают с бактериальными осложнениями, когда к симптоматической терапии приходится добавлять антибактериальную. Препарат успешно сочетается с антибиотиками, если учитываются особенности взаимодействия этих препаратов. Ацетилцистеин способен уменьшать всасываемость некоторых пероральных антибиотиков, не влияя на их биодоступность, например β-лактамов (аминопенициллинов и цефалоспоринов), и тетрациклинов (доксциклин), также слегка снижает абсорбцию цефалексина [27, 28]. В сочетании ацетилцистеина с эритромицином значительно повышается абсорбция последнего [29]. Поэтому антибиотики рекомендуется принимать не ранее, чем

через 2 ч после приема внутрь ацетилцистеина, чтобы не уменьшать их всасывание и эффективность.

Терапия с использованием секретолитических и секретомоторных средств всегда носит патогенетический характер, но ее эффективность самым существенным образом зависит от целого ряда сопутствующих факторов. В целом анализ эффективности муколитического средства весьма затруднителен именно в связи с необходимостью учета большого числа сопутствующих факторов.

В качестве критериев эффективности терапии муколитическими средствами на практике обычно используют такие клинические параметры, как:

- изменение кашлевого дренажа — продуктивность кашля, временной интервал, в течение которого сухой кашель трансформировался в продуктивный;
- динамика аускультативных изменений в легких;
- частота бактериальных осложнений;
- продолжительность периода болезни, при котором сохраняется обструкция на одном из участков респираторного тракта.

Правильный выбор противокашлевой терапии всегда основан на четком представлении о механизмах действия препаратов с противокашлевым эффектом. Знание элементарных особенностей кашля при различных болезнях у детей чрезвычайно важно для педиатра.

Таким образом, АЦЦ® обладает прямым муколитическим эффектом, а также антиоксидантным и антиоксическим. Выпускается в разных лекарственных формах, что удобно при назначении препарата детям в зависимости от возраста и массы тела. Ацетилцистеин эффективен и безопасен у детей при терапии острых и хронических болезней верхних и нижних дыхательных путей, которые сопровождаются образованием вязкой слизи [23]. Он способен нормализовать реологические свойства бронхиального секрета, облегчить отделение мокроты, предотвратить мукостаз и улучшить мукоцилиарный клиренс, уменьшить симптомы интоксикации. Назначать препарат целесообразно в самом начале ОРВИ (первые дни болезни) для предотвращения развития мукостаза и оксидантного стресса.

REFERENCES

1. Nisevich L. L., Namazova L. S., Volkov K. S. etc. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2008; 5 (3): 64–71.
2. Volkova O. V. *Pediatriya — Pediatrics*. 2004; 3: 16–20.
3. Balabolkin I. I. *Pediatriya — Pediatrics*. 2003; 6: 99–102.
4. Samsygina G. A. *Pediatriya im. G. N. Speranskogo — PEDIATRIYA-MOSCOW*. 2004; 3.
5. Tatochenko V. K., Volkov I. K., Rachinskii S. V. etc. *Kriterii diagnostiki i printsipy lecheniya retsdiviruyushchikh i khronicheskikh zabollevanii legkikh u detei. Posobie dlya vrachei* [Criterion of Diagnostics and Principles of Treatment of Anticipate and Chronic Lung Disease. Guideline]. Moscow, MZ RF i NTsZD RAMN, 2001. p. 23.
6. Korppi M., Laurikainen K. et al. Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1991; 80: 969–971.
7. *Rossiiskii natsional'nyi pediatricheskii formulyar. Pod red. A. A. Baranova* [Russian National Pediatric Formulary. Edited by A. A. Baranov]. Moscow, GEOTAR-Media, 2009. 912 p.
8. Soroka N. D. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2008; 7 (4): 111–115.
9. Nurmukhamedov R. Kh. *Consilium provisorum — Consilium provisorum*. 2001; 1 (1): 15–18.
10. *Mukoaktivnaya terapiya. Pod red. A. G. Chuchalina, A. S. Belevskogo* [Mucoactive Therapy. Edited by A. G. Chuchalin, A. S. Belevskii]. Moscow, Atmosfera, 2006. 127 p.
11. Shmelev E. I. *Patogenez vospaleniya pri khronicheskikh obstruktivnykh boleznyakh legkikh. Khronicheskie obstruktivnye bolezni legkikh. Pod red. A. G. Chuchalina* [Pathogenesis of Inflammation during the Chronic Obstructive Lung Diseases. Chronic Obstructive Lung Diseases. Edited by A. G. Chuchalin]. Moscow, 1998. pp. 82–92.
12. Simonova O. I. *Vrach — The Doctor*. 2010; 2: 56–61.
13. Maev I. V., Busarova G. A. *Lechashchii vrach — Practicing Doctor*. 2003; 1.
14. Simonova O. I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2011; 1: 153–159.

15. Simonova O.I. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2008; 5 (2): 26–32.
16. Simonova O.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2009; 8 (4): 130–136.
17. Simonova O.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2011; 4: 145–152.
18. *Prakticheskaya pul'monologiya detskogo vozrasta. Pod red. V.K. Tatochenko* [Practical Pediatric Pulmonology. Edited by V.K. Tatochenko]. Moscow, 2000. pp. 26–29, 57–62, 183–192.
19. Rachinskii S.V. etc. *Bronkhity u detei* [Bronchitis in Children]. Leningrad, Meditsina, 1978. 211 p.
20. Kakhnovskii I.M., Gostishcheva O.V. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya — Clinical pharmacology and therapy*. 1997; 6: 29–30.
21. Belousov Yu.B., Omel'yanovskii V.V. *Klinicheskaya farmakologiya boleznei organov dykhaniya. Spravochnoe rukovodstvo* [Clinical pharmacology of Respiratory Diseases. Guideline]. Moscow, 1996. pp. 144–147.
22. *MEZH DUNARODNYI ZhURNAL MEDITSINSKOI PRAKTIKI — International journal of medical practice*. 1997; 4: 29.
23. Yvonne C.M.D. et al. Acetilcisteina y carbocisteina para las infecciones agudas de las vias aereas superiores e inferiores en pacientes pediatricos sin enfermedad broncopulmonar cronica (Revision Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus*. 2009; 2.
24. Tatochenko V.K. *Pediatru na kazhdy den'. Spravochnik po diagnostike i lecheniyu* [Everyday Pediatrics. Guideline on Diagnostics and Treatment]. Moscow, 2012. p. 274.
25. Radtsig E.Yu. *Pediatriya. Prilozhenie k Consilium medicum — Consilium medicum. Appendix Pediatrics*. 2010; 1: 20–23.
26. Khrushchev S.V., Simonova O.I. *Fizicheskaya kul'tura detei s zabolevaniyami organov dykhaniya. Uchebnoe posobie* [Physical Culture of Children with Respiratory Diseases. Manual]. Moscow, Meditsina, 2006. p. 304.
27. Luaidl P., Marca G. Effect de la N-acetylcysteine orale sur la biodisponibilite des antibiotics chez l'homme. *Ars Med*. 1979; 34: 761–769.
28. Nonikov V.E. *RMZh — RMJ*. 2001; 9 (21): 923–929.
29. Paulsen O. et al. No effect of oral N-acetylcysteine on the bioavailability of erythromycin and bacampicillin. *Eur. Respir. J*. 1988; 1: 171–175.