

И.В. Давыдова, Т.В. Турти, Е.П. Зимина, В.В. Алтунин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

# Муколитики в терапии бронхолегочной дисплазии

## Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделом новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-67, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 27.04.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

В комплексную терапию обострений бронхолегочной дисплазии наряду с ингаляционными кортикостероидами и антибиотиками входят муколитические препараты, в частности муколитики прямого действия, к которым относятся производные ацетилцистеина. Однако, данные об эффективности и безопасности применения такой терапии при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей первых двух лет жизни малочисленны и разноречивы. Статья содержит собственные клинико-функциональные данные о применении ацетилцистеина в гранулах для приготовления сиропа при лечении детей с бронхолегочной дисплазией.

**Ключевые слова:** респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, функция внешнего дыхания, острая респираторная вирусная инфекция, бронхообструктивный синдром, мукоцилиарный клиренс, ацетилцистеин.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 42–49)

42

Развитие перинатальной медицины, совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной коррекции у новорожденных, с одной стороны, позволяют повысить выживаемость глубоко недоношенных детей, с другой — способствуют формированию у них хронической бронхолегочной патологии в исходе пролонгированной искусственной вентиляции легких. На первом месте по частоте и клинической значимости стоит бронхолегочная дисплазия (БЛД). За 40 лет, прошедших с момента описания заболевания [1], достигнуты значительные успехи в его диагностике и лечении.

На сегодняшний день термином «бронхолегочная дисплазия» (код в Международной классификации болезней 10-го пересмотра P27.1) обозначают полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом у глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного

дистресс-синдрома и/или пневмонии. Бронхолегочная дисплазия протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 сут жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [2]. Критерием кислородозависимости служит потребность в респираторной терапии для поддержания уровня насыщения крови кислородом ( $SaO_2$ )  $\geq 90\%$ ; к рентгенологическим критериям относятся интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, перибронхиальные изменения легочной ткани, транспульмональные фиброзные тяжи.

Частота бронхолегочной дисплазии обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела

I.V. Davydova, T.V. Turti, E.P. Zimina, V.V. Altunin

Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Mucolytics in bronchopulmonary dysplasia therapy

Mucolytic drugs, particularly, direct action mucolytics with acetylcysteine derivatives among them, are included in the complex therapy of the bronchopulmonary dysplasia exacerbations. However, data on application effectiveness and safety of such a therapy with chronic bronchopulmonary diseases in children of 0–2 years of age are few and contradictory. The article contains proprietary clinical functional data on application of acetylcysteine in granules for the syrup preparation in the treatment of children bronchopulmonary dysplasia.

**Key words:** respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, respiratory function, acute respiratory viral infection, broncho-obstructive syndrome, mucociliary clearance, acetylcysteine.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 42–49)

ребенка при рождении, встречается в основном у детей менее 32 нед гестации. По результатам ряда исследований, в США у детей с весом при рождении 501–750 г бронхолегочная дисплазия отмечается в 35–67% случаев, а у детей с массой тела 1251–1500 г при рождении — в 1–3,6% [3].

В настоящее время в Российской Федерации следует ожидать увеличения заболеваемости БЛД, что связано с окончательным переходом на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живого- и мертворождения, регламентирующие регистрацию новорожденных с массой тела от 500 г и выше, а также с увеличением выживаемости и улучшением выхаживания детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Согласно принятой рабочей Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [2], БЛД по форме подразделяется на БЛД недоношенных (классическую и новую формы) и БЛД доношенных. Классическая форма развивается у недоношенных детей, не получавших препараты сурфактанта для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) при рождении и находившихся на «жестких» режимах искусственной вентиляции легких. Течение заболевания в этом случае приобретает более тяжелую форму, рентгенографические изменения становятся более выраженными, вплоть до развития буллезных проявлений и уменьшения объема легких за счет выраженного фиброза. Новая форма БЛД развивается у детей, рожденных до 32-й нед гестации, получавших препараты сурфактанта для профилактики РДС при рождении и щадящую респираторную поддержку. В этой ситуации на рентгенограммах, как правило, отмечается гомогенное понижение прозрачности легочной ткани без признаков ее вздутия. Бронхолегочная дисплазия доношенных развивается у детей, рожденных в срок, и имеет клинико-рентгенологические признаки, сходные с классической формой БЛД недоношенных. Течение заболевания может быть легким, среднетяжелым и тяжелым.

Проблема диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии находится в сфере интересов специалистов различного профиля: реаниматологов, неонатологов, пульмонологов, педиатров и др. Функциональные кардиореспираторные нарушения и их динамика в процессе формирования и течения БЛД остаются в центре внимания исследователей как в нашей стране, так и за рубежом [4–6]. Продолжаются научные исследования по выявлению последствий респираторной катастрофы у детей, получавших пролонгированную искусственную вентиляцию легких в неонатальном периоде, и методов борьбы с ними.

Подходы к терапии БЛД определяются периодом заболевания. Так, при обострении тяжелых форм бронхолегочной дисплазии зачастую требуются реанимационные мероприятия, направленные на борьбу с дыхательной недостаточностью и обеспечение адекватного уровня насыщения крови кислородом. Пациенты с БЛД, осложненной хронической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией, а также с ацидозом и лихорадкой нуждаются в оксигенотерапии при  $SaO_2 \leq 94\%$  [7].

Ключевыми моментами медикаментозного лечения обострений бронхолегочной дисплазии являются антибиотикотерапия, а также применение кортикостероидов, бронхо- и муколитиков. Несмотря на то, что большая часть обострений БЛД имеет вирусную этиологию, исключить бактериальную инфекцию у пациента бывает очень сложно. Показанием для назначения антибиотиков больному с обострением БЛД являются:

- фебрильная лихорадка более трех дней и тяжелая интоксикация;
- симптом «второй волны» лихорадки;
- появление трахеобронхиального отделяемого слизисто-гнойного характера;
- затяжной характер респираторной инфекции (более 3 нед);
- подозрение на пневмонию или развитие других бактериальных инфекций;
- лабораторные показатели, подтверждающие наличие бактериальной инфекции.

Бронхолитики и глюкокортикостероиды при обострении бронхолегочной дисплазии назначают, как правило, в ингаляциях. С их применения начинается терапия бронхообструктивного синдрома у детей с БЛД в домашних условиях. Из бронхолитиков предпочтение отдается комбинации препаратов фенотерол + ипратропия бромид по схеме 4 раза в день из расчета 1 капля/кг массы тела в одну ингаляцию (но не более 10 капель) на 2 мл физиологического раствора через небулайзер. Альтернативными препаратами для лечения бронхообструктивного синдрома при обострении БЛД могут быть метилксантины (Зуфиллин), однако, в настоящее время они используются все реже в связи с возможностью рецидива бронхиальной обструкции при быстрой отмене и наличием выраженных побочных эффектов. Глюкокортикостероиды (суспензия будесонида в дозе 0,5–1,0 мг через небулайзер или парентерально; дексаметазон в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сут; преднизолон по 5 мг/кг в сут внутримышечно, внутривенно) широко используются в терапии БЛД как препараты, оказывающие противовоспалительное действие. При одновременном использовании ингаляция бронхолитика предшествует ингаляции будесонида. Пациенты с тяжелым обострением БЛД, нуждающиеся в кислородотерапии, искусственной вентиляции легких, а также имеющие признаки надпочечниковой недостаточности, чаще получают терапию системными стероидами. У некоторых больных БЛД при обострении заболевания могут усиливаться явления интерстициального отека, диагностируемые клинически (крепитация) и рентгенологически. Данное обстоятельство определяет включение в терапию диуретиков (Верошпирон в дозе 4 мг/кг в сут в два введения во второй половине дня), что отличает терапию обострения БЛД от лечения острого бронхопневмонита [8].

Особое место в лечении обострения бронхолегочного процесса у пациентов с БЛД занимает муколитическая терапия. Хорошо известно, что в вязкой среде работа ресничек эпителия бронхов затрудняется, нарушается эвакуация мокроты, кашель становится малоэффективным. Если в норме скорость продвижения слизи в бронхах составляет в среднем 4–10 мм/мин, то с повыше-

нием вязкости слизи скорость существенно снижается, мукоцилиарный клиренс падает на 10–55%. Вязкий бронхиальный секрет может полностью перекрыть просвет бронхов, что приведет к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений вплоть до развития ателектазов. Застой мокроты неизбежно приводит к развитию бронхолегочного воспаления на фоне присоединения инфекции и снижения содержания секреторного иммуноглобулина А [9–11].

Наладить отхождение мокроты путем улучшения ее реологических свойств призвана муколитическая терапия, направленная прежде всего на уменьшение вязкости, эластичности и адгезивности бронхиального секрета без существенного увеличения его объема. Особенно эффективны препараты, обладающие, помимо муколитического, мукокинетическим действием за счет повышения мукоцилиарного клиренса при эффективной работе ресничек мерцательного эпителия бронхов [9].

Как правило, муколитический препарат назначается как компонент комплексной терапии воспалительного заболевания респираторного тракта и хорошо сочетается с любыми препаратами, кроме препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс. При одновременном назначении перорального антибиотика желательнее соблюдать 2-часовой интервал между приемами препаратов [12].

Ацетилцистеин (производное аминокислоты цистеина), используемый в клинической медицине с 1960-х годов, доказал свою эффективность и безопасность применения в педиатрической практике. Этот препарат оказывает прямое муколитическое действие, вызывая снижение вязкости мокроты за счет деполимеризации при разрыве дисульфидных связей протеогликанов бронхиального секрета (рис. 1). На фоне уменьшения вязкости и адгезивности мокроты происходит повышение мукоцилиарного клиренса, то есть отчетливо проявляется дополнительное мукокинетическое действие ацетилцистеина. Прямое его действие обеспечивает быстрый и выраженный муколитический эффект. Ацетилцистеин способен разжижать не только слизистую, но и слизисто-гнойную и гнойную мокроту [13].

Специфическими эффектами ацетилцистеина являются антиоксидантный, антитоксический и противовоспалительный, в том числе протективный в отношении агрессивных воздействий окружающей среды: городского смога, токсического и табачного дыма и др. [14, 15]. Важным свойством препарата также является его способность стимулировать фагоцитоз [16, 17]. На современном эта-

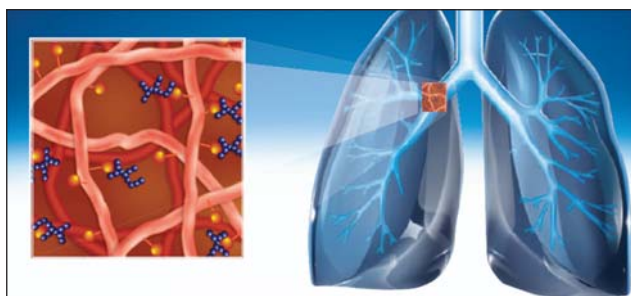
пе среди производных цистеина предпочтение отдается N-ацетил-L-цистеину (АЦЦ, Сандоз, Швейцария), который влияет на различные звенья патогенеза и обеспечивает высокую эффективность воздействия на воспалительный процесс в бронхах.

При назначении муколитической терапии детям раннего возраста следует учитывать быстрое развитие тяжелого бронхообструктивного синдрома за счет узости воздухоносных путей, склонности к гиперпродукции слизи, а также богатой васкуляризации слизистой оболочки бронхиального дерева, приводящей в случае воспаления к быстрому нарастанию отека. Кроме того, у детей, рожденных преждевременно и имеющих неврологические нарушения, в первые месяцы жизни кашлевой рефлекс может отсутствовать или быть слабо выраженным, что будет затруднять дренажную функцию бронхов и приведет к застою мокроты. Соответственно, у маленьких пациентов муколитическая терапия имеет свои особенности и проводится с учетом степени выраженности кашлевого рефлекса, возможности осуществления постурального дренажа, а также при строгом соблюдении времени приема препарата. Не рекомендуется применение муколитиков у ребенка перед дневным или ночным сном во избежание скопления мокроты в респираторном тракте. Муколитический эффект усиливается дополнительным приемом жидкости. Категорически противопоказаны препараты, подавляющие кашлевой рефлекс [10, 12, 18].

Ацетилцистеин может назначаться врачом детям разных возрастных групп, включая новорожденных (с 10-дневного возраста). Одним из неоспоримых достоинств препарата является наличие удобных для применения лекарственных форм с разным приятным вкусом: для детей с 2-летнего возраста предназначены шипучие таблетки (100 мг) со вкусом ежевики и гранулы для приготовления раствора со вкусом апельсина (100 мг). В младшей возрастной группе препарат назначается следующим образом: детям до 2 лет — 100–150 мг в день в 2–3 приема, детям до 5 лет — 200–300 мг в день в 2–3 приема. Безопасность и хорошая переносимость ацетилцистеина у детей старше 2-летнего возраста доказаны многолетним применением препарата для лечения острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы и подтверждены 34 международными клиническими исследованиями с привлечением 2064 детей в возрасте до 17 лет [19]. В нашей стране подтверждение безопасности ацетилцистеина было получено в сравнительном исследовании применения муколитиков, относящихся к различным фармакологическим группам, у 259 детей в возрасте до 15 лет [11].

Сведения о применении препарата у детей раннего возраста малочисленны и противоречивы. Существует вероятность парадоксального усиления бронхореи на фоне применения муколитика у детей до 2 лет жизни, но в публикациях данные эпизоды не описаны [19]. Интересно, что объяснения такого явления заключались не только в гиперпродукции слизи при невозможности адекватного оттока, ограниченного малым диаметром бронхов, но и эффектом дозы. По расчетам специалистов, на сегодняшний момент доза, рекомендуемая груд-

Рис. 1. Механизм действия ацетилцистеина



ным детям, в 3 раза превышает дозу для детей старшего возраста (45 против 16 мг/кг в день) [19]. Для ацетилцистеина до настоящего времени изучение эффекта дозы в разных возрастных группах не проводилось, равно как не имеется достаточного количества данных о дозировке препарата у новорожденных.

Сведения о безопасности и эффективности применения ацетилцистеина у детей в возрасте до 2 лет, страдающих хронической бронхолегочной патологией, в доступной нам литературе найдены не были. В то же время каждому детскому врачу приходилось неоднократно назначать этот препарат детям раннего возраста. По данным французских педиатров, производные ацетилцистеина являются одними из наиболее часто назначаемых средств для детей младше 2 лет жизни [20]. В Российской Федерации применение препарата у детей до 2-летнего возраста разрешено только по назначению врача в дозе не более 150 мг в сут [21].

Ограниченное количество данных о безопасности, переносимости и эффективности ацетилцистеина у детей раннего возраста, в целом, и у детей с бронхолегочной дисплазией, в частности, обусловило актуальность проведения клинико-функционального исследования.

#### МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 228 детей с бронхолегочной дисплазией, из них 47 в периоде обострения болезни. Среди пациентов преобладали мальчики (133 мальчика и 95 девочек), что согласуется с литературными данными о преобладании лиц мужского пола среди пациентов с респираторной патологией в раннем детском возрасте [4, 22].

Среди больных с БЛД 156 детей имели классическую форму заболевания, 72 ребенка — новую; в этой же группе до 1 года было 190 детей, от 1 года до 3 лет — 38. Для улучшения дренажной функции бронхов 15 детям с клинико-лабораторными признаками обострения БЛД наряду с антибактериальной и бронхолитической терапией назначался АЦЦ 100 (гранулы для приготовления сиропа).

Целью исследования ставилось изучение эффективности и безопасности включения муколитического препарата АЦЦ в комплексную терапию детей с БЛД в периоде обострения заболевания. Обязательным условием включения ребенка в исследование являлось наличие у него активного кашлевого рефлекса. Оговаривалась необходимость постурального дренажа на фоне терапии ацетилцистеином и применение препарата не позднее, чем за 3 ч до сна. Применение других муколитических средств и препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс, исключалось.

Пациенты в течение всего периода исследования продолжали прием базисной и симптоматической терапии, включая антибиотикотерапию, которая проводилась всем детям с обострением БЛД, причем интервал между приемом антибиотика и муколитика составлял не менее 2 ч. Ингаляционные бронхолитические препараты (Беродуал, Вентолин) получали все дети с бронхолегочной дисплазией, имевшие физикальные признаки бронхообструкции. Гранулы ацетилцистеина для

приготовления сиропа назначали детям второго года жизни в дозе 2,5 мл (50 мг) 3 раза в день, детям первого года жизни подбор дозы препарата проводился индивидуально. Детям первого полугодия жизни препарат назначался в дозе 1,25 мл 2–3 раза в день (2,5–3,75 мл в сут), во втором полугодии жизни — 2,5 мл 2 раза в день (5 мл в сут).

Помимо клинического осмотра и использования физикальных методов обследования, существенную роль в оценке дренажной функции бронхов играют методы функциональной диагностики. Особый интерес в последние годы вызывает возможность объективной клинико-функциональной оценки респираторной системы ребенка с БЛД в раннем детском возрасте. Возможность проведения функциональных исследований дыхательной системы на первом году жизни особенно важна для недоношенных детей с РДС в неонатальном периоде, получавших длительную респираторную поддержку и сформировавших бронхолегочную дисплазию. Причем данные этих исследований могут быть полезны как в диагностическом, так и в терапевтическом аспекте. На основании функциональных параметров возможна коррекция терапии стероидами, муко- и бронхолитиками [23, 24].

Флоуметрия спокойного дыхания проводилась детям с БЛД параллельно с пульсоксиметрией в состоянии естественного сна. Количественные показатели флоуметрических параметров позволили объективно оценить проходимость воздухоносных путей и выявить признаки обтурации просвета трахеи и бронхов мокротой [25].

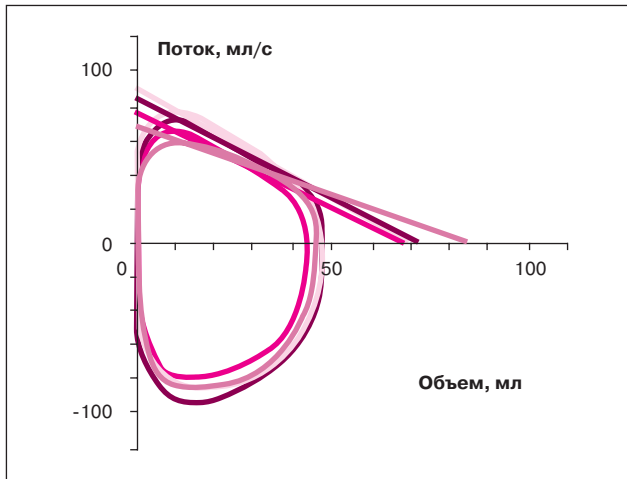
В качестве примера приведем графики зависимости потока воздуха от объема форсированного выдоха — кривые «поток–объем» — у ребенка с бронхолегочной дисплазией вне обострения (зарегистрировано небольшое нарушение проходимости периферических бронхов, связанное с основным заболеванием; рис. 2) и у ребенка с бронхолегочной дисплазией при обострении заболевания на фоне острой респираторной вирусной инфекции (помимо небольшого нарушения проходимости периферических бронхов зарегистрированы признаки экспираторной обструкции дыхания на уровне верхних дыхательных путей; рис. 3).

Все дети, получавшие муколитик, осматривались педиатром или пульмонологом 3–4 раза за время исследования: на фоне обострения БЛД, через 3–4 дня от начала обострения, на 10–14-й день от начала терапии. При необходимости дети наблюдались свыше 14 дней. Результаты динамического клинического наблюдения фиксировались исследователем в «Дневнике наблюдения пациента», анализировались такие характеристики кашля, как его наличие, интенсивность, длительность, способность к откашливанию мокроты.

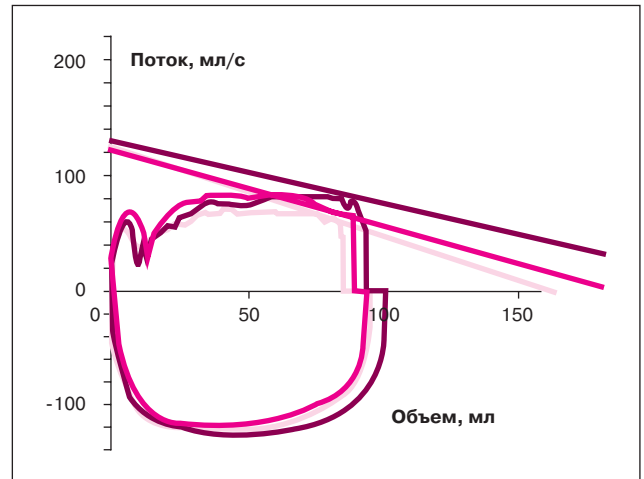
#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ полученных данных показал, что все дети в соответствии с критериями включения в исследование имели кашель, причем в начале заболевания частота его возникновения колебалась от частого (1 раз в час — 3 балла) до очень частого (каждые 15–20 мин — 4 балла), к 5–10-му дню от начала лечения кашель у детей с БЛД возникал редко (4–6 раз в день).

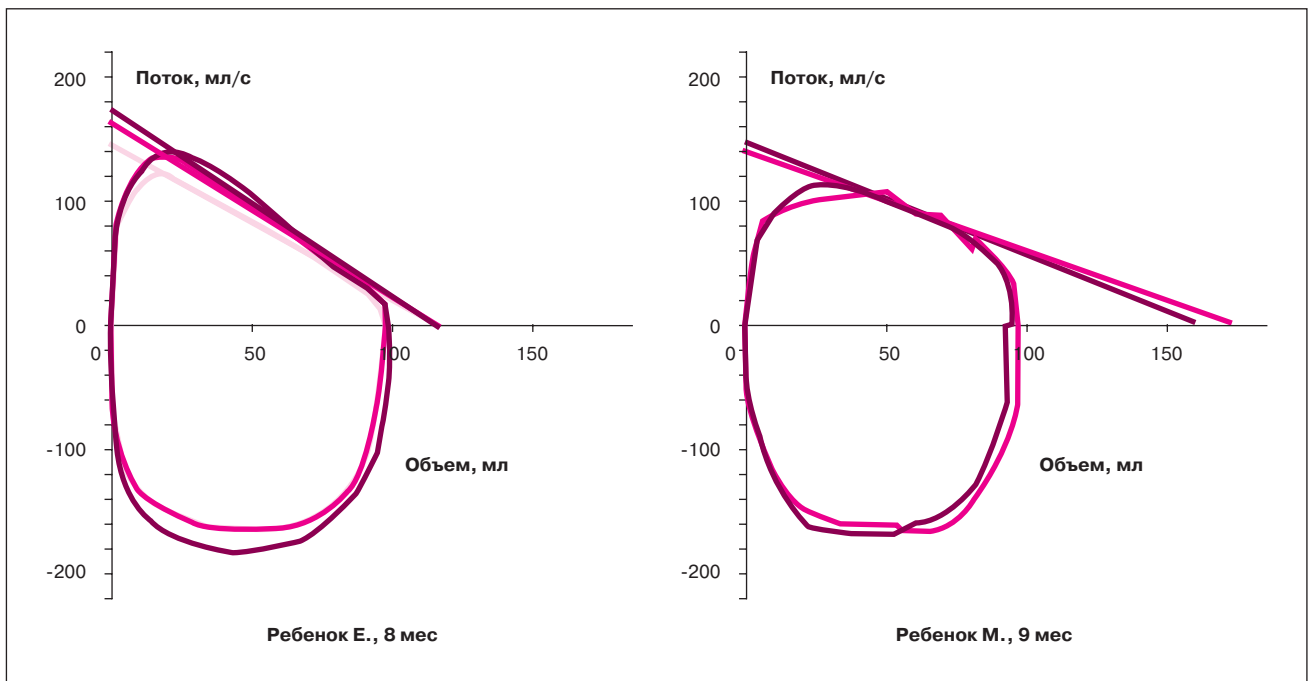
**Рис. 2.** Кривая «поток–объем» у ребенка с бронхолегочной дисплазией вне обострения



**Рис. 3.** Кривая «поток–объем» у ребенка с обострением бронхолегочной дисплазии и признаками экспираторной обструкции дыхания на уровне верхних дыхательных путей



**Рис. 4.** Типичные паттерны дыхания: слева — вогнутый тип кривой «поток–объем», характерный для детей с бронхолегочной дисплазией; справа — выпуклый (или эллипсоидный) тип кривой, характерный для недоношенных детей без бронхолегочной патологии



Уменьшение интенсивности кашля и усиление способности к откашливанию отмечалось на 2–5-е сут применения ацетилцистеина практически у всех больных, причем облегчение откашливания мокроты нарастало по мере лечения: у большинства пациентов к 5-му дню лечения мокрота была хорошо разжижена и легко откашливалась. Тем не менее, интенсивность кашля не убывала до крайне незначительной (1 балл) или до полного отсутствия кашля (0 баллов), а сохранялась к 5–7-му дню от начала терапии на уровне незначительных или умеренных проявлений (2–3 балла) у всех пациентов. В отличие от детей с острой респираторной патологией, кашель у детей с обострением БЛД на фоне применения

ацетилцистеина к 10-му дню лечения сохранялся у всех пациентов, у 5 больных кашель отмечался после 14-го дня с момента обострения заболевания, что требовало продолжения муколитической терапии.

Флоуметрия спокойного дыхания была проведена 31 ребенку с БЛД в периоде ремиссии заболевания, 1–3 раза в динамике в течение первого года жизни (22 ребенка с классической и 9 детей с новой формой заболевания), и 10 — с обострением БЛД (7 детей с классической и 3 ребенка с новой формой заболевания).

При анализе функциональных данных было отмечено, что кривые «поток–объем» отличаются у недоношенных детей с БЛД и недоношенных без респираторной патоло-

**Таблица.** Индекс времени пикового выдоха у обследованных детей

Возраст, мес	n	Min	Max	%				
				10	25	50	75	90
0–3	13	11,6	38,5	12,5	14,7	19,7	27,6	33,3
4–6	8	12,0	24,8	12,0	14,5	18,1	22,2	24,8
7–9	7	12,4	28,3	12,4	12,9	18,3	19,2	28,3
10–12	3	13,1	23,8	13,1	13,1	23,3	23,8	23,8
Всего	31	11,6	38,5	12,5	13,9	18,9	23,8	28,3

гии. Эти петли в первом случае более сжаты вдоль горизонтальной оси, имея вид вертикально вытянутого эллипса со срезанной верхушкой. Вероятно, данный факт связан со снижением растяжимости системы «грудная клетка — легкие» при бронхолегочной дисплазии, что клинически выражается в компенсаторном увеличении частоты дыхания при сохранении нормального или несколько сниженного относительного объема дыхания (рис. 4).

Наиболее информативным показателем для данной категории больных является индекс времени пикового выдоха (tPTEF%tE), в наибольшей степени коррелирующий с риском развития бронхообструктивного синдрома у детей с БЛД (таб.). В норме этот показатель у детей раннего возраста составляет  $\geq 20\%$  (соответствует времени между началом выдоха и точкой пикового потока в % от полного времени выдоха).

В ходе исследования отмечено достоверное снижение значения этого показателя у недоношенных детей с БЛД до 9 мес жизни включительно (значения всех перцентилей tPTEF%tE менее 20%), отражающее нарушение бронхиальной проходимости на периферическом уровне даже в периоде ремиссии заболевания, что согласуется с клинико-лабораторными данными, свидетельствующими о течении хронического воспалительного процесса в бронхах таких больных на первом году жизни [26].

Снижение показателей tPTEF%tE на протяжении первого года жизни у детей с БЛД объективно подтверждает нарушения проходимости на уровне нижних дыхательных путей даже вне обострения заболевания. Графическое отображение возрастной динамики функциональных показателей у ребенка с бронхолегочной дисплазией представлено на рис. 5. В совокупности с клиническими проявлениями бронхообструктивного синдрома параметры флоуметрии могут служить объективными критериями диагностики и оценки эффективности лечения бронхолегочной дисплазии, в том числе применения муколитических препаратов.

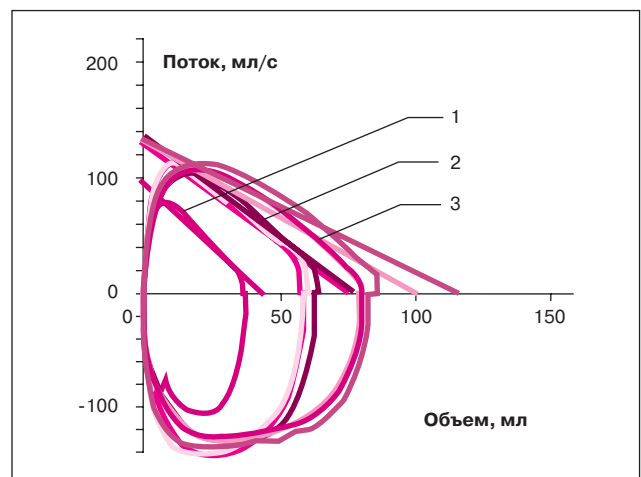
Функциональный анализ спокойного дыхания был проведен 10 детям с обострением БЛД однократно на 3–5-й день от начала терапии через 3–4 ч после приема утренней дозы ацетилцистеина для выявления так называемого синдрома заболачивания.

Практически у всех обследованных пациентов (у 9) отмечалось снижение наиболее значимого функционального показателя (tPTEF%tE), что связано с наличием бронхообструктивного синдрома, обусловленного не только

нахождением мокроты в просвете периферических бронхов, но и бронхоспазмом в сочетании с воспалительным отеком слизистой оболочки бронхиального дерева. Объемные функциональные показатели были снижены незначительно только у 2 из 10 больных (18,2 и 19,0%), что свидетельствует о достаточно эффективном воздушном потоке даже на фоне бронхообструктивного синдрома и об отсутствии обтурации просвета бронхов большим количеством мокроты. Таким образом, полученные функциональные данные позволяют сделать предположение об отсутствии синдрома заболачивания у 10 детей с обострением БЛД на фоне применения гранул для приготовления сиропа.

Таким образом, использование метода флоуметрии спокойного дыхания в клинической практике позволяет в кратчайшие сроки сформулировать функциональный диагноз, оценить наличие и характер дыхательных расстройств, а также эффективность проводимого лечения детей раннего возраста как амбулаторно, так и в условиях стационара. Обследование необходимо для контроля функционального состояния дыхательной системы у детей с бронхолегочной дисплазией в ремиссии и при обострении заболевания в качестве объективного критерия оценки эффективности ингаляционной и муколитической терапии.

**Рис. 5.** Возрастная динамика у недоношенного ребенка Л. (25-я нед гестации) с бронхолегочной дисплазией в возрасте 5 (№ 1), 10 (№ 2) и 15 (№ 3) мес жизни вне обострений основного заболевания. Петли «поток–объем» наложены друг на друга для более наглядного сравнения



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безопасность применения и хорошая переносимость АЦЦ 100 (гранулы для приготовления сиропа), доказанные предшествующими исследованиями для детей старших возрастных групп, подтверждены в результате данного исследования для детей раннего возраста с бронхолегочной дисплазией. Эффективность применения ацетилцистеина в комплексной терапии обострения БЛД с целью разжижения мокроты и улучшения дренажной функции бронхов доказана такими клиническими данными, как уменьшение интенсивности и длительности кашля, повышение способности к откашливанию. В связи с возрастными анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта у детей этой возрастной группы назначение ацетилцистеина должно происходить при наличии хорошего кашлевого рефлекса и не позднее, чем за 3 ч до сна.

Малое количество наблюдений не допускает делать окончательные выводы, но позволяет рекомендовать индивидуальную коррекцию предлагаемой в аннотации дозы препарата для детей первого года жизни, особенно первого полугодия и недоношенных: с учетом массы тела ребенка из расчета 15 мг/кг (ребенок с массой тела 5 кг должен получить не более 75 мг ацетилцистеина в сут).

У пациентов с бронхолегочной дисплазией при наличии клинических признаков бронхообструктивного синдрома муколитическая терапия ацетилцистеином должна проводиться в сочетании с бронхолитической терапией,

предпочтительно ингаляционной, для улучшения дренажной функции бронхов.

Функциональные исследования, проведенные у 10 больных с обострением БЛД, не подтвердили наличие так называемого синдрома заболачивания у детей через 3–4 ч после приема разовой дозы препарата. Для подтверждения полученных результатов необходимо продолжение изучения влияния ацетилцистеина на функцию внешнего дыхания у больных раннего детского возраста с различными вариантами респираторной патологии.

Таким образом, эффективность и безопасность применения производных ацетилцистеина в педиатрической практике для лечения больных с бронхолегочной дисплазией подтверждена клинико-функциональными результатами проведенного исследования, что соответствует многолетнему клиническому опыту и экспериментальным работам, проводимым во всем мире. Возможность объективного контроля функции внешнего дыхания в состоянии естественного сна у детей раннего возраста, появившаяся на современном этапе, позволяет подтвердить эффективность дренажной функции бронхов на фоне применения муколитиков. Применение таких современных лекарственных форм, как ацетилцистеин в гранулах для приготовления сиропа, в терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни способствует улучшению состояния маленьких пациентов и ускорению выздоровления.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Northway W.H., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med.* 1967; 276: 357–368.
2. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М., 2009. С. 9.
3. Bancalari E., Claire N., Sosenko I.R.S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in neonatology.* 2003; 8: 63–71.
4. Бойцова Е.В. Хронический бронхит у детей (источники формирования, критерии диагностики, клинико-функциональные и иммунологические особенности). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2003. 34 с.
5. Тресорукова О.В. Функциональное состояние дыхательной системы у недоношенных детей по результатам бронхофонографического исследования. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. С. 17–19.
6. Doyle L.W., Fader B., Callanan C., Freezer N., Ford G.W., Davis N.M. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subject and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006; 118: 108–113.
7. Greenough A., Kotecha S., Vrijlandt E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Eur Respir Mon.* 2006; 37: 217–233.
8. Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В. и др. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии. *Пульмонология.* 2002; 12: 28–32.
9. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. *Российские медицинские вестн.* 1997; 2 (4): 9–18.
10. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках. *Consilium medicum.* 2008; 10 (3): 124–128.
11. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей. Москва. 1999. 36 с.
12. Коровина Н.А. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей. Москва. 2002. 40 с.
13. Локшина Э.Э. Новые возможности муколитической терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Вопросы практической педиатрии.* 2011; 6 (1): 67–72.
14. Droge W. Cystein and glutathione deficiency in AIDS patients. *Pharmacology.* 1993; 46: 61–65.
15. Lu Q., Bjorkhem I. et al. N-acetylcysteine improves microcirculatory flow during smoring: new effects of an old drug with possible benefits for smokers. *Clin Cardiol.* 2001; 24: 511.
16. Остроумова М.Н., Коваленко Н.Г., Берштейн Л.М. Возможности использования N-ацетилцистеина в профилактике рака. *Экспериментальная онкология.* 1999; 16: 96–101.
17. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffman R. et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Therapy.* 2000; 22: 209–221.
18. Давыдова И.В. Ацетилцистеин в терапии респираторной патологии раннего детского возраста. *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 10 (6): 62–66.
19. Duijvestijn Y.C.M., Mourdi N., Smucny J. et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and low respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 9: 1–22.
20. Chalumeau M., Cheron G., Assathiany R., Moulin F., Bavoux F., Breart G., Pons G. Mucolytic agents for acute respiratory tract infections in infants: pharmacoepidemiologic problem? *Arch Pediatr.* 2002; 9: 1128–1136.
21. Инструкция по медицинскому применению препарата АЦЦ (N-ацетил-L-цистеин). Производитель «Гексал АГ».
22. Bancalari E., Stocker J.T. Bronchopulmonary dysplasia. *Washington. Hem Pub Corp.* 1988. 441 p.
23. Davydova I.V., Turti T.V. Respiratory care in children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Cochrane Syst Rev J. Evidence-based child health.* Vienna, 23–26 June. 2011; 6: 14.
24. Турти Т.В., Алтунин В.В., Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В. Оценка показателей функции внешнего дыхания в дебюте аллергических заболеваний у детей первого года жизни. *Российский педиатрический журнал.* 2011; 4: 31–35.
25. Алтунин В.В. Особенности респираторного паттерна и диагностическая информативность флоуметрии спокойного дыхания у детей первого года жизни. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 29 с.
26. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2010. 48 с.