

УДК 615.233+615.035.8

**Л.В. Квашніна**

## Муколітична терапія у дитячому віці: можливості, ефективність, безпека

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):41-47; doi 10.15574/SP.2017.85.41

Наведені дані щодо можливості використання муколітичних препаратів у дитячому віці. Розглядаються механізми утворення і виведення трахеобронхіального секрету, причини порушення мукоциліарного кліренсу. Наведено характеристику ацетилцистеїну, основні механізми дії та рекомендації з його використання.

**Ключові слова:** діти, мукоциліарний кліренс, трахеобронхіальний секрет, муколітичні препарати, ацетилцистеїн.

### Mucolytic therapy in childhood: opportunities, efficacy, safety

*L.V. Kvashnina*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Data of mucolytic drugs using possibility in childhood are given in this article. There are mechanisms of forming and excretion of tracheobronchial secretions, the reasons of mucociliary clearance disorders discussed. The characteristics, basic modes of action, and recommendations on acetylcysteine usage are given.

**Key words:** children, mucociliary clearance, tracheobronchial secretions, mucolytic drugs, acetylcysteine.

### Муколитическая терапия в детском возрасте: возможности, эффективность, безопасность

*Л.В. Квашнина*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Приведены данные о возможности использования муколитических препаратов в детском возрасте. Рассматриваются механизмы образования и выведения трахеобронхиального секрета, причины нарушения мукоцилиарного клиренса. Приводится характеристика ацетилцистеина, основные механизмы действия и рекомендации по его использованию.

**Ключевые слова:** дети, мукоцилиарный клиренс, трахеобронхиальный секрет, муколитические препараты, ацетилцистеин.

Муколітики широко використовуються в педіатрії при лікуванні захворювань дихальних шляхів, як гострих (трахеїти, бронхіти, пневмонії), так і хронічних (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, вроджені і спадкові бронхолегеневі захворювання, зокрема муковісцидоз). Призначення муколітиків показано і при хворобах ЛОР-органів, що супроводжуються виділенням слизового і слизово-гнійного секрету (риніти, синусити).

Вибір муколітичної терапії визначається характером ураження респіраторного тракту. Істотне значення мають і вікові особливості реагування дихальних шляхів на інфекційно-запальний або алергічний процес. Зокрема у неонатальному періоді висока частота, затяжний та ускладнений перебіг респіраторної патології обумовлені анатомо-фізіологічними особливостями новонародженого. Однією з причин може бути дефіцит утворення і секреції сурфактанту, у тому числі якісний його дефіцит. Крім того, відсутність кашльового рефлексу у дітей перших днів і тижнів життя досить часто вимагає примусового відсмоктування слизу з верхніх і нижніх дихальних шляхів. Особливістю фізіологічних реакцій дітей перших трьох років життя є значна гіперпродукція і підвищення в'язкості слизу в поєд-

нанні з набряком слизової бронхів, що повторно порушує мукоциліарний транспорт, викликає обструкцію бронхів, сприяє розвитку інфекційного запалення [7].

Утворення трахеобронхіального секрету є важливим захисним механізмом, який порушується при ушкодженні слизової оболонки респіраторного тракту різними інфекційними, хімічними, фізичними й іншими чинниками [5]. Виведення харкотиння забезпечується рухом війок миготливого епітелію і кашльовим рефлексом. При цьому діти раннього і дошкільного віку, як правило, харкотиння заковтують. Джерелом утворення трахеобронхіального слизу є бронхіальні залози, келихоподібні клітини, епітелій термінальних бронхіол та альвеол [9,16,18]. Кількість клітин і залоз, що виробляють секрет, збільшується в напрямку від альвеол до великих бронхів. Миготливий епітелій респіраторного тракту забезпечує постійний рух цього секрету у напрямку порожнини рота, що забезпечує евакуацію клітинних залишків, чужорідних часток і патологічних агентів. У результаті трахеобронхіальний секрет є однією з перших ліній захисту організму від дії інгаляційних газів, пилу, мікроорганізмів [10,16,18].

За структурою трахеобронхіальний секрет складається з двох фаз — гелю і золю [21]. Гель,

щільніший і в'язкіший, розташовується поверхнево і в нормі тільки торкається війок. Золь — шар рідший, лежить периферіально під шаром гелю, у ньому рухаються війки миготливого епітелію.

Золь складається із секрету залоз, капілярного трансудату, міжканинної рідини і є водним розчином різних хімічних сполук. Ця рідина має в'язкість, схожу з в'язкістю плазми. Товщина золь-шару становить 5 мкм і стабільна, оскільки вона забезпечує ефективні коливання занурених в неї війок, що мають довжину 5–6 мкм [1,16,18].

У складі гелю-шару секрету основне значення мають глікопротеїни, які секретуються келихоподібними клітинами. Крім того, до складу секрету входять інші білки (лізоцим, альбумін, альфа-1-антитрипсин тощо), імуноглобулін А, комплекс ліпідів, сурфактант, що відіграють важливу роль в адгезії секрету і позначаються на структурі слизу. Усі елементи пов'язані дисульфідними, іонними та іншими зв'язками. Гель-шар знаходиться ніби «на килимку» з війок, занурених у рідкий золь [1,4,5].

Слизова оболонка бронхів містить велику кількість війчастих клітин, що становлять миготливий епітелій, мукоциліарний транспорт, що забезпечує ефективне биття війок миготливого епітелію у 2–3 рази швидше, ніж їх поворотний рух. Усі війки коливаються координовано, здійснюючи близько 1000 коливальних рухів на хвилину, що забезпечує поступальну ходу слизу знизу до верху. При цьому швидкість руху слизу зростає зі збільшенням відстані від альвеол [5,10,19].

Окрім координованої роботи війок для ефективного мукоциліарного кліренсу потрібні відповідні параметри реологій секрету, передусім його в'язкість та еластичність. Причому ускладнене видалення як занадто в'язкого, так і занадто рідкого секрету. В'язкість та еластичність секрету залежать від кількості води і глікопротеїнів, що входять до його складу, — муцинів. Слід зазначити, що муцини секрету належать до двох різних підтипів: кислі муцини (сіало- і сульфомуцини) і нейтральні (фукомуцини) [4]. Сіаломуцини гідрофільні і становлять 55% усіх глікопротеїнів. Фукомуцини гідрофобні і становлять 40% усіх глікопротеїнів. Решта 5% припадає на сульфомуцини. При різних патологічних станах з порушенням секреції співвідношення цих глікопротеїнів змінюється, але визначальним є співвідношення концентрації сіало- і фукомуцинів. Знижен-

ня рівня сіаломуцинів супроводжується зменшенням водного компонента секрету, який стає в'язкішим і густішим [4], що притаманне більшості захворювань органів дихання, які перебігають з порушенням секреції.

При запаленні значно збільшується секреція бронхіальних залоз і келихоподібних клітин, зміст у бронхіальному секреті продуктів розпаду клітин, метаболітів життєдіяльності і розпаду мікроорганізмів, ексудату. Зростає співвідношення фукомуцинів і сіаломуцинів, що призводить до підвищення в'язкості слизу. Останнє неминуче веде до її застою, що, у свою чергу, сприяє розмноженню бактерій. У цих умовах війчастий епітелій працює з надмірним навантаженням і не в змозі забезпечити необхідний транспорт слизу. Тривале перевантаження призводить до виснаження функціональних можливостей мукоциліарного апарату, дистрофії та атрофії миготливого епітелію. З іншого боку, бактерійні ферменти і лізосомальні протеази зруйнованих клітин можуть повторно видозмінювати сіаломуцини і призводити до втрати ними здатності формувати волокнисті структури, що робить секрет рідким [2,4,5,10].

Таким чином, у результаті будь-якого іригитивного, інфекційного або алергічного запалення слизової оболонки бронхів відбувається зміна кількості і реологічної властивостей мокротиння, порушення дренажної функції бронхів.

При різних патологічних станах в'язкість та еластичність секрету можуть змінюватися, що вимагає індивідуального підходу до кожного пацієнта і вибору з урахуванням особливостей секреторних порушень того або іншого лікарського препарату, здатного впливати на секреторну функцію слизової оболонки і на сам секрет [9].

Так, на початку гострого запального процесу, що супроводжується сухим кашлем, показані препарати, які стимулюють секрецію. При непродуктивному вологому кашлі — препарати, що розріджують мокротиння, а при появі продуктивного вологого кашлю — мукорегулятори, які нормалізують слизоутворення і склад секрету. Підбір мукорегуляторів особливо важливий у терапії захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей перших п'яти років життя, оскільки підвищена в'язкість мокротиння є при цьому одним з основних патогенетичних чинників [9,11,19].

Препарати, що впливають на мокротиння, класифікують наступним чином [19]:

I. Мукоактивні препарати, що змінюють властивості гелю-шару мокротиння. Серед них

виділяють препарати прямої (власне муколітики, включаючи тиоліки і протеолітичні ферменти) і непрямой дії. Серед останніх — секретолітики і мукорегулятори.

II. Традиційні, власне відхаркувальні засоби, тобто лікарські речовини, що впливають на реологічні властивості мокротиння і полегшують його виділення шляхом дії на золь-шар мокротиння. Серед них можна виділити препарати рефлекторної дії, мукогідратанти і стимулятори бронхіальних залоз. До цієї групи належить більшість відомих рослинних відхаркувальних засобів.

III. Комбіновані препарати із засобів різних груп.

IV. Інші препарати, супутнім ефектом яких є певна мукокорегуюча дія.

Найчастіше застосовуються мукоактивні препарати. Серед них високоефективні тіоліки — похідні цистеїну з вільною тіоловою групою [18]. Механізм дії препаратів ґрунтується на розриві дисульфідних зв'язків білків мокротиння за рахунок вільної SH-групи. При цьому макромолекули стають менш полімеризованими, а мокротиння — менш в'язким. Ці препарати мають відхаркувальну, секретомоторну, муколітичну, протикашльову дію, стимулюють вироблення сурфактанту. Водночас слід врахувати, що дія цих муколітиків не залежить від первинного стану секрету і, отже, вони можуть зробити секрет надмірно рідким. Наслідком цього може стати порушення мукоциліарного транспорту (у рідкому середовищі він неефективний), у зв'язку з чим виникає небезпека бронхореї, яка, особливо у дітей раннього віку, може призвести до аспірації [4,5,11,19].

Основним препаратом цієї групи є ацетилцистеїн.

**Ацетилцистеїн (АЦ)** — похідне цистеїну і попередник відновленого глутатіону (rSH). Від цистеїну відрізняється тим, що один водень аміногрупи заміщений залишком оцтової кислоти [8].

У клінічну практику АЦ впроваджений ще у 1960-х рр. в якості муколітика. **Згодом були виявлені його антиоксидантні властивості, що стало основою для його подальшого вивчення в експериментальних і клінічних дослідженнях [14,17]. Механізми його антиоксидантної дії полягають у можливості АЦ захищати клітини від ушкодження вільними радикалами, поставляючи цистеїн для синтезу rSH, здатних інактивувати активні форми кисню (АФК) [24].**

Антиоксидантні можливості АЦ використовуються при лікуванні ряду захворювань. Так,

встановлено, що у хворих на прогресуючу міоклонус-епілепсію знижена активність ферменту супероксиддисмутази. Передбачається, що неметаболізований у ЦНС супероксиданіон ( $O_2^-$ ) має значення у розвитку судом. При прийомі хворими АЦ відмічається зниження вмісту  $O_2^-$ , і лікувальний ефект зберігається впродовж тривалого часу після відміни препарату [51]. Доведено ефект від прийому АЦ також при паркінсонізмі та шизофренії [27].

Препарат знайшов своє застосування в кардіології та кардіохірургії — при використанні апарату штучного кровообігу підвищується вміст вільних радикалів в крові, фактора некрозу пухлин і активність креатинкінази в міокарді. Внутрішньовенне введення АЦ нормалізує вказані метаболічні порушення [23,64,71]. Доведено, що відновлення кровопостачання серця після ішемії супроводжується катастрофічним зниженням вмісту SH-груп і ушкодженням міокардіоцитів продуктами ПОЛ. Експериментально доведено кардіопротекторну роль АЦ [31,72]. Ацетилцистеїн може використовуватись при лікуванні атеросклерозу завдяки здатності розривати дисульфідні зв'язки у ліпопротеїні А атеросклеротичної бляшки та інактивувати його [70], що гальмує прогресування захворювання. Ацетилцистеїн перешкоджає розвитку толерантності до препаратів нітрогліцерину [30], що розвивається при їх повторному застосуванні внаслідок виснаження внутрішньоклітинних запасів rSH, утворення NO, яке витрачається в реакціях, за участю глутатіон-S-трансферази [6]. Ацетилцистеїн також посилює їхню дію [50,76].

**Значною кількістю досліджень доведена позитивна роль АЦ при інтоксикації важкими металами (ртуть, кадмій, арсен) [45,46,57,59,69,77], цитостатиками [39], доксорубіцином [41], циклоспорином [73], азатіоприном [60], блідою поганкою і діхлоретаном [6,32].**

У великому проспективному дослідженні (354 пацієнти з інфарктом міокарда) показано дозозалежну антиоксидант-опосередковану нефрозахисну дію АЦ у хворих із контрастіндукованою нефропатією [58]. Аналогічні результати були отримані у пацієнтів, що страждали на хронічну ниркову недостатність [56,74], а також отримували комп'ютерну томографію з йопромідом [54]. В усіх спостереженнях лікувальна дія АЦ підтверджується позитивною динамікою кліренсу креатиніну, а також вмістом креатиніну та азоту сечовини в плазмі крові.

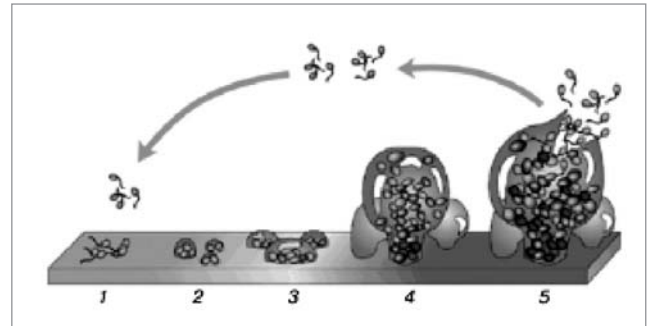
Існують публікації про здатність АЦ сприяти нормалізації зниженого імунітету у хворих з опіками [33] і СНІДом. У крові хворих на СНІД виявлений дефіцит цистеїну. Це призводить до зниження вмісту rSH у клітинах, гальмується інтерлейкін-2-опосередкована проліферація Т-лімфоцитів, активується чинник транскрипції NF – kappaB. Включення АЦ у комплексну терапію цих хворих супроводжується підвищенням вмісту rSH і показників клітинного імунітету. Крім того, інгібується реплікація ВІЛ [44], знижується частота і важкість вторинних інфекцій, що приєднуються [42,68].

Показана також ефективність використання АЦ і при деяких спадкових хворобах обміну речовин, зокрема порфірії, в основі розвитку якої лежить накопичення 5-амінолевулінової кислоти, що запускає генерацію вільних радикалів, пошкоджуючи білки і ДНК. Ацетилцистеїн, запобігаючи вільнорадикальному ушкодженню білків і ДНК, покращує стан хворих [78].

Існують сучасні докази (рівень доказу В) використання АЦ при лікуванні безпліддя у жінок з кломіфен-(Clomid)-резистентним полікістозом яєчників [26,65,67].

**Традиційно АЦ використовують у клінічній практиці при захворюваннях органів дихання. При грипі і інших вірусних інфекціях АЦ сприяє підвищенню резистентності до вірусів [35,37].** При ідіопатичному фіброзуючому альвеоліті, пневмоніях, раку легенів, ХОЗЛ, у розвитку яких одну з провідних ролей відіграють вільні радикали, успішною є комплексна терапія з додаванням АЦ [12,13,15,20, 35,38, 49,61,62,75].

**Останніми роками визначений дуже важливий ефект дії АЦ — його здатність запобігати формуванню біоплівок** (найбільш поширена форма організації життєдіяльності мікроорганізмів, в якій останні знаходяться у так званій сесильній фазі, на відміну від планктонної фази мікробів, що вільно живуть). Як відомо, близько 99% усіх бактерій існують на землі саме у формі біоплівок, проте глибоке вивчення цієї організації стало можливим тільки з винаходом засобів скануючої електронної і конфокальної мікроскопії, що дозволяє бачити цей мікросвіт в об'ємі [3,40]. Біоплівка складається з клітинного компонента — моно- або асоціації культур мікроорганізмів і позаклітинного матриксу, що являє собою складну біохімічну суміш полісахаридів, глікопептидів, нуклеїнових кислот і ліпідів. Цей слизовий тривимірний біополімер неоднорідний у різних шарах, більше того,



**Рис. 1.** Життєвий цикл біоплівки: 1 — адгезія бактерій до поверхні; 2 — ормування мікроколоній; 3 — початок продукції позаклітинних полісахаридів; 4 — дозрівання біоплівки; 5 — виділення планктонних бактерій з поверхні зрілої біоплівки [3]

містить у своєму складі структури, схожі на транспортні і водні канали [47]. Суттю існування біоплівки є захист мікроорганізмів, що знаходяться в ній, від несприятливих фізичних, хімічних і біологічних чинників зовнішнього середовища, до яких належать температурна дія, висушування, ультрафіолетове випромінювання, всілякі хімікати, гуморальні і клітинні чинники захисту макроорганізмів [25].

У формуванні біоплівки виділяються декілька фаз [29,66]:

- адгезія — мікроби «прилипають» до поверхні за допомогою чинників адгезії, таких як війки або пили;
- колонізація — міжклітинна адгезія і формування мікроколоній як відправна точка формування складної структури біоплівки; у цю фазу відбувається транскрипція генів, необхідних для продукції позаклітинних полісахаридів;
- дозрівання — процес, що вимагає наявності особливих комунікативних сигналів, здатних регулювати усередині біоплівки експресію генів і білків, а також розподіл видів. Із зрілої біоплівки походить виділення або дисперсія планктонних мікроорганізмів у довкілля (рис.1).

За даними цілого ряду авторів [22,28, 34,55,66], роль біоплівок встановлено майже у 60% випадків усіх хронічних і/або рецидивних інфекцій.

Одним з напрямків боротьби з біоплівками на біотичних поверхнях може бути використання речовин, здатних перешкоджати адгезії збудників, впливати на їх розвиток або руйнувати вже наявні структури, чинячи дію через активність, спрямовану на дезорганізацію позаклітинного матриксу. Як виявилось, в цьому аспекті можуть бути використані давно відомі препарати.

Так, N-ацетилцистеїн, будучи попередником L-цистеїну і глутатіону, має виразні муколітичні властивості, що є підставою для широкого його використання при захворюваннях дихальних шляхів. Розрідження в'язкого слизового секрету в дихальних шляхах сприяє його швидкому виведенню, що і є основним механізмом впливу на патогенез захворювання [40]. Як було встановлено останнім часом в експериментальних і клінічних дослідженнях, препарат має здатність зменшувати адгезію деяких збудників до слизових оболонок дихальних шляхів, а також чинити пряму руйнівну дію на позаклітинний матрикс, що дозволяє розглядати N-ацетилцистеїн в якості перспективного неантибактеріального компоненту терапії інфекцій, пов'язаних з утворенням біоплівки [43,53,66].

Дія препарату на біоплівки різноспрямована. Відомо, що N-ацетилцистеїн руйнує структуру позаклітинного матриксу, утвореного *P. aeruginosa*, та інгібує продукцію слизу *S. epidermidis* [48,52,79]. В одному з досліджень встановлено, що хоча N-ацетилцистеїн у використовуваних концентраціях (8 мг/мл) не впливає на ріст *S. aureus*, проте спостерігається зниження продукції слизу збудником і значна (від 56,3% до 68,2%) елімінація біоплівки, утворених тестованими штамми [53]. Окрім цього, N-ацетилцистеїн здатний негативно впливати на життєздатність бактерій у сесильній фазі, критично знижуючи (від 63% на початку дозрівання до 52% у зрілій структурі) кількість колонієутворюючих одиниць у біоплівці. Як було встановлено, значне зменшення біоплівки (у середньому на 52,4%), що продукується золотистим стафілококом, відбувається за рахунок зниження об'єму мукополісахарид-

ної складової позаклітинного матриксу [66]. Підтвердженням ефективності цієї дії є результати комбінованого використання ацетилцистеїну протягом 9 днів (парентеральне введення та аерозоль), що довело його ефективність у 88% пацієнтів з хронічним риносинуситом [24].

За результатами одного пілотного порівняльного клінічного дослідження застосування N-ацетилцистеїну в педіатричній практиці були зроблені висновки, що використання препарату у пацієнтів з рецидивними інфекціями верхніх дихальних шляхів веде до зниження частоти загострень захворювання [66].

Таким чином, на основі багаторічних досліджень доведена муколітична, детоксикуюча, антиоксидантна та антимікробна дія АЦ. Його муколітична дія широко використовується в клініці для розрідження мокротиння з першого дня появи вологого непродуктивного кашлю. Знайшла своє відображення в інструкції і детоксикуюча дія АЦ при передозуванні парацетамолом. На жаль, дотепер не знайшли застосування в клінічній практиці виразні антиоксидантні властивості АЦ. Аналіз експериментальних і клінічних спостережень свідчить про те, що АЦ може з успіхом використовуватися при захворюваннях і патологічних станах, що супроводжуються виснаженням системи антиоксидантного захисту, особливо в умовах зниження внутрішньоклітинного пулу rSH. Залишається доцільним та перспективним подальше вивчення профілактичного використання N-ацетилцистеїну у формуванні біоплівки при інфекціях дихальних шляхів у дитячому віці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Муколитические и фитотерапевтические средства. Клиническая фармакология болезней органов дыхания / Ю.Б. Белоусов, В.В. Омеляновский. — Москва: Универсум Паблишинг, 1996.
2. Гелле Н.А. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра (лекция) / Н.А. Гелле, А.Б. Малахов // Детский доктор. — 1999. — №4.
3. Голуб А.В. Бактериальные биопленки — новая цель терапии? / А.В. Голуб // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2012. — Т.14, №1. — С.23—29.
4. Делягин В.М. Антибактериальные и мукоактивные препараты / В.М. Делягин, Н.Ю. Быстрова. — Москва: Алтус, 1999.
5. Замотаев И.П. Фармакотерапия в пульмонологии / И.П. Замотаев. — Москва, 1993.
6. Курашов О.В. Применение ацетилцистеина в комплексном лечении больных с острыми отравлениями 1,2-дихлорэтаном / О.В. Курашов, В.А. Троцевич // Врачеб. дело. — 1992. — №10. — С.109—111.
7. Майданик В.Г. Гостра пневмония у детей: клинические варианты течения, диагностика та лікування / В.Г. Майданик, О.І. Сміян, Т.П. Бинда. — Суми: СумДУ, 2009. — 156 с.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. — Москва: Новая волна, 2008.
9. Мизерницкий Ю.Л. Принципы терапии острых респираторных инфекций у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Ю.Л. Мизерницкий. — Москва, 2005. — Вып. 5. — С. 106—111.
10. Мизерницкий Ю.Л. Современные муколитические и отхаркивающие средства в терапии острых респираторных инфекций у детей / Ю.Л. Мизерницкий, И.Н. Ермакова // Вестник педиатрич. фармакол. инутрициол. — 2008. — Т.5, №4. — С.53—58.
11. Орлова А.В. Бронхиальный секрет: образование, выведение, изменение под влиянием лекарств / А.В. Орлова, Т.Е. Гембицкая // Аллергия. — 1999. — №4.

12. Патогенетическое и клиническое обоснование применения N-ацетилцистеина (Флуимицила) при идиопатическом фиброзирующем альвеолите / Попова Е.Н., Корнев Б.М., Резникова К.У., Кондарова О.В. // Пульмонология. — 2005. — №1. — С.34—41.
13. Попова Е.Н. Роль эндотелиальной дисфункции и неопангиогенеза в развитии пневмосклероза и легочной гипертензии при обычной интерстициальной пневмонии / Е.Н. Попова, Д.В. Архипов, Е.А. Коган // Пульмонология. — 2004. — №3. — С.16—22.
14. Симонова О.И. Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы / О.И. Симонова, О.А. Борисёнок, К.М. Бушма // Вопросы совр. педиатрии. — 2011. — Т.10, №1.
15. Солопов В.Н. Астма. Как вернуть здоровье / В.Н. Солопов. — Москва: Медицина, 2000.
16. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста (справочник) / В.К. Таточенко. — Москва, 2000.
17. Ушкалова Е.А. // Фарматека. — 2007. — №17. — С.30—36.
18. Федосеев Г.Б. Основные механизмы защиты бронхолегочной системы. Болезни органов дыхания / Г.Б. Федосеев, С.С. Жихарев; под ред. Н.В. Путова. — Т.1. — Москва: Медицина, 1989. — С.112—143.
19. Царегородцев А.Д. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / А.Д. Царегородцев, В.А. Таболин. — Т.1: Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии / под ред. С.Ю. Каганова. — Москва: Медпрактика-М, 2002.
20. Чикина С.Ю. Применение Флуимицила в респираторной медицине / С.Ю. Чикина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2005. — №3. — С. 36—40.
21. Чучалин А.Г. Кашель / А.Г. Чучалин, В.Н. Абросимов. — Рязань, 2000.
22. Al-Mazrou K.A. Adherent biofilms in adenotonsillar diseases in children / K.A. Al-Mazrou, A.S. Al-Khattaf // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2008. — Vol.134. — P.20—3.
23. Andersen L.W., Thiis J., Kharazmi A., Rygg I. // Perfusion. — 1995. — Vol.10, N1. — P.21—26.
24. Aruoma O.L., Halliwell B., Hoey B.M., Bucler J. // Free Radic. Biol. Med. — 1989. — Vol.6, N6. — P.593—597.
25. Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation / Vu B., Chen M., Crawford R.J. [et al.] // Molecules. — 2009. — Vol.14. — P.2535—54.
26. Badawy A. N-Acetyl cysteine and clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome: a crossover trial / A. Badawy, O. State, S. Abdelgawad // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2007. — Vol. 86(2). — P. 218—222.
27. Berk M, Copolov D, Dean O. [et al.] // Biol. Psychiatry. — 2008. — Vol.64, N5. — P.361—368.
28. Biofilm in chronic rhinosinusitis: a review / Cohen M., Kofonow J., Nayak J.V. [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. — 2009. — Vol.23. — P.255—60.
29. Biofilm life cycle. Montana State University Center for Biofilm Engineering [Electronic resource]. — Available at ULR: <http://www.biofilm.montana.edu>.
30. Boesgaard B., Aldershvile J., Pedersen F. [et al.] // J. Cardiovas. Pharmacol. — 1991. — Vol.17, N6. — P.889—89.
31. Ceconi C., Curello S., Cargnoni A. [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1988. — Vol.20, N1. — P.5—13.
32. Centers for Disease Control, California // Amanita phalloides Mushroom Poisoning. — 1997. — Vol.46, N22. — С.489—492.
33. Cetinkale O., Senel O., Bulan R. // Burns. — 1999. — Vol.25, N2. — P.113—118.
34. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis / Foreman A., Psaltis A.J., Tan L.W. [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. — 2009. — Vol.23. — P.556—61.
35. De Flora S., Astengo M., Serra D., Bennicelli C. // Cancer Lett. — 1986. — Vol.32, N3. — P. 235—241.
36. De Flora S., Grassi C., Carati L. // Eur. Respir. J. — 1997. — Vol.10. — P.1535—1541.
37. Dekhuijzen P.N. // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2006. — Vol.150. — P.1222—1226.
38. Demedts M., Behr J., Buhl R. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol.353. — P.2229—2242.
39. Dickey D.T., Muldoon L.L., Doolittle N.D. [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2008. — Vol.62, N2. — P.235—241.
40. Donlan R.M. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganism / R.M. Donlan, J.W. Costerton // Clin. Microbiol. Rev. — 2002. — Vol.15. — P.167—93.
41. Doroshov J.H., Locker G.Y., Ifrim I., Myers C.E. // J. Clin. Invest. — 1981. — Vol.68, N4. — P.1053—1064.
42. Droge W. // Pharmacology. — 1993. — Vol.46. — P.61—65.
43. Efficacy of N-acetylcysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even if sustained by bacterial biofilms / Macchi A., Ardito F., Marchese A. [et al.] // J. Chemother. — 2006. — Vol.18. — P.507—13.
44. Eylar E., Rivera-Quinones C., Molina C. [et al.] // Immunology. — 1993. — Vol.5, N1. — P.97—101.
45. Ferguson C.L., Cantilena L.R.Jr. // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 1992. — Vol.3. — P.34—35.
46. Fiorentini C., Falzano L., Rivabene R. [et al.] // FEBS Lett. — 1999. — Vol. 453, N1—2. — P.124—128.
47. Flemming H.C. The biofilm matrix / H.C. Flemming, J. Wingender // Nat Rev. Microbiol. — 2010. — Vol.8. — P.623—33.
48. Gordon C.A. Use of slime dispersants to promote antibiotic penetration through the extracellular polysaccharide of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* / C.A. Gordon, N. Hodges, C. Marriott // Antimicrob Agents Chemother. — 1991. — Vol.35. — P.1258—60.
49. Hagiwara S.I., Ishii Y., Kitamura S. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol.162, N1. — P.225—231.
50. Horowitz J.D., Antman E.M., Lorell B.H. [et al.] // Circulation. — 1983. — Vol.68, N6. — P.1247—1253.
51. Hurd R.W., Wilder B.J., Helveston W.R., Uthman B.M. // Neurology. — 1996. — Vol.47, N5. — P.1264—1268.
52. Influence of N-acetylcysteine on formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis* / Perez-Giraldo C., Rodriguez-Benito A., Moran F.J. [et al.] // J. Ant. Chem. — 1997. — Vol.39. — P.643—6.
53. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human oropharyngeal epithelial cells in vitro / Riise G.C., Qvarfordt I., Larsson S. [et al.] // Respiration. — 2000. — Vol.67. — P.552—8.
54. Kay J., Chow W.H., Chan T.M. [et al.] // JAMA. — 2003. — Vol.289. — P.553—558.
55. Kilty S.J. The role of bacterial biofilms and the pathophysiology of chronic rhinosinusitis / S.J. Kilty, M.Y. Desrosiers // Curr Allergy Asthma Rep. — 2008. — Vol.8. — P.227—33.
56. Kou-G., Shyu C, Jun-Jack C, Peiliang V. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol.40. — P.13831388.
57. Lindner H., Holier E, Erd B. [et al.] // Blood. — 1997. — Vol.89, N6. — P.1931—1938.
58. Marenzi G., Assanelli E., Marana I. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol.354. — P. 2773—2782.
59. Mattin D., Willis S., Cline D. // J. Amer. Board. Fam. Pract. — 1990. — Vol.3. — P.293—296.
60. Menor C., Fernandez-Moreno M.D., Fueyo J.A. [et al.] // J. Pharm. Exper. Therap. — 2004. — Vol.311. — P.668—676.
61. Morris P.E., Bernard G.R. // Amer. J. Med. Sci. — 1994. — Vol.307. — P.119—127.
62. MoWus P, Cotgreave I.A., Berggren M. // Respiration. — 1986. — Vol.50, N1. — P.31—42.
63. Olson K.R. Poisoning & Drug Overdose / K.R. Olson. — 2nd Ed. — Appleton & Lange, 1994.

- 
64. Orhan G., Yapici N., Yuksel M. [et al.] // Heart and Vessels. — 2006. — Vol.21, N1. — P.42—47.
65. Paul J. Millea N-Acetylcysteine: Multiple Clinical Applications / J. Paul // American Family Physician. — 2009. — Vol.80, №3. — P. 265—269.
66. Pintucci J.P. Biofilms and infections of the upper respiratory tract / J.P. Pintucci, S. Corno, M. Garotta // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci — 2010. — Vol.14. — P.683—90.
67. Rizk A.Y. N-acetyl-cysteine is a novel adjuvant to clomiphene citrate in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome / A.Y. Rizk, M.A. Bedaiwy, H.G. Al-Inany // Fertil Steril. — 2005. — Vol. 83(2). — P. 367—370.
68. Roederer M., Staal F.J., Ela S.W. [et al.] // Pharmacology. — 1993. — Vol.46. — P.121—129.
69. Shaikh Z.A., Zaman K., Tang W., Vu T. // Toxicol. Lett. — 1999. — Vol.104, N1—2. — P.137—142.
70. Stalenhoef A., Kroon A.A., Demacker P.N. // Lancet. — 1991. — Vol.337. — P.491.
71. Sucu N., Cinel I., Unlu A. [et al.] // Surgery Today. — 2004. — Vol.34, N3. — P.237—242.
72. Tang L.D. // Brit. J. Pharmacol. — 1991. — Vol.102, N3. — P.601—606.
73. Tariq M., Morais C., Sobki S. [et al.] // Nephrol. Dialysis Transpl. — 1999. — Vol.14. — P.4923—4929.
74. Tepel M., Giet M., Schwarzfeld C. [et al.] // N. Engl. J. M. — 2000. — Vol.343. — P.180—184.
75. Thakker D.R., Yagi H., Levin W. [et al.] / Ed.: Anders M.V. // Bioactivation of foreign compounds. — 1985. — Vol. — P. 177—230.
76. Winniford M.D., Kennedy P.L., Wells P.J., Hillis L.D. // Circulation. — 1986. — Vol.73, N1. — P.138—142.
77. Wispriyono B., Matsuoka M., Igisu H., Matsuno K. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1998. — Vol.287, N1. — P.344—351.
78. Yusof M., Yildiz D., Ercal N. // Toxicol. Lett. — 1999. — Vol.106, N1. — P.41—47.
79. Zhao T. N-acetylcysteine inhibit biofilm produced by Pseudomonas aeruginosa / T. Zhao, Y. Liu // BMC Microbiol. — 2010. — Vol.10. — P.140.
- 

*4-102-СНД-ОТС-0917*

*Информация для специалистов сферы охраны здоровья*

### Сведения об авторах:

---

**Квашнина Людмила Викторовна** — д.мед.н., проф. зав. отделением медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-90-56.  
Статья поступила в редакцию 28.03.2017 г.