

Ефективні шляхи відновлення мукоциліарного транспорту: карбоцистеїн як ключовий компонент терапії гострого бронхіту у дітей

Кашель є одним з найбільш поширених симптомів у дітей як молодшого, так і старшого віку в різних регіонах світу [1]. За даними проспективного когортного дослідження M. Jurga та співавторів. (2017), у 69-70% дітей (із невеликою відмінністю між віковими групами) застуда супроводжується кашлем. Натомість поширеність кашлю, не пов'язаного із гострим респіраторним захворюванням (ГРЗ), має тенденцію до зростання із віком: з 34% в однорічних дітей до 55% у дітей віком 14-17 років. У патогенезі гострого бронхіту, який є частим проявом інфекції, викликаній респіраторно-синцитіальним вірусом у дітей, ключова роль належить порушенню мукоциліарного транспорту. Перебіг захворювання залежить як від збудника, так і від реактивності макроорганізму. Однак через анатомо-функціональні особливості респіраторної системи дітей погіршення природного механізму очищення бронхів часто призводить до мукостазу. Тому муколітики є основним компонентом терапії респіраторних захворювань, які супроводжуються порушенням бронхіальної секреції та виведенням мокротиння, у тому числі гострого бронхіту.

Природа кашлю та анатомо-функціональні особливості дихальних шляхів у дітей

Найчастішою причиною кашлю у дітей є гострі вірусні інфекції дихальних шляхів, хоча цей симптом супроводжує численні захворювання, зокрема бактеріальну інфекцію, сезонний алергічний риніт і астму [2]. Кашель суттєво впливає на тривалість і якість сну, успішність у школі, фізичну активність і, як наслідок, погіршує якість життя дітей [3]. Кашель є також стресовим чинником для батьків через змінену поведінку дітей (наприклад, відмову від їжі) і порушений режим сну. Більшість батьків визнають свій страх того, що кашель у дитини стане причиною більш серйозних розладів здоров'я [4].

Кашель є основною причиною звернення по медичну допомогу і джерелом чималих витрат, пов'язаних із відвідуванням лікарів, діагностичними тестами і лікуванням, що створює велике навантаження на систему охорони здоров'я в усіх країнах світу [5, 6, 7].

Згідно з визначенням, затвердженим у міжнародних настановах, гострим педіатричним кашлем вважається кашель, який триває < 2-3 тижнів [8, 9]. Однак деякі експерти зазначають, що тривалість гострого кашлю може варіювати від 3-5 днів до 6 тижнів [1].

У деяких випадках кашель при застуді минає без фармакологічного лікування, однак неконтрольований кашель у дитини може призвести до серйозних наслідків. Так, за даними дослідження К.Ф. О'Grady та співавторів. (2017), у дітей з ГРЗ і кашлем, які звернулися до відділення невідкладної допомоги, 20,4% мали хронічний кашель через 4 тижні, з них у 6,6% згодом був діагностований затяжний бактеріальний бронхіт, а у 4,3% – нове хронічне респіраторне захворювання [10].

Бронхіт є поширеною патологією гострих і рецидивуючих захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей. За статистикою, діти раннього віку найбільш сприйнятливі до розвитку гострого бронхіту. Так, поширеність цього захворювання серед дітей до 4 років становить до 55% (Н.В. Трушенко, 2018). Висока частота захворюваності зумовлена анатомо-функціональними особливостями бронхолегеневої системи у дітей, зокрема вузькими дихальними шляхами, м'якістю та піддатливістю хрящового каркаса, схильністю слизової оболонки до набряку, повільною швидкістю руху трахеобронхіального секрету, слабкістю дихальних м'язів, слабким кашльовим поштовхом, а також низькою збудливістю дихального центру (Н.П. Шабалов, 2008; Д.С. Суханов, 2011). До того ж незрілість нервової та імунної систем, а також негативна дія чинників навколишнього середовища (забруднене повітря, частинки пилу тощо) є додатковими факторами, які підвищують ризик виникнення гострого бронхіту.

Неефективний кашель: як діяти при перевантаженні захисної системи легень

У багатьох країнах світу інфекції нижніх дихальних шляхів є серйозним тягарем для системи охорони здоров'я й однією з найбільш поширених причин госпіталізації немовлят і дітей [11]. Під час цього відбувається перевантаження захисної системи легень і порушення механізму мукоциліарного кліренсу, що вимагає очищення дихальних шляхів [12]. Від основної

частини слизу зазвичай вдається позбавитися за допомогою кашлю, який є нормальним захисним механізмом, проте кашель може стати неефективним і виснажливим для дитини, особливо якщо він непропорційний виділенням. Крім того, високий тиск і повітряний потік під час кашльового акту можуть спричинити стиснення дихальних шляхів і фактично призвести до дистального захоплення як повітря, так і респіраторних виділень [13]. У цих умовах доцільними можуть бути терапевтичні методи очищення дихальних шляхів для полегшення відходження обструктивного легеневого секрету і зменшення опору дихальних шляхів, покращення дихання і газообміну в короткостроковій перспективі [14]. Фізіотерапевти зазвичай використовують різні методи для мобілізації та полегшення відходження легеневої секреції у немовлят і дітей, однак достатня наукова база зібрана лише щодо деяких з них [15].

Непродуктивний кашель є показанням для використання методів, які або полегшують, або «замінують» кашльовий акт, тим самим покращуючи здатність до вдиху і мобілізації виділень [16]. Традиційна ініціальна терапія у цій ситуації має на меті зменшити в'язкість мокротиння, щоб полегшити його виведення шляхом природного кашльового акту. Як доповнення до етіопатогенетичного медикаментозного лікування (антибіотики, муколітики, бронхолітики тощо) також показані постуральний дренаж, респіраторна фізіотерапія і в окремих випадках стимуляція кашлю [17]. Пацієнтам із дуже густими виділеннями можуть бути корисні системи активного зволоження [18].

Патофізіологічні аспекти порушення мукоциліарного транспорту при гострому бронхіті

Під дією інфекційного агента виникає десквамація епітелію, порушення рухливості війок, різке повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла з їх підвищеною проникністю, а також набряк слизової бронхів. При бронхіті, спричиненому ГРВІ, може спостерігатися перебудова секреторного апарату, зокрема часткове заміщення війчастих клітин слизопроодукуючими бокалоподібними клітинами і гіперплазія бронхіальних залоз. Гіперсекреція слизу і зміна складу трахеобронхіального секрету супроводжується зниженням його бактерицидних властивостей і накопиченням запальних цитокінів, що призводить до ще більшої в'язкості секрету. Сукупність вищезазначених факторів сприяє збільшенню адгезії патогенних мікроорганізмів до слизової дихальних шляхів і створює умови для мікробної колонізації (Н.Г. Колосова, 2016). При активному запальному процесі підвищується чутливість рефлексогенних зон слизової бронхів. Бронхіальна гіперреактивність, зумовлена пошкодженням епітелію, підвищенням чутливості іригантних рецепторів, оголенням нервових закінчень блукаючого нерва, а також набряком слизової та гіперсекрецією слизу, лежить в основі бронхіальної обструкції при гострому бронхіті. Усі ці процеси спричиняють погіршення природного механізму очищення бронхів – мукоциліарного кліренсу [19]. Через гіперплазію залозистої тканини, продукцію більш в'язкого секрету, низьку циліарну активність клітин миготливого епітелію та недосконалість кашльового рефлексу діти особливо схильні до формування мукостазу [20]. Тому

мукоактивні препарати є головним компонентом патогенетичної терапії при гострому бронхіті у дітей. У Кокранівському огляді 29-ти досліджень результатів застосування безрецептурних препаратів у дітей і дорослих із ГРЗ ефективність була доведена тільки для муколітиків (порівняно з плацебо) [21].

Ефективність і безпека муколітиків

Провідне місце серед мукоактивних препаратів посідає карбоцистеїн (S-карбоксиметил-L-цистеїн) завдяки своїй здатності відновлювати співвідношення сіаломуцинів і фукомуцинів та посилювати транспорт хлоридів до епітелію бронхів. При пероральному прийомі молекула карбоцистеїну швидко всмоктується, досягаючи пікової концентрації в сироватці крові через 1-2 год, а період її напіврозпаду в плазмі становить 1 годину 33 хвилини.

Карбоцистеїн є невід'ємною складовою терапії захворювань верхніх і нижніх відділів респіраторного тракту завдяки наступним властивостям [22]:

- мукорегуляторній дії, яка проявляється шляхом активації руху війок в епітеліальних клітинах респіраторного тракту, покращуючи таким чином мукоциліарний транспорт і сприяючи видаленню шкідливих часток і патогенів з поверхні дихальних шляхів;
- протизапальній дії за рахунок кіннінінгібувальної активності сіаломуцинів, що призводить до зменшення набряку і бронхообструкції;
- протидії вірусним інфекціям за рахунок зниження експресії розчинних форм молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) у легенях, що пригнічує розвиток риновірусної інфекції, а також завдяки нормалізації рівня цитокінів інтерлейкіну (IL)-6, IL-8, IL-1, які вивільнюються в епітеліальних клітинах трахеї при інфікуванні респіраторно-синцитіальним вірусом;
- впливу на бактеріальні інфекції шляхом зменшення закріплення *M. catarrhalis*, *H. influenzae* та *S. pneumoniae* на клітинах респіраторного епітелію дихального тракту, а також зниження рівня мРНК та експресії білка рецепторів фактора активації тромбоцитів, що сприяє пригніченню фіксації *S. pneumoniae* у прозапальному мікрооточенні;



• потужній антиоксидантній дії завдяки здатності збільшувати нейтралізацію активних форм кисню, попереджувати незворотне зниження рівнів хлоридів і глутатіону в клітині, що виникає внаслідок дії вільних радикалів, нормалізувати активність a1-антитрипсину, а також зменшувати продукцію прозапальних цитокінів, зокрема IL-8, підвищуючи тим самим нейтралізацію гідроксильних радикалів (ОН) у клітинах;

• доведеній цитопротекторній активності, яка проявляється у здатності активувати фосфорилування протеїнази В, пригнічуючи активацію каспаз 3,9 і зменшуючи тим самим ушкодження епітеліальних клітин трахеї;

• зниженню продукції активних форм кисню, стимуляції секреції глутатіону і супероксиддисмутази, а також пригніченню ацетилювання гістону H4 протомора гена IL-8, що потенціює активність стероїдної терапії.

Карбоцистеїн є лідером серед муколітичних препаратів за частотою призначень у багатьох країнах Європи, Африки і Бразилії [23, 24].

Похідні цистеїну становлять чверть від загальної кількості ліків, призначених для лікування гострого ринофарингіту, гострого кашлю і гострого бронхіту [25]. У Франції, наприклад, широке застосування карбоцистеїну при гострих інфекціях верхніх і нижніх відділів респіраторного тракту в педіатричних пацієнтів залишається незмінним протягом останнього десятиліття [26]. За даними T. Cazzato та співавторів. (2001), в Італії карбоцистеїн є одним із 20 препаратів, які найчастіше призначають сімейні лікарі і педіатри [27]. Аналогічна ситуація в Іспанії, де муколітики є препаратами вибору педіатрів і лікарів загальної практики для лікування гострого бронхіту у дітей до 13 років [28].

Результати Кокранівського огляду 49-ти рандомізованих клінічних досліджень за участю більш ніж 2000 педіатричних пацієнтів продемонстрували ефективність карбоцистеїну у зменшенні клінічних симптомів, зокрема кашлю, виділення мокротиння, застою в бронхах і задишки, а також покращення легеневої функції при гострих інфекціях верхніх і нижніх дихальних шляхів у дітей без хронічних бронхо-легеневих захворювань. Учені довели, що карбоцистеїн має високий профіль безпеки. Так, серед пацієнтів молодшого віку, яких лікували карбоцистеїном, не було зареєстровано жодного побічного ефекту [29]. Тих самих висновків дійшли учені у більш актуальному огляді M. Chalumeau та співавторів. (2013) щодо ефективності і безпеки застосування похідних цистеїну [30].

F. Scaglione та співавторів. (2019) підтвердили клінічну користь карбоцистеїну як препарату з муколітичними, протизапальними та антиоксидантними властивостями. Учені довели, що карбоцистеїн здатний змінювати об'єм і склад мокротиння, що сприяє ефективному полегшенню симптомів захворювань дихальних шляхів у дітей [31].

В Україні карбоцистеїн представлений препаратом Флюдітек («Лабораторія Іннотек Інтернаціональ», Франція), який випускається у формі сиропу 2% для дітей і 5% для дорослих. Прийом препарату Флюдітек сприяє розрідженню надмірно в'язкого секрету бронхів, виведенню мокротиння, а завдяки доведеній протизапальній дії за рахунок кіннінінгібувальної активності сіаломуцинів препарат допомагає зменшити набряк і бронхообструкцію. Флюдітек широко використовується для лікування симптомів порушення бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхо-легеневих захворюваннях (зокрема, при гострому бронхіті), а також при загостреннях хронічних захворювань дихальної системи у дітей від 2 років.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Дарина Чернікова**



ФЛЮДИТЕК (FLUDITEC) Склад/ Діюча речовина: карбоцистеїн (carbocisteine); 1 мл сиропу 2% містить 20 мг карбоцистеїну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТХ R05C B03. **Показання.** Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад, гострому бронхіті; при загостреннях хронічних захворювань дихальної системи у дітей віком від 2 років. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 2 років. Дозувальний стаканчик, наповнений до відмітки 5 мл, містить 100 мг карбоцистеїну. Діти віком від 2 до 5 років: 200 мг на добу за 2 прийоми, тобто по 1 дозувальному стаканчику, наповненому до відмітки 5 мл, 2 рази на добу. Діти віком від 5 до 15 років: 300 мг на добу за 3 прийоми, тобто по 1 дозувальному стаканчику, наповненому до відмітки 5 мл, 3 рази на добу. Тривалість лікування не повинна перевищувати 8-10 днів без консультації з лікарем. Для внутрішнього застосування. **Побічні реакції.** Ризик розвитку порушення бронхіальної прохідності у дітей до 2 років (див. розділ «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Можливі алергічні шкірні реакції, такі як свербіж, еритематозне висипання, кропив'янка та ангіоневротичний набряк. Було зафіксовано декілька випадків фіксованого висипу. Можливі розлади травлення (біль у шлунку, нудота, блювання, діарея); див. розділ «Особливості застосування»), шлунково-кишкова кровотеча (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про поодинокі випадки бульозного дерматиту, такі як синдром Стивенса – Джонсона та мультиформна еритема. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** «Іннотек Шузї», Франція/Innothera Shouzy, France. **Реєстраційне посвідчення** № UA/8082/01/01. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01.08.2018 № 1422.