
УДК

Охотникова Е.Н.¹, Дуда Л.В.¹, Зарудняя О.Ф.², Грищенко О.Н.²

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

²Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», Киев, Украина

Okhotnikova E.N.¹, Duda L.V.¹, Zarudnyaya O.F.², Grischenko O.N.²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²National Children's Specialized Hospital "OKHMATDET", Kyiv, Ukraine

Бронхообструкция у детей: многообразие причин, многоликость проявлений, сложности диагностики и выбора индивидуальной терапии

Bronchial obstruction in children: variety of causes, multiple manifestations, complexity of diagnostics and choice of individual therapy

Резюме

Введение. Бронхообструкция у 30–50% детей имеет затяжной или повторный характер. У маленьких детей в отличие от старших в генезе бронхообструкции преобладают отек слизистых и гиперсекреция мокроты с ухудшением ее реологии и угнетением мукоцилиарного транспорта, что приводит к мукостазу и нарушению эвакуации мокроты. Ключевой момент ее лечения – восстановление дренажной функции бронхов.

Цель исследования. Определение эффективности и безопасности применения солевых гипертонических (3%) растворов натрия хлорида (монопредпарата и в комбинации с гиалуроновой кислотой) у детей с острой бронхообструкцией.

Материалы и методы. Под наблюдением – 78 детей с острой бронхообструкцией в возрасте от 1,5 мес. до 5 лет: мальчиков – 50 (64%), девочек – 28 (36%). У 69 детей – обструктивный бронхит, у 9 – бронхиальная астма. Госпитализация детей на 2–3-е сутки ОРВИ обусловлена нарастанием экспираторной одышки, ухудшением общего состояния, дыхательной недостаточностью II–III ст. В первые дни лечения все дети получали через небулайзер комбинацию фенотерола и ипратропия в сочетании с ингаляционным глюкокортикостероидом в суточной дозе 1000 мкг за 2 ингаляции, внутривенно метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут. по преднизолону 3–5 дней, при неэффективности – внутривенно 2,4% эуфиллин 6–10 мг/кг/сут., инфузионную терапию (0,9% натрия хлорид 10–15 мл/кг/сут.). Дети распределены на 3 группы: I – 23 (29,5%) пациента получали ингаляции монопрепарата; II – 29 (37,2%) – ингалировали комплексный препарат; III – группа сравнения – 26 (33,3%) детей, не получавших солевых препаратов. Ингаляции солевых растворов в объеме по 2–4 мл 2 раза в день проводились курсом 5–7 дней. Эффективность лечения оценивалась по общему состоянию, показателю сатурации, участию дополнительной мускулатуры в акте дыхания, частоте дыхания, аускультативным данным; длительности стационарного лечения; оценивалась безопасность и переносимость препаратов.

Результаты. На фоне комплексной терапии у детей I группы (3% гипертонический раствор (ГР)) отмечалось улучшение общего состояния, уменьшение дыхательных расстройств и появление продуктивного кашля в среднем на 3-и сутки ($3,52 \pm 0,87$, $P=0,000004$). У детей II группы (3% гипертонический раствор + гиалуроновая кислота (ГР+ГК)) к утру 3-х суток ($3,08 \pm 0,88$, $P=0,000001$) регистрировалось аналогичное улучшение, а у детей группы сравнения – к началу 5-х суток ($5,03 \pm 1,09$). Сроки стационарного лечения уменьшились у детей, получавших один из солевых препаратов, и составлял в среднем 7 дней: пациенты I группы – $7,95 \pm 1,98$; II группы – $7,10 \pm 1,60$, в то же время пациенты III группы находились в больнице более 9 дней – $9,00 \pm 2,07$. Несмотря на то что дети II группы имели более тяжелые расстройства дыхания, получены лучшие результаты терапии, возможно, благодаря свойствам гиалуроната натрия, который способствует снижению интенсивности воспаления, способствует увлажнению и восстановлению слизистой бронхов. Побочных явлений не было.

Выводы. 1. Наибольшая эффективность и переносимость отмечалась у ГР в комбинации с ГК в комплексной терапии обструктивного бронхита и бронхиальной астмы; заключается в более быстрой эвакуации мокроты и выздоровлении ребенка. 2. Применение данных средств сокращает пребывание детей в стационаре и способствует эффективности комплексной терапии. 3. Использование через небулайзер комбинации 3%-го раствора натрия хлорида и гиалуроновой кислоты обеспечивает быстрый и выраженный эффект, демонстрирует отличную безопасность и переносимость, уменьшает негативные эффекты других ингалируемых медикаментов, что делает перспективным их применение и при других вариантах бронхообструкции у детей, включая бронхиальную астму и муковисцидоз, даже у детей первого года жизни.

Ключевые слова: синдром бронхообструкции, обструктивный бронхит, бронхиальная астма, дети, гипертонические солевые растворы, гиалуроновая кислота.

Abstract

Relevance of research. Bronchoconstriction in 30–50% of children has a protracted or repeated character. In young children, in contrast to older children, the mucosal edema and hypersecretion of sputum predominate in the genesis of bronchial obstruction, with worsening of its rheology and suppression of mucociliary transport, which leads to mucostasis and impaired sputum evacuation. The key point of treatment is restoration of the drainage function of the bronchi.

Purpose of the study. Determination of the effectiveness and safety of saline hypertensive (3%) solutions of sodium chloride (monopreparation and in combination with hyaluronic acid) in children with acute bronchial obstruction.

Materials and methods. There were observed 78 children with acute bronchial obstruction aged from 1.5 months to 5 years: boys – 50 (64%), girls – 28 (36%). In 69 children, there was revealed obstructive bronchitis, in 9 children – bronchial asthma. Hospitalization of children on the day 2–3 of acute respiratory viral infections is caused by the increase of expiratory dyspnea, worsening of the general condition, respiratory failure of the 2nd-3rd degree. In the first days of treatment, all children received (through the nebulizer) a combination of fenoterol and ipratropium together with inhaled glucocorticosteroid in a daily dose of 1000 mcg for 2 inhalations, intravenous methylprednisolone 1–2 mg/kg/day, for prednisolone – 3–5 days; in case of ineffectiveness – 2,4% euphillin 6–10 mg/kg/day intravenously, infusion therapy (0.9% sodium chloride 10-15 ml/kg/day). Children were divided into 3 groups: I – 23 (29.5%) patients received inhalation monotherapy; II – 29 (37.2%) patients – inhaled the complex drug; III – comparison group – 26 (33.3%) children, who did not receive saline preparations. Inhalations of saline solutions in the volume of 2–4 ml 2 times a day were conducted for 5–7 days. The effectiveness of treatment was assessed according to the general condition, the saturation index, the involvement of additional muscles in the act of breathing, respiratory rate, auscultatory data; duration of inpatient treatment; safety and tolerability of drugs.

Results. On the background of complex therapy in children of the group I (3% of the GH), there was the improvement of the general condition, decrease of respiratory disorders, and appearance of productive cough on the 3rd day (3.52 ± 0.87 , $P=0.000004$). By the morning of the third day (3.08 ± 0.88 , $P=0.000001$), a similar improvement was recorded in children of the group II (3% HR+HA), and in children of the comparison group – by the beginning of the 5th day (5.03 ± 1.09). The duration of inpatient treatment decreased in children, who received one of the salt preparations, and was 7 days on average: patients of the group I – 7.95 ± 1.98 ; group II – 7.10 ± 1.60 . Patients of the third group were in the hospital for more than 9 days – 9.00 ± 2.07 . Despite the fact that children of the group II had more severe respiratory disorders, better results of therapy were obtained, possibly due to the properties of sodium hyaluronate, which helps to reduce the intensity of inflammation, promotes moistening and recovery of bronchial mucosa. There were no side effects.

Conclusions. 1. The greatest efficacy and tolerability observed in the GR combined with hyaluronic acid in the complex therapy of obstructive bronchitis and bronchial asthma is the faster evacuation of sputum and the recovery of the child. 2. The use of these drugs reduces the stay of children in the hospital and contributes to the effectiveness of integrated therapy. 3. The use of a combination of 3% sodium chloride and hyaluronic acid solution through a nebulizer provides a quick and pronounced effect, demonstrates excellent safety and tolerability, reduces the negative effects of other inhaled medications, which makes them promising for other variants of bronchial obstruction in children, including bronchial asthma and cystic fibrosis, even in children of the first year of life.

Keywords: bronchial obstruction syndrome, obstructive bronchitis, bronchial asthma, children, hypertensive saline solutions, hyaluronic acid.

Синдром острой обструкции дыхательных путей в детской практике встречается чрезвычайно часто, что обусловлено многообразием причин его развития, а потому объясняет трудности его дифференциальной диагностики [2, 19]. Среди всех случаев синдрома обструкции дыхательных путей особое место по своей частоте занимает синдром бронхиальной обструкции. Под бронхообструкцией в качестве частного проявления синдрома обструкции дыхательных путей понимают патологическое состояние, возникающее вследствие нарушения проходимости бронхов с последующим нарастанием сопротивления потоку воздуха во время вентиляции и характеризующееся эпизодами одышки в результате воспалительной инфильтрации, бронхоконстрикции, гиперсекреции и дискринии подслизистых желез, отека и гиперплазии слизистой бронхов [18, 20]. С биологической точки зрения обструкция дыхательных путей является защитно-приспособительным механизмом, препятствующим проникновению различных инородных агентов, в том числе инфекционных патогенов и аллергенов, в более глубокие отделы легких, в том числе и в альвеолы, таким образом предотвращая развитие пневмонии. Выявление причин и лечение бронхообструкции – ключевой момент в диагностических и терапевтических алгоритмах многих бронхообструктивных заболеваний у детей (рис. 1) [19].

Особую сложность представляет дифференциация различных проявлений нарушения проходимости дыхательных путей у детей раннего возраста в качестве главного синдрома, вторичного синдрома и даже ятрогении. Острая обструкция дыхательных путей у детей характерна

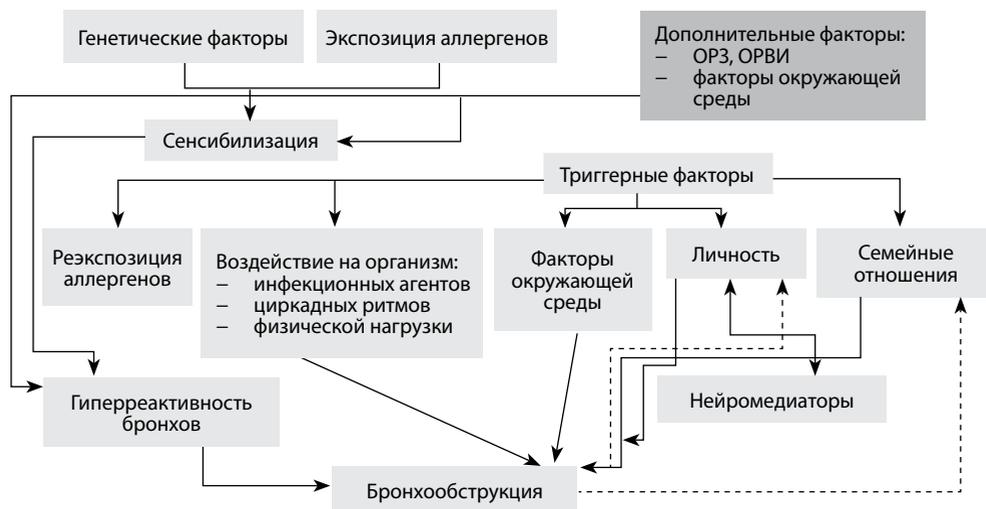


Рис. 1. Участие различных факторов в развитии бронхиальной обструкции у детей и взрослых

для большой группы заболеваний/состояний, имеющих разную анатомическую локализацию. Бронхиальная астма (БА), обструктивный бронхит (ОБ), острый бронхиолит, коклюш – заболевания, при которых нарушение проходимости бронхов является главным проявлением.

ОБ характерен для детей первых трех лет жизни. Его этиологию обычно связывают с респираторно-синцитиальными вирусами, вирусом парагриппа 3-го типа. Кроме того, возможна инфекция вирусами гриппа, адено- и риновирусами, новыми вирусами – метапневмовирусом, бокавирусом, некоторыми серотипами коронавирусов [1, 14]. При повторных обструктивных бронхитах в смывах из бронхов часто выявляются ДНК персистирующих инфекций – герпесвирусов, а также хламидий и микоплазм [4, 12, 13, 21].

Патогенез бронхообструкции у детей. Одними из наиболее ранних и важных механизмов ее развития являются иммуновоспалительные изменения, возникающие как под влиянием инфекционных агентов, главным образом вирусных, так и неинфекционных (в том числе аллергических) триггеров, при которых поражаются прежде всего мелкие бронхи.

При формировании обструкции в бронхах развивается воспалительный процесс с активацией эпителиальных и эндотелиальных клеток, гранулоцитов, макрофагов, моноцитов, нередко и Т-лимфоцитов в ответ на вирусные или другие антигены. В результате воспаления формируется нарушение «геометрии» мелких бронхов за счет утолщения стенки, закрытия просвета слизью и клеточным детритом (рис. 2), увеличения продукции провоспалительных цитокинов, повышения гиперчувствительности бронхов, нарушения нейрорегуляторных механизмов вследствие парасимпатической гиперреактивности [6].

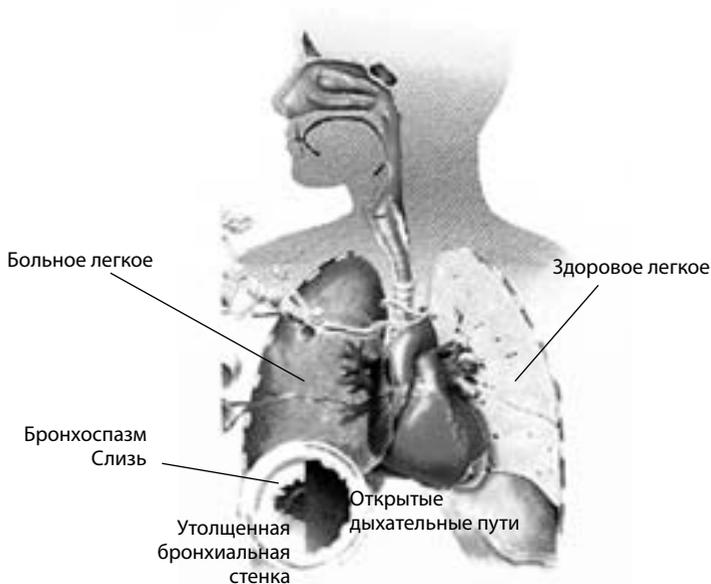


Рис. 2. Главные патогенетические компоненты обструкции бронхов: воспаление, гиперсекреция слизи, утолщение стенки бронхов (прежде всего за счет отека), бронхоспазм

Физиологически важный мукоцилиарный клиренс обеспечивается функционированием ресничек мерцательного эпителия и оптимальными качеством, количеством и эвакуацией слизи. В физико-химическом отношении слизь представляет собой сложную структуру полутвердого геля, высокомолекулярные нитевидные полимеры которого при помощи серных и водородных связей образуют трехмерную сетку. С химической точки зрения секрет представляет собой щелочной протеид, который при $pH=7,5-7,6$ превращается из золя в гель. Коллоидная пленка секрета, покрывающая эпителий, вырабатывается бокаловидными клетками и трубчато-альвеолярными железами слизистой оболочки дыхательных путей.

Мукоцилиарный транспорт (рис. 3) обеспечивается движением ресничек мерцательного эпителия, в результате чего происходит перемещение жидкой среды и находящихся в ней плотных частиц, что способствует выведению пыли и других частичек из дыхательных путей. Бронхиальный секрет представлен суммарным продуктом секреции бокаловидных клеток, транссудации плазменных компонентов, метаболизма подвижных клеток и вегетирующих микроорганизмов, а также легочного сурфактанта. Важное место в его транспорте отводится также и адгезии (прилипанию) секрета к бронхиальной стенке, которой в физиологических условиях препятствует сурфактант, улучшающий таким образом эвакуацию содержимого бронхов. К этому следует добавить еще одно из многочисленных достоинств сурфактанта – осуществляемую им защиту от агрессии микроорганизмов и раздражителей.

Мукоцилиарный транспорт осуществляется путем координированного удара ресничек в перичилиарном слое, который складывается из эффективного удара и распрямления. Во время эффективного удара реснички достигают слоя геля и перемещают его наружу. Тем самым реснички и окружающий слой слизи образуют биологическое функциональное единство [15].

Нарушение мукоцилиарного клиренса происходит как при избыточном образовании мокроты, так и при недостаточной ее продукции. Это приводит к застою мокроты (мукостазу), в результате чего страдает дренажная функция бронхов, нарушается вентиляционная функция легких, снижается эффективность защитных механизмов – мукоцилиарного транспорта (рис. 3) и кашля, нарастает колонизация бронхов патогенной микрофлорой с возможным развитием гнойного эндобронхита. Нарушение транспорта мокроты приводит к поддержанию и прогрессии воспаления и бронхообструкции [17].

Клиническое проявление степени нарушения проходимости бронхов зависит от соотношения отдельных компонентов бронхиальной обструкции, наличия генетически обусловленной гиперреактивности бронхов, особенностей причинных факторов и воспаления. Важнейшими патофизиологическими компонентами острой бронхообструкции у детей являются воспаление, отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция слизи и бронхоспазм, вызывающие нарушение бронхиальной проходимости и альвеолярной вентиляции, вследствие чего развивается дыхательная недостаточность.

Чаще всего и наиболее клинически ярко синдром бронхообструкции проявляется у детей первых лет жизни в связи с их морфофункциональными особенностями органов дыхания: узостью дыхательных путей, склонностью к развитию отеков, недостаточной эластичностью легких, гиперсекрецией вязкой слизи, мягкостью хрящей бронхов,

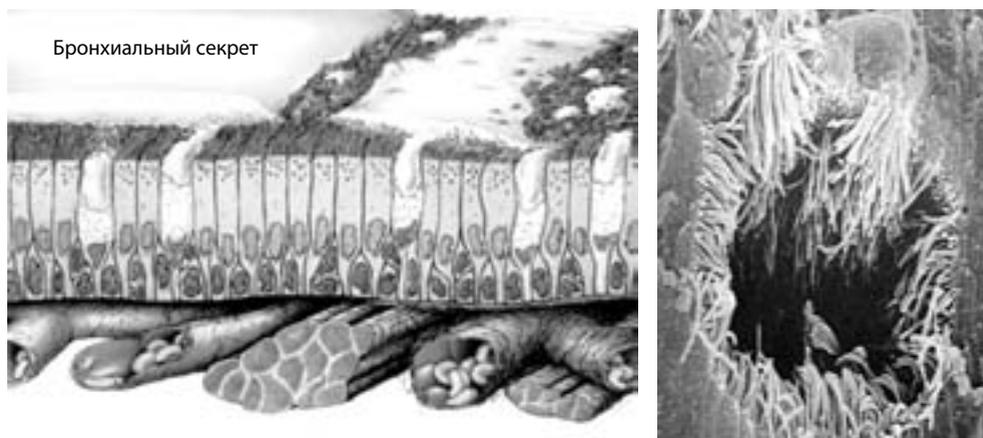


Рис. 3. Поперечный срез бронха. Слева: между бокаловидными клетками, выделяющими секрет (обозначен белым цветом), находятся клетки мерцательного эпителия (обозначены розовым цветом); поверхность ресничек покрыта бронхиальным секретом. Справа – электронная микроскопия: реснички мерцательного эпителия (обозначены зеленым цветом) и пылевые частички в просвете бронха

слабой ригидностью грудной клетки, слабым развитием гладкой мускулатуры бронхов [6, 17].

Важную роль в формировании повышенной бронхореактивности и развитии бронхообструкции играют нейрорефлекторные механизмы, основой которых является функционирование вегетативной нервной системы. Вегетативные эффекты у детей раннего возраста различно представлены в разных органах, склонны к генерализации, очень лабильны, быстро переходят из одной системы в другую (гипертонус парасимпатической системы сменяется преобладанием симпатической системы) [6].

У здоровых детей грудного возраста преобладает тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Роль ваготонии в иннервации бронхов состоит в [31]:

- активации M1-холинорецепторов, что обеспечивает передачу парасимпатических импульсов в периферические нервные окончания;
- стимуляции M2-холинорецепторов, что приводит к значительному снижению выделения ацетилхолина, тем самым защищая дыхательные пути от избыточного влияния парасимпатической системы на гладкую мускулатуру и слизистые железы бронхов;
- активации M3-холинорецепторов, повышающих бронхиальный тонус и секрецию слизи, а также вызывающих развитие отека слизистой бронхов.

В целом преобладание ваготонии у здоровых детей первых лет жизни благоприятствует сужению бронхов, вазодилатации, усиленному потоотделению, избыточной перистальтике и повышению тонуса органов пищеварения, что клинически проявляется пастообразностью, развитием отеков и гиперпродукцией густого секрета, гастроэзофагеальным рефлюксом, дискинезией кишечника, также способствующих развитию бронхообструкции.

Следовательно, ваготония формирует дисбаланс между бронхоконстрикцией и бронходилатацией, создавая основу для склонности к развитию рефлекторного кашля и рефлекторного бронхоспазма и гиперреактивности бронхов.

Одним из первых и частых клинических проявлений гиперреактивности дыхательных путей является кашель. В формировании кашлевого рефлекса участвуют [17]:

- кашлевые рецепторы, расположенные по ходу гортани, трахеи, бронхов, плевры, слухового прохода, полости носа, околоносовых пазух, глотки, перикарда, диафрагмы, желудка;
- афферентные нервы;
- кашлевой центр, расположенный в продолговатом мозгу;
- эфферентные нервы;
- дыхательные мышцы.

У детей раннего возраста в силу морфофункциональных особенностей кашлевой рефлекс несовершенен. Поэтому у новорожденных и детей первых месяцев жизни при инфекциях дыхательных путей кашель часто отсутствует. Кроме того, кашель может быть причиной отказа от еды, срыгивания и рвоты, стимулирующих гиперреактивность бронхов при частых их эпизодах. В ряде случаев кашель не выполняет дренажной функции [17].

Таким образом, анатомо-физиологические особенности и отличия вегетативной ориентации органов дыхания у детей раннего возраста обуславливают значительную частоту синдрома бронхиальной обструкции и характерные черты его клинических проявлений.

При ОБ отмечается диффузное поражение бронхов различного калибра на фоне ОРВИ, что обуславливает характерную клиническую картину: острое начало с появлением температурной реакции разного уровня, часто наличие инфекционного токсикоза (ухудшение состояния и самочувствия, у маленьких детей нередко диспептические симптомы). Синдром бронхообструкции обычно развивается на 3–4-й день ОРВИ и проявляется экспираторной одышкой, сухим кашлем, шумным свистящим дыханием с удлиненным выдохом, коробочным оттенком перкуторного тона, раскатываемыми сухими и разнокалиберными влажными хрипами на всем протяжении обоих легких [21]. Выраженность и распространенность цианоза кожи зависят от тяжести обструкции бронхов.

Чаще всего в детской практике встречаются варианты синдрома бронхообструкции, обусловленные инфекционными (ОБ, бронхолит, хронический бронхит, респираторные микоплазмоз и хламидиоз, коклюш) и аллергическими (БА, поллиноз, миграционная стадия нематодозов, аллергическая реакция на медикаменты – нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы и др.) факторами.

По нашим данным [14], общая частота идентификации различных респираторных вирусов с помощью метода полимеразной цепочной реакции (ПЦР) 125 детей первых 5 лет жизни с повторными эпизодами бронхообструкции (ОБ и обострений БА) составила 75%.

Повторные эпизоды ОБ всегда связаны с ОРВИ и персистирующими инфекциями и обычно у большинства детей прекращаются в возрасте после 3–4 лет [23].

Синдром бронхообструкции инфекционного и аллергического генеза в раннем возрасте нередко приходится дифференцировать с различной патологией [6, 7]:

- врожденной патологией бронхолегочного аппарата;
- наследственными и врожденными болезнями (первичные иммунодефициты, муковисцидоз, дефицит α-1-антитрипсина, идиопатические легочный гемосидероз и фиброзирующий альвеолит, синдромы «неподвижных ресничек» и Картагенера, бронхолегочная дисплазия);
- патологией гастроэзофагеальной зоны;
- врожденными пороками сердца и магистральных сосудов, кардиомиопатиями;
- патологией периода новорожденности (аспирационный синдром);
- объемными образованиями в грудной клетке;
- другой патологией (синдром постназального стекания, инородное тело бронхов и пищевода).

Лечение синдрома бронхообструкции в идеале должно быть направлено на устранение причины. Однако многочисленность заболеваний, проявляющихся развитием этого синдрома, преобладающее единство механизмов его формирования при наиболее частых

в раннем детстве процессах, необходимость оказания неотложной помощи на различных ее этапах ставят перед врачами трудную задачу разработки и внедрения единого подхода к лечению пациентов с обструкцией дыхательных путей. В клинической практике основной по значимости является патогенетическая терапия с включением противовоспалительных препаратов, бронхолитиков и мероприятий по улучшению и восстановлению дренажной функции бронхов. Тяжелое течение бронхообструкции требует госпитализации ребенка для проведения оксигенотерапии, а иногда – искусственной вентиляции легких [2, 3, 5, 9, 15, 17].

Противовоспалительная терапия острой обструкции дыхательных путей (острого стенозирующего ларинготрахеита (ложного крупа), ОБ, обострения БА) проводится ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) с преимущественным использованием небулайзера [3, 11]. Их дозирование и длительность применения зависит от тяжести состояния и возраста пациента [30]. Как правило, параллельно применяются и системные ГКС [29]. При остром бронхолите ингаляционные и системные ГКС неэффективны. В обычных ситуациях (без серьезных фоновых врожденных и наследственных заболеваний) в назначении антибактериальных (в том числе и антибиотиков) и противовирусных средств нет необходимости.

Бронхолитическая терапия. Универсальные бронхолитики – симпатомиметики (β_2 -агонисты), стимулирующие β_2 -адренорецепторы гладкой мускулатуры, вследствие чего бронхи расширяются. Преимущественную активность в отношении β_2 -адренорецепторов проявляют селективные β_2 -агонисты короткого действия – сальбутамол и фенотерол. Максимальная плотность β_2 -адренорецепторов определяется на уровне мелких и средних бронхов. β_2 -агонисты могут увеличивать мукоцилиарный клиренс, секрецию слизистых желез, продукцию сурфактанта и модулировать холинергическую нейротрансмиссию, однако эти эффекты выражены минимально в сравнении с их действием на гладкую мускулатуру [2, 11]. При чрезмерно частом применении селективных β_2 -агонистов возможно развитие тахикардии, тремора конечностей, головной боли. Для купирования остро возникших нарушений бронхиальной проходимости используют β_2 -агонисты (в Украине: формотерол – с 5 лет, сальбутамол – с 4 лет, фенотерол – только в виде фиксированной комбинации с ипратропия бромидом – с первых дней жизни под наблюдением врача), холинолитики (ипратропий), в очень тяжелых случаях – аминофиллин.

Влияние бронхолитиков на механизмы развития острой бронхообструкции различно. Так, β_2 -агонисты и аминофиллин оказывают преимущественное действие на бронхоспазм, а М-холинолитики – на отек слизистой оболочки. Такая неоднородность действия различных бронхолитиков связана с распределением β_2 -адренорецепторов и М-холинорецепторов в дыхательных путях, о чем было сказано выше. В мелких бронхах, в которых доминирует бронхоспазм, преимущественно представлены β_2 -адренорецепторы, в средних и крупных бронхах с преобладающим развитием отека слизистой оболочки – холинорецепторы. Этим объясняются необходимость, эффективность и преимущества комбинированной (β_2 -агонист + М-холинолитик) бронхолитической

терапии у детей [11]. С учетом морфофункциональных особенностей дыхательных путей у детей первых лет жизни развитие бронхообструкции обусловлено не столько бронхоспазмом, сколько воспалением, выраженным отеком слизистой оболочки и гиперсекрецией вязкой слизи, что объясняет низкую эффективность препаратов β 2-агонистов (сальбутамола). Поэтому в Украине у детей до 4 лет они не показаны. При бронхообструкции у детей до 2 лет большую актуальность приобретают ингаляционные гипертонические солевые растворы за счет их гиперосмолярного эффекта [35, 36]. В отношении использования аминофиллина следует отметить, что, несмотря на его известный бронхолитический эффект, его применение у детей должно быть ограничено только самыми тяжелыми случаями, когда нет эффекта от применения системных и высоких доз ингаляционных ГКС в связи частым развитием многочисленных нежелательных явлений (беспокойство, тахикардия, аритмия, тошнота, рвота, увеличение диуреза и подсушивающий эффект, что может усугублять дегидратацию и повышение вязкости мокроты). Из-за малой терапевтической широты аминофиллина возможна индивидуальная передозировка и риск внезапной смерти и судорог. При ложном крупе и бронхиолите применение аминофиллина неэффективно.

Улучшение дренажной функции дыхательных путей. Для снижения вязкости секрета и его эвакуации в комплексной терапии синдрома бронхообструкции используются различные медикаментозные средства, при выборе которых необходим индивидуальный подход. Препараты, влияющие на кашель, можно разделить на противокашлевые и мукоактивные.

Важным в лечении бронхообструкции является разрушение и разжижение вязкого секрета. Прием медикаментов с дифференцированным воздействием на продукцию секрета, уменьшение вязкости слизи и на функции ресничек (мукоактивных средств) позволяет реактивировать нарушенное мукоцилиарное очищение [15, 22]. Мукоактивные препараты условно подразделяют на муколитические, секретомоторные, секретолитические препараты и мукорегуляторы (табл. 1) [15, 22].

В дебюте острого воспалительного заболевания органов дыхания чаще возникает сухой кашель, поэтому в этом периоде показаны средства, стимулирующие секрецию. При непродуктивном кашле помогают средства, разжижающие мокроту, при появлении продуктивного влажного – мукорегуляторы, нормализующие образование и состав секрета [2, 12, 17]. Однако все противокашлевые препараты замедляют освобождение дыхательных путей от секрета, что требует крайне взвешенного подхода при их назначении. Они противопоказаны при всех состояниях, сопровождающихся обильной продукцией мокроты (острый бронхиолит, альвеолит) и легочным кровотечением. При обструктивном бронхите они также противопоказаны [2, 30]. Поскольку у детей, особенно раннего возраста, кашель обусловлен повышенной вязкостью секрета бронхов, нарушением «скольжения» мокроты по ним и недостаточной активностью мерцательного эпителия, основной целью терапии в подобных случаях является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и увеличение тем самым эффективности кашля, и препаратами выбора являются мукоактивные препараты.

Муколитики изменяют физико-химические свойства секрета путем разрушения полимерных связей бронхиального секрета и уменьшения его вязкости [16]. С этой целью применяются смачиватели, снижающие поверхностное натяжение, или ферменты, вызывающие разрыв дисульфидных связей. Муколитическим действием обладают также препараты, снижающие поверхностное натяжение, т. е. воздействуют на гель-фазу отделяемого, и разжижающие как мокроту, так и носоглоточный секрет. К этой группе относится карбоцистеин. Муколитическое действие его обусловлено активацией сиаловой трансферазы – фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки [15].

Секретомоторными являются лекарственные средства, которые с помощью различных механизмов, в основном путем усиления моторной активности мерцательного эпителия, повышают эффективность мукоцилиарного очищения. Типичными представителями этой группы являются так называемые бронхорасширяющие средства – стимуляторы β_2 -адренорецепторов (β_2 -агонисты). Секретомоторным действием обладают также теофиллин, бензиламины и, прежде всего, эфирные масла.

Секретолитические препараты улучшают эвакуацию слизи путем изменения характера секрета – повышения его гидратации. Эфирные масла растительного происхождения, экстракты различных растений, производные креозота (гваякол) и синтетические бензиламины, бромгексин и амброксол оказывают секретолитическое действие посредством усиления секреции бронхиальных желез и регулируют метаболизм компонентов секрета (мукорегуляторы). Классификация мукоактивных препаратов представлена в табл. 1.

Мукоактивные препараты уменьшают вязкость мокроты, улучшают мукоцилиарный транспорт и уменьшают адгезию бактерий (таких как *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) к эпителиальным клеткам дыхательных путей. Их действие не ограничивается только влиянием на компоненты бронхиального секрета. Некоторые из них обладают противовоспалительными, а также прямыми и косвенными антиоксидантными свойствами [13]. Прямые антиоксидантные свойства

Таблица 1
Классификация мукоактивных лекарственных средств [8, 29] (с изменениями)

Группы препаратов	Вызываемый эффект	Представители препаратов
Экспекторанты (отхаркивающие)	Увеличивают объем (секрецию) и/или повышают гидратацию слизи. Могут стимулировать кашель	Натрия хлорид. Натрия бикарбонат. Калия йодид. Гвайфенезин. Термопсис
Муколитики	Снижают вязкость слизи за счет разрыва дисульфидных связей или протеолиза	N-ацетилцистеин. ДНК-аза
Мукокинетики	Стимулируют транспорт слизи. Уменьшают адгезию слизи к эпителию	β_2 -агонисты. Сурфактант. Амброксол
Мукорегуляторы (мукомодуляторы)	Уменьшают гиперсекрецию слизи	Карбоцистеин. Глюкокортикостероиды. Макролиды. Антихолинергики

мукоактивных препаратов (N-ацетилцистеина, карбоцистеина, амброксола) связаны с их способностью к взаимодействию с электрофильными группами свободных радикалов [19].

При наличии кашля у детей часто используются средства, стимулирующие отхаркивание (преимущественно фитопрепараты). Однако это не всегда оправдано, поскольку растительные средства нередко вызывают аллергию; их действие непродолжительно, необходимы частые приемы малых доз (каждые 2–3 часа); повышение разовой дозы нередко вызывает тошноту и в ряде случаев рвоту, так как их действие основано на активации гастропульмонального рефлекса. Фитопрепараты увеличивают объем бронхиального секрета, который маленькие дети не в состоянии самостоятельно откашлять, что приводит к дальнейшему нарушению дренажной функции легких и затажной бронхообструкции.

Ацетилцистеин нежелательно назначать пациентам с синдромом бронхообструкции и с астмой в связи с тем, что в 30% случаев при этом отмечается усиление бронхоспазма [5, 6].

Вместе с тем в последние годы появляются новые лекарственные средства, способные конкурировать с традиционными представителями мукоактивных веществ. Речь идет о препаратах гипертонического раствора натрия хлорида различной концентрации (3%, 5%, 7%), которые с успехом применяют в виде ингаляций через небулайзер в лечении респираторных проблем у детей и взрослых с муковисцидозом [16, 26], бронхиальной астмой [30], хроническими заболеваниями легких, бронхоэктазами немукковисцидозного происхождения.

Гипертонический раствор (ГР) натрия хлорида – раствор, имеющий большее осмотическое давление в сравнении с изотоническим (0,9%-м, физиологическим) раствором натрия хлорида. Для значительного улучшения мукоцилиарного клиренса были предложены ингаляции с ГР [33]. Популярность применения этого метода возросла после ряда клинических исследований [24], в которых изучались механизмы эффективности, включая изменения в реологических характеристиках слизи дыхательных путей, повышения уровня увлажнения их поверхности, угнетения эпителиальных натриевых каналов (ENaC) [28], а также иммуномодулирующие эффекты [25, 27, 33].

Иногда встречаются определенные трудности применения ГР натрия хлорида. Они заключаются в соблюдении режима терапии в связи с побочными эффектами, из которых наиболее частыми были жалобы на кашель, чувство сдавления в груди, раздражение в горле и солоноватый привкус ГР натрия хлорида во рту, особенно у детей [32].

Вместе с тем регидрирующие (увлажняющие) качества свойственны и гиалуроновой кислоте (ГК), благодаря чему она уже применялась в терапии легочных заболеваний для предупреждения развития бронхоспазма, особенно в комбинации с ГР натрия хлорида. Общие результаты комбинированной терапии показали значительное снижение приема антибиотиков перорально, устранение необходимости применения пероральных стероидов и уменьшение легочных приступов у пациентов с муковисцидозом [32, 33]. Данные этого исследования показали, что в результате добавления гиалуроновой кислоты (ГК) к ГР натрия хлорида можно повысить переносимость ГР, а также стабилизировать легочную функцию.

Гиалуроновая кислота (ГК, гиалуронат, гиалуронан) – гидрофильный мукополисахарид, химически классифицируется как несulfурированный гликозаминогликан. ГК имеется в каждой клетке организма человека. Наиболее высокая ее концентрация приходится на соединительную, эпителиальную и нервную ткани, много ее в коже, глазном яблоке, яйцеклетках и клапанах сердца. ГК является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса, содержится во многих биологических жидкостях (слюне, синовиальной жидкости и др.). Она принимает значительное участие в пролиферации и миграции клеток. Вырабатывается клетками соединительной ткани (фибробластами) и некоторыми бактериями (например, непатогенными штаммами стрептококка), а разрушается семейством ферментов – гиалуронидазами (у человека их 7 типов). В межклеточном пространстве она связывает молекулы жидкости, придавая им гелеобразную консистенцию. Поскольку ГК является гидрофильным элементом, многие называют ее «природным увлажняющим кремом». Важнейшими функциями гиалуроновой кислоты являются:

- связывание воды,
- поддержание эластичности тканей,
- участие в распределении и перемещении воды по тканям,
- защита от вирусов, в частности от вирусов группы герпеса,
- нейтрализация свободных радикалов,
- в суставах является смазкой,
- поддерживает нормальное внутриглазное давление,
- заживление ожогов и ран за счет активации функционирования клеток, т. е. регенерирующая, репаративная функция.

Благодаря гиалуроновой кислоте снижается активность воспалительного процесса в слизистой оболочке дыхательных путей, при этом уменьшается ее отек и происходит ее увлажнение, что свидетельствует о восстановлении слизистой оболочки дыхательных путей. Кроме того, под влиянием ГК улучшаются реологические свойства мокроты (муколитическое действие), а вместе с тем восстанавливается мукоцилиарный клиренс (мукокинетическое действие), что способствует эвакуации мокроты из дыхательных путей и восстановлению проходимости бронхов, а потому устраняются и симптомы бронхообструкции. Таким образом, ГК обеспечивает столь многогранное действие, что позволяет назвать ее идеальным мукоактивным средством.

В детской практике изучение эффективности 5%-го ГР натрия хлорида в сравнении с терапией 0,9%-м раствором натрия хлорида при вирус-индуцированном капиллярном бронхолите (захватывающем мельчайшие дыхательные пути) было предпринято Al-Ansari и соавт. (2010) [23]. Исследования показали, что введение с помощью небулайзера 5%-го ГР улучшает течение тяжелого бронхолита в сравнении с лечением 0,9% и 3%-м раствором натрия хлорида [23]. Более того, по результатам 11 исследований [34] с участием 1090 детей с легким и умеренным вирусным бронхолитом было установлено, что у детей, леченных ингаляциями 3%-го ГР натрия хлорида, отмечены значительно меньшие сроки пребывания в стационаре в сравнении с детьми, леченными 0,9%-м раствором (MD – 1,15 дня, 95% ДИ – 1,49 до –0,82, $P < 0,00001$). Это финансово выгодно как системе здравоохранения, так и семьям пациентов.

У пациентов, принимавших ГР+ГК, симптомы кашля, чувство раздражения горла и ощущения соленого привкуса во рту были более легкими (10%, 15% и 10%) в сравнении с детьми, которые лечились только ГР (60%, 40% и 60%). Кроме указанных показателей, ВЗР для каждого симптома составило 83%, 62% и 83% соответственно, что свидетельствует о значительном их снижении при использовании комплексной терапии ГР+ГК [17].

Хотя после ингаляции сальбутамолом у детей обеих групп наблюдалось повышение $ОФВ_1$, после обоих видов лечения (ГР+ГК и только ГР) не наблюдалось значительного снижения $ОФВ_1$. Кроме того, после завершения 28-дневного лечения, не было значительной разницы $ОФВ_1$ между пациентами обеих групп.

Учитывая то, что у детей раннего возраста одним из значимых компонентов обструкции бронхов является гиперсекреция вязкой слизи, привлекательным для лечения детей с ОБ и обострением БА в этом возрасте является 3%-й ГР натрия хлорида и его комбинация с ГК.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности использования солевых растворов (монопрепарата гипертонического (3%) раствора натрия хлорида и комбинированного препарата гипертонического (3%) раствора натрия хлорида с гиалуроновой кислотой) в составе комплексной терапии у детей с острой бронхообструкцией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением было 78 детей с острой бронхообструкцией в возрасте от 1,5 мес. до 5 лет, лечившихся в соматических отделениях НДСБ «ОХМАТДЕТ» (мальчиков – 50 (64%), девочек – 28 (36%)). Из них: 69 пациентов с ОБ, 9 – с БА, аллергической, персистирующей среднетяжелой формой.

Диагноз ОБ верифицирован согласно критериям Протокола диагностики и лечения ОБ (2005 г.). У всех наблюдавшихся детей ОБ спровоцировала ОРВИ. Диагноз БА установлен согласно Унифицированному клиническому протоколу по БА у детей (2013 г.). Дети госпитализировались в связи с прогрессированием нарушений дыхания и ухудшением общего состояния через 2–3 суток после начала ОРВИ. При поступлении все пациенты имели однотипные клинические проявления, основные из них – дыхательная недостаточность (ДН) II–III степени, одышка смешанного характера с преобладанием экспираторного компонента, психомоторные и дисциркуляторные нарушения, сухой непродуктивный приступообразный кашель. У 45 детей (57,7%) отмечался малопродуктивный кашель.

Все пациенты получали комплексное лечение, включавшее бронхолитическую терапию через небулайзер в первые 2 дня лечения, противовоспалительную терапию – ингаляционный ГКС, системные ГКС (внутривенно метилпреднизолон в суточной дозе 1–2 мг/кг массы тела по преднизолону коротким курсом – 3–5 дней), при неэффективности (у 2 детей) и наличии тяжелой одышки – внутривенно 2,4% аминофиллин в дозе 6–10 мг/кг массы тела в сутки (2 детей). Детям с ДН III степени проводилась инфузионная терапия в объеме 10–15 мл/кг массы

тела в сутки с введением 0,9%-го хлористого натрия, по необходимости у 23 детей проводилась ситуационная симптоматическая терапия (ибупрофен при температуре тела свыше 38 °С).

Все дети были распределены на три группы: I группа – 23 (29,5%) пациента с ОБ при ДН I–II степени получала ингаляции – монопрепарата – 3%-й гипертонический раствор хлорида натрия; II группа – 29 детей (37,2%) с ОБ и БА и ДН II–III степени – комплексный препарат – 3%-й гипертонический раствор хлорида натрия + гиалуриновая кислота (3% ГР+ГК – ЛОРДЕ® Гиаль); III группа – группа сравнения – 26 пациентов (33,3%) с ОБ и ДН I–III степеней, не получавших ни один из препаратов гипертонического раствора натрия хлорида. Солевые растворы дети получали в объеме по 2–4 мл 2 раза в сутки через небулайзер с помощью лицевой маски или мундштука в течение 5–7 дней. В первые 2 дня перед ингаляцией солевых растворов пациенты получали по 1 ингаляции (0,1 мл/кг массы тела) фиксированной комбинации бронхолитика.

Эффективность и безопасность исследуемых препаратов оценивалась по следующим критериям:

- улучшение общего состояния пациента и уменьшение проявлений ДН во время ежедневных осмотров (измерение сатурации, участие дополнительной мускулатуры в акте дыхания, частота дыхания, аускультативные данные, аппетит ребенка);
- длительность стационарного лечения;
- переносимость препаратов (на основании жалоб пациента и родителей и собственных наблюдений во время и после ингаляций).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 2 дня комплексной терапии у детей I группы отмечено улучшение общего состояния, а уменьшение дыхательных расстройств и появление продуктивного кашля отмечено у 51,1% пациентов, имевших признаки ДН II степени, к концу 3-го дня они исчезли у остальных детей этой группы. Явления бронхообструкции купированы у всех пациентов этой группы через 4–5 дней, а кашель прекратился через 8–10 дней. В целом уменьшение дыхательных расстройств и появление продуктивного кашля в среднем отмечалось на 3-и сутки ($3,52 \pm 0,87$, $P=0,000004$) (табл. 2). Длительность стационарного лечения составила $7,95 \pm 1,98$ дня ($P=0,085912$).

У пациентов с ДН III степени (II группа) ликвидация признаков обструкции бронхов наступила несколько позднее – через 5–6 дней, кашель исчез по истечении 10–11 дней, что, вероятно, обусловлено как большим количеством мокроты, так и дисциркуляторными нарушениями с замедлением всасывания препарата в кишечнике. В среднем положительная динамика аналогичных показателей отмечалась к концу 3-х суток ($3,08 \pm 0,88$, $P=0,000001$), а продолжительность пребывания в стационаре составила $7,10 \pm 1,60$ дня ($P=0,00045$) (табл. 2). У детей II группы были получены лучшие результаты, что, по нашему мнению, обусловлено именно свойствам гиалурината натрия, который способствует снижению интенсивности воспалительного процесса, увлажнению и восстановлению слизистой оболочки бронхов.

У детей III группы (группы сравнения) улучшение общего состояния, уменьшение расстройств дыхания и появление продуктивного кашля в

Таблица 2**Динамика клинической симптоматики бронхообструкции у детей групп сравнения**

Исследуемые группы детей	Гендерное распределение		Улучшение состояния (на какой день)	P	Сроки лечения, дни	P
	Мальчики	Девочки				
I группа (3%-й раствор натрия хлорида)	14	9	3,52±0,87	0,000004	7,95±1,98	0,085912
II группа (LORDE® hyal)	19	10	3,08±0,88	0,000001	7,10±1,60	0,00045
III группа (группа сравнения)	17	9	5,03±1,09	-	9,00±2,07	-

Примечание: P – статистически значимое различие.

среднем наблюдалось на 5-е сутки (5,03±1,09), а средняя длительность стационарного лечения равнялась 9 дням (9,00±2,07).

Ни у одного пациента не было побочных явлений. Динамика клинической симптоматики обструктивного бронхита у детей, получавших оба препарата, представлена в табл. 2.

Проводимое нами исследование, без сомнения, будет продолжено, но уже первые результаты применения 3%-го растворов натрия хлорида, в комбинации с гиалуроновой кислотой при обструктивном бронхите у маленьких детей оставляют самые благоприятные впечатления, как у врачей, так и родителей, особенно комплексный препарат с гиалуронатом натрия.

Положительное влияние ингалируемого ГР натрия хлорида на мукоцилиарный клиренс основан на восстановлении жидкого слоя, выстилающего дыхательные пути [33]. Из современных научных работ следует, что ГР хлорида натрия может действовать и в плане высвобождения важных противомикробных и иммунных молекул из соединений с ионовыми матриксами, таким образом улучшая антимикробную эффективность и ликвидируя воспаление, что свидетельствует о многогранном благоприятном влиянии ГР натрия хлорида на респираторный тракт, что требует дальнейшего изучения возможных механизмов этого доступного метода терапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что, назначая пациенту ту или иную терапию, важно оценить не только ее эффективность и безопасность, но и простоту использования, а также комплаентность. В настоящее время для купирования острой бронхообструкции у детей раннего возраста требуется комплексное применение медикаментов, воздействующих на все значимые звенья патогенеза бронхообструкции с учетом их непосредственного механизма действия и возрастных особенностей ребенка. Эффективная мукоактивная терапия у детей заключается в улучшении дренажной функции бронхов и восстановлении проходимости дыхательных путей, устранении раздражения слизистой оболочки бронхов. Улучшению дренажной функции бронхов способствует также активная пероральная регидратация, массаж, постуральный дренаж,

дыхательная гимнастика. В качестве питья лучше использовать щелочные минеральные воды, а дополнительный суточный объем жидкости составляет около 50 мл/кг массы тела ребенка.

Эффективность и безопасность ингаляционного применения ГР+ГК в лечении острой и обострения хронической бронхообструкции у детей не вызывает сомнений. В мире представлена большая доказательная база целесообразности и эффективности использования данных препаратов, учитывая уменьшение частоты обострений заболеваний, сокращение сроков лечения, улучшение переносимости базисной терапии, повышение эффекта общего лечения пациента.

■ ВЫВОДЫ

1. Эффективность гипертонического 3%-го раствора натрия хлорида в комбинации с гиалуроновой кислотой в комплексной терапии обструктивного бронхита и бронхиальной астмы заключается в более быстрой эвакуации мокроты и выздоровлении ребенка.
2. Применение данных средств сокращает пребывание детей в стационаре и способствует эффективности комплексной терапии.
3. Использование через небулайзер комбинации 3%-го раствора натрия хлорида и гиалуроновой кислоты обеспечивает быстрый и выраженный эффект, демонстрирует отличную безопасность и переносимость, уменьшает негативные эффекты других ингалируемых медикаментов, что делает перспективным их применение и при других вариантах бронхообструкции у детей, включая бронхиальную астму и муковисцидоз, даже у детей первого года жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Burtseva E. *Vzglyad virusologa na problemu ORVI i grippa* [Virologist's view of the problem of acute respiratory viral infections and flu]. Available at: http://www.gcgie.ru/operative_2013/ORVI-Gr.pdf
2. Volkov A. (2009) Protivokashlevie, mukoliticheskie i otharkivayuschie sredstva. Chto vibrat? [Antitussive drugs, mucolytic drugs, or expectorants. What to choose?]. *Zdorov'ya Ukraïni*, pp. 37.
3. Geppe N. (2008) *Ingalyatsionnaya nebulaizernaya terapiya zabolevanii respiratornoi sistemi u detei* [Inhalation nebulizer therapy of respiratory diseases in children]. *Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei* [Practical guide for doctors]. KoloritStudio, 82 p. (in Russian)
4. Zaitseva S.V. (2012) Sindrom bronhial'noi obstruktsii u detei [Syndrome of bronchial obstruction in children]. *Trudnii patsient*, vol. 10, no 2–3, pp. 34–39.
5. (2010) Klinichni nastanovi z diagnostiki i likuvannya bronhial'noi astmi u ditei [Clinical guide on diagnostics and treatment of bronchial asthma in children]. *Zdorov'ya Ukraïni*, pp. 39–41.
6. Lasitsa O. (2000) *Sovremennie aspekty etiopatogeneza, kliniki, diagnostiki i differentsial'noi diagnostiki bronhial'noi astmi u detei rannego vozrasta* [Modern aspects of etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, and differential diagnostics of bronchial asthma in young children]. *Metodich. Rekomendatsii* [Guidelines]. Kiev, 31 p.
7. Lasitsya O. (2004) Bronhoobstruktivnii sindrom u ditei rann'ogo viku ta osoblivosti mukolitichnoi terapii [Bronchial obstructive syndrome in young children and features of mucolytic therapy]. *Pediatriciya, akusherstvo ta ginekologiya*, no 2, pp. 27–31.

8. (2012) Lechenie respiratornih zabolevanii: aktsent na mukoregulyatsiyu [Treatment of respiratory diseases: emphasis on mucoregulation]. *EF. Pul'monologiya i otorinolaringologiya*, no 4, pp. 46–57.
9. Maidannik V. (2006) Effektivnost' primeneniya preparata "Milistan ot kashlya" pri ostrih bronhitah u detei (4 faza klinicheskikh issledovaniy) [Effectiveness of the drug "Milistan against cough" in acute bronchitis in children (4th phase of clinical trials)]. *Zdorov'e rebenka*, no 3 (3). Available at: <http://www.mif.ua.com/archive/article/857>
10. Nakaz MOZ Ukraïni № 868 vid 08.10.2013 «Unifikovanii protokol nadannya spetsializovanoi (visokospetsializovanoi) medichnoi dopomogi dityam z bronhial'noyu astmoyu» [Order of the Ministry of Health of Ukraine № 868 of October 8, 2013 "Unified protocol of specialized (highly specialized) medical care to children with bronchial asthma"]. 14 p.
11. Ovsyannikov D. (2014) Bronhoobstruktivnii sindrom u detei [Bronchial obstructive syndrome in children]. *Astma i allergiya*, no 1, pp. 13–17.
12. Ohotnikova E. (2011) Etot mnogolikii i kovarnii bronhoobstruktivnii sindrom! [This many-faced and insidious bronchial obstructive syndrome!]. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya*, no 3, pp. 13–22.
13. Ohotnikova E. (2012) Bronhoobstruktivnii sindrom infektsionnogo i allergicheskogo geneza u detei: slozhnosti differentsial'noi diagnostiki i vibora mukoliticheskoi terapii [Bronchial obstructive syndrome of infectious and allergic genesis in children: difficulties of differential diagnostics and choice of mucolytic therapy]. *Sovremennaya pediatriya*, no 2 (42), pp. 76–80.
14. Ohotnikova O. (2016) Aktual'ni respiratorni virusi yak induktori bronhoobstruktivnih zahvoryuvan' u ditei i mozhlivosti antivirusnoi terapii [Relevant respiratory viruses as inducers of bronchial obstructive diseases in children and possibilities of antiviral therapy]. *Astma ta alergiya*, no 2, pp. 29–38.
15. Abdulkirimov H., Garaschenko T., Koshel' V. i dr. (2014) *Printsipi etiopatogeneticheskoi terapii ostrih sinusitov: metodicheskije rekomendatsii* [Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: guidelines]. SPb.: Poliforum Grupp, 40 p. (in Russian)
16. Rivs E. (2012) Gipertonichnii rozchin NaCl u likuvanni legenevikh zahvoryuvan' pri mukovistsidozi [Hypertensive solution of NaCl in treatment of pulmonary diseases in cystic fibrosis]. *Naukovii svit*, vol. 2, pp. 11.
17. Simonova O. (2014) Mukolitiki dlya detei: slozhnie voprosi, vazhnie otveti [Mucolytic drugs for children: complicated issues, important answers]. *Voprosi sovremennoi pediatrii*, vol. 13, no 1, pp. 26–32.
18. Soroka Yu. (2010) Mukoliticheskaya terapiya v pediatricheskoi praktike [Mucolytic therapy in pediatric practice]. *Klinichna pediatriya*, no 1 (22), pp. 10–15.
19. Todoriko L. (2012) Osoblivosti bronhoobstruktivnogo sindromu u hvorihi na tuberkul'oz legenev [Features of bronchial obstructive syndrome in patients with pulmonary tuberculosis]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*, no 1–2 (50–51), pp. 48–51.
20. Tsar'kova C. (2007) Berodual v lechenii bronhoobstruktivnogo sindroma: klassika i sovremennost' [Berodual in treatment of bronchial obstructive syndrome: classics and modernity]. *Pul'monologiya*, no 4, pp. 96–99.
21. Chernisheva O. (2009) Ostrie bronhiti u detei [Acute bronchitis in children]. *Zdorov'e rebenka*, no 6 (21), pp. 35–46.
22. Yulish E. (2015) Patogeneticheskie obosnovaniya naznacheniya mukoliticheskikh sredstv pri respiratornih zabolevaniyah u detei [Pathogenetic justification of prescription of mucolytic drugs in respiratory disease in children]. *Zdorov'e rebenka*, no 1 (60), pp. 12–15.
23. Al-Ansari K. (2010) Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *J. of Pediatrics*, vol. 157, no 4, pp. 630–634.
24. Amin R. (2010) Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax*, vol. 65, no 5, pp. 379–383.

-
25. Bergsson G. (2009) LL-37 complexation with glycosaminoglycans in cystic fibrosis lungs inhibits antimicrobial activity, which can be restored by hypertonic saline. *J. Immunol.*, vol. 183, no 1, pp. 543–551.
 26. Buonpensiero P. (2010) Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Advances in Therapy*, vol. 27, no 11, pp. 870–878.
 27. Havasi V. (2008) Inhibitory effects of hypertonic saline on *P. aeruginosa* motility. *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 7, no 4, pp. 267–269.
 28. Hebestreit A. (2007) Hypertonic saline inhibits luminal sodium channels in respiratory epithelium. *European Journal of Applied Physiology*, vol. 100, no 2, pp. 177–183.
 29. Global Initiative for Asthma: Revised, 2014. Available at: www.ginaasthma.org
 30. Global Initiative for Asthma: Revised, 2018. Available at: www.ginaasthma.org
 31. Joos G. (2000) Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, no 55 (5), pp. 411–414.
 32. O’Sullivan B. (2009) The clinical approach to lung disease in patients with cystic fibrosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 30, no 5, pp. 505–513.
 33. Reeves E.P. (2011) Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 183, no 11, pp. 1517–1523.
 34. Zhang L. (2013) Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants (Review). The Cochrane Library. Issue 7. Available at: <http://www.thecochranelibrary.com>
 35. Zamani M. (2016) Sravnenie effektivnosti ventolina i gipertonicheskogo solevogo rastvora (3%) pri lechenii ostrogo bronhiolita u detei [Comparison of effectiveness of ventolin and hypertonic saline (3%) in treatment of acute bronchiolitis in children]. *Astma ta alergiya*, no 1, pp. 20.
 36. Zhang L. (2013) Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants (Review). The Cochrane Library, Issue 7.

Поступила/Received: 15.09.2018
Контакты/Contacts: kafedra.ped1@gmail.com