

Эффективность ацетилцистеина при лечении респираторных заболеваний у детей

На проходившем в г. Киеве 8-10 октября VIII конгрессе педиатров доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии № 4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Николай Валентинович Хайтович рассказал о современных представлениях в улучшении дренажной функции бронхов у детей.

— Инфекционно-воспалительные заболевания различных отделов респираторного тракта являются наиболее частой патологией детского возраста. К примеру, заболеваемость острым бронхитом в первый год жизни составляет 75%, в возрасте до 3 лет — 200%. По общим оценкам до 20-28% детей в год болеют острым бронхитом. Вирусные и бактериальные патогены вызывают местную воспалительную реакцию слизистой оболочки дыхательных путей, сопровождающуюся секрецией вязкой слизи, которая нарушает дренажную функцию бронхов. Густой вязкий секрет раздражает рецепторы слизистой оболочки трахеобронхиального тракта и вызывает появление физиологического защитного рефлекса — продуктивного кашля, способствующего санации дыхательных путей. Непродуктивный или сухой навязчивый кашель обусловлен наличием густого секрета, самостоятельная эвакуация которого из респираторного тракта затруднена. Следовательно, обеспечение лаважа бронхиального секрета при заболеваниях респираторных органов, является ключевым условием эффективного лечения.

Процесс дыхания осуществляется за счет слаженного функционирования различных органов и систем организма человека. Анатомическое строение дыхательной трубки устроено таким образом, что позволяет достаточно эффективно противостоять агрессивным факторам окружающей среды. Однако при неблагоприятных условиях происходит повреждение основных защитных механизмов, что приводит к развитию острой и хронической респираторной патологии. Начальными проявлениями патологического процесса является перестройка citoархитектоники слизистой оболочки дыхательных путей, которая сопровождается истончением последней, нарушениями слизеобразования, изменением физико-химических свойств бронхиального секрета. В норме формирование слизи (около 100 мл/сут) обеспечивается бокаловидными клетками. При условии нормального функционирования реснитчатого аппарата эпителия бронхов ее элиминация происходит незаметно для человека. При хронических респираторных процессах уменьшается количество бокаловидных клеток, нарушается работа мерцательного эпителия, что способствует скоплению слизи, увеличению ее количества (до 1,5 литра в сутки), однако лаваж в полной мере не обеспечивается и удаление мокроты происходит только благодаря кашлевому толчку. Кроме того, происходит запуск оксидативного стресса путем активации провоспалительных цитокинов, отмечаются сокращение миоцитов, дисфункция бета-адренорецепторов, формирование спазма и расширение сосудов, активация тучных клеток.

В эпителии и альвеолах увеличивается проницаемость и усиливается лизис клеток, в легочном матриксе происходит уменьшение и фрагментация эластина и коллагена, деполимеризация протеогликанов. В системе микроциркуляции усиливаются проницаемость сосудов, секвестрация и адгезия нейтрофилов к эндотелию.

Воспалительные респираторные заболевания характеризуются резким усилением окислительных процессов в легочной ткани, поэтому большое значение имеет способность лекарственных препаратов оказывать влияние на окислительно-восстановительные биохимические процессы. В норме внутриклеточный глутатион подавляет выработку медиаторов воспаления, препятствует прямому повреждению легочной ткани под влиянием свободнорадикальных реакций. Снижение содержания глутатиона сопровождается нарушением функции сурфактанта и усилением активности цитокинов — медиаторов воспаления.

! N-ацетилцистеин является проглутатионом и донатором цистеина, что важно для детоксикации при инфекционных процессах. Поставщик тиоловых групп ацетилцистеин восстанавливает содержание внутриклеточного глутатиона, оказывает прямое антиоксидантное действие.

Это создает дополнительные преимущества при использовании ацетилцистеина при воспалительных заболеваниях легких (Morris P.E., Bernard G.R., 1994). N-ацетилцистеин — это синтетический муколитический препарат, который доказал свою эффективность как в экспериментальных, так и клинических исследованиях и может применяться при различных острых и хронических заболеваниях респираторной системы, в том числе муковисцидозе и бронхоэктатической болезни (в большей дозе). Наличие в структуре сульфидрильных групп N-ацетилцистеина обуславливает разрыв дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к уменьшению вязкости слизи, к тому же оказывает стимулирующее действие на мукозные клетки, секрет которых обладает способностью лизировать фибрин и кровяные сгустки. Препарат проявляет защитные свойства, направленные против таких факторов, как свободные радикалы, реактивные кислородные метаболиты, ответственные за развитие острого и хронического воспаления в легочной ткани.

! Эти данные были подтверждены в недавнем экспериментальном исследовании, в котором N-ацетилцистеин продемонстрировал антипиретические и противовоспалительные свойства за счет антиоксидантного механизма действия (Wrotek et al., 2011).

В последнее время установлено, что около 65% бактериальных инфекций, поражающих человека, могут создавать биопленку. У пациентов со средним отитом в 30% случаев обнаруживаются биопленки. У детей биопленки часто формируются в криптах миндалин.

Механизм формирования биопленок достаточно сложен: на первоначальном этапе происходит адгезия микроорганизма к слизистой с последующей его фиксацией, при этом бактерии выделяют внеклеточные полимеры, обеспечивающие прочную адгезию, которые облегчают прикрепление к поверхности других микроорганизмов. Биопленка не является непрерывным однослойным образованием — она состоит из микроколонии бактериальных клеток, которые заключены в экзополисахаридный кожух и отделены от других микроколоний внутриматриксными пустотами (водными каналами). По водным каналам бактерии получают кислород, питательные вещества, также по ним доставляются антибактериальные средства. Таким образом, внеклеточный матрикс удерживает всю колонию, в результате чего происходит накопление питательных веществ и активное деление болезнетворных микроорганизмов. Сформированная биопленка выполняет барьерную и защитную функцию, при этом может менять свои свойства под воздействием внешних факторов. Следовательно, биопленки более устойчивы к действию антибиотиков, чем планктонные бактерии. Бактерии в биопленках остаются живыми при концентрациях антибиотиков, которые в 1000 раз выше смертельных концентраций для планктонных бактерий. Были предложены три механизма, объясняющих резистентность биопленок к действию антибактериальных препаратов: снижение уровня проникновения антибактериального препарата в бактерии, медленный рост бактерий, индукция биопленочного фенотипа. При благоприятных условиях в результате неукротимого роста от биопленки периодически происходят отрыв клеток и обсеменение близлежащих участков, инвазия в кровеносное русло и обсеменение других органов. Очаги биопленок появляются при частых респираторных заболеваниях, постепенное развитие биопленки может быть основой хронизации инфекционного процесса.

! Согласно данным, полученным Pincici J.P. et al. в 2010 г., N-ацетилцистеин разрушает биопленки, нарушает бактериальную адгезию, тормозит синтез и разрушает внеклеточные полисахариды биопленок бактерий.

В других исследованиях была показана корреляционная зависимость экспрессии молекул адгезии от показателей антиоксидантной активности при хронической обструктивной болезни легких, при этом было показано, что прием N-ацетилцистеина оказывает прямой ингибирующий эффект на экспрессию молекул адгезии (van Overveld F.J. et al., 2005). In vitro N-ацетилцистеин подавлял способность Staphylococcus epidermidis образовывать биопленки, этот эффект зависел от концентрации препарата и был подтвержден данными электронной микроскопии (Perez-Giraldo C. et al., 2005). С использованием ацетилцистеина как самостоятельно, так и в комплексе



Н.В. Хайтович

с антибиотиком было показано снижение роста и формирования биопленок через 24, 48 и 72 ч (Olofsson A.C. et al., 2003). Также было показано влияние N-ацетилцистеина на апоптоз, при этом уменьшалось количество апоптотических клеток (Moop et al., 2010).

В Европе накоплен достаточно большой опыт использования N-ацетилцистеина, например в Голландии его использует 32% врачей общей практики, показаниями для назначения служили: нарушения отхождения вязкой мокроты (73,9%), бронхиальная астма (50,3%), острые и хронические бронхиты (40,0%), интенсивная продукция мокроты (40,0%), сухой кашель (34,5%) (Duijvestijn Y.C., 1997).

В недавнем сравнительном исследовании была проанализирована эффективность N-ацетилцистеина и теofilлина при хронической обструктивной болезни легких, при этом была показана сравнимая эффективность препаратов при значительно меньшем количестве побочных эффектов в группе N-ацетилцистеина (Seyed J., 2013). В другом исследовании с участием 2510 человек, в том числе детей и подростков с острым и хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, эмфиземой, отмечалась позитивная динамика показателей функции внешнего дыхания на протяжении 4 недель (на 88%) (Volkl K., 1992). В 2009 г. Schermer T. и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором эффективность N-ацетилцистеина была сравнима с флутиказоном и отличалась от плацебо.

Высокая муколитическая эффективность ацетилцистеина была продемонстрирована в метаанализе шести исследований с участием 497 человек; в метаанализе 34 исследований с участием 2064 детей была подтверждена безопасность ацетилцистеина, в то же время отмечалось, что данных по использованию препарата у детей раннего возраста пока недостаточно (Chalumeau M., Duijvestijn Y., 2013).

В Украине N-ацетилцистеин представлен препаратом АЦЦ® компании «Сандоз», содержащим различные дозы ацетилцистеина (от 100 до 600 мг), и может применяться у взрослых и детей в виде растворимых гранул и шипучих таблеток. АЦЦ® обладает муколитическим, бронхолитическим, противовоспалительным и антипиретическим действием, подавляет адгезию и процесс формирования биопленки патогенными микроорганизмами. Показаниями для назначения АЦЦ® служат острые и хронические заболевания органов дыхания.

04-35-АЦЦ-ОТС-1113

Подготовил Владимир Савченко

