

А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор, А.А. ГИРИНА<sup>3</sup>, к.м.н., И.Д. МАЙКОВА<sup>2</sup>, к.м.н., Н.В. КАРОИД<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup> Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

# НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КУПИРОВАНИЮ КАШЛЯ

## ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Рациональная терапия – одно из основных условий эффективного и безопасного лечения. Одним из частых нарушений рациональной терапии является полипрагмазия, которая имеет особую актуальность для педиатрической практики. Учитывая, что наиболее часто полипрагмазия отмечается при лечении детей с острыми респираторными инфекциями (ОРИ), считаем целесообразным обратить внимание на вопросы рациональной терапии симптомов ОРИ, одним из которых является кашель [1].

**Ключевые слова:** острая респираторная инфекция, кашель, терапия.

A.L. ZAPLATNIKOV<sup>1,2</sup>, MD, Prof., A.A. GIRINA<sup>3</sup>, PhD in medicine, I.D. MAIKOVA<sup>2</sup>, PhD in medicine, N.V. KAROID<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, MoH RF, Moscow

<sup>2</sup> Children's Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva, Moscow Healthcare Department

<sup>3</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy

NEW APPROACHES TO MANAGING COUGH IN ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

Rational therapy is one of the basic conditions for an effective and safe treatment. Polypharmacy is a frequent mistake of rational therapy which is particularly relevant in pediatric practice. Given that polypharmacy is especially common in the treatment of children with acute respiratory infections (ARI), we consider it appropriate to focus on the challenges of rational therapy of ARI symptoms, one of which is cough. [1]

**Keywords:** acute respiratory infection, cough, therapy.

**К**ашель – один из частых, а в ряде случаев обязательных клинических проявлений острой респираторной инфекции [1–8]. При этом установлено, что кашель – это защитная реакция, рефлекторно развивающаяся при недостаточной санации воздухоносных путей и/или при нарушении их проходимости. В этих условиях кашель способствует удалению из дыхательных путей инородных веществ и предметов, а также патологически измененного трахеобронхиального секрета [3, 7–9].

Следует отметить, что в нормальных условиях основным механизмом очищения воздухоносных путей является мукоцилиарный клиренс. Благодаря мукоцилиарному клиренсу инородные частицы и микроорганизмы, осевшие на слизистой респираторного тракта, выводятся из дыхательных путей вместе со слизью. Трахеобронхиальная слизь является совокупным продуктом секреторной деятельности бокаловидных клеток эпителия, подслизистых желез трахеи, бронхов и клеток Клара. В составе трахеобронхиального секрета выделяют 2 коллоидных слоя – нижний (золь) и верхний (гель). Золь продуцируется в бронхиолах и альвеолах и представляет собой непрерывную подвижную пленку, в которой реснички мерцательного эпителия постоянно совершают колебательные движения. В золе находятся биологически активные вещества, ферменты, иммуноглобулины, которые обуславливают защитную функцию слизи. Гель формируется в результате смешивания золя с секретами бокаловидных и серомукоидных клеток. Гель, в отличие от

золя, характеризуется большей плотностью; он вязкоэластичный, нерастворимый и представлен широкой сетью гликопротеинов, сцепленных поперечными дисульфидными связями [9].

Постоянные колебания в золе ресничек мерцательного эпителия способствуют перемещению в проксимальном направлении слизи с содержащимися в ней комочками и осевшими из вдыхаемого воздуха микроорганизмами и чужеродными частицами. Благодаря этому существенно укорачивается продолжительность возможного контакта микроорганизмов со слизистой респираторного тракта, что определяет снижение риска инвазии возбудителей. Продвижению трахеобронхиального секрета от дистальных к проксимальным отделам дыхательных путей способствует также и перистальтика мелких бронхов, отмечаемая в нормальных условиях.

**Постоянные колебания в золе ресничек мерцательного эпителия способствуют перемещению в проксимальном направлении слизи с содержащимися в ней комочками и осевшими из вдыхаемого воздуха микроорганизмами и чужеродными частицами**

В результате комбинации указанных механизмов происходит физиологическое очищение слизистых респираторного тракта [9].

При острых респираторных инфекциях (ОРИ) физиологическая санация воздухоносных путей нарушается. Важную роль в этом играет воспалительный процесс.

***Кашель может развиваться не только при заболеваниях респираторного тракта, но и при поражении сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, ЦНС, ЛОР-органов и др.***

Так, в ранней фазе воспаления увеличивается продукция таких биологически активных веществ, как брадикинин и гистамин, которые способствуют повышению сосудистой проницаемости, что сопровождается отеком и полнокровием в *locus morbi*, возрастанием миграции в поврежденные ткани лейкоцитов (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, базофилы, эозинофилы). Установлено, что под действием гистамина и брадикинина в лейкоцитах и поврежденных клетках эпителия усиливается продукция цитокинов и нецитокиновых медиаторов воспаления (простагландины и др.). Кроме этого, отмечено, что гистамин и брадикинин вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов и трахеи [10–12]. В дальнейшем в результате воспаления увеличивается образование трахеобронхиального секрета и изменяется его состав [3, 7, 8]. При этом в секрете уменьшается удельный вес воды и повышается концентрация муцинов, что приводит к увеличению его вязкости. Одновременно продолжается поражение мерцательного эпителия – нарушается ультраструктура ресничек и их пространственная ориентация, отмечается деструкция клеточных органелл и снижение функциональной активности клеток в целом. Таким образом, в результате воспаления, развивающегося при ОРИ, возникает отек и лейкоцитарная инфильтрация слизистой респираторного тракта, поражается мерцательный эпителий, увеличивается количество секрета и нарушаются его реологические свойства (снижается текучесть, повышается вязкость) [1, 3, 7, 8]. Все это приводит к недостаточности мукоцилиарного клиренса, что и определяет активацию компенсаторных механизмов санации дыхательных путей, ведущим среди которых является кашлевой рефлекс [7–9].

Механизм развития кашля при этом связан с раздражением рецепторов блуждающего нерва, которые локализованы в слизистой гортани, бифуркации трахеи, крупных бронхов. Следует отметить, что механические и химические раздражители воздействуют на ирритативные рецепторы, а медиаторы воспаления – на С-рецепторы [9]. Необходимо подчеркнуть, что кашель может быть также вызван раздражением рецепторов, сконцентрированных в области наружного слухового прохода, слизистой придаточных пазух носа и глотки, а также рефлексогенных зон, расположенных в плевре, париетальной брюшине, диафрагме, перикарде. В связи с этим кашель может развиваться не только при заболеваниях респираторного тракта, но и при поражении сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного

тракта, ЦНС, ЛОР-органов и др. Кроме того, следует подчеркнуть, что кашлевой рефлекс может быть инициирован при раздражении рецепторов не только блуждающего, но и других нервов. Так, установлено, что кашель возникает при раздражении рецепторов таких нервов, как n.Trigeminus, n.Glossopharyngealus, n.Phrenicus. После раздражения кашлевых рецепторов импульсы по афферентным путям передаются в кашлевой центр продолговатого мозга. При этом до настоящего времени продолжают дискуссии о самостоятельности кашлевого центра. Наряду с этим, имеются данные о том, что кашлевой центр в продолговатом мозге может располагаться диффузно. После достижения афферентных импульсов кашлевого центра и ретикулярной формации формируется эфферентный ответ, направленный на координированную реакцию со стороны мышц грудной клетки, диафрагмы, гортани и бронхов. В результате этого возникает глубокий вдох с последующим одновременным сокращением мышц грудной клетки, диафрагмы и бронхов при закрытой голосовой щели с ее раскрытием в дальнейшем – развивается кашель [7–9].

Несмотря на то что кашель при ОРИ является рефлекторной реакцией, направленной на компенсацию нарушенных физиологических механизмов очищения воздухоносных путей, на практике очень часто приходится его купировать, используя различные лекарственные средства [3–8]. Это обусловлено тем, что зачастую кашель приводит к ухудшению качества жизни. Так, в первые дни заболевания, когда отмечается сухой, болезненный кашель, это может приводить к ухудшению самочувствия, а у маленьких детей – к нарушению сна и аппетита.

***В ранней фазе воспаления увеличивается продукция таких биологически активных веществ, как брадикинин и гистамин, которые способствуют повышению сосудистой проницаемости, что сопровождается отеком и полнокровием в locus morbi, возрастанием миграции в поврежденные ткани лейкоцитов***

В последующие дни заболевания, когда появляется мокрота, кашель также может не приводить к облегчению, т. к. поначалу процессы отхождения мокроты затруднены из-за ее высокой вязкости. Все это определяет необходимость проведения терапевтических мероприятий, в основе которых – дифференцированный выбор лекарственных средств, в зависимости от периода заболевания и выраженности кашля. Детальный анализ особенностей кашля при этом направлен на уточнение характеристики таких параметров, как его частота, интенсивность, приступообразность, болезненность, нарушение сна и аппетита при этом, наличие мокроты и ее характер и т. д. Так, в тех случаях, когда кашель редкий, безболезненный, а мокрота не отличается высокой вязкостью и хорошо отхаркивается, лекарственные препараты вообще могут не назначаться. Если же принимается решение о назначении отхаркивающих препаратов, то следует пом-

нить о том, что у детей раннего возраста их применение требует большой осторожности, т. к. избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к аспирации, особенно если ребенок имеет поражение ЦНС.

**Несмотря на то что кашель при ОРВИ является рефлекторной реакцией, направленной на компенсацию нарушенных физиологических механизмов очищения воздухоносных путей, на практике очень часто приходится его купировать, используя различные лекарственные средства**

Назначение антитуссивных препаратов для купирования кашля при ОРВИ может быть оправдано только в тех случаях, когда имеет место очень частый непродуктивный, навязчивый, болезненный кашель, нарушающий сон и/или аппетит. В тех случаях, когда кашель характеризуется наличием густой, вязкой, трудноотделяемой мокроты, традиционно используют муколитические препараты. Представленный алгоритм выбора терапии зависит от периода заболевания и основан на особенностях кашля, а также требует детальной его характеристики. Следует отметить, что в последние годы все более обоснованным выглядит другой подход к выбору терапии кашля при ОРВИ. Так, показано, что наиболее эффективным при лечении кашля является патогенетический подход, в соответствии с которым используются препараты с противовоспалительным механизмом действия [13–15]. При этом в последние годы арсенал врачей-педиатров пополнился инновационным препаратом Ренгалин, обладающим комбинированным противокашлевым и противовоспалительным эффектом [16].

Высокая терапевтическая эффективность препарата Ренгалин обусловлена содержанием в его составе релиз-активных антител (РА-антитела) к гистамину, брадикинину и морфину [16]. Включение в состав препарата Ренгалин указанных РА-антител основано на экспериментальных данных, свидетельствующих о позитивном их влиянии на темпы купирования кашля [17–19].

**Назначение антитуссивных препаратов для купирования кашля при ОРВИ может быть оправдано только в тех случаях, когда имеет место очень частый непродуктивный, навязчивый, болезненный кашель, нарушающий сон и/или аппетит**

Установлено, что РА-антитела, входящие в состав препарата, модифицируют активность лиганд-рецепторного взаимодействия эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами: РА-антитела к морфину – с опиатными рецепторами; РА-антитела к гистамину – с H<sub>1</sub>-гистаминовыми рецепторами; РА-антитела к брадикинину – с V<sub>1</sub>- и V<sub>2</sub>-рецепторами брадикинина. При этом благодаря эффектам РА-антител к гистамину и

брадикинину снижается активность воспалительного процесса, уменьшается отек и спазм гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева. Кроме этого, за счет модификации гистамин-зависимой активации H<sub>1</sub>-рецепторов и брадикинин-зависимой активации V<sub>2</sub>-рецепторов избирательно снижается возбудимость кашлевого центра продолговатого мозга и происходит торможение центральных звеньев кашлевого рефлекса. Под действием препарата Ренгалин уменьшается высвобождение гистамина, брадикинина, простагландинов, что не только снижает воспаление, но и ингибирует поток болевой импульсации с периферии и болевую чувствительность в таламусе. В свою очередь, РА-антитела к морфину не только потенцируют анальгезирующий эффект, но и снижают возбудимость кашлевого центра.

**Под действием препарата Ренгалин уменьшается высвобождение гистамина, брадикинина, простагландинов, что не только снижает воспаление, но и ингибирует поток болевой импульсации с периферии и болевую чувствительность в таламусе**

При этом в отличие от наркотических анальгетиков препарат Ренгалин не вызывает угнетения дыхания, лекарственной зависимости и не обладает наркогенным и снотворным действием [16]. Таким образом, терапевтическая эффективность препарата Ренгалин реализуется за счет комбинированного эффекта РА-антител к гистамину, брадикинину и морфину, в результате которого блокируются центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, а также снижается активность воспаления в респираторном тракте. Благодаря этому Ренгалин может быть использован как в первые дни заболевания, когда отмечается сухой кашель, так и в последующий период ОРВИ, когда кашель приобретает продуктивный характер.

Особо следует отметить, что экспериментальные данные о положительном влиянии препарата Ренгалин на темпы купирования кашля подтверждаются результатами клинических исследований. Так, в открытом сравнительном многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном под руководством профессоров Н.А. Геппе и Е.Г. Кондюриной, была установлена высокая эффективность и безопасность препарата Ренгалин при лечении детей с ОРВИ [20]. При этом было показано, что Ренгалин быстро (к 3-му дню терапии) у 90% детей значительно улучшал или купировал дневной кашель, что было сопоставимо с терапией бутамиратом в группе сравнения. В то же время полное отсутствие ночного кашля достоверно чаще отмечалось в группе детей, получавших Ренгалин (52 vs 34%; p = 0,0003). Одновременно авторы обратили внимание на значительно меньшую частоту необходимости использования других средств от кашля, если стартовая терапия проводилась препаратом Ренгалин (p < 0,0001), а также на позитивное влия-

ние препарата Ренгалин на другие клинические проявления ОРИ [20].

Таким образом, препарат Ренгалин, обладающий комбинированным противовоспалительным и противокашлевым действием, может быть с успехом использован в любой период ОРИ для купирования как сухого, так и

влажного кашля. При этом экспериментальные данные и результаты клинических исследований свидетельствуют не только о высокой терапевтической эффективности, но и о безопасности препарата Ренгалин, что определяет широкие возможности для его использования в педиатрической практике.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. М., 2008, 58 с.
2. Херл М. Кашель и чихание. Дифференциальная диагностика в педиатрии. В 2-х т. (пер. с нем.). Новосибирск: Академ-пресс, 1998. Т. 2: 284-286.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. Кашель у детей. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в педиатрической практике. М.: Посад, 2000.
4. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. М., 2002, 268 с.
5. Геппе Н.А., Снегоцкая М.Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей. *Consilium Medicum, приложение Педиатрия*, 2006, 2: 19-22.
6. Зайцева О.В. Кашель у детей: дифференцированный диагноз, рациональный выбор терапии. М., 2008, 57 с.
7. Лебеденко А.А. Кашель у детей. Единство теории и практики. Ростов н/Д: Медиа-Полис, 2014, 208 с.
8. Самсыгина Г.А. Кашель у детей (патофизиология, клиническая интерпретация, лечение). М.: «Педиатръ», 2016.
9. Физиология дыхания. Под ред. И.С. Бреслава, Г.Г. Исаева. СПб.: Наука, 1994. 680 с.
10. Hill SJ. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev*, 1997, 49: 253-78.
11. Polosa R, Holgate ST. Comparative airway response to inhaled bradykinin, kallidin, and [des-Arg9]bradykinin in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*, 1990 Dec, 142(6 Pt 1): 1367-71.
12. Proud D, Reynolds CJ, Broomfield J et al. Bradykinin effects in guinea pig tracheal epithelial cells are mediated through a B2 kinin receptor and can be inhibited by the selective antagonist Hoe 140. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993 Mar, 264(3): 1124-31.
13. Дворецкий Л.И., Полевщиков А.В., Соколов А.С. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «ЭСКУЛАП». *Consilium medicum*, 2006, 10: 3-7.
14. Самсыгина Г.А. Противовоспалительная терапия острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрия*, 2011, 90(1): 13-19.
15. Спичак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей. *Педиатрия*, 2012, 5: 67-73.
16. Государственный реестр лекарственных средств РФ [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Дата обращения: 12.09.2016).
17. Эпштейн О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств. *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 2012, 7: 62-67.
18. Зак М.С. Противокашлевая активность сверхмалых доз к брадикинину, гистамину и серотонину: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2003.
19. Эпштейн О.И., Ковалева В.Л., Зак М.С., Дугина Ю.Л. Сверхмалые дозы антител к медиаторам воспаления: противокашлевые свойства антител к брадикинину, гистамину и серотонину. *Бюлл. эксперим. биол.*, 2003, Прил. 1: 61-64.
20. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н. и др. Ренгалин – новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антиб. и химиотер.*, 2014, 59(5-6): 16-24.



# РЕНГАЛИН

## лечит кашель



**Новый инновационный препарат для лечения кашля (с 3 лет)**

- Лечение сухого, влажного и остаточного кашля на всех стадиях инфекционно – воспалительного процесса
- Комплексное противокашлевое, противовоспалительное и бронхолитическое действие
- Регуляция рефлекторных и воспалительных механизмов развития кашля

Информация для специалистов здравоохранения. Реклама

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»; Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9. Тел./факс: (495) 684-43-33