

Н.В. Хайтович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Ацетилцистеин: применение у детей с первого дня респираторного заболевания

Острые респираторные заболевания составляют около 90% всей инфекционной патологии в детской популяции, являясь причиной более 80% вызовов врачей на дом. Высокая частота развития инфекций дыхательной системы у детей обусловлена особенностями созревания иммунной системы, контагиозностью вирусных инфекций, нестойким иммунитетом к ряду возбудителей (РС-вирусам, вирусам парагриппа), разнообразием серо- и биотипов пневмококков, стафилококков, гемофильной палочки) [1].

Респираторный тракт обладает системной защитой, среди неиммунологических звеньев которой особое значение имеет мукоцилиарный транспорт [2].

Как известно, трахеобронхиальный секрет включает продукцию слизистых и серозных клеток подслизистых желез, бокаловидных клеток и клеток Клара, в норме почти на 89-95% состоит из воды, в которой находятся ионы Na^+ , Cl^- , P^{3+} , Ca^{2+} . Слизь также содержит сурфактант альвеолоцитов, компоненты плазмы, местно секретируемые белки, продукты дегенерации и распада собственных клеток и микроорганизмов. Липиды, составляющие 0,3-0,5%, представлены в основном фосфолипидами и в небольшом количестве глициеридами, холестеринами и свободными жирными кислотами.

Коллоидный раствор трахеобронхиального секрета состоит из двух фаз: растворимой, жидкой (золь) и нерастворимой, вязкоэластичной (гель). Золь толщиной 2-4 мкм расположен непосредственно на слизистой оболочке и является средой, в которой «плавают» и сокращаются реснички. По мере продвижения слизи от терминальных бронхиол к бронхам секрет смешивается с содержимым бокаловидных клеток и мукоидных желез, формируя гель.

Гель — наружный слой бронхиального секрета толщиной 2 мкм, состоит из капели и комков слизи, осевших на поверхности золя. От содержания воды в геле зависит консистенция мокроты. Гель способен перемещаться только после превышения предела текучести, т.е. после разрыва связанных между собой ригидных цепей (поперечных дисульфидных и водородных связей).

Слой бронхиальной слизи конденсирует вдыхаемый воздух, увлажняет, нормализует его температуру, осаждает и эвакуирует пыль, фиксируя микробы и их токсины.

Мукоцилиарный клиренс осуществляется с помощью цилиарных клеток, каждая из которых содержит около 200 ресничек, совершающих 230-260 колебательных движений в минуту. Соотношение бокаловидных и реснитчатых клеток составляет 1:5.

Эвакуация слизи по спирали равномерна, вследствие чего не раздражаются кашлевые рецепторы и слизь подсознательно заглатывается.

При респираторных заболеваниях защитная реакция в виде увеличения количества слизи начинается сразу после попадания вируса или бактерии на слизистую оболочку бронхиальной стенки. Вирусные инфекции повреждают эпителий дыхательных путей и вызывают воспаление слизистой оболочки. При этом происходит испарение водной фракции мокроты. Количество бокаловидных клеток увеличивается, вплоть до терминальных бронхов, которые начинают продуцировать вязкую слизь. Состав секрета изменяется в сторону увеличения количества гликопротеинов и снижения содержания секреторного иммуноглобулина А, интерферона, лактоферрина, лизоцима и других компонентов местного иммунитета, отвечающих за противовирусную и антимикробную активность.

Изменяются реологические свойства трахеобронхиального секрета (повышаются

вязкость и адгезия). Увеличивается гелевый слой, но при этом истончается золь, в связи с чем парализуется работа ресничек дыхательного эпителия и нарушается цилиарный транспорт. Это приводит к застою и инфицированию слизи в бронхах (количество мокроты при этом колеблется в пределах от нескольких миллилитров до 1-1,5 л/сут).

Адгезия микроорганизмов и вирусов к слизистой оболочке бронхов и альвеол повышается. Вязкий бронхиальный секрет становится хорошей питательной средой для размножения микроорганизмов.

Заболевание быстро прогрессирует, нарастает бронхиальная обструкция, усугубляется оксидативный стресс [3]. В результате неконтролируемого повышения уровня свободных радикалов в бронхах отмечается сокращение миоцитов, дисфункция β -адренорецепторов, стимулируется секреция слизи, спазм или расширение сосудов, активируются тучные клетки; в эпителии альвеол увеличивается проницаемость и лизис клеток; в легочном матриксе уменьшается синтез и фрагментация эластина и коллагена, активируется деполимеризация протеогликанов; в системе микроциркуляции повышается проницаемость, секвестрация и адгезия нейтрофилов к эндотелию. Усиление воспаления в респираторной системе под влиянием оксидативного стресса в большой мере объясняется включением генов провоспалительных цитокинов путем активации фактора транскрипции NF- κ B и инактивацией антипротеаз.

Количество мокроты в дыхательных путях в первые сутки заболевания увеличивается, однако она не отделяется, что клинически проявляется непродуктивным сухим кашлем. С четвертых суток болезни кашель становится влажным, но при этом мукостаз усугубляется. Наблюдается повышенная секреция мокроты, последняя становится вязкой, трудноотделяемой, мукоцилиарный транспорт практически блокирован. Появление продуктивного кашля свидетельствует о несостоятельности мукоцилиарного транспорта и необходимости подключения дополнительного механизма эвакуации слизи за счет высокой скорости выдоха (5-6 л/с).

У детей кашлевой рефлекс созревает только к 5-6-му году жизни, при этом отмечается гиперсекреция слизи в условиях относительной узости дыхательных путей и менее развитой коллатеральной вентиляции легких. В связи с этим коррекция мукоцилиарного клиренса является обязательным компонентом комплексного лечения заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов у детей.

Ацетилцистеин (АЦ) — синтезированная копия природной молекулы, уже более 50 лет широко используемая в практической медицине (в том числе в педиатрии) как неферментный муколитик прямого действия. По химическому строению АЦ является производным аминокислоты цистеина, в большом количестве присутствующего в продуктах, содержащих животные белки (яйца, молочных продуктах, мясе птицы и рыбе) и соевых бобах.

Производные L-цистеина в основе молекулы АЦ представлены реактивными

сульфгидрильными группами (SH). При контакте со слизью, другими биологическими соединениями (кровью, кишечным содержимым и др.) и жидкостями молекула АЦ легко отдает атом водорода, становится биполярно заряженной, что позволяет ей быстро соединиться со свободными радикалами и другими молекулами. Это обеспечивает прямой муколитический эффект за счет разрыва дисульфидных связей кислых мукополисахаридов густой слизи, а также антиоксидантный и детоксицирующий эффекты.

Деполимеризация молекул мукопротеинов приводит к снижению вязкости слизи и уменьшению ее адгезивности на эпителии дыхательных путей. Высвобождаются реснички мерцательного эпителия, увеличивается скорость их движения, что приводит к эвакуации мокроты из дыхательных путей, в отличие от других муколитиков, которые действуют опосредованно, через бокаловидные клетки [3].

Повышая мукоцилиарный клиренс, АЦ снижает адгезию патогенных микроорганизмов, что препятствует их образованию и накоплению их токсинов в респираторной системе.

Кроме того, АЦ является предшественником глутатиона (эндогенного антиоксиданта), за счет чего способствует связыванию свободных радикалов, прекращению дальнейшего разветвления реакций свободнорадикального окисления, повышает защиту клеток от повреждающего воздействия и угнетает выработку медиаторов воспаления. Защищая α_1 -антитрипсин от разрушения свободными радикалами, АЦ предупреждает развитие и прогрессирование эмфиземы легких.

Следует отметить еще одно важное свойство АЦ при его применении в клинической практике — разрушение биопленок и, как следствие, снижение антибиотикорезистентности.

На фоне приема АЦ с первых суток заболевания уменьшается степень воспаления респираторного тракта, что позволяет максимально быстро достичь трансформации сухого непродуктивного кашля во влажный и продуктивный, а при наличии хронических очагов инфекции — преодолеть антибиотикорезистентность. Также при раннем приеме АЦ снижается адгезия вирусов и бактерий к слизистой оболочке бронхов.

Показаниями к применению АЦ являются острые и хронические воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей: пневмония; острый и хронический бронхит, обструктивный бронхит, бронхоэктазы; бронхиолит; муковисцидоз; ларингит; острый и хронический синусит.

Существуют данные, что АЦ может назначаться детям разных возрастных групп, включая новорожденных с 10-дневного возраста (обязательно под наблюдением врача). Последний прием должен быть не позднее 18.00, так как через 30-60 мин после приема необходимо осуществить дренаж бронхиального дерева от разжиженной мокроты. Можно предложить ребенку выполнять дыхательные упражнения, надувать воздушные шары, пускать мыльные пузыри, попрыгать на батуте или гимнастическом мяче,



Н.В. Хайтович

посмеяться, громко петь, а также сделать ему вибромассаж и т.д.

Антибиотики рекомендуется принимать не ранее чем через 2 ч после приема внутрь АЦ во избежание уменьшения их всасывания.

При сочетанном применении с парацетамолом необходимо соблюдать временные интервалы: принимать АЦ через 2 ч после приема жаропонижающего препарата.

Для повышения эффективности муколитической терапии необходимо употреблять большое количество жидкости, например минеральной негазированной воды. Адекватный жидкостный режим препятствует дегидратации слизистого слоя, покрывающего и защищающего реснички, и уменьшает вязкость секрета, что повышает мукоцилиарный транспорт.

Продолжительность терапии острых состояний составляет 5-7 дней, при лечении хронических заболеваний может достигать 6 мес.

Как показали исследования с участием пациентов раннего возраста, применение АЦ ассоциировалось с улучшением дренажной функции бронхов, о чем свидетельствовало уменьшение интенсивности и длительности кашля, повышение способности к откашливанию, а также нормализация флуориметрических параметров [4]. У детей с острым бронхиолитом прием АЦ способствовал уменьшению индекса тяжести течения заболевания и ускорению выписки из стационара [5].

Таким образом, на фоне применения АЦ наряду с увеличением количества золя наблюдалось восстановление работы мерцательного эпителия, который, в свою очередь, способен самостоятельно выводить слизь из дыхательных путей. Именно прямое действие АЦ обеспечивает быстрое наступление эффекта.

АЦ назначают с первых суток респираторного заболевания, что обосновывается его способностью подавлять оксидативный стресс, снижать степень вызванного активными формами кислорода воспаления и повреждения дыхательного эпителия; улучшать мукоцилиарный клиренс, быстро разжижать мокроту, улучшая ее реологические свойства; снижать микробную колонизацию дыхательных путей и разрушать биопленки бактерий.

Литература

1. Зайцева О.В., Барденикова С.И., Зайцева С.В. и др. Современные аспекты патогенетической терапии кашля у детей // Лечащий врач. — 2010. — № 2 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2010/02/12158998>.
2. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких // Российский медицинский журнал [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_4457.htm.
3. Симонова О.И. Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — № 13 (1). — С. 26-32.
4. Давыдова И.В., Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Опыт применения ацетилцистеина в лечении респираторных инфекций у детей раннего возраста // Педиатрическая фармакология. — 2012. — № 9 (2). — С. 67-72.
5. Naz F., Raza A.B., Ijaz I., Kazi M.Y. Effectiveness of nebulized N-acetylcysteine solution in children with acute bronchiolitis. J Coll Physicians Surg P ak. 2014 Jun; 24(6): 408-11.

КМ 01-50-АЦ-ОТС-0215

