



Принципы рациональной терапии кашля при респираторных инфекциях у детей

Д.м.н., проф. А.Б. МАЛАХОВ, к.м.н. И.А. ДРОНОВ

Острые респираторные заболевания – самая распространенная инфекционная патология у детей (90% всех инфекционных заболеваний). Очень частым симптомом острых заболеваний респираторного тракта является кашель.

Кашель – это резкий форсированный рефлекторный выдох, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей. Он возникает при попадании в респираторный тракт инородных частиц (химических и физических), а также при образовании избыточного секрета в результате воспалительного процесса. Наиболее типичными рефлексогенными зонами кашля являются гортань, трахея, бронхи, легкие и плевра. Однако кашель может возникать и при раздражении других рефлексогенных зон (например, наружного слухового прохода), в том числе удаленных от органов дыхания (например, желчные пути) [1]. Кашель является одним из физиологических защитных механизмов, которые обеспечивают нормальное функционирование респираторной системы. Мукоцилиарный транспорт также является ключевым компонентом защитной системы, обеспечивающей санацию дыхательных путей. Он реализуется клетками мерцательного эпителия, каждая из которых содержит около 200 ресничек, совершающих до 260 колебаний в минуту. Скорость мукоцилиарного транспорта у здорового человека составляет от 4 до 20 мм в минуту. Таким образом, мерцательный эпителий эффек-

тивно удаляет инородные частицы и слизь из дыхательных путей. Кашель усиливает очистительную функцию мерцательного эпителия, удаляя избыток слизи под давлением до 300 мм рт. ст. при скорости потока воздуха 5–6 л/с [2]. Еще одним компонентом защиты дыхательных путей является сурфактант – биологически активное вещество, состоящее из фосфолипидов, белков и полисахаридов, которое в виде пленки выстилает внутреннюю поверхность альвеол, поддерживая их натяжение и обеспечивая растяжимость. Сурфактант образует гидрофобный слой, который облегчает обмен газов и предохраняет альвеолярную мембрану от отека. Кроме того, он обеспечивает перемещение инородных частиц из альвеол в бронхиальное дерево, где действует механизм мукоцилиарного транспорта. Таким образом, кашель, мукоцилиарный транспорт и сурфактант являются компонентами единого комплекса, обеспечивающего адекватную барьерную, иммунную и очистительную функцию респираторной системы. Вместе с тем кашель является очень частым проявлением патологии респираторной системы или заболеваний другой локализации и занимает лидирующее положение в числе

поводов для обращения родителей ребенка к врачу. Причины возникновения кашля у детей разнообразны, но наибольшее значение имеет инфекционное воспаление в верхних и нижних отделах дыхательных путей, прежде всего острые респираторные вирусные инфекции.

В ответ на внедрение вирусов или бактерий выделяются медиаторы воспаления, вызывающие вазодилатацию, увеличение проницаемости сосудов и активацию экссудативных процессов. В результате развивается отек слизистых оболочек дыхательных путей, качественно и количественно изменяется продуцируемый в респираторном тракте секрет, что приводит к нарушению санлирующей функции цилиарного эпителия и снижению мукоцилиарного клиренса. Начальная стадия воспаления характеризуется гиперсекрецией слизи, увеличивается жидкостный компонент бронхиального секрета и, соответственно, улучшаются его реологические свойства. У взрослых пациентов и подростков данные изменения, как правило, имеют положительное значение, поскольку способствуют усилению бронхиального дренажа.

У детей вследствие анатомо-физиологических особенностей респираторной системы (повышенное число бокаловидных клеток с более высоким уровнем активности, более вязкий трахеобронхиальный секрет, менее функционально активные реснички мерцательного эпителия) развивается дисбаланс кислых и нейтральных гликопротеинов (увеличение в сторону последних), что, напротив,



приводит к снижению реологических свойств слизи и увеличению адгезивности мокроты.

При рецидивирующих респираторных заболеваниях ухудшение реологических свойств секрета бронхов приводит к существенно снижению колебательной активности ресничек мерцательного эпителия и нарушению мукоцилиарного транспорта. В результате развивается застой бронхиального содержимого, нарушается респираторно-вентиляционная функция легких, происходит колонизация нижних дыхательных путей респираторными микроорганизмами, что усугубляет течение воспалительного процесса и усиливает дальнейшее повреждение слизистой оболочки бронхов.

У детей раннего возраста при респираторных заболеваниях, помимо нарушения мукоцилиарного клиренса, также отмечается снижение экспекторации, что может приводить к чрезмерному скоплению вязкого секрета в просвете бронхов и развитию синдрома бронхиальной обструкции. В определенных случаях кашель теряет свою физиологическую целесообразность и не только не способствует купированию патологического процесса в респираторной системе, но и способствует развитию осложнений.

Отхаркивающие, муколитические и противокашлевые препараты

Противокашлевые препараты разделяют на две большие группы [2]: 1) *центрального действия* – они тормозят или подавляют кашлевой рефлекс за счет угнетения кашлевого центра в продолговатом мозге или связанных с ним высших нервных центров;

2) *периферического действия* – они подавляют чувствительность кашлевых рецепторов или афферентные пути регуляции.

В свою очередь противокашлевые препараты центрального действия делят на две подгруппы – наркотические и ненаркотические. Наркотические противокашлевые препараты (кодеин и др.) подавляют возбудимость кашлевого центра. Их применение ограничено в практике из-за целого ряда потенциально опасных нежелательных эффектов: угнетение дыхания, угнетение рефлексов, снотворный эффект, атония кишечника, формирование привыкания и лекарственной зависимости. Этим нежелательных эффектов лишены современные ненаркотические противокашлевые препараты, например, бутамират. При этом данный препарат не уступает по эффективности противокашлевого действия наркотическим средствам [2].

В качестве противокашлевых препаратов периферического действия чаще всего применяются различные обволакивающие средства растительного происхождения, входящие в состав таблеток для рассасывания, сиропов, лекарственных чаев – они создают защитный слой на слизистой оболочке глотки и таким образом уменьшают рефлекторную стимуляцию кашля [3]. К противокашлевым средствам периферического действия относятся местные анестетики (лидокаин и др.). Они применяются для афферентного торможения кашлевого рефлекса при проведении бронхологических исследований [2–3]. Противокашлевый эффект за счет периферического действия оказывает также регидратация дыхательных путей, при которой уменьшается раздражение слизистой оболочки [3].

Противокашлевый препарат преноксидазин обладает комбинированным противокашлевым действием – периферическим (за

счет местного анестезирующего и бронхорасширяющего эффекта) и, менее выраженным, центральным действием (за счет незначительного снижения активности дыхательного центра).

Необходимо отметить, что все указанные выше средства призваны воздействовать непосредственно на кашлевой рефлекс, но не на причины, вызывающие кашель. Соответственно, их применение оправдано лишь в тех ситуациях, когда кашель не способствует разрешению патологического процесса, если он носит мучительный, изнуряющий характер, сопровождается болью в груди, нарушает сон ребенка. В большинстве случаев лечение кашля должно быть направлено в первую очередь на устранение его причины.

К противокашлевым средствам, по сути, можно отнести и те препараты, которые оказывают влияние на эфферентный компонент кашлевого рефлекса. К ним относятся мукоактивные средства, усиливающие эффективность кашля за счет непосредственной стимуляции кашлевого рефлекса или за счет уменьшения вязкости секрета. Данные препараты способствуют скорейшему удалению секрета из дыхательных путей, купированию воспалительного процесса и, соответственно, более быстрому прекращению кашля [3]. До настоящего времени общепринятой классификации мукоактивных лекарственных средств нет, наиболее часто их подразделяют на две большие группы:

- 1) секретомоторные (отхаркивающие) средства;
- 2) муколитические и мукорегуляторные средства [4].

Секретомоторные средства классифицируются по двум основным критериям – механизму действия и происхождению (табл. 1).

Таблица 1. Секретомоторные (отхаркивающие) средства

Происхождение	Механизм действия	Препараты рефлекторного действия	Препараты резорбтивного (прямого) действия
Средства растительного происхождения		Корень алтея, корень солодки, корень истода, корень ипекакуаны, листья подорожника, листья мать-и-мачехи, трава термопсиса, трава фиалки, побеги багульника болотного и др.	Корневище с корнями девясила, трава чабреца, плоды аниса обыкновенного, эфирные масла мяты перечной, эфирные масла фенхеля, эфирные масла эвкалипта и др.
Синтетические средства		Бензоат натрия, терпингидрат	Аммония хлорид, калия и натрия йодид, натрия гидрокарбонат



Отхаркивающее действие препаратов с рефлекторным механизмом обусловлено раздражающим эффектом алкалоидов и сапонинов растений или синтетических соединений на рецепторы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Одновременно, в результате вагусного гастроbronхиального рефлекса, реализуемого через центры продолговатого мозга, происходит стимуляция бронхиальных желез с увеличением продукции секрета и незначительным снижением его вязкости. Эти препараты способствуют усилению перистальтической активности бронхов различного калибра и увеличению двигательной активности ресничек мерцательного эпителия. Таким образом, применение данных средств несколько увеличивает скорость мукоцилиарного транспорта и облегчает экспекторацию секрета из дыхательных путей. Отхаркивающее действие препаратов с резорбтивным эффектом связано с прямым воздействием на бронхиальные железы, в результате чего уменьшается вязкость мокроты.

Показаниями для применения отхаркивающих средств являются заболевания дыхательных путей, сопровождающихся малопродуктивным кашлем с трудно отделяемой мокротой. Однако, несмотря на многовековую историю использования в медицине многих препаратов данной группы, до настоящего времени отсутствует доказательная база их эффективности и безопасности. Отхаркивающие препараты рефлекторного действия нередко вызывают нежелательные явления, обусловленные их механизмом – тошноту и рвоту. У детей с пыльцевой аллергией отхаркивающие средства растительного происхождения могут способствовать развитию аллергических реакций или усугублять течение обострения хронического атопического заболевания. В литературе описаны случаи раз-

вития «масляных» пневмоний при ингалировании эфирных масел [5]. Нежелательные явления нередко возникают и при использовании синтетических препаратов резорбтивного действия: препараты йода способны вызывать синдром йодизма, аммония хлорид – ацидоза. Детям раннего возраста и пациентам с нарушением микрофлоры кишечника не рекомендуется назначать отвары корня солодки, настои душицы, аниса ввиду их способности вызывать сильный слабительный эффект.

Противопоказано назначение любых отхаркивающих средств у пациентов с открытыми формами туберкулеза, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхорее, а также у детей раннего возраста. В целом, указанные факторы существенно ограничивают использование секретомоторных средств. В педиатрической практике применение фитотерапевтических средств этой группы в виде настоев, отваров, чая, таблеток или пастилок может быть обоснованно в комплексе реабилитации после заболевания дыхательной системы.

Муколитические и мукорегуляторные средства делят на две группы: протеолитические ферменты и неферментативные препараты (табл. 2). Ферментативные препараты были первыми средствами в практической медицине, которые стали использовать в качестве муколитиков. Эти препараты вызывают дезинтеграцию белковых молекул и высокомолекулярных продуктов их распада, а также гидролиз ДНК, накопившихся в трахеобронхиальном секрете за счет разрушения нейтрофилов при инфекционном воспалении. Однако данные препараты способны вызвать серьезные нежелательные явления: усиление деструкции межальвеолярных перегородок, аллергические реакции, увеличение риска кровотечений, и

поэтому после появления эффективных неферментных муколитиков от их использования практически отказались. В настоящее время в клинической практике используется только препарат дорназа альфа (рекомбинантная α -ДНКаза), который включен в протоколы лечения больных с муковисцидозом [5].

Наиболее широко в педиатрической практике при лечении кашля в комплексе терапии применяются неферментные муколитические средства, которые обладают достаточной терапевтической эффективностью и лишены недостатков ферментативных препаратов. Это позволяет использовать их у детей при широком спектре заболеваний органов дыхания, сопровождающихся малопродуктивным кашлем с трудно откашливаемой мокротой – бронхиты, бронхиолиты, пневмонии и др. Каждый из препаратов этой группы имеет особенности механизма действия, что важно учитывать при их назначении.

Условно неферментные муколитические средства можно разделить на две подгруппы:

- 1) препараты с прямым действием на трахеобронхиальный секрет – ацетилцистеин и месна;
- 2) препараты с непрямым (опосредованным) действием на трахеобронхиальный секрет – амброксол, карбоцистеин и бромгексин.

Ацетилцистеин является активным муколитическим препаратом, обладающим муколитическим, антиоксидантным и антигипоксическим действием. Его муколитический эффект обусловлен способностью разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукополисахаридов, уменьшению вязкости бронхиального секрета и улучшению отхождения мокроты. Антиоксидантный эффект связан с наличием у ацетилцистеина тиоловой группы, которая нейтрализует окислительные радикалы. Препарат

Таблица 2. Муколитические и мукорегуляторные средства

Протеолитические ферменты	Неферментативные препараты	
	Прямого действия	Непрямого действия
Трипсин, химотрипсин, химопсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, дорназа альфа	Ацетилцистеин, месна	Амброксол, бромгексин, карбоцистеин



также является источником глутатиона – важнейшего компонента антиоксидантной системы организма, повышающего защиту клеток от повреждающего воздействия свободных радикалов. За счет этого механизма ацетилцистеин оказывает также антитоксическое действие – препарат эффективен при отравлении многими органическими и неорганическими соединениями.

Ацетилцистеин в целом обладает благоприятным профилем безопасности, однако в редких случаях может вызывать нежелательные реакции: снижение продукции лизоцима и секреторного иммуноглобулина А при частом и длительном применении у детей раннего возраста; нарушение функции желудочно-кишечного тракта (диарея, изжога, тошнота, рвота); носовые кровотечения; у пациентов с бронхиальной астмой и обструктивным синдромом возможно развитие или усиление бронхоспазма. Также нужно учитывать, что препарат имеет неприятный запах сероводорода, что ограничивает его использование для ингаляционной терапии.

При бесконтрольном применении ацетилцистеина возможно возникновение синдрома «затопления» («заболачивания») – скопления в бронхах большого количества жидкой мокроты. Показаниями для применения ацетилцистеина в педиатрии являются рецидивирующие и хронические заболевания нижних дыхательных путей, сопровождающиеся образованием вязкой, трудно отделяемой мокроты. При острых и хронических заболеваниях нижних дыхательных путей назначение ацетилцистеина обосновано при неэффективности ранее проводимой муколитической терапии, наличии серозно-гнойной или гнойной мокроты [2, 5, 6].

Месна – муколитик, оказывающий аналогичное ацетилцистеину действие. Профиль безопасности данного препарата ниже, чем у ацетилцистеина, поэтому в настоящее время месна практически не используется в педиатрии.

Карбоцистеин – муколитик, обладающий несколькими механизмами действия. Триггерный эффект карбоцистеина заключается в активации

сиаловой трансферазы – специфического фермента бокаловидных клеток слизистых оболочек бронхов. В результате происходит увеличение содержания в бронхиальном секрете менее вязких сиаломуцинов и снижение количества более вязких фукомуцинов, что приводит к восстановлению параметров вязкости и эластичности секрета до физиологических значений. Еще один механизм действия карбоцистеина – стимуляция моторной функции мерцательного эпителия, что способствует улучшению мукоцилиарного транспорта. В ряде исследований было показано, что препарат потенцирует эффективность теофиллина и антибактериальных препаратов.

При использовании карбоцистеина возможно развитие нежелательных эффектов: нарушение функции (или усиление дисфункции) желудочно-кишечного тракта (диарея, боль в эпигастрии, изжога, тошнота, рвота, в редких случаях – желудочно-кишечные кровотечения); головокружение, головная боль, слабость, недомогание; зуд, кожная сыпь, крапивница, отек Квинке (особенно в группах риска по atopическим заболеваниям). У детей раннего возраста при использовании препарата может возникнуть синдром «заболачивания» бронхов. Противопоказаниями к назначению карбоцистеина, кроме индивидуальной непереносимости, являются язвенные поражения ЖКТ, заболевания и нарушение функции почек, беременность (I триместр), детский возраст до 2 лет (для сиропа) и до 12 лет (для капсул). Карбоцистеин рекомендован для применения у детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями респираторного тракта. В комплексной терапии препарат может назначаться при воспалительных заболеваниях среднего уха, носа и его придаточных пазух, если они сопровождаются нарушением образования и выведения слизи [2, 5].

Амброксол – основной муколитик в педиатрической практике

В настоящее время более широко применяются муколитики, являющиеся производными алкалоида

вазицина – бромгексин и его активный метаболит амброксол. Вазицин содержится в листьях растения *Adhatoda vasica* (адатода сосудистая, васака), которое с древних времен использовалось на Востоке в качестве отхаркивающего средства. Бромгексин длительное время был основным мукоактивным лекарственным средством в респираторной медицине. Однако препарат обладает низкой биодоступностью, более поздним началом действия и более низким терапевтическим эффектом по сравнению с активным метаболитом бромгексина – амброксолом [7]. Поэтому в настоящее время позицию основного муколитика в педиатрической практике занимает амброксол.

Механизм терапевтического действия препаратов этой группы обусловлен следующими фармакологическими эффектами:

- расщепление кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновой кислоты, что приводит к растворению мокроты и уменьшению вязкости секрета (муколитический эффект);
- усиление активности ресничек мерцательного эпителия (мукокинетический эффект);
- стимулирующее влияние на секреторные клетки бронхов (мукокорректорный эффект);
- стимуляция выработки сурфактанта, активация тканевых макрофагов и повышение продукции секреторного иммуноглобулина А (модулирующий эффект);
- подавление кашлевого рефлекса при непродуктивном кашле (модифицирующий эффект).

Помимо мукоактивного действия амброксол обладает целым рядом дополнительных терапевтически выгодных эффектов. В ряде исследований было показано, что амброксол оказывает противовирусное действие – снижает репликацию вируса гриппа и парагриппа в дыхательных путях [8, 9]. Противовирусный эффект амброксола реализуется посредством стимуляции синтеза эндогенного сурфактанта и ингибитора лейкопротеаз верхних дыхательных путей, которые бло-

недугам



кируют действие протеаз в нижних дыхательных путях [10]. Установлено также, что амброксол оказывает болеутоляющее действие за счет блокирования натриевых каналов чувствительных нейронов [11]. Важной особенностью фармакологического действия препарата является его способность увеличивать содержание сурфактанта в легких посредством торможения процессов его распада и потенцирования синтеза и секреции альвеолярными пневмоцитами 2 типа [12]. Благоприятно влияя на сурфактантную систему легких, амброксол повышает мукоцилиарный транспорт и в сочетании с усилением секреции гликопротеидов улучшает отхождение мокроты.

В научной литературе представлены данные о противовоспалительном действии амброксола. Установлено, что амброксол подавляет продукцию интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей (ключевых медиаторов воспаления) мононуклеарными клетками, усиливает защиту легочной ткани посредством стимуляции макрофагов, что приводит к снижению активности лейкоцитобусловленной воспалительной реакции респираторной системы [13].

Также имеются данные о том, что у детей с бронхообструкцией при использовании амброксола достоверно улучшаются показатели функции внешнего дыхания и насыщения крови кислородом [14, 15]. Установлено, что препарат способствует усилению терапевтического эффекта антибиотика. Показано, что при одновременном применении амброксола повышается концентрация различных антибиотиков (амоксциллина, цефуроксима, эритромицина) в бронхиальном секрете [16].

Существуют доказательства того, что амброксол увеличивает проникновение амоксициллина в легочную ткань [17]. В рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании, включавшем 120 детей с инфекциями нижних отделов дыхательных путей, было установлено, что при назначении амброксола совместно с антибактериальными препаратами значи-

тельно повышается клинический эффект по сравнению с применением только антибиотиков [18].

Большой интерес представляет способность амброксола подавлять непродуктивный кашель. Как уже было отмечено, препарат обладает болеутоляющим действием. Противокашлевый эффект амброксола также связан с местноанестезирующим действием препарата. В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что амброксол способен подавлять кашлевой рефлекс: при парентеральном (внутрибрюшинном) введении – на 51,6% и при пероральном введении – на 37%. Также показано, что амброксол способен значительно снижать гистамининдуцированное сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей [19]. Также было установлено, что амброксол вызывает противокашлевой эффект через ингибирование тетродотоксин-резистентных натриевых каналов [20, 21]. Следовательно, амброксол обладает уникальным сочетанием противокашлевых эффектов, воздействуя и на эфферентный, и на афферентный компоненты кашлевого рефлекса. Препарат, как правило, хорошо переносится. В многочисленных исследованиях показано, что в клинической педиатрии частота нежелательных явлений и побочных эффектов, требующих прекращения терапии, не превышает таковую при приеме плацебо. Абсолютным противопоказанием для назначения амброксола является лишь индивидуальная непереносимость лекарственного средства или его компонентов.

Современные клинические рекомендации и медико-экономические стандарты рекомендуют использование амброксола при острых, рецидивирующих и хронических заболеваниях респираторной системы у детей независимо от возраста. Противовирусный, противовоспалительный, иммуномодулирующий и косвенный противокашлевой терапевтический эффект амброксола определяет его лидирующие позиции в качестве мукоактивного средства, назначаемого в амбулаторно-поликлинической практике при

лечении острых респираторных инфекций. Высокий профиль безопасности позволяет использовать амброксол для профилактики респираторного дистресс-синдрома у новорожденных детей. Препарат включен в Перечень жизненно важных и необходимых лекарственных средств (Приказ МЗ и СР РФ № 1938-Р от 11.11.2010) и перечни лекарственных средств для пациентов, пользующихся льготами (Приказ МЗ МО № 1079 от 30.12.2010). Оригинальный препарат амброксола Лазолван® выпускается в форме таблеток, сиропа в двух концентрациях (15 мг / 5мл, 30 мг / 5 мл), а также раствора для ингаляций и приема внутрь. Наличие ингаляционной формы является преимуществом – при ингаляционном пути введения лекарство доставляется непосредственно в пораженный участок респираторной системы, где создается его оптимальная терапевтическая концентрация. Ингаляционная терапия предпочтительна для лечения заболеваний у детей раннего возраста, при тяжелом течении патологического процесса, при проведении неотложной терапии. Продолжительность лечения при острых заболеваниях обычно составляет 7–10 дней, а в зависимости от полученного эффекта и характера заболевания может быть увеличена до 3–4 недель. При рецидивирующих и хронических заболеваниях длительность курса терапии может увеличиваться (до 2–4 месяцев и более). Максимальный терапевтический эффект отмечается со 2–3 дня лечения.

Таким образом, в арсенале педиатра имеется большой выбор лекарственных средств, рекомендованных к использованию в медикаментозном комплексе для лечения кашля. Обладая разнообразными фармакологическими эффектами, эти препараты могут назначаться при различных клинических ситуациях в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Для лечения кашля при респираторных инфекциях у детей наиболее эффективны мукоактивные препараты, способствующие устранению причины кашля, а не подавляющие его противокашлевые средства. ❀