

Е.Н. Охотникова, д.м.н., профессор кафедры педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Современные возможности комплексного воздействия мукоактивной терапии бронхообструктивного синдрома у детей

Бронхообструктивный синдром (БОС) у детей в течение многих лет привлекает пристальное внимание как исследователей, так и практических врачей, что обусловлено высокой частотой данного заболевания (30-50% в первые 3 года жизни) и гетерогенностью его развития, с чем, в свою очередь, связаны трудности дифференциальной диагностики и адекватной терапии. Согласно определению Комитета экспертов ВОЗ под обструкцией дыхательных путей подразумевают «сужение или окклюзию дыхательных путей, которая может быть результатом скопления материала в просвете, утолщения стенки, сокращения бронхиальных мышц, уменьшения сил ретракции легкого, разрушения дыхательных путей без соответствующей потери альвеолярной ткани и/или компрессии дыхательных путей». Иными словами, основным механизмом развития обструкции является сужение или окклюзия дыхательных путей вследствие самых разнообразных причин.

Особую сложность представляет дифференциация различных проявлений нарушения проходимости дыхательных путей у детей раннего возраста в связи с высокой частотой развития БОС в качестве главного синдрома, вторичного синдрома и даже ятрогении. Бронхиальная астма и острая бронхообструктивная патология (обструктивный бронхит, бронхиолит, острый стенозирующий ларинготрахеит, коклюш) — заболевания, при которых нарушение проходимости дыхательных путей, прежде всего бронхов, является главным проявлением, однако до сих пор не получено четких данных о распространенности БОС при различной бронхолегочной патологии у детей. Выявление и адекватное лечение БОС — ключевой момент в диагностических и терапевтических алгоритмах этих заболеваний.

Индукторы и провокаторы бронхообструкции. Наиболее частой причиной развития синдрома бронхиальной обструкции является респираторная инфекция. Частота БОС, возникшего на фоне инфекций нижних дыхательных путей у детей раннего возраста, колеблется, по данным разных авторов, от 5 до 40%. У детей с отягощенным аллергологическим семейным анамнезом БОС, как правило, развивается в 30-40% случаев, такая же тенденция наблюдается и у детей, часто (более 6 раз в год) болеющих респираторными инфекциями. Наиболее распространенным провокатором развития БОС у детей, несомненно, является вирусное поражение дыхательных путей, доля которого составляет 92%, однако в вопросе об этиологической роли отдельных вирусов единого мнения нет. Большинство авторов отводят ведущую роль респираторно-синцитиальному вирусу (RS-вирусу), выявляемому у 45-70% больных. Вирусы парагриппа I и III типов выделяются в 12-16% случаев. Аденовирусы 3, 7 и 21 типов, хотя и вызывают БОС всего в 1,8-5%

случаев, занимают первое место по тяжести заболевания и летальности и у 60% пациентов приводят к хронизации процесса. Реже развитие БОС вызывают риновирусы и вирусы гриппа А и В, вирус герпеса, цитомегаловирус, вирус Коксаки, вирус эпидемического паротита. На микоплазменную инфекцию приходится 1,5%, на пневмоцистоз — 0,75%. Повторные эпизоды обструктивного бронхита у детей раннего возраста могут быть обусловлены *Chlamydia pneumoniae* или грибами. По данным наших исследований за 2002-2004 гг., у детей с повторными эпизодами БОС антигены RS-вирусов выявлены в 19,3% случаев, вирусов парагриппа — в 17,4%, аденовирусов — в 6,4%, *Mycoplasma (M.) pneumoniae* — в 14,5%, *S. pneumoniae* — в 26,6%, *S. trachomatis* — в 18,3%. По результатам последних наших исследований, проведенных в г. Киеве в 2012-2014 гг. у детей первых 6 лет жизни с повторным БОС (с астмой и обструктивным бронхитом), вирусы идентифицированы в 75% случаев. Среди них RS-вирус и риновирус выявлены с одинаковой частотой — по 7,1%, парагрипп I и III типов — по 3,6%, и впервые в Украине идентифицированы новые респираторные вирусы — метапневмовирус (10,7%), бокавирус (39,3%) и ко-инфекции (метапневмовирус + парагрипп I типа), что согласуется с данными F. Midulla и соавт.

Второе место в структуре причин развития БОС занимает бронхиальная астма, на долю которой приходится до 3,5% случаев. Однако развитие БОС не ограничивается только инфекционным и аллергическим процессом в дыхательных путях. Его могут вызывать и другие причины: врожденные пороки сердца и крупных сосудов — 0,75%, сдавление бронхов извне каким-либо образованием — 0,5%, муковисцидоз — 0,5%, пороки развития легких — 0,5%.

С практической точки зрения можно выделить 4 основные группы БОС:

инфекционный, аллергический, компрессионный/обтурационный и гемодинамический.

В патогенезе обструкции дыхательных путей выделяют 3 основных механизма ее развития: механический, иммунный факторы и нейрорефлекторные механизмы.

К механическим факторам в первую очередь относятся отек и гиперсекреция. Отек стенки дыхательных путей обусловлен значительным увеличением проницаемости слизистой оболочки, что связано с воздействием гистамина, простагландинов и лейкотриенов. Для него характерно утолщение всех отделов стенки бронхов — подслизистого и слизистого слоев, базальной мембраны. Отек сопровождается усилением слизееобразования вследствие избыточной функции бокаловидных клеток, количество и размеры которых при отеке слизистой резко возрастают. При патологических состояниях может происходить трансформация некоторых клеток, например клеток Кларка, ответственных за выделение липопротеиновых веществ, в бокаловидные, что также повышает продукцию секрета.

Важным фактором механической обструкции является также воспалительная клеточная инфильтрация с участием эпителиальных и эндотелиальных клеток, гранулоцитов, макрофагов, моноцитов, отмечается Т- и В-клеточная активация (трансформация в плазматические клетки) в ответ на воздействие инфекционного антигена или аллергена. Нейтрофилы и макрофаги участвуют в лизисе гранул тучных клеток, а эозинофилы разрушают гистамин и лейкотриены. В результате воспаления нарушается геометрия мелких бронхов за счет утолщения стенки, закрытия просвета слизью и клеточным детритом, увеличения высвобождения провоспалительных цитокинов, повышения гиперчувствительности дыхательных путей, нарушения нейрорегляторных механизмов в сторону парасимпатической гиперреактивности.

Особо следует отметить, что одни механические факторы бронхообструкции являются обратимыми (отек, воспалительная инфильтрация, гиперсекреция, бронхоспазм), другие (метаплазия и гиперплазия эпителия бронхов, гипертрофия бокаловидных и серомукоидных желез, коллапс воздухоносных путей) относятся к числу необратимых, свидетельствующих о формировании структурной перестройки бронхов (ремодуляции), типичной для тяжелых хронических бронхообструктивных заболеваний у детей — бронхиальной астмы и бронхолегочной дисплазии.

Нарушение мукоцилиарного клиренса (очищения дыхательных путей) происходит как при избыточном образовании бронхиального секрета, так и при недостаточной его продукции, что приводит к мукостазу (застою вязкого слизистого или гнойного секрета в верхних и нижних



Е.Н. Охотникова

дыхательных путей), в результате чего страдает дренажная функция бронхов и нарушается вентиляционная функция легких. При этом снижается эффективность защитных механизмов — мукоцилиарного транспорта, кашля, нарастает колонизация бронхов патогенной микрофлорой. Нарушение транспорта мокроты приводит к поддержанию и прогрессированию воспаления и бронхообструкции. Кашель является одним из клинических проявлений гиперреактивности дыхательных путей. У детей раннего возраста в силу морфофункциональных особенностей кашлевой рефлекс несовершенен, поэтому при инфекциях дыхательных путей у детей первых месяцев жизни кашель часто отсутствует. Кроме того, он может провоцировать отказ от еды, срыгивания и рвоту. В ряде случаев кашель не выполняет дренажной функции.

Один из наиболее распространенных триггеров развития БОС у грудных детей — синдром привычной микроаспирации жидкой пищи, связанный с дисфагией, часто в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом. До 30% всех случаев рецидивирующего кашля у детей раннего возраста обусловлены аспирационным синдромом, что часто ускользает от внимания родителей и врачей. Гастроэзофагеальный рефлюкс различной степени выраженности отмечается у 93% детей с астмой. Его наличие способствует формированию гиперреактивности дыхательных путей, которая развивается двумя путями: за счет микроаспирации, приводящей к раздражению эффекторных клеток и клеток-мишеней, и вследствие повышения тонуса блуждающего нерва, вызванного раздражением нижнего отдела пищевода кислым содержимым желудка.

Значение вирусных патогенов в развитии астмы и провокации ее обострений уже давно доказано и характерно для детей всех возрастных групп, но наиболее велико их влияние на формирование БОС и астмы у детей раннего возраста. Вирус-индуцированное повреждение эпителия способствует проникновению аллергенов и ирритантов, других вирусов и патогенов. Респираторные вирусы нарушают тонус гладкой мускулатуры бронхов в сторону преобладания ваготонии. Вирусы вступают в контакт с нервными окончаниями, повреждают M₂-рецепторы, влияют на метаболизм нейропептидов (субстанция Р, нейрокинин А), тем самым повышая холинергическую чувствительность нервных волокон и

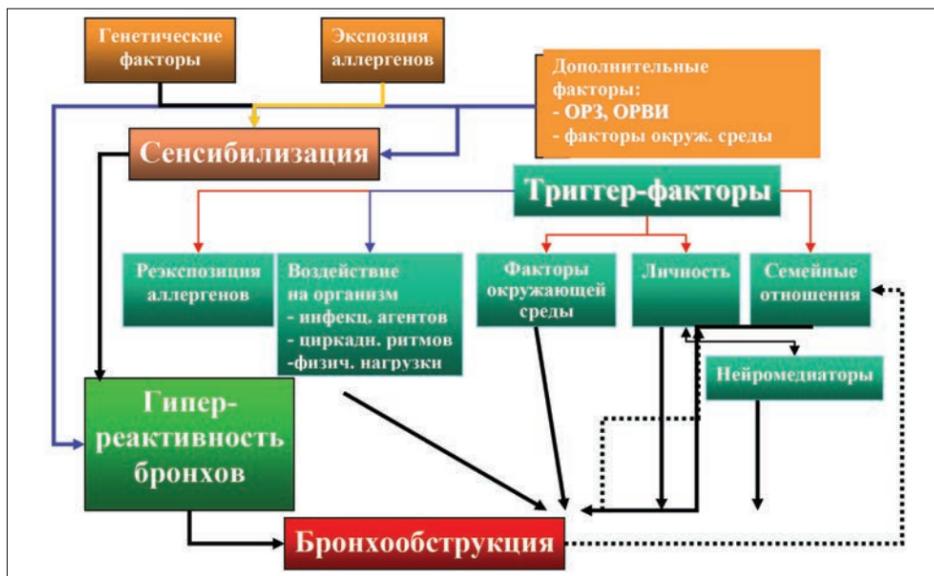


Рис. 1. Роль различных факторов в патогенезе бронхиальной обструкции у детей

Продолжение на стр. 34.

Е.Н. Охотникова, д.м.н., профессор кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії послесереднього освіти ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Современные возможности комплексного воздействия мукоактивной терапии бронхообструктивного синдрома у детей

Продолжение. Начало на стр. 33.

обуславливая формирование гиперреактивности дыхательных путей (рис. 1). В свою очередь повышенная невральная активность приводит к выбросу гистамина тучными клетками. Для детей первых лет жизни характерна недостаточная плотность β_2 -адренорецепторов и преобладание активности М-холинорецепторов.

Наиболее опасными осложнениями БОС являются растяжение межреберных мышц, аспирация бронхиального секрета, ателектазы, эмфизема легких, легочная гипертензия, повышение давления в венах большого круга кровообращения, тошнота и рвота, нарушение сна, потеря сознания. Наиболее подверженным развитию указанных состояний контингентом являются дети грудного возраста в приступном периоде бронхиальной астмы, у которых, по нашим данным, осложнения наблюдались в 53,2% случаев. Чаще всего отмечались судорожный синдром (31,9%), приступ пароксизмальной тахикардии (25,5%) и очень тяжелый астматический приступ (21,2%). У трети детей развились легочные осложнения — двухсторонний пневмоторакс (8,5%) в связи с эмфиземой легких и особенно часто (23,4%) — диффузный гнойный эндобронхит. 33,5% детей имели антигены *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, а у 43% детей выявлены вирусно-бактериальные ассоциации (вирусы парагриппа, аденовирусы, пневмококки, стрептококки). Примечательно, что недавно проведенное Л.И. Чернышевой и соавт. исследование, посвященное определению частоты носительства пневмококка в носоглотке детей первых 6 лет жизни, проживающих в г. Киеве и Киевской области, показало высокий уровень (50,4%) колонизации детей, в том числе здоровых, что обусловлено формированием биопленок на слизистой оболочке носоглотки.

Именно формированием биопленок в последнее время объясняют неэффективность лечения ряда инфекций. Впервые о роли бактериальных биопленок в развитии инфекций различной локализации заговорили более 25 лет назад. Сегодня считается, что более 65% всех инфекционных заболеваний обусловлены микроорганизмами, существующими в форме биопленок. Биопленки — трехмерные структуры, состоящие из агрегатов клеток микроорганизмов и выделяемого ими внеклеточного матрикса (рис. 2 и 3), прикрепленных к органическим или неорганическим поверхностям. Биопленки являются наиболее распространенной формой организации жизнедеятельности

большинства бактерий как во внешней среде, так и в организме человека при патологии. В настоящее время известно, что более 99% бактерий существуют в природных экосистемах не в виде свободно плавающих (планктонных) клеток, а в виде прикрепленных к субстрату биопленок. В недавно проведенном большом исследовании биопленки были обнаружены в 61,4% образцов биологического материала, взятых у больных хроническими инфекциями различной локализации. В составе биопленок могут присутствовать разные виды бактерий, например *H. influenzae* и *S. pneumoniae* при инфекциях дыхательных путей. Более того, в составе полимикробных биопленок способны взаимодействовать бактерии, грибы и вирусы.

Сегодня не вызывает сомнений необходимость пересмотра концепции патогенеза различных хронических инфекций с учетом данных о биопленках. Выявить микроорганизмы в составе биопленок позволяют современные молекулярные методы (электрофорез в геле и высокоэффективная жидкостная хроматография с флюоресцентной гибриридизацией *in situ*). Все шире используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР), ПЦР с обратной транскриптазой, быстрое секвенирование и другие исследования.

Основными свойствами биопленки являются:

- взаимодействующая общность разных типов микроорганизмов;
- микроорганизмы собраны в микроколонии;
- микроколонии окружены защитным матриксом;
- различная среда внутри микроколоний;
- примитивная система связи между микроорганизмами;
- устойчивость микроорганизмов в биопленке к воздействию антибиотиков, антимикробных средств и к реакции организма хозяина.

Биопленка не является простым скоплением бактерий на некой поверхности, а состоит из клеток — моно- или ассоциации культур микроорганизмов и внеклеточного матрикса, представляющего собой сложную смесь полисахаридов, гликопептидов, нуклеиновых кислот и липидов. Этот слизистый биополимер неоднороден в разных слоях, более того, содержит структуры, похожие на транспортные и водные каналы.

Суть существования биопленки заключается в защите находящихся в ней микроорганизмов от неблагоприятных физических, химических и биологических

факторов внешней среды — температуры, высушивания, ультрафиолетового излучения, различных химикатов, гуморальных и клеточных факторов защиты макроорганизма.

Частота инфекций, ассоциированных с биопленкой, составляет 65-80%. В настоящее время установлена роль и значение микробных биопленок в этиологии и патогенезе многих острых и, особенно, хронических бактериальных инфекций человека. К числу таких заболеваний относятся инфекции мочевых путей (*E. coli* и др.), инфекции среднего уха (*H. influenzae*), муковисцидоз (*P. aeruginosa*), инфекционный эндокардит. Более того, свыше 60% внутрибольничных инфекций обусловлены микроорганизмами, находящимися в биопленках. Биопленки играют важную роль при таких инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов, как вентиляционная пневмония, хроническая бронхопневмония при муковисцидозе, диффузный панбронхит, бронхоэктазы, хронический и эксудативный средний отит, холестеатома, хронический синусит и риносинусит, тонзиллит и аденоидит, инфекции у больных с трахеостомой, эндотрахеальными трубками и кохлеарными имплантатами.

Современные представления о роли биопленок в этиопатогенезе острых и, особенно, хронических инфекционных заболеваний требуют совершенно новых подходов к их диагностике и лечению. Становится очевидным, что для повышения эффективности лечения инфекций, ассоциированных с биопленками, необходимо учитывать не только антибактериальные характеристики антибиотиков, но и их способность препятствовать адгезии бактерий, проникать в биопленки, подавлять их образование или способствовать дезорганизации внеклеточного матрикса.

В настоящее время известен ряд антибактериальных средств, которые в той или иной мере соответствуют вышеперечисленным свойствам. Например, **N-ацетилцистеин разрушает структуру внеклеточного матрикса, образованного *P. aeruginosa*, и ингибирует продукцию слизи *S. epidermidis*.** Эффективность азитромицина в лечении больных муковисцидозом связана с его способностью нарушать образование биопленки штаммами *P. aeruginosa*, а субингибирующие дозы этого антибиотика препятствуют образованию биопленки *H. influenzae*. Липосомальный комплекс амфотерицина В обладает выраженной активностью по отношению к биопленкам, образуемым *Candida spp.*

По данным В. Winther и соавт., на поверхности удаленных аденоидов бактериальные биопленки были обнаружены в 8 из 9 случаев. При исследовании 16 образцов небных миндалин и аденоидов и 24 образцов слизистой оболочки, взятой при вскрытии клеток решетчатого лабиринта у детей с хроническим риносинуситом, биопленки были выявлены в 57,5 и 41,7% случаев соответственно.

Так, у детей с хроническим аденоидитом биопленки были обнаружены в 94,9% случаев, тогда как на образцах ткани глоточной миндалины, удаленной у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, — только в 1,9%.

Лечение острой и обострения хронической бронхообструкции в идеале должно быть направлено на устранение ее причин. Однако большое количество заболеваний, проявляющихся развитием БОС, и преобладающее единство механизмов его формирования при наиболее распространенных процессах у детей раннего возраста обуславливают необходимость решения врачами задачи разработки и внедрения единого подхода к лечению больных с обструкцией дыхательных путей. В клинической практике основной по значимости является патогенетическая терапия, включающая применение бронхолитиков, противовоспалительных препаратов и лекарственных средств, улучшающих дренажную функцию бронхов.

Улучшение дренажной функции дыхательных путей. Для снижения вязкости секрета и его эвакуации в комплексной терапии БОС применяются различные мукоактивные средства, при выборе которых необходим индивидуальный подход.

Препараты, влияющие на кашель, можно разделить на противокашлевые и мукоактивные. В дебюте острого воспалительного заболевания органов дыхания чаще возникает сухой кашель, в связи с чем в этот период показаны средства, стимулирующие секрецию; при непродуктивном кашле — средства, разжижающие мокроту, при появлении продуктивного влажного кашля — мукорегуляторы, нормализующие образование и состав секрета. Однако все противокашлевые препараты замедляют освобождение дыхательных путей от секрета, что требует крайне взвешенного подхода при их назначении. Они противопоказаны при всех состояниях, сопровождающихся обильной продукцией мокроты (острый бронхит, альвеолит) и легочным кровотечением, кроме того, они противопоказаны при БОС. Поскольку у детей, особенно раннего возраста, кашель обусловлен повышенной вязкостью секрета бронхов, нарушением «скольжения» мокроты по ним и недостаточной активностью мерцательного эпителия, основной целью терапии в подобных случаях является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и увеличение тем самым эффективности кашля, в связи с чем препаратами выбора являются муколитики-мукорегуляторы. Муколитические (или секретолитические) препараты воздействуют на геле-фазу бронхиального секрета и эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество. Эти препараты являются симптоматическими средствами и не влияют на воспалительную реакцию — основу патогенетического звена респираторной инфекции. Механизм их действия заключается в способности изменять реологические свойства мокроты: вязкость, адгезию и эластичность.

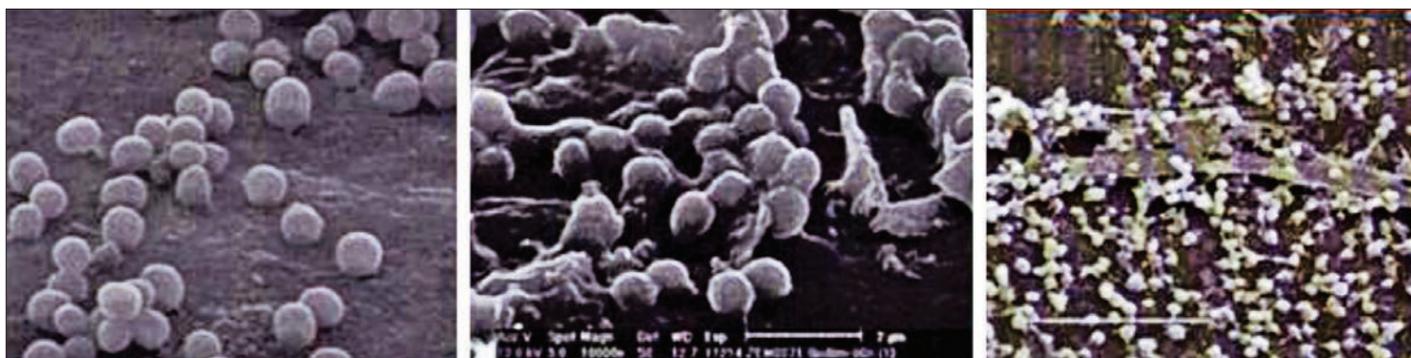


Рис. 2. Этапы формирования матрикса биопленки колонией золотистого стафилококка (электронная микроскопия): обычная колония (слева), колония, способная формировать биопленку (средний снимок), и колония, формирующая матрикс (справа) (S. Sailer, I. Chatterjee, Homburg-Saar)

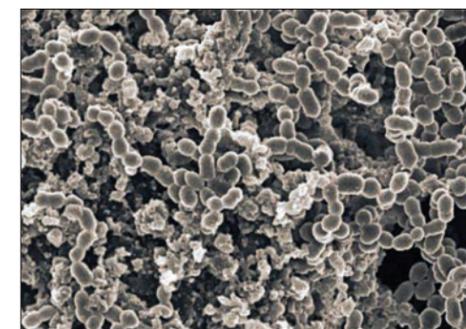


Рис. 3. Зрелые пневмококковые биопленки: почти круглые структуры бактерий *S. pneumoniae* вместе создают матрицу из окружающего их материала. В итоге бактерии становятся более выносливыми (L. Marks)

Выбор муколитической терапии определяется характером поражения респираторного тракта, кашля и возрастом ребенка. Известно, что у детей респираторные инфекции практически всегда протекают с выраженным мукостазом, влажным или сухим кашлем, хрипами в легких, выраженной интоксикацией и плохим самочувствием, поэтому целесообразно выбирать препарат, оказывающий комплексное действие для ликвидации всех проявлений заболевания.

С учетом того, что у детей раннего возраста одним из значимых компонентов обструкции бронхов является гиперсекреция вязкой слизи и ее скопление в дыхательных путях, для лечения БОС предпочтительным препаратом является N-ацетилцистеин (N-АЦ), относящийся к неферментным муколитикам (табл.).

Таблица. Сравнительная характеристика механизма действия неферментных муколитиков	
Препарат	Механизм действия
N-ацетилцистеин	Прямой быстрый муколитический эффект: тиольная (SH) группа разрушает дисульфидные мостики между молекулами кислых мукополисахаридов и гликопротеидов мокроты и мостики сиаломуцинов поверхностного слоя бронхиального содержимого, в том числе гнойного
Амброксола гидрохлорид	Деполимеризация кислых мукополисахаридов, стимуляция синтеза альвеолярного и бронхиального сурфактанта, нейтральных мукополисахаридов (наиболее выражена у амброксола)
Карбоцистеин	Стимуляция активности сиаловой трансферазы Стимуляция регенерации слизистой оболочки дыхательных путей и продукции нормальной физиологической слизи

Эффективность N-АЦ связана с наличием в структуре молекулы сульфгидрильных (тиольных) SH-групп, разрушающих дисульфидные связи протеогликанов, что вызывает деполимеризацию и снижение вязкости мокроты. Кроме того, N-АЦ оказывает стимулирующее влияние на клетки, продуцирующие секрет, способный лизировать фибрин. Согласно полученным данным эффективность N-АЦ при бронхолегочных заболеваниях объясняется не только его муколитическими свойствами. Еще в 60-х годах XX века было установлено уникальное свойство молекулы N-АЦ, заключающееся в легкой отдаче атома водорода при контакте с биологическими жидкостями (слизью, кровью, желчью, кишечным содержимым и др.) и превращении в биполярно заряженную молекулу, что приводит к быстрому соединению молекулы N-АЦ со свободными радикалами и другими молекулами. Именно эта реакция обуславливает целый ряд важнейших клинических эффектов в организме больного.

Муколитический и мукорегуляторный эффекты. Кроме способности N-АЦ разрушать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, его молекула стимулирует синтез секрета бокаловидными клетками и тормозит полимеризацию мукопротеидов, что уменьшает вязкость слизи и нормализует ее эластичность. Благодаря прямому механизму действия в отличие от других муколитиков он способен влиять на любую мокроту, в том числе на гнойную. При этом муколитический эффект N-АЦ быстрый и выраженный.

Хорошая проникающая способность и антиадгезивные свойства препарата послужили основанием для изучения его влияния на биопленки. Предполагают, что N-АЦ может воздействовать на главный компонент матрикса биопленки — экзополисахариды — различными путями: непосредственно разрушая дисульфидные связи бактериальных энзимов, участвующих в их образовании или экскреции, либо опосредованно влияя на метаболизм бактерий и продукцию экзополисахаридов благодаря антиоксидантным свойствам. Кроме того, препарат

может нарушать функционирование адгезивных белков бактерий. Способность N-АЦ в различных концентрациях снижать адгезию бактерий и разрушать биопленки в различных органах и тканях подтверждена с помощью культурального метода и электронной микроскопии. Так, в опытах *in vitro* продемонстрирована способность N-АЦ снижать образование биопленки грамположительными и грамотрицательными бактериями и грибами (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *Helicobacter pylori*, *Candida albicans* и *krusei*). N-АЦ уменьшает синтез внеклеточного полисахаридного матрикса, что приводит к разрушению зрелых биопленок, и способен изменять вирулентность микробной флоры, снижать адгезию к клеткам эпителия носоглотки таких

часто встречающихся у детей первых 6 лет жизни патогенов, как *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*.

Антиоксидантный эффект. Оксидативный стресс играет важную роль в патогенезе различных болезней легких. Нарушение равновесия между оксидантами и антиоксидантами обусловлено повышением уровня оксидантов и/или недостаточностью антиоксидантной защиты. Формирование оксидативного стресса в паренхиме легких при воспалении связано с избыточным образованием таких полярных соединений, как O_2^- , H_2 , O_2 , OH^- и др. В обычных условиях его развитию противостоят витамины С и Е, ферменты (каталаза, глутатионпероксидаза) и вещества, содержащие SH-группы (глутатион, тиоредоксин). Оксиданты способны изменять или нарушать структуру ДНК, белков и липидов. Избыточное их образование приводит к изменениям стенки дыхательных путей, обуславливает повышение сократимости гладкомышечных элементов, ослабление функциональной активности аднерепцепторов, стимуляцию секреции и активацию тучных клеток, в связи с чем назначение указанного препарата наиболее предпочтительно именно при бронхообструкции. Оксиданты увеличивают проницаемость альвеолярного эпителия и лизис клеток. При этом отмечается уменьшение синтеза эластина, коллагена в легочном матриксе, инактивация ингибиторов протеиназы, повышение адгезии полиморфно-ядерных нейтрофилов к эндотелиальным клеткам артериол и венул, что способствует ремодуляции дыхательных путей, а также усиление формирования провоспалительных цитокинов. N-АЦ обладает свойствами прямого и непрямого антиоксиданта: прямое действие осуществляется с помощью собственной свободной SH-группы (нейтрализация токсинов), посредством которой он связывается с электрофильными участками эндогенных оксидантов с последующим образованием N-АЦ-дисульфида, а не прямое влияние препарата на оксидативный стресс обусловлено тем, что он является предшественником глутатиона — трипептида, состоящего из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. N-АЦ является основным

фактором защиты от воздействия внутренних токсических и внешних агентов: окиси азота, окиси серы и прочих компонентов табачного дыма, а также других ксенобиотиков.

Другие механизмы антиоксидантного действия препарата включают непосредственное физико-химическое взаимодействие препарата с токсичными веществами и ускорение процессов деградации токсичных молекул. В частности, N-АЦ уменьшает биотрансформацию ряда мутагенных/канцерогенных веществ в более токсичные метаболиты и способствует их обезвреживанию в печени и легких. Антиоксидантным действием N-АЦ объясняют его способность предотвращать обострения хронического воспалительного процесса в легких. Именно за счет антиоксидантного эффекта N-АЦ особенно показан детям раннего возраста с БОС легкой и средней степени тяжести в первые дни ОРВИ (по 50-100 мг 3 раза в сутки).

Противовоспалительный и антимикробный эффекты. N-АЦ снижает адгезию бактерий на эпителиоцитах и уменьшает способность микроорганизмов колонизироваться на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей. Стимулируя синтез секрета бокаловидными клетками, N-АЦ разжижает фибрин и кровяные сгустки — это важные аргументы в пользу назначения препарата в начале заболевания.

Детоксикационный эффект. Ранее препараты, содержащие цистеин, назначали только при отравлениях. Более широкого клинического применения они не получили, поскольку обладали запахом сероводорода. Новые технологии позволили создать лекарственные средства с отличными органолептическими свойствами. N-АЦ используют при интоксикации, обусловленной как радиационным поражением, так и различными веществами (этиловым спиртом, монооксидом углерода, четыреххлористым углеродом, хлороформом), в том числе некоторыми лекарственными препаратами, в частности вальпроевой кислотой, ифосфамидом, доксорубицином, цисплатином, а при отравлениях парацетамолом он является антидотом. Современные препараты N-АЦ достаточно широко назначают педиатрами, терапевтами, пульмонологами, кардиологами, кардиохирургами, диabetологами, нефрологами и токсикологами.

Иммуностимулирующий эффект N-АЦ заключается в его способности разрушать биопленки (биофильмы) бактерий и предотвращать их образование. По сравнению с другими муколитиками, в частности, амброксолом и карбоцистеином, N-АЦ более активен. Это обусловлено прямым муколитическим свойством молекулы N-АЦ за счет SH-группы, также способной разрушать биопленки бактерий. Свойство N-АЦ угнетать жизнеспособность биопленок золотистого стафилококка (через 5 и 78 ч) по сравнению с таковой амброксола и карбоцистеина в 6-7 раз выше; уменьшение матрикса бактерий у N-АЦ составляет 72%, у амброксола — 20%.

Сочетанное применение N-АЦ с антибиотиками разных классов способствует усилению их бактерицидной активности. В опытах *in vitro* и в небольших клинических исследованиях это показано для фосфомицина, ципрофлоксацина, тиамфеникола, гентамицина, рифампицина, карбенициллина, тикарциллина, линезолида, тайгецилина, амфотерицина В, антихеликобактерных режимов терапии. При этом N-АЦ не только хорошо переносится взрослыми и детьми, но и может обеспечивать снижение частоты серьезных нежелательных реакций, обусловленных применением антибактериальных средств, в частности ототоксичности аминогликозидов и гепатотоксичности.

По данным Э.Э. Локшиной и соавт., на фоне использования комбинации N-АЦ и антибиотика отмечалось достоверное уменьшение на 3 дня продолжительности инфекций верхних дыхательных путей.

В некоторых случаях при назначении N-АЦ необходимо учитывать, какие еще препараты получает пациент, так как их взаимодействие может приводить к снижению их активности и другим реакциям. Например, при совместном приеме N-АЦ с антибиотиками (тетрациклинами, кроме доксициклина, ампициллином, амфотерицином В) может наблюдаться взаимодействие с тиольной группой N-АЦ, что обуславливает снижение активности обоих препаратов, поэтому интервал между приемом N-АЦ и антибиотиков должен составлять не менее 2 ч.

Возможность применения N-АЦ по указанному показанию с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов обеспечивается и многообразием его лекарственных форм. В этом плане привлекает внимание один из наиболее широко используемых препаратов N-АЦ — АЦЦ®. Предлагается широкий выбор лекарственных форм в разных дозировках. Это и порошки для приготовления орального раствора, и шипучие таблетки по 100 и 200 мг для приема 2-3 раза в сутки, и АЦЦ® Лонг (шипучие таблетки) для приема 1 раз в сутки. Также на рынке есть форма АЦЦ® в виде гранул для приготовления горячего раствора 600 мг, которая может быть предложена пациенту в холодное время года. Кроме того, в октябре 2014 года на рынок вышла новая форма — АЦЦ® готовый раствор, который является удобным решением для детей 2-6 лет. Последняя форма не имеет аналогов среди муколитических препаратов, так как является единственным ацетилцистеином в форме готового раствора.*

Закключение. Бронхообструкцией часто сопровождаются заболевания легочной и внелегочной локализации. Дифференциальный диагноз этих состояний нередко включает перечень большого количества нозологических форм. При затяжном течении БОС, а также при повторных эпизодах обструкции больной должен быть обследован в специализированном учреждении и наблюдаться там в дальнейшем. Необходимо отметить, что, назначая пациенту ту или иную терапию, важно оценить не только ее эффективность и безопасность, но и простоту использования. Для купирования бронхообструкции инфекционного или аллергического генеза у детей раннего возраста требуется комплексное применение медикаментов, действующих на все значимые звенья патогенеза бронхообструкции (бронхоспазм, воспаление, нарушение эвакуации секрета) с учетом как непосредственного, так и других важных для конкретной ситуации механизмов действия и возрастных особенностей ребенка. Эффективность и безопасность применения препаратов N-АЦ в лечении детей с острой, рецидивирующей и хронической бронхообструкцией подтверждены многолетним опытом и результатами фундаментальных исследований. Уникальные свойства N-АЦ, в частности муколитический, мукокинетический, антиоксидантный, антиоксидантный, противовоспалительный, иммуномодулирующий эффекты и возможность воздействия на инфекционные возбудители в биопленках, а также наличие современных лекарственных форм препарата позволяют широко использовать его в лечении бронхообструктивных заболеваний у детей, что способствует быстрому улучшению состояния пациентов и ускорению их выздоровления.

Список литературы находится в редакции.

01-03-АЦЦ-ОТС-1214

* согласно данным аналитической компании Мармон.

