

Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике

Н. А. Геппе, А. Б. Малахов, О. В. Зайцева, М. В. Дегтярева, Н. А. Ильенкова, О. В. Калюжин, Е. П. Карпова, Е. С. Ковригина, Н. Г. Колосова, О. И. Симонова, Н. Д. Сорока, И. П. Шуляк, Э. И. Эткина

Рациональный выбор терапии кашля у детей и ее применение предполагают знание причин кашля, особенностей механизма формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте и, конечно, особенностей препаратов, используемых для лечения кашля [1, 2]. В подавляющем большинстве случаев кашель у детей связан с острой респираторной вирусной инфекцией. Одной из важнейших характеристик кашля является его продуктивность, т. е. наличие мокроты. В зависимости от количества и качества мокроты различают сухой (непродуктивный, малопродуктивный) и влажный (продуктивный) кашель [4]. Продуктивность кашля зависит как от характера заболевания, так и от фазы воспалительного процесса [2].

Защитная реакция в виде увеличения количества бронхиальной слизи проявляется сразу, в первые минуты заболевания, когда вирусы (или бактерии) попали на слизистую оболочку бронхиальной стенки. В условиях воспаления развивается гиперсекреция вязкой слизи с повышенными адгезивными свойствами, в результате уменьшается функциональная активность реснитчатого эпителия, приводя к нарушению мукоцилиарного транспорта. В итоге нарушается дренажная функция дыхательных путей, создаются условия для бронхиальной обструкции, инвазии микроорганизмов и колонизации бронхов условно-патогенной микрофлорой [1, 9]. В этих условиях кашель становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева [1, 10]. Неэффективность кашля у детей, особенно раннего возраста, может быть связана с большой вязкостью мокроты, слабой выраженностью кашлевого рефлекса, поверхностным дыханием ребенка, а также нарушением бронхиальной проходимости [4].

Подходы к терапии кашля при острой респираторной инфекции (ОРИ) по-прежнему неоднозначны и зависят от многих факторов [5, 11]. В зависимости от основной причины кашля применяются этиотропное лечение, отхаркивающие и муколитические препараты, противовоспалительная терапия, бронхолитические препараты [12]. Сохраняется много спорных или нерешенных вопросов по выбору мукоактивных препаратов (отхаркивающих средств рефлекторного действия, муколитиков, секретолитиков, мукорегуляторов, комбинированных и других препаратов) [22].

Существует несколько вариантов систематизации мукоактивных препаратов, однако разделение их на группы весьма условно: один и тот же препарат может оказывать мукорегуляторное, муколитическое, мукокинетическое и экспекторирующее действие [24].

Среди применяющихся при кашле у детей мукоактивных препаратов в настоящее время наиболее часто назначают амброксол, ацетилцистеин и карбоцистеин, а также другие препараты, влияющие опосредованно на свойства мокроты (бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды, макролиды и пр.).

Сравнительные клинические исследования эффективности и безопасности муколитических препаратов свидетельствуют о преимуществе ацетилцистеина и амброксола по сравнению с бромгексином как при острых, так и при хронических бронхолегочных заболеваниях [30]. В отличие от отхаркивающих препаратов муколитики не вызывают увеличения объема мокроты, не усиливают рвотный рефлекс [4, 23].

В сравнительных исследованиях по эффективности и безопасности ацетилцистеина, амброксола и бромгексина у детей с острым бронхитом показано, что ацетилцистеин обладал самым быстрым клиническим эффектом, регистрируемым уже на вторые сутки от начала заболевания [30]. Наличие свободной сульфгидрильной группы обуславливает развитие муколитического, антиоксидантного и противовоспалительного эффектов ацетилцистеина [4, 31–35]. При воспалительных заболеваниях дыхательных путей резко повышается активность окислительных процессов, вызывающих повреждение клеток легочной ткани, следствием чего является существенное снижение содержания глутатиона, что в свою очередь ведет к увеличению образования медиаторов воспаления. Установлено, что ацетилцистеин — мощный антиоксидант, оказывающий как прямое, так и косвенное действие даже в очень низких концентрациях [20, 27, 40, 41]. Противовоспалительное действие ацетилцистеина реализуется в основном опосредованно, за счет подавления образования свободных радикалов и активных кислородсодержащих веществ, ответственных за развитие воспаления в легочной ткани. Однако известны и другие пути: снижая высвобождение тиоредоксина и глутаредоксина, ацетилцистеин может уменьшать связывание провоспалительного ядерного фактора κB (NF- κB) с ДНК клетки, подавляя воспалительный ответ. Помимо NF- κB изучается влияние ацетилцистеина и на другие провоспалительные пути, такие как p38, ERK1/2, SAPK/JNK, c-Jun и c-Fos [42, 43]. Карбоцистеин и амброксол, возможно, также обладают антиоксидантными свойствами [36, 37], однако эти свойства пока мало изучены.

Весьма ценным свойством ацетилцистеина является способность уменьшать адгезию бактерий к эпителиальным

клеткам слизистой оболочки дыхательных путей, снижая микробную колонизацию респираторного тракта и повышая эффективность антибактериальной терапии. Прием препарата приводит к уменьшению образования биопленок грамположительными, грамотрицательными бактериями и грибами; уменьшает продукцию экстрацеллюлярного полисахаридного матрикса, что способствует разрушению зрелых биопленок [15, 16, 23]. Уменьшается колонизация бактерий в дыхательных путях при хроническом бронхите во время лечения ацетилцистеином, что нашло поддержку в ряде работ и обзоров [51, 52]. Исследование по оценке влияния разных мукоактивных препаратов на состояние биопленок *Staphylococcus aureus* показало, что наибольшее уменьшение синтеза матрикса было вызвано ацетилцистеином (72%), а амброксол и бромгексин показали меньшее влияние (20%) [53]. Исследованиями E. Suer и соавт. установлено, что лечение карбоцистеином инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, снижало адгезивные свойства бактерии. Это связано с изменением поверхностной структуры данного возбудителя, что привело к уменьшению адгезии, но не влияло на вирулентность бактерий [54].

В исследованиях *in vitro* ацетилцистеин снижал продукцию IgE и IgG4 мононуклеарами периферической крови и тонзиллярными В-лимфоцитами человека, но не влиял на выработку этими клетками IgA и IgM [58]. На моделях *in vivo* доказана способность ацетилцистеина за счет антиоксидантного действия восстанавливать выработку секреторного IgA [59] и сывороточных IgA, IgM и IgG [60]. Кроме того, получены данные, что ацетилцистеин обладает иммуномодулирующими свойствами, также как молекула амброксола [41, 55]. В частности, у больных ВИЧ-инфекцией он блокировал экспрессию NF-κB и стимулировал образование колоний Т-клеток. Тем не менее дефицит клинических исследований иммуномодулирующих эффектов ацетилцистеина не позволяет сделать однозначное заключение в этом отношении.

В 2013 г. был опубликован обновленный Кохрановский систематический обзор, посвященный оценке эффективности и безопасности ацетилцистеина и карбоцистеина при лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей без хронических бронхолегочных заболеваний [74]. Метаанализ включал данные клинических исследований и системы фармаконадзора. Большая часть работ (6 рандомизированных контролируемых исследований с участием 497 больных) была посвящена оценке эффективности ацетилцистеина. Анализ продемонстрировал эффективность препаратов при лечении респираторных инфекций, в частности достоверное сокращение продолжительности кашля у детей и положительное воздействие на качество жизни пациентов. Также была проанализирована безопасность ацетилцистеина и карбоцистеина по результатам 34 исследований с участием более 2 тыс. пациентов. Анализ показал, что в целом профиль безопасности препаратов при использовании у детей является высоким. Возможность усиления бронхореи и, следовательно, необходимость применять препараты с осторожностью оговариваются лишь при использовании муколитиков у детей до 2 лет. Данные исследования, опубликованные в июне 2014 г., свидетельствуют об эффективности и безопасности применения ацетилцистеина через небулайзер при лечении острого бронхоолита у детей в возрасте от 2 до 24 мес [75]. В нашей стране были также проведены исследования по оценке эффективности и безопасности ацетилцистеина у детей [76, 77].

Результаты нескольких открытых исследований не только указывают на хорошую клиническую эффективность ацетилцистеина, но и позволяют провести статистическую оценку рисков, связанных с лечением ацетилцистеином. В открытых исследованиях с участием 5088 пациентов с заболеваниями легких (в основном острый и хронический бронхит) только небольшое число пациентов (1,5–1,6%) жаловались на нежелательные явления, которые обычно были умеренными и временными. Они включали обратимое раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт, аллергические реакции (примерно 0,1%), утомляемость, головную боль и несколько других неспецифических реакций [78, 79]. Согласно результатам сравнительного пострегистрационного наблюдательного исследования с участием более 3 тыс. пациентов с острым бронхитом, общая частота развития нежелательных реакций при применении ацетилцистеина составляет 4,3% [80].

Критический анализ данных периодических отчетов по безопасности лекарственных средств показал, что общая оценка пользы и риска применения ацетилцистеина, в том числе у детей, остается благоприятной. Ацетилцистеин широко используют в стационарах и амбулаторных условиях, при этом длительность его курсового применения варьирует в зависимости от клинической ситуации. Применяют препарат коротким курсом при острой ситуации и пролонгированными курсами — при хронических бронхитах на фоне пороков развития бронхов, при муковисцидозе и синдроме Картагенера [31, 86]. В настоящее время не известно каких-либо временных ограничений по длительности приема муколитических препаратов (при наличии показаний).

Таким образом, в настоящее время ацетилцистеин является хорошо изученным в ходе многочисленных клинических международных и российских исследований эффективным препаратом комплексного действия с благоприятным профилем безопасности [81]. Применение муколитиков в первые дни заболевания оправдано с целью профилактики развития мукостаза, осложнений в виде бронхиальной обструкции, а также быстрого перевода сухого непродуктивного и малопродуктивного кашля во влажный и продуктивный. Кроме того, раннее назначение ацетилцистеина способствует уменьшению адгезии вирусов и бактерий к слизистой оболочке бронхов и препятствует развитию оксидативного стресса и интоксикации [31].

Ацетилцистеин предпочтителен при сочетанном поражении верхних и нижних дыхательных путей, наличии симптомов риносинусита (так как разжижает не только бронхиальный, но и вязкий назальный секрет, а также

уменьшает воспаление благодаря антиоксидантному действию), в группе часто и длительно болеющих детей, а также при наличии кашля на фоне выраженных симптомов интоксикации при ОРВИ (лихорадка, потеря аппетита, вялость и т. д.). При риносинуситах рекомендуется также применение карбоцистеина, однако выраженного антиоксидантного и противовоспалительного действия он не оказывает. Для детей младше 2 лет, детей с бронхообструктивным синдромом на фоне острых, а особенно хронических болезней органов дыхания, включая бронхиальную астму (БА), бронхоэктатическую болезнь, респираторный дистресс-синдром у новорожденных, можно рекомендовать препараты амброксола [1, 30]. Таким образом, выбор муколитического препарата должен быть строго индивидуальным, с обязательным учетом механизма его фармакологического действия, характера патологического процесса, преморбидного фона и возраста ребенка.

Основные пути введения ЛС у детей — энтеральный (пероральный) и ингаляционный. Некоторые препараты из группы муколитиков имеют несколько лекарственных форм, обеспечивающих разные способы доставки лекарственного вещества (пероральный, ингаляционный, эндобронхиальный), что чрезвычайно важно в комплексной терапии болезней органов дыхания у детей, как острых (трахеиты, бронхиты, пневмонии), так и хронических (хронический бронхит, БА, врожденные и наследственные бронхолегочные заболевания, в том числе муковисцидоз). Ингаляционный способ введения позволяет доставить лекарственное вещество непосредственно в дыхательные пути, реализовать местное действие на мерцательный эпителий, обеспечить более быстрое и интенсивное всасывание вещества, а также минимизировать побочные эффекты [87].

Одним из возможных побочных эффектов при ингаляционном способе доставки муколитиков является бронхоспазм, особенно у больных, уже имевших бронхиальную обструкцию [87]. В литературе имеются указания, что ацетилцистеин рекомендуют с осторожностью использовать у больных БА, так как некоторые авторы иногда отмечали усиление бронхоспазма у взрослых астматиков. Ингаляции — лишь один из способов доставки препарата, однако существуют и другие. Поэтому при инфекциях нижних дыхательных путей целесообразно рассмотреть пероральный прием препарата в удобной для ребенка форме (сиропы, растворы, шипучие таблетки и др.). Преимущество жидких форм перед таблетированными: препарат действует быстрее за счет более быстрого всасывания, оказывает меньше раздражающего действия, обычно имеет достаточно широкий спектр назначения и диапазон возраста пациента, в рамках которого препарат может применяться.

Что касается сочетанного применения разных муколитиков (например, ацетилцистеин + амброксол или амброксол + карбоцистеин), то у пациентов с хроническими заболеваниями легких, особенно с выраженным мукостазом (как при муковисцидозе), сочетание разных муколитиков возможно и довольно часто применяется [89], но в рутинной практике у детей с ОРВИ и острыми бронхитами оно нецелесообразно [31].

«Золотым правилом» муколитической терапии является одновременное выполнение элементов кинезитерапии. Это означает, что разжиженную мокроту обязательно нужно эвакуировать с помощью специальных дыхательных упражнений, массажа грудной клетки и откашливания [91]. Последнюю суточную дозу любого муколитика рекомендуется принять не позже чем за 3–4 ч до сна (ориентировочно до 18:00), чтобы перед сном успеть эвакуировать мокроту. Для усиления гидратации и муколитического эффекта желательно выпивать достаточное количество жидкости [31, 92].

Согласованное мнение экспертов

1. Заболевания органов дыхания занимают ведущие позиции во всех возрастных группах, воспалительный процесс при инфекциях респираторной системы, как правило, вызывает нарушения в системе мукоцилиарного клиренса, с развитием секреторной гиперреактивности, изменением слизистой оболочки и возникновением кашля.
2. Кашель является маркером нарушений в респираторной системе при ОРВИ. Необходимо оценивать основные характеристики кашля перед назначением мукоактивной терапии: характер, длительность, продуктивность, взаимосвязь с другими симптомами.
3. Муколитические препараты, применяемые у детей при разных заболеваниях респираторной системы, включены в стандарты терапии и клинические рекомендации по ведению детей с респираторной патологией.
4. Для практических целей, научных исследований необходима систематизация мукоактивных средств, с включением новых препаратов, а также пересмотром актуальных данных по механизмам действия, побочным эффектам, возрастным ограничениям уже известных мукоактивных средств (таб.).

Систематизация мукоактивных средств (Н. Balsamo и соавт., 2010; А. И. Синопальников и соавт., 2017, с дополнениями)				Таблица
Муколитики	Мукорегуляторы	Мукокинетики	Отхаркивающие	
Разжижение вязкого секрета	Изменение состава продуцируемого секрета	Стимуляция активности мерцательного эпителия	Рефлекторная и резорбтивная стимуляция секреции и перистальтики	
Классические: • Ацетилцистеин • Зердалон	• Карбоцистеин • Лизиновая соль карбоцистеина	• Амброксол	• Секретомоторные средства • Гипертонические растворы • Гвайфенезин • Фитопрепараты	
Пептидные: • Дорназа альфа		Комбинированные препараты: гвайфенезин + сальбутамол + бромгексин		
Другие препараты с опосредованным мукоактивным действием				
• Глюкокортикостероиды • Бронхолитики • Сурфактант • Релиз-активные препараты • Макролиды и др.				

- Мукоактивные препараты, применяемые у детей при ОРИ, являются важным звеном комплекса медикаментозной коррекции, направленной на восстановление мукоцилиарного клиренса, эффективной экспекторации и купирование кашля.
- Ацетилцистеин является мукоактивным препаратом комплексного действия с благоприятным профилем безопасности, хорошо изученным в ходе многочисленных клинических международных и российских исследований. Не подавляет местную иммунную защиту и не нарушает синтез секреторного IgA и лизоцима, оказывает антиоксидантное действие и, будучи предшественником глутатиона, способен уменьшать воспаление слизистой дыхательных путей и защищать ее от повреждающего действия свободных радикалов. При этом нет известных ограничений по длительности приема препарата.
- Анализ современных данных по безопасности и эффективности показывает, что ацетилцистеин может применяться в качестве стартового муколитика с первого дня кашля на фоне ОРИ у детей с 2-летнего возраста.
- Все муколитики (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин и др.) усиливают проникновение антибактериальных препаратов в бронхиальный секрет и слизистую оболочку бронхов, поэтому в случае необходимости их назначение совместно с антибактериальными препаратами возможно и рационально. Необходимо соблюдать временной интервал между приемами этих лекарственных средств, если это предусмотрено инструкцией по применению.
- Оценка эффективности мукоактивной терапии в исследованиях проводится с использованием стандартных опросников и шкал, позволяющих унифицировать тактику ведения детей с кашлем.
Критерии оценки:
 - динамика и характеристика кашля (продолжительность в днях);
 - изменение сухого, малопродуктивного кашля на продуктивный (в днях);
 - сроки исчезновения симптомов бронхообструкции;
 - снижение интенсивности кашля;
 - исчезновение хрипов в легких (аускультативные изменения в днях);
 - частота бактериальных осложнений;
 - продолжительность болезни.
- Основные пути введения ЛС у детей — энтеральный (пероральный) и ингаляционный. Выбор формы доставки препарата должен в каждом случае рассматриваться индивидуально в зависимости от заболевания, возраста и предпочтений ребенка (сиропы, растворы, шипучие таблетки и др.).
- Муколитические средства назначаются чаще всего как компонент комплексной терапии ОРИ и хорошо сочетаются с любыми препаратами, за исключением лекарств, подавляющих кашлевой рефлекс. Сочетание ацетилцистеина и жаропонижающих средств, например парацетамола и ибупрофена, не противопоказано.
- «Золотым правилом» муколитической терапии является одновременное выполнение элементов кинезитерапии.

Материал впервые был опубликован в журнале «Педиатрия» (прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 4: 40–45.

Литература

- Геппе Н. А., Дронов И. А., Баяндин Г. Н. Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей // Доктор.Ру. 2017; 4 (133).
- Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А. Дифференцированный подход к терапии кашля у детей // РМЖ. 2013; 24: 1153.
- Worrall G. Acute cough in children // Can Fam Physician. 2011; 57 (3): 315–318.
- Косенкова Т. В. Особенности муколитической терапии в педиатрической практике. Лекция // Вопр. практической педиатрии. 2016; 4 (11).
- Shields M. D., Thavagnanam S. The difficult coughing child: prolonged acute cough in children // Cough. 2013; 9 (1): 11.
- Chang A. B. et al. Use of Management Pathways or Algorithms in Children With Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report // Chest. 2017; 151 (4): 875–883.
- Kantar A. Update on Pediatric Cough // Lung 2016; 194 (1): 9–14.
- Chang A. B. Cough: are children really different to adults? // Cough Lond Engl. 2005; 1: 7.
- Дворецкий Л. И. Муколитические и мукорегулирующие препараты в лечении хронического бронхита // РМЖ.

2005; 15: 1012.

10. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей. Практическое руководство для врачей / Под ред. Н. А. Геппе, А. Б. Малахова. М., 2012.
11. *Goldman R. D.* Treating cough and cold: Guidance for caregivers of children and youth // *Paediatr Child Health*. 2011; 16 (9): 564–566.
12. *Колосова Н. Г., Шахназарова М. Д., Шаталина С. И.* Диагностика и лечение кашля у детей // *Мед. совет*. 2017; 1: 140–3.
13. *Зайцева О. В.* Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему // *РМЖ*. 2003; 1: 49.
14. *Сорока Ю. А., Прохорова И. Н.* Муколитическая терапия в педиатрической практике // *Здоровье ребенка*. 2010; 1: 73–8.
15. *Самсыгина Г. А., Зайцева О. В., Корнюшин М. А.* Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. М., 1999.
16. *Василевский И. В.* Иммунологические аспекты оздоровления часто болеющих детей // *Мед. панорама*. 2003; 1: 43–6.
17. *Илькович М. М., Гембицкая Т. Е., Панина Н. Т.* Фармакологическая коррекция нарушений мукоцилиарного клиренса у больных острыми и хроническими заболеваниями легких // *Пульмонология*. 2009; 6: 101–106.
18. *Кобылянский В. И., Окунева Е. Ю.* Коррекция мукоцилиарной недостаточности: возможности и перспективы // *Тер. архив*. 2006; 3: 74–84.
19. *Козлов В. С., Шиленкова В. В., Азатян А. С., Крамной А. И.* Мукоцилиарный транспорт и двигательная активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у больных хроническим полипозным риносинуситом // *Вестн. оториноларингологии*. 2008; 2: 10–3.
20. *Озерская И. В., Геппе Н. А., Малявина У. С.* Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините // *Лечащий Врач*. 2011; 9: 17–20.
21. *Рачинский С. В., Таточенко В. К.* Болезни органов дыхания у детей. М.: Медицина, 1987.
22. *Мельникова И. М., Мизерницкий Ю. Л., Батожаргалова Б. Ц., Логиневская Я. В.* Современные принципы муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2011; 2 (56): 45–50.
23. *Симонова О. И.* Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии // *Вопр. современ. педиатрии*. 2013; 12 (4): 136–141.
24. *Новикова Л., Баранова О., Илькович Ю.* Применение ацетилцистеина в клинической пульмонологии // *Врач*. 2014; 2: 13–16.
25. *Braga P., Ziment I., Allegra L.* Classification of agents that act on bronchial mucus. *Drugs in Bronchial Mucology*. New York: Raven Press, 1989; p. 59–67.
26. Государственный реестр лекарственных средств. <http://sites.reformal.ru/grls.rosminzdrav.ru/>.
27. *Малахов А. Б., Колосова Н. Г. и др.* Терапевтические эффекты амброксола: новые свойства знакомого препарата // *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2016; 2: 33–36.
28. *Беседина М. В.* Ацетилцистеин — новый «старый знакомый» // *Практика педиатра*. 2007; 5: 64–66.
29. *Livingstone C. R. et al.* Model systems for the evaluation of mucolytic drugs: acetylcysteine and S-carboxymethylcysteine // *J Pharm Pharmacol*. 1990; 42 (2): 73–78.
30. *Зайцева О. В.* Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей // *РМЖ*. 2009; 19: 1217–1222.
31. *Симонова О. И.* Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей // *Вопр. современ. педиатрии*. 2015; 14 (4): 509–13.
32. *Ушколова Е. А.* Ацетилцистеин в клинической практике: настоящее и перспективы // *Фарматека*. 2007; 17: 30–36.
33. *Aruoma O. L., Halliwell B., Hoey B. M., Butler J.* The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide and hypochlorous acid // *Free Radic Biol Med*. 1989; 6 (6): 593–597.
34. *Biscatti G., Bruschielli M., Damonte G., Capozzi F.* Controlled studies of the clinical effects of acetylcysteine in oral administration in respiratory infections in pediatrics // *Minerva Pediatrica*. 1972; 24: 1075–1084.
35. *Kelly G. S.* Clinical applications of N-acetylcysteine // *Alt Med Rev*. 1998; 24 (2): 114–127.
36. *Macci A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G.* Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases // *Exp Opin Pharmacother*. 2009; 10 (4): 693–703.
37. *Malerba M., Ragnoli B.* Ambroxol in the 21 st century: pharmacological and clinical update // *Exp Opin Drug Metab Toxicol*. 2008; 4 (8): 1119–1129.
38. *Овсянников Д. Ю., Духанин А. С.* Мукоактивная терапия у детей: взгляд педиатра и фармаколога // *Вопр. практической педиатрии*. 2016; 11 (4): 24–32.
39. *Rubin B. K.* The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents // *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7 (Suppl. 1): S215–219.
40. *Erzurum S. C. et al.* In vivo antioxidant gene expression in human airway epithelium of normal individuals exposed to 100% O₂ // *J Appl Physiol Bethesda Md*. 1993; 75 (3): 1256–1262.
41. *Samuni Y., Goldstein S., Dean O., Berk M.* The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine // *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1830 (8): 4117–4129.

42. Zafarullah M. et al. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions // *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2003; 60 (1): 6–20.
43. Gillissen A. Anti-inflammatory efficacy of N-acetylcysteine and therapeutic usefulness // *Pneumologie*. 2011; 65 (9): 549–557.
44. Sadowska A. M. N-Acetylcysteine mucolysis in the management of chronic obstructive pulmonary disease // *Ther Adv Respir Dis*. 2012; 6 (3): 127–135.
45. Linden M., Wieslander E., Eklund A. et al. Effects of oral Nacetylcysteine on cell content and macrophage function in bronchoalveolar lavage from healthy smokers // *Eur Respir J*. 1988; 1: 645–650.
46. Kharazmi A., Nielsen H., Bendtzen K. Recombinant interleukin 1 α and β prime human monocyte superoxide production but have no effect on chemotaxis and oxidative burst response of neutrophils // *Immunobiology*. 1988; 177: 32–39.
47. Eklund A., Eriksson O., Hakansson L. et al. Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correlation to effects on cellular variables // *Eur Respir J*. 1988; 1: 832–838.
48. Bergstrand H., Bjornson A, Eklund A. et al. Stimuli-induced superoxide radical generation in vitro by human alveolar macrophages from smokers: modulation by Nacetylcysteine treatment in vivo // *J Free Radic Biol Med*. 1986; 2: 119–127.
49. Piperno E, Berssenbruegge D. Reversal of experimental paracetamol toxicosis with N-acetylcysteine // *Lancet*. 1976; 2 (7988): 738–739.
50. Dear J. W., Antoine D. J. Stratification of paracetamol overdose patients using new toxicity biomarkers: current candidates and future challenges // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014; 7 (2): 181–189.
51. Van Herwaarden C. L., Bast A., Dekhuijzen P. N. The role of N-acetylcysteine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Neth J Med*. 1995; 47 (2): 45–48.
52. Decramer M, Janssens W. Mucoactive therapy in COPD // *Eur Respir Rev*. 2010; 19 (116): 134–140.
53. Roveta A., Debbia E., Schito G., Marchese A. Comparison of the activity of N-acetylctsteine, ambroxol, bromexine and sobrerol on *Staphylococcus aureus* biofilms // *GIMMOC*. 2004; 8: 1–12.
54. Suer E., Sayrac S., Sarinay E. et al. Variation in the attachment of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells after treatment with S-carboxymethylcysteine // *J Infect Chemother*. 2008; 14 (4): 333–336.
55. Kupczyk M., Kuna P. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Use for treatment and antioxidant properties // *Pol Merkuriusz Lek*. 2002; 12 (69): 248–252.
56. Aylward M., Maddock J. et al. Clinical evaluation of acetylcysteine in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis: a balanced double-blind trial with placebo-control // *Eur J Respir Dis*. 1980; 61 (111): 81–89.
57. Köhler D. Acetylcystein // *Dtsch Med Wschr*. 1996; 121 (46): 1550.
58. Jeannin P. et al. Thiols decrease human IL-4 production and IL-4-induced immunoglobulin synthesis // *Int Arch Allergy Immunol*. 1997; 113 (1–3): 329–330.
59. Wang J. et al. Cigarette smoke inhibits BAFF expression and mucosal immunoglobulin A responses in the lung during influenza virus infection // *Respir Res*. 2015; 16: 37. DOI: 10.1186/s12931–015-02-01.
60. Ercal N. et al. A role for oxidative stress in suppressing serum immunoglobulin levels in lead-exposed Fisher 344 rats // *Arch Environ Contam Toxicol*. 2000; 39 (2): 251–256.
61. Trastotenojo M. S., Harsoyo N., Sachro A. D. et al. Use of acetyl cysteine in respiratory tract disease in children // *Paediatrica Indonesiana*. 1984; 24: 1–10.
62. Bellomo G., Giudice S. Controlled study on the efficacy of a combination «thiamphenicolacetylcysteine» in oral administration in respiratory infections in pediatrics // *Clin Pediatrics*. 1972; 54: 30–51.
63. Bellomo G. Comparative study of the efficacy of acetylcysteine by the oral and intramuscular routes in acute respiratory affections in pediatrics // *Minerva Pediatr*. 1973; 25: 844–849.
64. Caramia G., Bizzarri V., Compagnoni L., Gregorini S. Combined anti biotic plus mucolytic treatment in broncho-pulmonary disease: cefuroxime plus acetylcysteine // *Curr Ther Res Clin Exp*. 1984; 36: 658–663.
65. Ramenghi M., Sabayini G., Mengoni M. Combined antibiotic plus mucolytic treatment for recurrent bronchial diseases in infancy // *Curr Ther Res*. 1984; 36: 664–667.
66. Santangelo G., Lombardo S., Giannotti G. A combination of cefuroxime and N-acetylcysteine for the treatment of lower respiratory tract infections in children // *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1985; 23: 279–281.
67. Fiocchi A., Vignati B., Sala M. et al. A new N-acetylcysteine formulation in acute bronchopneumopathy in children // *Giornale Italiano Delle Malattie del Torace*. 1989; 43: 327–334.
68. Camurri S., Marengo G. Clinical evaluation of the safety and efficacy of a new pharmaceutical formulation of bromhexine compared to N-acetylcysteine in pediatric patients with acute bronchitis // *Gazzetta Medica Italiana*. 1990; 149: 45–48.
69. Amir J., Wilunsky E., Zelikovic I., Reisner S. H. Acetylcysteine for severe atelectasis in premature infants // *Clin Pharm*. 1985; 4: 255.
70. Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis // *Eur J Res Dis Suppl*. 1980; 61 (111): 70–73.
71. Szekeley E., Farkas E. Treatment of chronic bronchitis with oral acetylcysteine in children // *Eur J Res Dis Suppl*. 1980; 61 (111): 142.
72. Volkl V. K. P., Schneider B. Treatment of airway diseases with N-acetylcystein. An open therapeutic observational study involving 2512 patients // *Fortsch Med*. 1992; 10: 346–350.

73. Zens V. M. Clinical trial with a mucolytic agent, acetylcysteine, in children with bronchitis // Fortsch Med. 1967; 85: 206–207.
74. Chalumeau M., Duijvestijn Y. C. M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013, Issue 5. Art. No.: CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
75. 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 Pak. 2014; 24 (6): 408–411. DOI: 06.2014/JCPSP.408411.
76. Пикуза О. И., Закирова А. М. Роль ацетилцистеина в лечении бронхолегочной патологии у детей // ПМЖ. 2009; 2: 82–84.
77. Локшина Э. Э., Зайцева С. В., Зайцева О. В. Новые возможности муколитической терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями // Вопр. практ. педиатрии. 2011; 6 (1): 67–72.
78. Volkl K. P., Schneider B. Therapy of respiratory tract diseases with N-acetylcysteine. An open therapeutic observation study of 2,512 patients // Fortschr Med. 1992; 110 (18): 346–350.
79. Gerards H. H., Vits U. Therapy of bronchitis. Successful single-dosage treatment with N-acetylcysteine, results of an administration surveillance study in 3,076 patients // Fortschr Med. 1991; 109 (34): 707–710.
80. Ernst E. et al. Adverse drug reactions to herbal and synthetic expectorants // Int J Risk Safety Med. 1995; 7: 219–225.
81. Локшина Э. Э., Зайцева О. В. Эффективность и безопасность ацетилцистеина в педиатрической практике // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2012; 1: 72–76.
82. Bailey B. et al. Management of allergoid and anaphylactoid reactions to IV N-acetylcysteine (ACC) // AACCT Abstracts. 1996; 585–586.
83. PSUR 2015. Periodic Safety Update Report 3 (PSUR 3) for acetylcysteine — containing products Sandoz International GmbH, Holzkirchen Germany. 01 Oct 2012–13 Sep 2015, of 06.11.2015.
84. Demoulin-Alexikova S., Plevkova J. et al. Impact of Air Pollution on Age and Gender Related Increase in Cough Reflex Sensitivity of Healthy Children in Slovakia // Front Physiol. 2016; 7: 54.
85. Ioan I., Poussel M. et al. What is chronic cough in children? // Front Physiol 2014; 5: 322.
86. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации. Изд. 4-е, перераб. и доп. / Под ред. Н. И. Капанова, Н. Ю. Каширской. М.: МГНЦ, 2011.
87. Чикина С. Ю. Флуимуцил: разнообразие лекарственных форм и способов доставки. Пульмонология и аллергология. 2007; 3: 42–6.
88. Holdiness M. R. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine // Clin Pharmacokinet. 1991; 20 (2): 123–134.
89. Сорока Н. Д. Муколитическая терапия затяжных вариантов течения заболеваний органов дыхания у детей // Вопр. современ. педиатрии. 2008; 7 (4): 111–114.
90. Симонова О. И. Особенности применения и эффективность N-ацетилцистеина при респираторной патологии у детей // Врач. 2010; 2: 56–61.
91. Симонова О. И. Особенности применения муколитиков прямого типа действия в практике педиатра // Вопр. современ. педиатрии. 2011; 1 (10): 153–159.
92. Муколитики в борьбе с кашлем. Материалы XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Эффективная фармакотерапия // Пульмонология и оториноларингология. 2011; 3.

RU1802780971

Н. А. Геппе*,¹, доктор медицинских наук, профессор
 А. Б. Малахов*, доктор медицинских наук, профессор
 О. В. Зайцева**, доктор медицинских наук, профессор
 М. В. Дегтярева***, доктор медицинских наук, профессор
 Н. А. Ильенкова****, доктор медицинских наук, профессор
 О. В. Калюжин*, доктор медицинских наук, профессор
 Е. П. Карпова#, доктор медицинских наук, профессор
 Е. С. Ковригина***, кандидат медицинских наук
 Н. Г. Колосова*, кандидат медицинских наук
 О. И. Симонова*, доктор медицинских наук, профессор
 Н. Д. Сорока##, кандидат медицинских наук
 И. П. Шуляк###
 Э. И. Эткина####, доктор медицинских наук, профессор

* ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

** ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

*** ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

**** ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск

ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

ГБУЗ СО ОДКБ № 1, Екатеринбург

ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, Уфа

¹ Контактная информация: geppe@mail.ru

Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике/ Н. А. Геппе, А. Б. Малахов, О. В. Зайцева, М. В. Дегтярева, Н. А. Ильенкова, О. В. Калюжин, Е. П. Карпова, Е. С. Ковригина, Н. Г. Колосова, О. И. Симонова, Н. Д. Сорока, И. П. Шуляк, Э. И. Эткина

Для цитирования: Лечащий врач № 3/2018; Номера страниц в выпуске: 61-66

Теги: респираторные заболевания, бронхолитики, муколитики, комплексная терапия

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права защищены.