

Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии

Ю.Л. Мизерницкий^{✉1}, ORCID 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

И.М. Мельникова², ORCID 0000-0002-3621-8875, e-mail: imyar@mail.ru

¹ ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2.

² Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д.5.

Резюме

В статье представлены данные по этиологии, современным методам диагностики и лечению заболеваний респираторной системы, подробно рассмотрен основной симптом – кашель. Особое внимание уделяется кашлевому гиперчувствительному синдрому, под которым подразумевают кашель, возникающий при отсутствии видимых причин. Кроме этого, отмечена роль анатомо-физиологических особенностей в развитии и характеристиках кашля, особенно у детей раннего возраста. Авторы обращают внимание на сложный механизм возникновения кашля, в развитии которого принимает участие множество систем организма: нервная, иммунная, эндокринная и дыхательная. Рассмотрены основные методы лечения, лекарственные препараты, назначаемые больным с кашлем, разделяющиеся на «antitussive» – противокашлевые и «protussive» – оптимизирующие кашель, комбинированные препараты. Отмечена роль новых комбинированных препаратов, в частности препарата Ренгалин, оказывающего влияние как на центральные, так и периферические звенья кашлевого рефлекса.

Ключевые слова: дети, затяжной и хронический кашель, алгоритмы диагностики и терапии кашля

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):58-75. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-58-75.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms

Yuri L. Mizernitskiy^{✉1}, ORCID 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

Irina M. Melnikova², ORCID 0000-0002-3621-8875, e-mail: imyar@mail.ru

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

The article presents data on the etiology, modern methods for diagnosis and treatment of respiratory system diseases and examines in detail cough as the main symptom. Particular attention is paid to hypertussivity, which is defined as a cough that occurs in the absence of obvious reasons. In addition, the emphasize was put on the role of anatomical and physiological features in the development and characteristics of cough, especially in young children. The authors draw attention to the complex mechanism of the cough, which development involves many body systems such as nervous, immune, endocrine and respiratory. The article describes the main treatment methods, drugs prescribed to the patients with cough, which are divided into «antitussive» drugs used as cough suppressants and «protussive» drugs used in situations, in which mobilization of secretions is desired, combined drugs.

The role of new combined drugs, in particular, Rengalin, which affects the central and peripheral links of the cough reflex, was noted.

Keywords: children, persistent and chronic cough, algorithms for diagnosis and treatment of cough

For citing: Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):58-75. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-58-75.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кашель как основной симптом острых и хронических инфекционно-воспалительных, аллергических, а также наследственных и врожденных заболеваний респираторной системы является одной из самых частых причин обращения к врачу¹ [1]. Так, около 80% детей с хроническим кашлем совершают более 5 повторных амбулаторных визитов к врачу с данной жалобой до установления диагноза и назначения эффективной терапии [2].

Кашель, особенно хронический, является причиной значительных финансовых затрат на лечение, которое в большинстве случаев неэффективно, приводит к снижению качества жизни пациентов, нарушая сон, физическую и ментальную активность. Успешное управление кашлем возможно лишь при дифференцированной программе лечения, основанной на точной диагностике и установлении его причины [3, 4].

ДИАГНОСТИКА

Диагностический поиск при кашле, особенно в детском возрасте, нередко представляет трудности, т. к. среди его причин, наряду с респираторными, может выступать множество внелегочных заболеваний, что значительно усложняет диагностику, особенно в условиях оказания первичной врачебной помощи [3–5]. Неслучайно в помощь практическому врачу многими международными и национальными респираторными обществами, в частности АСРР, BTS, CHEST, CICADA, разработаны специальные рекомендации по ведению пациентов с кашлем [5–9]. В настоящее время активно разрабатывается национальный согласительный документ по кашлю – клинические рекомендации Российского педиатрического респираторного общества [3].

Кашель является сложным рефлекторным защитным актом, ключевая роль которого состоит в очищении и восстановлении проходимости дыхательных путей. Данная функция обеспечивается мукоцилиарным клиренсом, в связи с чем редкие кашлевые толчки (до 10–15 раз в день) являются нормой² [10]. На эффективность, а следовательно, и на длительность кашля может оказывать неблагоприятное воздействие целый ряд факторов внешней среды (экспозиция табачного дыма, загрязнение воздуха, высокая аллергенная нагрузка и др.) [11].

Кашель в некоторых случаях может сознательно вызываться и подавляться. В этом процессе основная роль принадлежит высшим отделам ЦНС (кора головного мозга), также важное значение придается функциональному состоянию вегетативной нервной системы (ВНС), что подтверждает глубокую связь между центральными и периферическими механизмами регуляции кашлевого рефлекса [3, 12]. Так, кашель эффективно купируется плацебо, терапевтический эффект которого достигает 85%,

кроме того, он уменьшается или полностью исчезает во время сна и общей анестезии [3, 6].

Кроме того, ряд исследований подтверждает наличие выраженного дисбаланса ВНС в виде активации нейроморального и симпатического отделов регуляции и подавления парасимпатических влияний при некоторых заболеваниях респираторного тракта, сопровождающихся длительным кашлем, что особенно выражено у детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС [13].

В последнее время особое внимание уделяется кашлевому гиперчувствительному синдрому, под которым подразумевают кашель, возникающий при отсутствии видимых причин, рефрактерный к стандартной терапии, сопровождающийся ощущением щекотания, раздражения в горле или за грудиной, охриплостью голоса [12]. Этот термин представляет новую парадигму хронического необъяснимого кашля и подчеркивает роль гиперчувствительности, в основе патогенеза которой лежит развитие невропатии афферентных нервных окончаний при минимальном воздействии химических и/или механических раздражителей, включающих в себя не только аэро-поллютанты, но и респираторные вирусные инфекции, а также различные физиологические процессы, например чрезмерную речевую нагрузку, прием пищи [12, 14].

Следует отметить существенную роль анатомо-физиологических особенностей в развитии и характеристиках кашля, особенно у детей раннего возраста: отсутствие кашлевого рефлекса у детей первых дней и недель жизни, склонность к экссудации и отеку слизистой оболочки бронхов, выраженную гиперпродукцию и повышенную вязкость слизи, узость дыхательных путей [10].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

С учетом изложенного кашель – это сложный механизм, в работе которого принимают участие множество систем организма: нервная, иммунная, эндокринная и собственно дыхательная. Нарушение в работе хотя бы одной из них влечет за собой каскад изменений, приводящий к патологическому кашлю.

Международная классификация болезней 10-го пересмотра относит кашель к рубрикам: R05 «Кашель», R04.2 «Кашель с кровью» и F45.3 «Психогенный кашель». Единой классификации кашля пока не существует. Как правило, его классифицируют по отдельным характеристикам, помогающим установить диагноз.

При оценке кашля необходимо обращать внимание на его клинические особенности: частоту, количество кашлевых толчков, ритм, тембр, характер, интенсивность, периодичность, болезненность, продуктивность, характер мокроты, время появления (утренний, дневной, вечерний кашель), положение тела в момент кашля, продолжительность, длительность; наличие факторов, провоцирующих кашель; присутствие других симптомов [15].

При дифференциальной диагностике кашля очень важно различать его временные характеристики [16]. По длительности кашля различают: острый – до 4 недель, затяжной – от 4 до 8 недель, хронический – более 8 недель [14].

¹ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

² Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. Москва: ИД «Медпрактика-М». 2013:120. ISBN 978-5-98803-300-4.

Нередко кашель встречается в качестве изолированного феномена, при этом он не сопровождается какими-либо другими явными клиническими симптомами [17], хотя углубленный диагностический поиск позволяет выявить скрытый синдром бронхиальной обструкции (кашлевой вариант бронхиальной астмы), постинфекционный кашель [3]. Согласно мнению ряда авторов, постинфекционный кашель (ПИК) – это чаще сухой или с небольшим количеством слизистой мокроты кашель, продолжительностью до 8 недель, при котором не определяется патологических изменений на рентгенограмме органов грудной клетки [3].

У части больных причиной длительного кашля может быть латентно персистирующий инфекционный процесс, а также коклюш, клиническая картина которого может быть стертой, особенно у вакцинированных лиц, а также пациентов, получающих антибактериальную терапию^{3,4}.

Нередко причиной кашля длительностью более 4 недель является острое или обострение хронического заболевания ЛОР-органов («синдром постназального затекания слизи»): острый и хронический ринит (аллергический, вазомоторный, медикаментозный), риносинусит, носовые полипы и др. В данном случае будет характерен ночной или утренний после сна кашель, затруднение носового дыхания, наличие выделений из носовых ходов, стекание слизи по задней стенке глотки, а также ее зернистость.

Бронхиальная астма (БА) является одной из ведущих причин затяжного и хронического кашля, при этом следует помнить, что иногда кашель может быть единственным симптомом данного заболевания⁵ [3, 6]. В связи с этим при кашлевом варианте БА, особенно у детей раннего возраста, положительный эффект от эмпирического назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) может явиться важным для подтверждения диагноза [9, 12].

При хроническом кашле с гнойной мокротой необходимо исключить хронические инфекционно-воспалительные заболевания легких, как приобретенные, так и формирующиеся на основе врожденной и наследственной патологии (облитерирующий бронхолит, гипоплазия, муковисцидоз и др.)⁶.

Среди причин длительного кашля может быть своевременно не диагностированная, несмотря на типичную картину и анамнестические данные, аспирация в дыхательные пути инородного тела [18]. При этом следует иметь в виду, что отсутствие изменений на рентгенограмме легких не может полностью исключить данную патологию.

Менее распространенной, но не менее значимой причиной хронического кашля является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, для которого характерен

битональный, коклюшеподобный кашель, чаще в ночное время, осиплость голоса, признаки хронической интоксикации и соответствующие изменения на рентгенограмме легких⁷.

Одной из причин хронического кашля может быть гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Однако ее роль в развитии длительного кашля у детей до настоящего момента дискуссионна, т. к. имеется мнение о том, что повышение внутрибрюшного давления во время кашля может способствовать забросу желудочного содержимого в пищевод, тем самым кашель будет скорее причиной гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), чем следствием, что требует дальнейшего изучения [19, 20]. К особенностям кашля, обусловленного ГЭР, относят его связь с приемом пищи, с переменой положения тела, отсутствие в ночное время в сочетании с типичными симптомами ГЭРБ (частые срыгивания, снижение массы тела, дисфагия и др.) [15, 21, 22].

Психогенный кашель является диагнозом исключения, чаще наблюдается у девочек старше 5 лет, может сопровождаться гипервентиляцией. Он возникает чаще всего на фоне неблагоприятной обстановки в семье; стрессов, связанных с посещением детского сада, школы и др. Нередко до установления причины кашля пациенты безуспешно и длительно получают неадекватную фармакотерапию [19, 22, 23].

Среди причин длительного кашля могут быть и такие редкие заболевания, как первичные иммунодефициты, заболевания сердечно-сосудистой системы, гельминтозы, эктопия слюнной железы в область языка, гиперсаливация, онкогематологические заболевания и др. [3]. Кроме того, хронический кашель может явиться побочным эффектом от приема некоторых лекарственных средств (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) [24].

Анализ патогенетических механизмов, клинических и функциональных особенностей затяжного и хронического кашля в большой группе пациентов 2–17 лет позволил нам (с учетом результатов катамнеза) усовершенствовать алгоритмы его дифференциальной диагностики для своевременного определения направлений дифференцированного лечения (рис. 1, 2) [3, 13].

Всем пациентам с затяжным и хроническим кашлем показано проведение общеклинического лабораторно-инструментального обследования (общий анализ крови; анализ кала на гельминты, простейшие и др.), рентгенография органов грудной клетки; определение уровня общего и специфических IgE в крови и др.; консультации специалистов (пульмонолога, аллерголога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, фтизиатра и др.). При диагностических затруднениях показано обследование в условиях диагностического центра или специализированного отделения стационара.

При затяжном кашле после перенесенной ОРИ без какой-либо другой явной клинической симптоматики

³ Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред.) Хронические заболевания легких у детей. Москва: «Практика», 2011:224.

⁴ Бондарчук Л.Г., Левин А.Б., Мизерницкий Ю.Л. Особенности клиники и трудности диагностики инородных тел бронхов у детей раннего возраста. 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 1991:234.

⁵ Чузалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

⁶ Бондарчук Л.Г., Левин А.Б., Мизерницкий Ю.Л. Особенности клиники и трудности диагностики инородных тел бронхов у детей раннего возраста. 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 1991:234.

⁷ Бондарчук Л.Г., Левин А.Б., Мизерницкий Ю.Л. Особенности клиники и трудности диагностики инородных тел бронхов у детей раннего возраста. 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 1991:234.

(рис. 1) может потребоваться период наблюдения (до 8 недель) для того, чтобы решить, нужны ли дальнейшие исследования. Если кашель уменьшается или полностью купируется, то можно предположить его постинфекционный генез. В случае если кашель сохраняется или усиливается, выявляются те или иные «тревожные симптомы», дальнейшее углубленное обследование пациента может потребоваться и раньше указанного срока.

Для своевременной диагностики кашлевого варианта БА у детей с затяжным или хроническим кашлем без другой явной клинической симптоматики, наряду с углубленным клиническим обследованием, при наличии соответствующих медицинских ресурсов может быть показано

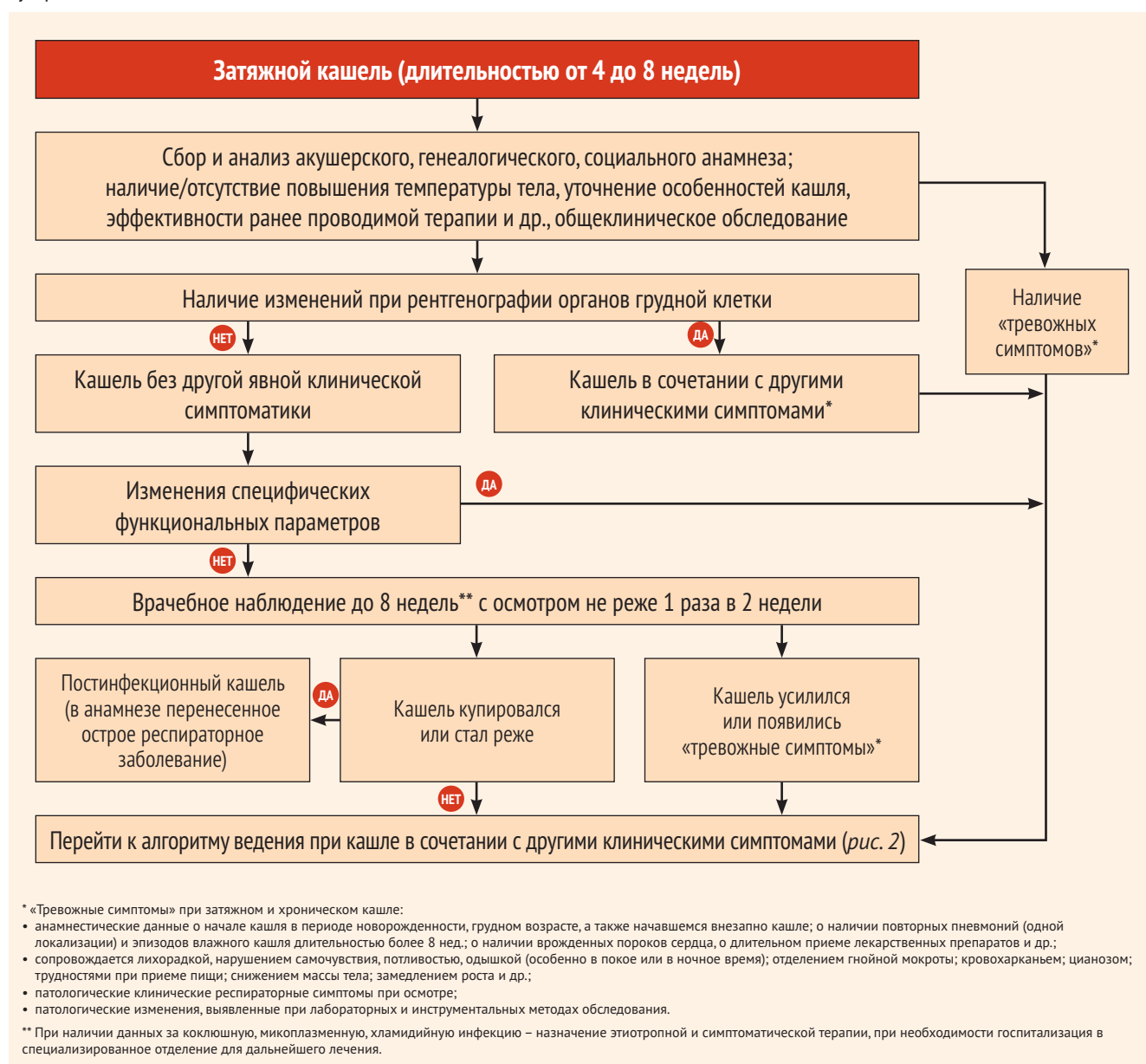
дополнительное исследование специальных функциональных и иных показателей.

При кашле длительностью более 4 недель в сочетании с другими клиническими симптомами и патологическими изменениями при рентгенографии органов грудной клетки необходимо дифференцировать пневмонию; хронические инфекционно-воспалительные заболевания легких; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, аспирацию в дыхательные пути инородного тела и т.д. (рис. 2).

При отсутствии изменений на рентгенограмме органов грудной клетки детям с затяжным и хроническим кашлем в сочетании с другими патологическими симпто-

● **Рисунок 1.** Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным кашлем без других явных клинических симптомов у детей

● **Figure 1.** Differential diagnostic algorithm for diseases accompanied by persistent cough without other obvious clinical symptoms in children



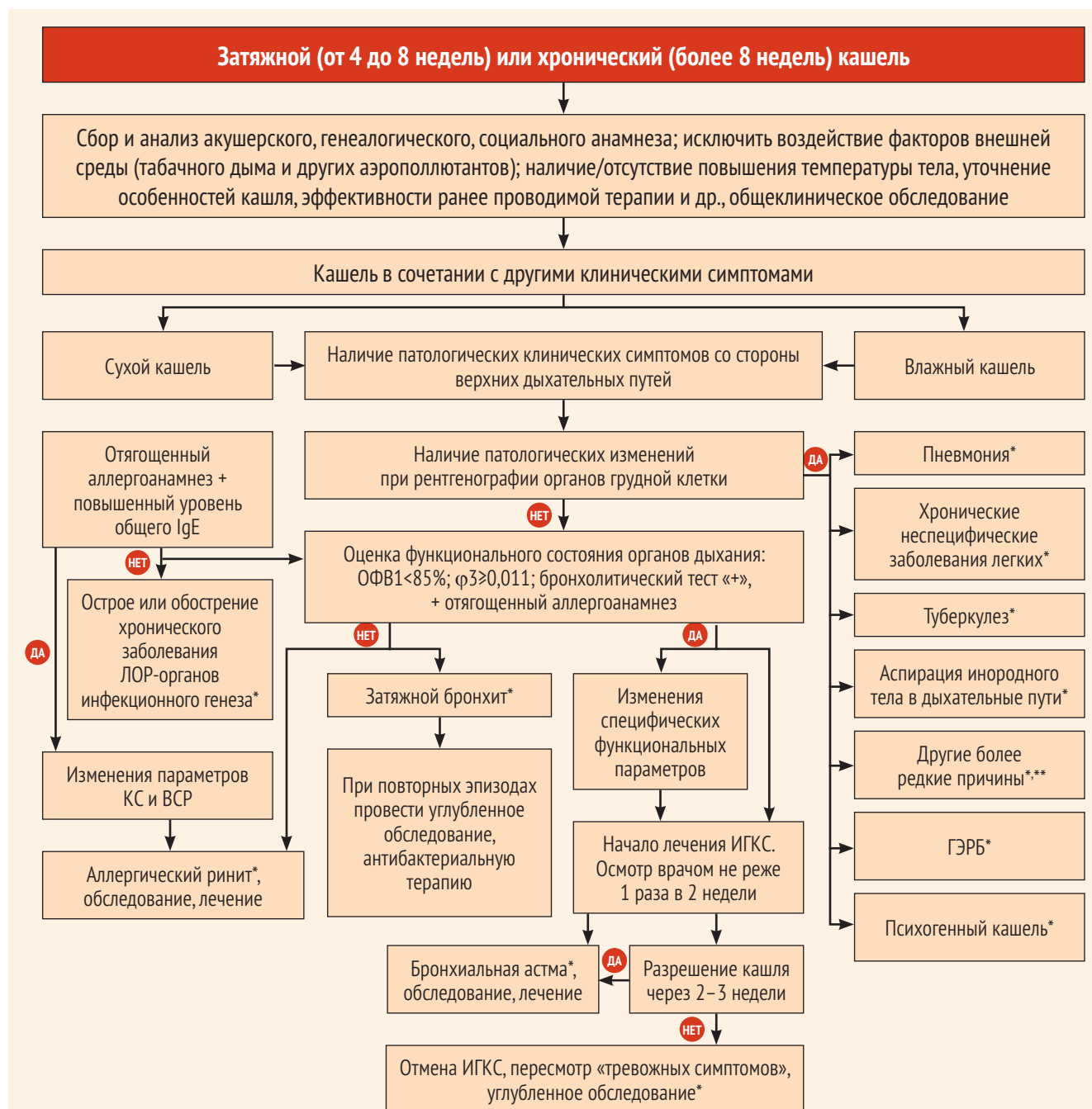
мами со стороны респираторного тракта показано исследование функциональных параметров дыхательной системы: пациентам до 7 лет – при помощи КБФГ, с 7 лет – также и компьютерной спирометрии [25].

При признаках обратимой бронхиальной обструкции по результатам осмотра и оценки функциональных пара-

метров дыхательной системы (ОФВ1<85%; $\varphi_3 \geq 0,011$ усл. ед.; бронхолитический тест «+») в совокупности с отягощенным аллергологическим анамнезом и изменением соответствующих показателей возможно предположить диагноз БА. При отсутствии медицинских ресурсов для дальнейшего обследования врачебной комиссией с обя-

● **Рисунок 2.** Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем в сочетании с явной клинической симптоматикой у детей

● **Figure 2.** Differential diagnostic algorithm for diseases accompanied by persistent and chronic cough in combination with obvious clinical symptoms in children



* При необходимости консультации специалистов (пульмонолога, аллерголога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, фтизиатра и др.), обследование и лечение в условиях диагностического центра или специализированного отделения.

** Ототенный кашель, кашель вследствие гиперсаливации, хронической сердечно-сосудистой патологии и др.

зательным участием аллерголога и/или пульмонолога может быть эмпирически назначено лечение (ИГКС от 3 месяцев) с контролем и переоценкой симптомов каждые 2 недели [26–28]. Положительный эффект от лечения будет являться подтверждением наличия аллергического заболевания. В данном случае при неэффективности терапии следует провести углубленное обследование.

При сочетании клинических признаков ОРИ НДП с нормальными значениями функциональных параметров дыхательной системы у ребенка с кашлем более 4 недель можно предполагать затяжное течение бактериального бронхита. В данном случае при соответствующих изменениях лабораторных показателей будет показан курс антибактериальной терапии. При ее неэффективности, а также при повторных эпизодах бронхита с затяжным течением пациенту необходимо провести углубленное обследование.

Для исключения наиболее частых причин затяжного и хронического кашля необходимо продолжить диагностический поиск среди менее распространенных и редких заболеваний, таких как ГЭРБ, психогенный кашель и др. Следует отметить, что при частичном улучшении на фоне назначенного лечения необходима диагностика и последующая терапия сопутствующих причин возникновения кашля.

Разработанные и предложенные нами научно обоснованные алгоритмы дифференциального диагноза при заболеваниях, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем в детском возрасте, позволяют своевременно определить его причины и целенаправленную патогенетическую терапию заболевания, вызвавшего кашель [13].

ЛЕЧЕНИЕ

В целом лекарственные препараты, назначаемые больным с кашлем, можно подразделить на «antitussive» – противокашлевые и «protussive» – оптимизирующие кашель⁸. То есть среди препаратов с противокашлевым эффектом выделяют собственно противокашлевые средства (центрального и периферического действия); препараты с опосредованным противокашлевым эффектом (бронхорасширяющие, противовоспалительные, противоаллергические, противоотечные и др.); комбинированные препараты.

Собственно противокашлевые средства в педиатрической практике применяются весьма ограниченно: лишь в тех случаях, когда изнуряющий сухой кашель (как правило, в начале ОРИ) мешает ребенку спать [10].

Исходя из широкой педиатрической практики, кашель у детей чаще всего обусловлен инфекционными или аллергическими причинами.

В случае аллергического генеза кашля используют широкий арсенал известных противоаллергических средств, как таблетированных, так и ингаляционных [26, 29].

Муколитическая и отхаркивающая терапия, безусловно, является неременной составляющей в комплексе лечения как острых, так и хронических заболеваний легких [10].

Известно, что комплексная эффективная защита дыхательных путей осуществляется с помощью естественных механизмов (аэродинамическая фильтрация, мукоцилиарный транспорт, кашлевой рефлекс) и факторов неспецифической и специфической противомикробной защиты [10].

Первой реакцией на повреждение дыхательных путей инфекционными, химическими, физическими и другими патогенными факторами является гиперсекреция вязкой бронхиальной слизи, направленная на защиту слизистой оболочки. До определенного момента этот процесс носит защитный, саногенный характер, но после истощения резервных возможностей он превращается в свою противоположность и нарушает мукоцилиарное очищение. Трахеобронхиальный секрет и его удаление из организма клетками реснитчатого эпителия в своей совокупности составляют так называемую единую мукоцилиарную систему, являющуюся первой линией защиты человека от антигенов окружающего мира и определяющую биоценоз дыхательных путей.

Мукоцилиарный клиренс (МЦК) является одним из важных механизмов защиты органов дыхания и представляет процесс выведения трахеобронхиального секрета, обусловленный колебательными движениями ресничек однослойного мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов, трахеи, полости носа. Мокрота – выделяемый при отхаркивании патологически измененный трахеобронхиальный секрет, к которому в носовой части глотки и полости рта обычно примешиваются слюна и секрет слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, добавляются нативная ДНК, F-актин, фрагменты отторгнутых клеток и бактерий. Выведение мокроты обеспечивается движением ресничек мерцательного эпителия и кашлевым рефлексом. При этом дети раннего и дошкольного возраста, как правило, мокроту не отплевывают, а заглатывают.

Таким образом, итогом любого ирритативного, инфекционного либо аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов является изменение количества и реологических свойств мокроты (эластичности, вязкости, адгезивности, скручиваемости, текучести), нарушение МЦК и дренажной функции бронхов.

Клиническими проявлениями нарушения МЦК при инфекциях, аллергии и других патологических состояниях являются кашель, отхождение мокроты, наличие сухих и влажных хрипов в легких, одышка. Скопление вязкой слизи в дыхательных путях может само по себе вызвать бронхиальную обструкцию, а в тяжелых случаях привести к развитию ателектазов.

В условиях когда нарушенный МЦК не обеспечивает необходимого дренажа воздухоносных путей, кашель возникает как защитный рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей [30]. Появление кашля должно рассматриваться как неспособность физиологических механизмов защиты обеспечить проходимость респираторного тракта с помощью МЦК. Образование повышенного количества слизи и/или изменение ее качественных характеристик – основной патогенетический фактор формирования кашля.

⁸ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

Назначение муколитической и отхаркивающей терапии призвано облегчить кашель.

Суть различных классификаций этих многочисленных средств, так или иначе, сводится к тому, что среди всех мукоактивных препаратов выделяют либо действующие непосредственно на сам секрет (муколитики прямого действия, влияющие на реологические свойства слизи), либо влияющие на компоненты бронхолегочного аппарата, продуцирующие слизь (муколитики непрямого действия). В то же время многие препараты обладают не каким-то одним механизмом действия, а оказывают в разной степени выраженное разнообразное действие на мукоцилиарную систему: собственно муколитическое, мукокинетическое, секретомоторное, бронхолитическое, мукорегулирующее, противовоспалительное, антиоксидантное, отхаркивающее, противокашлевое, иммуностимулирующее и т.д. В этой связи наиболее удобной и практичной нам видится предложенная в свое время классификация, выделяющая группы препаратов исходя из преимущественной направленности механизма их действия (табл.) [31]. Жизнь подтвердила ее целесообразность и практическое удобство. Предлагавшиеся позднее разные вариации принципиально ничем не отличались от данной классификации и не привнесли ничего нового. Потому при дальнейшем изложении мы будем отталкиваться именно от этой проверенной временем классификации, включающей следующие классы фармакологических средств:

- I. Мукоактивные препараты, изменяющие свойства геля мокроты. Среди них выделяют препараты прямого (собственно муколитики, включающие тиолики и протеолитические ферменты) и непрямого действия. Среди последних – секретолитики и мукорегуляторы.
- II. Традиционные, собственно отхаркивающие средства (экспекторанты), т. е. лекарственные вещества, влияющие на реологические свойства мокроты и облегчающие ее отделение путем воздействия на золь-слой мокроты. Среди них можно выделить препараты рефлекторного действия, бронхорроики, мукогидратанты, стимуляторы бронхиальных желез.
- III. Комбинированные препараты.

IV. Другие препараты, сопутствующим эффектом которых является определенное воздействие на выработку мокроты и ее реологические свойства.

МУКОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Высокой эффективностью среди муколитиков прямого действия обладают *тиолики* – производные цистеина со свободной тиоловой группой⁹ [10, 31]. К данной группе относится широко известный препарат ацетилцистеин (АЦЦ). Разрывая дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, он уменьшает вязкость слизи, способствуя ее разжижению. Препарат обладает выраженным антиоксидантным действием, т. к. активизирует синтез глутатиона, главной антиокислительной системы организма, что повышает защиту клеток от повреждающего воздействия свободнорадикального окисления. Выраженная антиоксидантная направленность данного препарата снижает активность воспалительных процессов в дыхательных путях, что особенно важно для пациентов, подверженных воздействию табачного дыма, у которых активированы окислительные процессы и снижена антиоксидантная активность [31, 32].

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что N-ацетилцистеин активизирует транспорт ионов хлора из эпителиальных клеток дыхательных путей, улучшает гидратацию секрета при муковисцидозе. N-ацетилцистеин нормализует выработку секрета бокаловидными клетками. В то же время следует учесть, что действие этих муколитиков не зависит от первоначального состояния секрета и, следовательно, они могут сделать секрет излишне жидким. Показано протекторное действие препарата в отношении клеток цилиарного эпителия. Ацетилцистеин активизирует синтез сурфактанта в лимфоидных клетках слизистых дыхательных путей, способствует их функциональному созреванию и повышает детоксикационную активность клеточного аппарата слизистых оболочек [33, 34].

Ацетилцистеин эффективно влияет на разрушение биопленки, уменьшая тем самым бактериальную адгезию

⁹ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

● **Таблица.** Классификация отхаркивающих и муколитических препаратов (по Мизерницкому Ю.Л., 2002) [31]

● **Table.** Classification of expectorants and mucolytics (according to Misernitsky Yu.L., 2002) [31]

I. Муколитические препараты	Прямого действия	Тиолики (ацетилцистеин, эрдостеин)
		Протеолитические ферменты (альфа-ДНКазы, трипсин и др.)
	Непрямого действия	Секретолитики (амброксол, бромгексин)
		Мукорегуляторы (карбоцистеин)
II. Традиционные отхаркивающие средства	Рефлекторного действия (множество препаратов растительного происхождения)	
	Бронхорроики (летучие бальзамы)	
	Мукогидратанты и стимуляторы бронхиальных желез (бикарбонат натрия, калия йодид, аммония хлорид и др.)	
III. Комбинированные препараты (Аскорил, Коделак Бронхо с чабрецом, Риниколд Бронхо, Стоптуссин и др.)		
IV. Другие средства, имеющие своим сопутствующим эффектом муколитическое действие		

при повторных и хронических заболеваниях ЛОР-органов. Вместе с тем отмечено, что при длительном приеме ацетилцистеина может подавляться мукоцилиарный транспорт, продукция лизоцима и секреторного IgA [30].

Ацетилцистеин проявляет свойства сильного комплексона, т. е. обладает хелатирующей активностью, препарат может использоваться в качестве антидота при передозировке ацетоаминофена (парацетамол).

Ацетилцистеин чаще назначают внутрь, т. к. он хорошо всасывается, и быстро достигаются эффективные концентрации препарата в легких. В хирургической и эндоскопической практике ацетилцистеин используют и эндотрахеально, путем медленных инстилляций, и при необходимости парентерально – внутримышечно и внутривенно. При проведении бронхоскопии возможно использование 10%-ного раствора ацетилцистеина по 25 мл, парентерально применяют 3%-ный раствор. Действие препарата начинается уже через 30–60 минут и продолжается до 4 часов [35]. Длительность курса зависит от характера и течения заболевания и составляет при острых бронхитах и трахеобронхитах от 3 до 14 дней, при хронических заболеваниях – 2–3 недели. Его муколитическое действие проявляется уже с 1-го дня лечения и к 3-му дню достигает максимума.

Показаниями к назначению ацетилцистеина являются острые, рецидивирующие и хронические заболевания респираторного тракта, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудно отделяемой мокротой. Чаще всего это обострение хронических инфекционно-воспалительных, наследственных и врожденных заболеваний легких, таких как муковисцидоз, пороки развития бронхов, первичная цилиарная дискинезия и др. [36]. Лечение следует начинать с небольших доз, т. к. эффект больших бывает непредсказуем и может привести к выраженной гиперсекреции¹⁰.

При одновременном применении с антибиотиками ацетилцистеин существенно повышает их концентрацию в бронхиальном секрете, что достоверно повышает эффективность эрадикации возбудителей. В этом плане хорошо себя зарекомендовал тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, представляющий собой комбинацию антибиотика тиамфеникола и муколитика ацетилцистеина [37].

Действие этого комбинированного препарата обусловлено компонентами, входящими в его состав. Препарат оказывает одновременно антибактериальное и отхаркивающее действие. После всасывания тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат расщепляется на ацетилцистеин и тиамфеникол. Тиамфеникол является производным хлорамфеникола, механизм его действия связан с ингибированием синтеза белка бактериальной клетки. Тиамфеникол обладает широким спектром антибактериального действия, эффективен *in vitro* в отношении бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей: грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococ-*

cus pyogenes, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*) и грам-отрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.*, *Bacteroides spp.*). Ацетилцистеин облегчает проникновение антибиотика тиамфеникола в ткани легких и угнетает адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей. Данный препарат находит свое эффективное применение при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей в соответствующих клинических ситуациях (внутрь, парентерально и ингаляционно).

В результате многоцентрового рандомизированного исследования было показано, что ацетилцистеин не влияет на противовирусный иммунитет, но в 3 раза снижает частоту манифестных форм ОРВИ, уменьшает выраженность как респираторных, так и общих симптомов. Он оказался единственным независимым фактором, воздействующим на интенсивность бактериальной обсемененности бронхиального дерева^{11,12}. Возможно, это является еще одним механизмом, благодаря которому ацетилцистеин уменьшает частоту возникновений респираторных заболеваний у детей при профилактическом его назначении в осенне-зимний период.

Большой осторожности требует назначение ацетилцистеина детям с перинатальным повреждением ЦНС, угнетением кашлевого рефлекса. Увеличение объема мокроты может приводить к «заболачиванию» легких и аспирации.

Рекомендуется избегать высоких доз и продолжительного приема ацетилцистеина¹³. Следует с осторожностью назначать ацетилцистеин пациентам с бронхообструктивным синдромом, бронхиальной астмой, т. к. в 30% случаев отмечается усиление бронхоспазма.

Ацетилцистеин при одновременном приеме уменьшает всасывание пенициллинов, цефалоспоринов и тетрациклина, поэтому их следует принимать не ранее чем через 2 часа после его приема внутрь.

Протеолитические ферменты – мукоактивные препараты прямого действия, непосредственно воздействующие на секрет путем расщепления пептидных связей в молекуле белка, а также разрушения высокомолекулярных продуктов распада белков (полипептидов) или нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), чем уменьшают как вязкость, так и эластичность мокроты [32, 38, 39]. Эндобронхиально в ингаляциях и внутримышечно (трипсин, химотрипсин, РНКаза) эти препараты сейчас в пульмонологической практике не применяются, т. к. провоцируют бронхоспазм, кровохарканье, аллергические реакции, могут способствовать усилению деструкции межальвеолярных перегородок при дефиците α 1-антитрипсина, развитию фиброзных изменений в легких. Исключение составляет рекомбинантная альфа-ДНКаза (дорназа альфа), которая представляет генно-инженерный вариант природного фермента человека, расщепляющего внеклеточную дезоксирибонуклеазу (ДНК),

¹¹ Муковисцидоз (под ред. Капранова Н.И., Каширской Н.Ю.). Москва: Медпрактика-М. 2014: 672.

¹² Флуимуцил. Монография. 2001 Брессо (Милан), Италия. Zambon. 2002:56.

¹³ Респираторная медицина: руководство /под ред. А.Г. Чучалина: в 2 т. - Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2007;1:797.

¹⁰ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

вырабатываемую поджелудочной железой и другими тканями. Внеклеточная ДНК высвобождается из разрушающихся нейтрофилов и содержится в высоких концентрациях в вязкой гнойной мокроте у больных муковисцидозом. In vitro показано, что альфа-ДНКазы вызывают гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных и значительно снижает ее вязкоэластические свойства [40]. Рекомбинантная альфа-ДНКазы в ингаляциях с успехом применяется у больных муковисцидозом. Препарат Пульмозим представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы-1. Установлены немуколитические свойства препарата дорназа альфа – противовоспалительное и антибактериальное действие¹⁴ [40, 41]. С 1992 г. проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности этого рекомбинантного фермента у взрослых и детей, больных муковисцидозом [42–44]. Препарат рекомендован для длительного (в течение нескольких месяцев или лет) лечения больных муковисцидозом, а также больным в период обострения других гнойных заболеваний легких, в т. ч. при первичной цилиарной дискинезии [45–47]. Ограничивает широкое применение препарата его высокая стоимость.

МУКОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Секретолитики

Секретолитик бромгексин, производное алкалоида вазицина, обладает муколитическим, мукокинетическим и отхаркивающим действием. Муколитический эффект бромгексина связан с деполимеризацией кислых полисахаридов отделяемого и стимуляцией секреторных клеток слизистой оболочки бронхов, вырабатывающих секрет, содержащий нейтральные полисахариды. В результате деполимеризации мукопротеиновых и мукополисахаридных волокон происходит уменьшение вязкости мокроты. Период полувыведения из плазмы бромгексина составляет 6,5 часа [10]. При применении в течение недели бромгексин снижает вязкость мокроты в 50 раз по сравнению с исходным уровнем. Препарат оказывает также слабое противокашлевое действие. Фармакокинетика бромгексина дозозависима, что необходимо учитывать при его назначении. При многократном применении он может кумулироваться [48]. Практически все исследователи отмечают более слабый фармакологический эффект бромгексина по сравнению с амброксолом, являющимся активным метаболитом бромгексина. Применяют бромгексин при острых и хронических бронхитах, пневмонии, хронических бронхообструктивных заболеваниях.

Секретолитический препарат амброксол относится к мукоактивным препаратам нового поколения. Амброксол является активным метаболитом бромгексина и превосходит его по силе действия. Биодоступность амброксола составляет 70–80% (бромгексина – лишь 20%). После перорального приема амброксола его действие начинается через 30 мин и продолжается 6–12 часов [49].

В педиатрической практике применяется широкий ряд различных лекарственных форм: таблетки, пастилки, ретард-капсулы, сироп, растворы для ингаляций, для приема внутрь, для инъекций и эндобронхиального введения. Амброксол оказывает влияние на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов. Секрет разжижается путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, одновременно улучшается выделение секрета [50].

Имеются данные о том, что амброксол увеличивает содержание сурфактанта в легких, блокируя распад и усиливая его синтез и секрецию альвеолярными пневмоцитами 2-го типа. Оказывая положительное влияние на сурфактант, амброксол опосредованно повышает мукоцилиарный транспорт и в сочетании с усилением секреции гликопротеидов (мукокинетическое действие) обеспечивает муколитический эффект. Имеются также указания на стимуляцию синтеза сурфактанта у плода, если амброксол принимала мать, однако еще требуется продолжение исследований в этом направлении на основе доказательной медицины [47].

Данные литературы свидетельствуют о противовоспалительном и иммуномодулирующем действии амброксола [10]. Данный препарат способен ингибировать высвобождение гистамина, лейкотриенов и цитокинов из лейкоцитов и тучных клеток. В ходе исследования показано, что амброксол способен уменьшать выброс гистамина из тучных клеток под воздействием различных иммунных и неиммунных стимулов, тем самым влияя на реакцию гиперчувствительности немедленного типа. Воздействуя на базофилы, моноциты и нейтрофилы, амброксол влияет на позднюю фазу воспаления, в т. ч. и в тканях за пределами легких. В базофилах амброксол ингибирует не только высвобождение гистамина, но и образование ИЛ-1 и ИЛ-3 [51, 52]. Воздействуя на гранулоциты, препарат способен уменьшать образование в них супероксид-аниона и лейкотриена В₄. В аналогичных исследованиях показано, что амброксол способен уменьшать продукцию мононуклеарными клетками ФНО-α, ИЛ-2, интерферона-гамма и, кроме того, ингибировать активацию фосфолипазы А₂.

Амброксол способствует повышению концентрации антибиотика в альвеолах и слизистой оболочке бронхов, что улучшает течение заболевания при бактериальных инфекциях легких [53].

В отечественной и зарубежной литературе имеется множество публикаций, посвященных высокой терапевтической эффективности амброксола у взрослых и у детей при острых и хронических болезнях органов дыхания, включая бронхиальную астму, бронхоэктатическую болезнь, респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Препарат можно использовать у детей любого возраста, даже у недоношенных [10, 54].

В то же время имеются данные двойного слепого рандомизированного исследования канадских ученых об отсутствии клинической эффективности амброксола (в сравнении с плацебо) при хроническом бронхите [55].

Амброксол и бромгексин противопоказаны при судорожном синдроме.

¹⁴ Флуимуцил. Монография. 2001 Бреcco (Милан), Италия. Zambon. 2002:56.

Мукорегуляторы

К мукоактивным препаратам непрямого действия относят также мукорегуляторы, действующие непосредственно на железистую клетку и нормализующие ее секреторную функцию независимо от исходного патологического состояния. Мукорегуляторы положительно влияют на мукоцилиарный транспорт, нормализуют структуру дыхательного эпителия. Наиболее известным препаратом этой группы является карбоцистеин и его производные [10, 56].

Карбоцистеин был синтезирован в 1930 г., а с 1960 г. применяется в качестве мукорегулятора при респираторных заболеваниях. Карбоцистеин воздействует на сиаловую трансферазу – фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов и тем самым нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных муцинов бронхиального секрета; влияет на гелевую фазу мокроты, разрывая дисульфидные мостики гликопротеинов, что приводит к разжижению патологически вязкого секрета [10, 57]. Мукорегуляторный эффект обусловлен нормализацией секреторной функции железистых клеток. Под действием карбоцистеина происходит регенерация слизистой оболочки, редукция количества бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах и, как следствие, уменьшается выработка слизи, активизируется деятельность реснитчатого эпителия, что ускоряет мукоцилиарный клиренс и способствует более быстрому купированию воспаления [58]. Последнее достигается тем, что карбоцистеин обладает противовоспалительной активностью, как прямой (кинин-ингибирующая активность сиаломуцинов), так и непрямой (улучшение капиллярной перфузии, микроциркуляции).

Анализ современных данных клинических и экспериментальных исследований свидетельствует о выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активности карбоцистеина [59]. Данный препарат способствует уменьшению миграции провоспалительных клеток в дыхательные пути, восстановлению поврежденного эндотелия и связанной с этим кашлевой чувствительности. В результате экспериментального исследования было доказано, что препараты карбоцистеина обладают защитным эффектом при оксидантном стрессе, снижая активность воспаления, вызванного активными формами кислорода [44]. В результате сравнительной оценки различных методов отхаркивающей терапии у больных с бронхиальной астмой было установлено, что после курса карбоцистеина кашлевой порог по данным функционального теста с капсаицином имел достоверно более высокий уровень, чем после лечения амброксолом или плацебо [59]. Карбоцистеин ингибирует прилипание патогенных бактерий к эпителию дыхательных путей, чем способствует снижению бактериального обсеменения респираторного тракта. Карбоцистеин изменяет поверхностную структуру *Streptococcus pneumoniae*, что приводит к снижению его фиксации на клетках респираторного эпителия [60]. В ходе исследования было выявлено, что под влиянием карбоцистеина происходит уменьшение адгезивных свойств эпителия верхних дыхательных путей, т. е. снижается количество захваченных клетками возбудителей, что,

по мнению авторов, может способствовать снижению частоты респираторных инфекций. Было доказано, что при одновременном применении карбоцистеина и амоксициллина при обострении хронического бронхита содержание антибиотика в бронхиальном секрете у больных существенно увеличивается. Как показали японские ученые, карбоцистеин ингибирует развитие риновирусной инфекции в эпителиальных клетках дыхательных путей человека [56]. Он оказывает влияние на воспалительный процесс в респираторном тракте при вирусной инфекции путем уменьшения выработки ИЛ-6, ИЛ-8, растворимых форм молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) [56]. Имеются данные об устойчивом повышении уровня секреторного IgA на фоне приема карбоцистеина, сохраняющемся длительное время после окончания лечения [61, 62]. В то же время карбоцистеин малоэффективен при аэрозольном применении.

Положительным свойством карбоцистеинов является эффект последствия, а негативным – плохая растворимость в воде, кислая pH и неудовлетворительные органолептические свойства, что потребовало разработки адаптированных лекарственных форм [10].

При лечении карбоцистеином (в сравнении с амброксолом) у детей достоверно уменьшалась средняя продолжительность бронхообструктивного синдрома и кашля, а также длительность госпитализации [63].

При исследовании местного иммунитета у часто и длительно болеющих детей в динамике терапии карбоцистеином было убедительно показано, что уровень sIgA в слюне увеличился в 4 раза и оставался высоким в течение года у половины из числа этих детей [61].

В значительной мере от негативных свойств карбоцистеина избавлена лизиновая соль карбоцистеина (ЛКЦ). Она хорошо водорастворима, что обеспечивает быстрое и полное всасывание, а также способствует нейтрализации кислотности (с pH = 3 до pH = 6,8), что существенно сокращает риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Помимо этого, лизиновая соль карбоцистеина характеризуется быстрым фармакодинамическим действием. ЛКЦ в короткие сроки приводит к нормализации количества, состава и реологических свойств секрета, способствует положительным сдвигам функциональных параметров, улучшает общее состояние больного¹⁵ [62]. Быстрота воздействия позволяет использовать этот мукорегулятор при острых формах воспалительных заболеваний респираторного тракта для максимального ограничения или предотвращения гиперсекреторных нарушений. При острой воспалительной патологии курс лечения обычно составляет 5–6 дней. Аналогичный с карбоцистеином синергизм лизиновой соли с антибиотиками значительно увеличивает процент эрадикации бактерий и способствует более быстрому выздоровлению^{16,17}. Хорошая переносимость ЛКЦ, возможность однократного его назначения в сутки обе-

¹⁵ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

¹⁶ Там же.

¹⁷ Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. Москва, Алтус. 1999; 70.

спечивает хороший комплаенс и делает возможным и безопасным длительное лечение, что с учетом эффекта последствия особенно оптимально и важно при хронической патологии [31]. Нормализация вязкости и эластичности секрета, мукоцилиарного транспорта сохраняется в течение 8–13 дней после окончания 4-дневного курса лечения ЛКЦ¹⁸. В связи с этим при хронических бронхолегочных заболеваниях рекомендуется длительный прием данного препарата по описанной схеме [64].

Результаты проведенного нами многоцентрового исследования показали более высокую клиническую эффективность ЛКЦ в качестве мукорегулирующего средства по сравнению с муколитиком (ацетилцистеин) у детей с острыми и повторными респираторными инфекциями нижних дыхательных путей, а также с обострением бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести на фоне ОРИ¹⁹.

В целом мукорегуляторы являются наиболее современными мукоактивными препаратами и выводят их в линейку наиболее востребованных при лечении хронической и рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей.

ТРАДИЦИОННЫЕ ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Традиционные отхаркивающие средства продолжают широко использоваться в педиатрической практике. Среди них наиболее многочисленна группа препаратов рефлекторного действия, включающих вещества, как правило, растительного происхождения. Они, как известно, многокомпонентны, и фармакокинетика их мало изучена.

Рефлекторно действующие препараты при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что возбуждает рвотный центр продолговатого мозга, рефлекторно усиливает секрецию слюнных желез и слизистых желез бронхов. К этой группе относятся препараты термопсиса, душицы, чабреца, мать-и-мачехи, синюхи, багульника, подорожника, фиалки трехцветной, корней ипекакуаны, солодки, истода, алтея, сосновые почки, плоды аниса, терпингидрат, эфирные масла и др. Действующим началом отхаркивающих средств растительного происхождения являются алкалоиды и сапонины, которые способствуют регидратации слизи за счет увеличения трансудации плазмы, усилению моторной функции бронхов и отхаркиванию за счет активации гастропульмонального рефлекса, усиления перистальтических сокращений бронхов и повышения активности мерцательного эпителия [10, 65].

Ряд растительных препаратов (тимьян, роснянка, термопсис, ипекакуана и др.) оказывают также прямое действие на секреторные клетки и выделяются в просвет бронхиального дерева, усиливая при этом секрецию слизи и увеличивая ее объем. Рекомендуется частый прием этих препаратов в небольших дозах (каждые 2–4

часа) в комбинации с обильным питьем. Ряд лекарственных средств рефлекторного действия оказывает также резорбтивный эффект: содержащиеся в них эфирные масла выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты [66].

Использование отхаркивающих средств рефлекторного действия наиболее эффективно при острых воспалительных процессах в дыхательных путях, когда еще нет выраженных структурных изменений в бокаловидных клетках и мерцательном эпителии [16]. Весьма эффективно их сочетание с секретолитиками и мукорегуляторами.

В настоящее время в России фитопрепараты в структуре всех лекарственных средств, используемых в практической медицине, составляют 30–40% [67]. Известно, что растения обладают более широким спектром действия и по сравнению с синтетическими лекарственными средствами действуют мягче, легче переносятся детьми. Однако им свойственны противопоказания, как и при назначении других лекарственных препаратов.

Отметим, что лекарственные средства этой группы могут значительно увеличить объем бронхиального секрета, который маленькие дети не в состоянии самостоятельно откашлять, что может привести к значительному нарушению дренажной функции легких. Кроме того, избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров при лечении препаратами растительного происхождения в раннем возрасте может привести к аспирации (особенно у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС). Растительные препараты противопоказаны пациентам с поллинозом, с отягощенным аллергоанамнезом, т. к. могут вызвать аллергические реакции и/или усилить имеющиеся аллергические проявления. Отметим также, что отхаркивающие средства рефлекторного действия противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Анис, солодка и душица обладают довольно выраженным слабительным эффектом.

Среди современных растительных отхаркивающих средств большой практический интерес представляют препараты плюща²⁰ [68], в частности официальный стандартизованный препарат проспан, содержащий сухой экстракт листьев лекарственного плюща (*hedera helix*), известного с глубокой древности. Сапонины гедеракозид С и его производное альфа-гедерин, содержащиеся в плюще, не только обладают выраженным отхаркивающим и муколитическим (секретолитическим) действием, но и при концентрации альфа-гедерина свыше 400 ммоль/мл проявляется его бронхолитический и спазмолитический терапевтический эффект²¹ [68].

Механизм действия проспана обусловлен присутствием в его составе α -гедерина, который обладает свойством повышать активность β_2 -адренорецепторов, увеличивать уровень цАМФ и секрецию сурфактанта альвеолоцитами II типа, снижать вязкость мокроты, а также уровень ионов кальция в мышечных клетках бронхов, расслабляя их и

¹⁸ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

¹⁹ Ярошук Л.Б. Растительные препараты при кашле у детей: целесообразность применения и клиническая эффективность. Сб. Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины. Киев. 2007:19–22.

²⁰ Сорока Н.Д., Кречмар Е.А., Орлова Е.А., Мизерницкий Ю.Л. Мукоактивная терапия и ее особенности при различных бронхолегочных заболеваниях у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2012. Вып.12: 136–145.

²¹ Там же.

увеличивая просвет. В результате Проспан обеспечивает мягкий и комплексный терапевтический эффект²² [68, 69]. Высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость сухого экстракта листьев лекарственного плюща подтверждены многочисленными мультицентровыми клиническими исследованиями, результаты которых коррелируют между собой, несмотря на то, что исследования проводились в разное время и на разных континентах, в т. ч. в России²³. Всеми исследователями отмечается, что препарат хорошо переносится, применяется с первых дней жизни, выпускается как в сиропе, так и в каплях и саше. Обладает доказанным секретолитическим, отхаркивающим и бронхоспазмолитическим действием, в связи с чем высокоэффективен в лечении кашля у детей с острым бронхитом и острым обструктивным бронхитом²⁴ [70, 71].

Следует отметить, что в отличие от многих других фитопрепаратов Проспан является хорошо стандартизованным лекарственным средством, применяемым у больных любого возраста уже более полувека. По заключению Комитета по растительным лекарственным препаратам (НМРС) Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА) Проспан отвечает всем требованиям «хорошо изученного лекарственного препарата с доказанной эффективностью».

Особое место в ряду растительных средств также занимает гвайфенезин, являющийся сложным глицериновым эфиром гваякола. Основой для производства гвайфенезина в 1912 г. послужило природное вещество гваякол, которое получают из коры гваякового дерева. Использование гвайфенезина в терапии началось в конце XIX в., когда была обнаружена его антисептическая эффективность, а в качестве экспекторанта препарат стал применяться с 1952 г. Гвайфенезин обладает одновременно отхаркивающим и муколитическим свойствами. Действие препарата заключается в холинергической стимуляции бронхиальных желез подслизистого слоя, вырабатывающих нейтральные полисахариды, деполимеризации кислых мукополисахаридов. В результате этого снижается вязкость и увеличивается объем мокроты, активируется мукоцилиарный клиренс, что облегчает удаление мокроты и способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный. Кроме того, гвайфенезин обладает анксиолитическим (противотревожным) действием, уменьшает психогенное напряжение с вегетативной симптоматикой (сердцебиение, одышка, бессонница, головные боли). В связи с тем, что гвайфенезин обладает способностью увеличивать водный компонент в бронхиальном секрете, т. е. проявлять разжижающий эффект, он противопоказан при влажном кашле с обильно отделяемой мокротой [31]. В силу вышеописанных свойств и комплексного действия гвайфенезин довольно популярен и входит в состав целого ряда комбинированных

препаратов. В то же время необходимость комбинации гвайфенезина как средства, увеличивающего объем мокроты, с препаратами, подавляющими кашель (например, комбинация с декстрометорфаном), является предметом дискуссий, т. к. может привести к мукостазу [47].

К отхаркивающим препаратам резорбтивного действия (стимуляторы бронхиальных желез) относят йодистые препараты (йодиды калия, натрия), аммония хлорид. Однако их применение, наиболее эффективное при хронических воспалительных процессах, имеет ряд ограничений и в последнее время не столь популярно. Йодистые препараты следует с осторожностью использовать при патологии щитовидной железы, в остром периоде заболевания при наличии бронхореи [10].

Мукогидратанты способствуют гидратации секрета и тем самым разжижают мокроту. Гидратирующий эффект оказывают увлажняющие ингаляции, щелочное питье. На сегодня хорошо себя зарекомендовал физиологический раствор 0,9%-ного хлорида натрия. Наряду с этим, в форме ингаляций также применяются гипертонические (3–7%) растворы хлорида натрия [71, 72]. Гипертонический раствор хлорида натрия увеличивает жидкую часть бронхиального секрета, уменьшает отек стенок дыхательных путей вследствие поглощения воды из слизистой оболочки и подслизистого слоя, увеличивает реологические свойства мокроты, стимулирует биение ресничек путем освобождения простагландина Е2, что улучшает мукоцилиарный клиренс. Доказано, что назначение 5%-ного раствора хлорида натрия детям дошкольного возраста с острыми эпизодами свистящего дыхания достоверно уменьшало длительность пребывания и объем лечения в отделении интенсивной терапии. Однако данные об эффективности гипертонических солевых растворов, в частности при муковисцидозе, пока противоречивы [72, 73]. Имеются данные о том, что ингаляции 5%-ного раствора глюкозы способствуют восстановлению двигательной активности ресничек мерцательного эпителия при бронхиальной астме. Но доказательных исследований в этом направлении недостаточно.

К **бронхорроикам** относят различного рода летучие бальзамы, содержащие природные пинены, терпены, фенольные производные. Их эффекты обусловлены неспецифическим раздражением слизистой оболочки, явлением гиперосмолярности, увеличивающим трансэпителиальную секрецию воды^{25,26}. Применение жгучих, сильно раздражающих веществ в детском возрасте требует известной осторожности, а при аллергических заболеваниях – и вовсе опасно [16].

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Перспективным направлением современной мукоактивной терапии представляется применение *комбинированных лекарственных средств*, одновременно воздействующих на различные механизмы воспаления и кашля.

²² Сорока Н.Д., Кречмар Е.А., Орлова Е.А., Мизерницкий Ю.Л. Мукоактивная терапия и ее особенности при различных бронхолегочных заболеваниях у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2012. Вып.12: 136–145.

²³ Там же.

²⁴ Там же.

²⁵ Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016.

²⁶ Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. Москва, Алтус. 1999; 70.

Такое сочетание в одном препарате может более эффективно улучшать мукоцилиарный клиренс, избавлять от комплекса патологических симптомов, позволяет уменьшить количество применяемых лекарственных средств и риск побочных эффектов и одновременно повышать комплаентность терапии²⁷ [73, 74].

Аптечная сеть предлагает широкий выбор комбинированных препаратов, однако следует иметь в виду, что их назначение требует индивидуального подхода, а сочетания лекарственных средств в них не всегда рациональны [10, 31]. Нередко, наряду с муколитиком или отхаркивающим препаратом, они включают противокашлевые (Стоптуссин, Гексапневмин, Лорейн), бронхолитические (Солутан, Аскорил, Риниколд Бронхо), жаропонижающие, антигистаминные и/или антибактериальные средства. Часто эти препараты противопоказаны детям раннего возраста.

Существуют различные комбинации препаратов, одним из примеров удачного сочетания компонентов является широко используемый комбинированный препарат, в состав которого входит муколитик бромгексин, отхаркивающий препарат гвайфенезин, бронхолитик сальбутамол, а также ментол (рацементол)²⁸ [10, 75], что позволяет с успехом применять препарат в амбулаторной практике при ОРВИ, в т. ч. при легкой бронхиальной обструкции.

В ряде случаев оправданно использование комбинированных препаратов, влияющих одновременно на несколько компонентов патологического процесса и оказывающих модулирующее действие на кашель [37]. Комбинированные препараты сокращают длительность изнуряющего кашля, быстрее переводят его в продуктивный, что значительно повышает эффективность лечения.

Новой альтернативой в подходах к терапии кашля разного генеза является использование *комбинированных препаратов*, в частности препарата Ренгалин [75–77]. Активными компонентами препарата являются технологически обработанные поликлональные аффинно очищенные антитела к брадикинину (анти-В), гистамину (анти-Н) и морфину (анти-М).

Препарат оказывает влияние на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, изменяя взаимодействие эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами, участвующими в формировании кашля. Действие анти-М «разрывает» рефлекторную дугу кашля, понижает порог возбуждения ирритантных рецепторов, что приводит к противокашлевому эффекту. Кроме того, противокашлевой эффект развивается путем модификации гистамин- и брадикинин-зависимой активации рецепторов, уменьшая возбудимость «кашлевого центра» в продолговатом мозге. Анти-В и анти-Н, вследствие воздействия на различные механизмы кашлевого рефлекса, способствуют уменьшению отека, воспаления, спазма

гладкой мускулатуры дыхательных путей, улучшают легочный клиренс, т. е. обладают протуссивными, иными словами, оптимизирующими кашель эффектами. В отличие от наркотических анальгетиков Ренгалин не вызывает угнетения дыхания, лекарственной зависимости, не обладает снотворным действием. Препарат разрешен к применению у детей начиная с 3-летнего возраста. Выполненное нами в 2012 г. первое в России исследование препарата Ренгалин при лечении сухого кашля у детей в возрасте от 3 до 10 лет с острыми респираторными инфекциями (острые ринофарингиты, ларинготрахеиты, трахеиты) в условиях поликлиники убедило в его клинической эффективности и безопасности [75, 76]. Дальнейшие клинические наблюдения в педиатрической амбулаторной практике подтвердили сделанные нами выводы [77].

ВЫВОД

Следует иметь в виду, что при лечении кашля у детей используются также методы ингаляционной терапии. В виде ингаляций могут использоваться препараты амброксола, Проспан и некоторые другие [10]. Небулайзерная терапия способствует увлажнению дыхательных путей, при наличии бронхиальной обструкции может служить для доставки бета₂-агонистов и суспензии будесонида [29].

Лечебная физкультура (ЛФК) и кинезитерапия являются важными компонентами лечения, направленными на стимуляцию отхождения мокроты при наличии густого вязкого секрета, особенно у больных с хронической бронхолегочной патологией²⁹ [10, 22].

К дополнительным способам, повышающим эффективность муколитической терапии, следует отнести методы воздействия естественных и преформированных физических факторов, т. е. *методы физиотерапии*.

К числу немедикаментозных методов, которые могут быть использованы для повышения эффективности в т. ч. муколитической терапии, относятся такие специальные методы, как точечный массаж, иглорефлексотерапия, лазерная акупунктура и пр.

Дополнительные методы терапии кашля, направленные на улучшение мукоцилиарного клиренса, разжижение и удаление мокроты, эффективный дренаж трахеобронхиального дерева, безусловно, способствуют усилению эффектов фармакологического лечения при острых и хронических заболеваниях органов дыхания у детей. Однако включению их в комплекс терапии должен предшествовать тщательный дифференциальный диагноз причин кашля, учет конкретной клинической ситуации, индивидуальных особенностей больного и известных противопоказаний [78].



Поступила / Received 10.11.2018
Отрецензирована / Review 29.08.2019
Принята в печать / Accepted 05.09.2019

²⁷ Соколова Л.В., Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В., Грязина О.В. Применение препарата аскорил у детей с заболеваниями органов дыхания. Материалы научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия аллергических болезней у детей». Вопросы современной педиатрии. 2002;1(Прил.1):45.

²⁸ Там же.

²⁹ Бондарчук Л.Г., Левин А.Б., Мизерницкий Ю.Л. Особенности клиники и трудности диагностики инородных тел бронхов у детей раннего возраста. 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 1991:234.

- Kantar A. Phenotypic presentation of chronic cough in children. *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(4):907-913. doi: 10.21037/jtd.2017.03.53.
- Marchant J.M., Newcombe P.A., Juniper E.F., Sheffield J.K., Stathis S.L., Chang A.B. What is the burden of chronic cough for families? *Chest*. 2008;134:303-309. doi: 10.1378/chest.07-2236.
- Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия*. 2018;97(2):8-18. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
- Rhee C.K., Jung J.Y., Lee S.W., Kim J.H., Park S.Y., Yoo K.H., Park D.A., Koo H.K., Kim Y.H., Jeong I., Kim J.H., Kim D.K., Kim S.K., Kim Y.H., Park J., Choi E.Y., Jung K.S., Kim H.J. The Korean Cough Guideline: Recommendation and Summary Statement. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(1):14-21. doi: 10.4046/trd.2016.79.1.14.
- Gibson P.G., Chang A.B., Glasgow N.J., Holmes P.W., Katelaris P., Kemp A.S., Louis Landau, Mazzone S., Newcombe P., Asperen P. Van, Vertigan A.E. CICA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Medical Journal of Australia*. 2010;192(5):265-271. doi: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03504.x.
- Irwin R.S., French C.T., Lewis S.Z., Diekemper R.L., Gold P.M. CHEST Expert Cough Panel. Overview of the Management of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel. *Report. Chest*. 2014;146(4):885-889. doi: 10.1378/chest.14-1485.
- Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G., Birring S.S., Chung K.F., Dipcinigaitis P.V., Kastelik J.A., McGarvey L.P., Smith J.A., Tatar M., Widdicombe J. ERS guidelines on the assessment of cough. *European Respiratory Journal*. 2007;29(6):1256-1276. doi: 10.1183/09031936.00101006.
- Usta G.B., Asilsoy S., Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respiratory Journal*. 2014;8(3):330-337. doi: 10.1111/crj.12076.
- Блохин Б.М., Лобушкова И.П., Рошина А.К., Кузнецов А.Ю., Мирзоев Т.Х. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей. *РМЖ*. 2015;23(3):169-173. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Diagnostika_taktika_i_metody_lecheniya_kashlya_u_detey/
- Crotty A.L.E., Shin S., Hwang J.H. Inflammatory Diseases of the Lung Induced by Conventional Cigarette Smoke: A Review. *Chest*. 2015;148(5):1307-1322. doi: 10.1378/chest.15-0409.
- Чикина С.Ю., Белевский А.С. Кашель: новая концепция и новые возможности терапии. *Практическая пульмонология*. 2016;2:64-70. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_27187211_69855935.pdf.
- Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:260-283. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
- Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitskiy Y.L. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatrya = Pediatra*. 2018;97(2):8-18. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
- Song W.-J., Chang Y.-S., Morice A. H. Changing the paradigm for cough: does cough hyper-sensitivity aid our understanding? *Asia Pac Allergy*. 2014;4(1):3-13. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.1.3.
- Симонова О.И. Детский кашель: особенности патогенеза и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(3):34-42. doi: 10.15690/vsp.v11i3.294.
- Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение. *Лечащий врач*. 2008;3:60-66. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4910226/>
- Yilmaz O., Bakirtas A., Ertoz Karagol H.I. et al. Children with chronic nonspecific isolated cough. *Chest*. 2014;145(6):1279-1285. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2348>.
- Панякина М.А. Постинфекционный кашель – современный взгляд на патогенез и возможности терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2013;4:78-81. Режим доступа: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/downloads/ru/030042-46682013417>.
- Казачков М. Этиология и дифференциальный диагноз хронического кашля у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;58(3):154-161. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/etiologiya-i-differentsialnyy-diagnoz-hronicheskogo-kashlya-u-detey>.
- Pirogowicz I., Patyk M., Popecki P., Rudnicki J., Gojny L., Pokorski M. Lung Function in Patients with Gastro-Esophageal Reflux Disease and Respiratory Symptoms. In: Pokorski M. (eds). *Neurobiology of Respiration. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013;788:161-166. doi.org/10.1007/978-94-007-6627-3_24.
- Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Бельмер С.В., Апенченко Ю.С., Басалаева Н.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Камалова А.А., Корниенко Е.А., Мызин А.В., Герасимова Н.В., Моисеев А.Б., Нижевич А.А., Печуров Д.В., Семин С.Г., Ситникова Е.А., Дублина Е.С., Хавкин А.И., Щербаков П.Л., Эрде С.И. Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Детская больница*. 2014;(1):54-61. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_21345809_90768411.pdf.
- Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., Cabana M., DiLorenzo C., Gottrand F., Gupta S., Langendam M., Staiano A., Thapar N., Tipnis N., Tabbers M. North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009;49(4):498-547. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
- Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Григорьева Е.А. Клинические аспекты затяжного и хронического кашля психогенного генеза у детей. *Уральский медицинский журнал*. 2017;(5):40-45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29381367>.
- Milazzo L., Cattaneo D., Cheli S., Ferraris L., Colella E., Clementi E., Gervasoni C. ACE inhibitors and ribavirin-associated cough: a common undefined predisposing factor? *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):743-745. doi: 10.1007/s00228-012-1397-0.
- Лерхендорф Ю.А., Лукина О.Ф., Петренец Т.Н., Делягин В.М. Бронхофонография у детей 2-7 лет при бронхообструктивном синдроме. *Практическая медицина*. 2017;2(103):134-137. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_29044753_38921182.pdf.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е издание, переработанное и дополненное. Москва: Оригинал-макет. 2017:160. Режим доступа: http://nphcd.ru/wp-content/uploads/2017/05/103640_old.pdf.
- Brand P.L.P., Caudri D., Eber E., Gaillard E.A., Garcia-Marcos L., Hedlin G., Henderson J., Kuehni C. E., Merkus P.J.F.M., Pedersen S., Valiulis A., Wennergren G., Bush A. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *European Respiratory Journal*. 2014;43(4):1172-1177. doi: 10.1183/09031936.00199913.
- Murray C.S., Woodcock A., Langley S.J., Morris J., Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 2006;368:754-762. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69285-4.
- Авдеев С.Н. Использование небулайзеров в клинической практике. *РМЖ*. 2001;(5):189-196. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Ispolzyovanie_nebulayzerov_v_klinicheskoy_praktike/
- Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care*. 2007;52(9):1176-1193. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716385>.
- Мельникова И.Ю., Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающая и муколитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. *Практическая медицина*. 2014;85(9):76-81. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/otkarkivayushhaya-i-mukoliticheskaya-terapiya-pri-ostroy-i-xronicheskix-bronxologichnykh-zabolevaniyax-u-detey/>
- Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Батожаргалова Б.Ц., Логиневская Я.В. Современные принципы муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011;56(2):45-50. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_16375660_92836587.pdf.
- Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R., Harbour C., Moriarty C. P., Marks G. B., Belousova E. G., Xuan W., Bye P.T.P. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354:229-240. doi: 10.1056/NEJMoa043900.
- Sandberg K., Fellman V., Stigson L., Thiringer K., Hjalmarson O. N-acetylcysteine administration during the first week of life does not improve lung function in extremely low birth weight infants. *Biol Neonate*. 2004;86:275-279. doi.org/10.1159/000080089.
- Великова Э.Р. О возможностях применения ацетилцистеина в терапевтической практике. *РМЖ. Болезни дыхательных путей*. 2010;18(7):425-428. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/O_vozmozhnostyah_primeneniya_acetilcisteina_v_terapevticheskoy_praktike/
- Толстова В.Д., Капранов Н.И. Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения. *Педиатрическая Фармакология*. 2006;3(4):50-

55. Режим доступа: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/581>.
37. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Роль комбинированной муколитической терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания у детей. *Медицинский совет*. 2019;(11):56-59. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-56-59.
38. Гембицкая Т.Е., Ковалева Л.Ф. Нарушения мукоцилиарного клиренса у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания. *Справочник поликлинического врача*. 2009;(10):31-34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21951209>.
39. Witchurch C.B., Tolker-Nielsen T., Ragas P.C., Mattick J.S. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science*. 2002;295:1487. doi: 10.1126/science.295.5559.1487.
40. Robinson P. Dornase alfa in early CF lung disease. *Pediatric Pulmonology*. 2002;34:237-241. doi.org/10.1002/ppul.10136.
41. Selimovic A., Saracevic E., Mujicic E., Dizdarevic A. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis in a child. *Med Arh*. 2006;60(1):68-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16425540>.
42. Симонова О.И. Особенности применения дорназы альфа и кинезитерапии у детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(4):73-78. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_20297665_11609170.pdf.
43. Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., Корнеева Т.Ю. Оценка эффективности современной муколитической терапии у детей, больных муковисцидозом (двухлетний опыт применения дорназы альфа). *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(2):102-106. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1058#>.
44. Brand P.L.P., Caudri D., Eber E., Gaillard E.A. et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1172-1177. doi: 10.1183/09031936.00199913.
45. Волков И.К. Перспективы применения дорназы альфа в детской респираторной медицине. *Пульмонология*. 2011;(5):97-102. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-5-97-102.
46. Романенко Н.И., Кондюрина Е.Г., Султанова И.В. и др. Опыт длительного применения муколитического препарата дорназы альфа в центре диагностики, лечения, реабилитации и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом г. Новосибирска. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(2):56-58. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/opyt-dlitelnogo-primeneniya-mukoliticheskogo-preparata-dornazy-alfa-v-tsentre-dagnostiki-lecheniya-reabilitatsii-i-mediko-sotsialnoy>.
47. Rubin B.K. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir Care*. 2007;52(7):859-865. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17594730>.
48. Самсыгина Г.А. Длительный кашель у детей: причины, патогенез и принципы терапии. *Педиатрия*. 2005;5:85-91. Режим доступа: http://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/276/2005_5_1684.pdf.
49. Гепне Н.А., Снегоцкая М.М. Место мукоурегуляторов в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. *Фарматека*. 2004;17:35-39. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/5823>.
50. Зыков К.А. Перспективы применения амброксола в пульмонологии. *Справочник поликлинического врача*. 2009;(3):36-38. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21858408>.
51. Gibbs B.F. Differential modulation of IgE-dependent activation of human basophils by ambroxol and related secretolytic analogues. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(4):919-927. doi: 10.1177/039463200902200407.
52. Pfeifer S., Zissel G., Kienst K., Müller-Quernheim J. Reduction of cytokine release of blood bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. *Eur J Res*. 1997;2(3):129-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9113503>.
53. Заплатников А.Л., Глухарева Н.С., Кароид Н.В., Мингалимова А.А., Дмитриева Ю.А. Муколитическая терапия в комплексном лечении детей с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания. *Consilium Medicum Ukraina*. 2011;(15):4-8. Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/82/652/>.
54. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *American Family Physician*. 2012;86(2):153-159. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2012/0715/p153.html>.
55. Guyatt G.H., Townsend M., Kazim F., Newhouse M.T. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest*. 1987;92(4):618-620. doi: 10.1378/chest.92.4.618.
56. Мизерницкий Ю.Л. Карбоцистеины в современной терапии заболеваний легких у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(5):19-23. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-19-22.
57. Yoshida M., Nakayama K., Yasuda H., Kubo H., Kuwano K., Arai H., Yamaya M. Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. *Respirology*. 2009;14(7):1027-1034. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01594.x.
58. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких. *РМЖ*. 2007;15(5):357-360. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Mukociliarnyy_transport_kak_osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/.
59. Ishiura Y., Fujimura M., Yamamori C., Nobata K., Myou S., Kurashima K., Michishita Y., Takegoshi T. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(6):504-510. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01788.x.
60. Sumitomo T., Nakata M., Yamaguchi M., Terao Y., Kawabata S. S-carboxymethylcysteine inhibits adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human alveolar epithelial cells. *J Med Microbiol*. 2012;61(1):101-108. doi: 10.1099/jmm.0.033688-0.
61. Мизерницкий Ю.Л., Ермакова И.Н. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Приложение Consilium Medicum*. 2007;1:53-56. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/pediatr/07_01/53.shtml.
62. Maccio A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(4):693-703. doi: 10.1517/14656560902758345.
63. Баясинская Г.Л., Тимаков Е.Ю. Опыт применения препарата флуитек при лечении острых обструктивных бронхитов у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;55(4):45-49. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_15254218_69100625.pdf.
64. Brandolini L., Allegretti M., Berdini V., Cervellera M.N., Mascagni P., Rinaldi M., Melillo G., Ghezzi P., Mengozzi M., Bertini R. Carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-LYS) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs). *Eur Cytokine Netw*. 2003;14(1):20-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12799210>.
65. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожагарлова Б.Ц., Логиновская Я.В., Козлова Л.А. Клиническая эффективность лизинового соли карбоцистеина при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2011;6(5):69-74. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_17010545_11745126.pdf.
66. Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Galastri L., Marceca M.T., Guffanti E.E. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems. *Pharmacology*. 2006;76(2):61-68. doi: 10.1159/000089719.
67. Привалова Т.Е., Шадрин С.А., Шадрин Э.М. Новые фитопрепараты при лечении кашля у детей младших возрастных групп с острыми респираторными заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(4):128-131. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_11666047_60084969.pdf.
68. Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Современные комбинированные растительные препараты в практике пульмонолога. *Медицинский совет*. 2019;(11):82-88. doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88.
69. Мизерницкий Ю.Л. Эффективность и безопасность сухого экстракта плюща (Проспан®) в терапии бронхитов у детей (по результатам наблюдательного исследования ProSpiro). *Педиатрия*. 2019;98(2):119-126. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-119-126.
70. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А., Захарова И.Н., Юркин И.Я. Эффективность и переносимость препарата проспан при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей (по результатам многоцентрового исследования). *Педиатрия*. 2007;86(5):88-93. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/286/2007_5_1954.pdf.
71. Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Medica*. 1997;63(2):125-129. doi: 10.1055/s-2006-957627.
72. Sarrell E.M., Tal G., Witzling M., Someck E., Houri S., Cohen H.A., Mandelberg A. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest*. 2002;122:2015-2020. doi: 10.1378/chest.122.6.2015.
73. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(1):35-37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15463808>.
74. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008;(10):80-86. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-10-2008/ratsionalnaya_farmakoterapiya_ostrykh_respiratornykh_virusnykh_infektsiy/.
75. Зайцева С.В., Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Муратазаева О.А., Кузнецов Г.Б., Равшанова Л.С., Романовская Ж.А., Хмелькова И.И., Воронина О.Б., Рубцова Т.П. Рациональный выбор препаратов для лечения кашля у детей с острыми заболеваниями нижних

- дыхательных путей. *Педиатрия*. 2012;91(5):79-85. Режим доступа: http://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/325/2012_5_3511.pdf.
76. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Современная парадигма ведения пациентов с кашлем. *Медицинский совет. Пульмонология*. 2016;(15):67-71. doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-67-71.
 77. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Доровская Н.Л. Альтернативный метод противокашлевой терапии у детей с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(2):68-72. doi: 10.20953/1817-7646-2019-2-68-72.
 78. Геппе Н.А., Спаский А.А. Результаты Всероссийской наблюдательной программы изучения применения Ренгалина в Амбулаторном Лечении кашля (РЕАЛ). *Терапия*. 2018;(3):134-143. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/article/36230>.
 79. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Дифференцированная муколитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях в педиатрической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(4):23-30. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-23-30.
-
- ## References
1. Kantar A. Phenotypic presentation of chronic cough in children. *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(4):907-913. doi: 10.21037/jtd.2017.03.53.
 2. Marchant J.M., Newcombe P.A., Juniper E.F., Sheffield J.K., Stathis S.L., Chang A.B. What is the burden of chronic cough for families? *Chest*. 2008;134:303-309. doi: 10.1378/chest.07-2236.
 3. Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitskiy Y.L. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatrria*. 2018;97(2):8-18. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
 4. Rhee C.K., Jung J.Y., Lee S.W., Kim J.H., Park S.Y., Yoo K.H., Park D.A., Koo H.K., Kim Y.H., Jeong I., Kim J.H., Kim D.K., Kim S.K., Kim Y.H., Park J., Choi E.Y., Jung K.S., Kim H.J. The Korean Cough Guideline: Recommendation and Summary Statement. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(1):14-21. doi: 10.4046/trd.2016.79.1.14.
 5. Gibson P.G., Chang A.B., Glasgow N.J., Holmes P.W., Katelaris P., Kemp A.S., Louis Landau, Mazzone S., Newcombe P., Asperen P. Van, Vertigan A.E. CICA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Medical Journal of Australia*. 2010;192(5):265-271. doi: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03504.x.
 6. Irwin R.S., French C.T., Lewis S.Z., Diekemper R.L., Gold P.M. CHEST Expert Cough Panel. Overview of the Management of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel. *Report. Chest*. 2014;146(4):885-889. doi: 10.1378/chest.14-1485.
 7. Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G., Birring S.S., Chung K.F., Dipinigitis P.V., Kastelik J.A., McGarvey L.P., Smith J.A., Tatar M., Widdicombe J. ERS guidelines on the assessment of cough. *European Respiratory Journal*. 2007;29(6):1256-1276. doi: 10.1183/09031936.00101006.
 8. Usta G.B., Asilsoy S., Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respiratory Journal*. 2014;8(3):330-337. doi: 10.1111/crj.12076.
 9. Blokhin B.M., Lobushkova I.P., Roshchina A.K., Kuznetsov A.Yu., Mirzoev T.K.H. Diagnosis, management and treatment for cough in children. *RMJ = Russian Medical Journal*. 2015;23(3):169-173. (In Russ.) Available at: http://www.rmj.ru/articles/pediatrria/Diagnostika_taktika_i_metody_lecheniya_kashlya_u_detey/
 10. Crotty A.L.E., Shin S., Hwang J.H. Inflammatory Diseases of the Lung Induced by Conventional Cigarette Smoke: A Review. *Chest*. 2015;148(5):1307-1322. doi: 10.1378/chest.15-0409.
 11. Chikina S.Yu., Belevskiy A.S. Cough: New Conception and New Therapy. *Russian Pulmonology*. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/eli-brary_27187211_69855935.pdf.
 12. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:260-283. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
 13. Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitskiy Y.L. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatrria*. 2018;97(2):8-18. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
 14. Song W.-J., Chang Y.-S., Morice A. H. Changing the paradigm for cough: does «cough hypersensitivity» aid our understanding? *Asia Pac Allergy*. 2014;4(1):3-13. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.1.3.
 15. Simonova O.I. Cough in children: peculiarities of pathogenesis and treatment. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(3):34-42. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v11i3.294.
 16. Tatochenko V.K. Differential diagnosis and treatment of cough in children. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*. 2008;3:60-66. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4910226/>
 17. Yilmaz O., Bakirtas A., Ertoz Karagol H.I. et al. Children with chronic nonspecific isolated cough. *Chest*. 2014;145(6):1279-1285. doi: 10.1378/chest.13-2348.
 18. Panyakina M.A. Post-infectious cough: modern view on pathogenesis and treatment options. *Vestnik Otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;4:78-81. (In Russ.) Available at: <https://mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/downloads/vr030042-46682013417>
 19. Kazachkov M. Etiology and differential diagnosis of chronic cough in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013;58(3):154-161. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/etiologiya-i-differentsialnyy-diagnoz-hronicheskogo-kashlya-u-detey>
 20. Pirogowicz I., Patyk M., Popecki P., Rudnicki J., Gojny L., Pokorski M. Lung Function in Patients with Gastro-Esophageal Reflux Disease and Respiratory Symptoms. In: Pokorski M. (eds). *Neurobiology of Respiration. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013;788:161-166. doi:10.1007/978-94-007-6627-3_24.
 21. Privorotskiy V.F., Luppova N.E., Bel'mer S.V., Apenchenko Yu.S., Basalaeva N.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kamalova A.A., Kornienko E.A., Myzin A.V., Gerasimova N.V., Moiseev A.B., Nizhevich A.A., Pechukurov D.V., Semin S.G., Sitnikova E.A., Dublina E.S., Khavkin A.I., Shcherbakov P.L., Erdes S.I. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guideline. *Detskaya Bol'nitsa = Children Hospital*. 2014;1(55):54-61. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/eli-brary_21345809_90768411.pdf.
 22. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., Cabana M., DiLorenzo C., Gottrand F., Gupta S., Langendam M., Staitano A., Thapar N., Tipnis N., Tabbers M. North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009;49(4):498-547. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
 23. Udaltsova E.V., Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L., Grigoreva E.A. Clinical aspects of persistent and chronic cough of psychogenic origin in children. *Ural'skiy Meditsinskiy Zhurnal = Ural Medical Journal*. 2017;5(149):40-45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29381367>.
 24. Milazzo L., Cattaneo D., Cheli S., Ferraris L., Colella E., Clementi E., Gervasoni C. ACE inhibitors and ribavirin-associated cough: a common undefined predisposing factor? *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):743-745. doi: 10.1007/s00228-012-1397-0.
 25. Lerkhendof Yu.A., Lukina O.F., Petrenets T.N., Delyagin V.M. Bronchophonography in children aged 2 to 7 years old with bronchial obstructive syndrome. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2017;2(103):134-137. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_29044753_38921182.pdf.
 26. National program: Bronchial asthma in children. Strategy for asthma management and prevention. 5th edition updated and revised. Moscow: Original-maket; 2017.160 p. (In Russ.) Available at: http://nphcd.ru/wp-content/uploads/2017/05/103640_old.pdf.
 27. Brand R.L.P., Caudri D., Eber E., Gaillard E.A., Garcia-Marcos L., Hedlin G., Henderson J., Kuehni C. E., Merkus P.J.F.M., Pedersen S., Valiulis A., Wennergren G., Bush A. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *European Respiratory Journal*. 2014;43(4):1172-1177. doi: 10.1183/09031936.00199913.
 28. Murray C.S., Woodcock A., Langley S.J., Morris J., Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 2006;368:754-762. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69285-4.

29. Avdeev S.N. Use of nebulizers in clinical practice. *RMJ = Russian Medical Journal*. 2001;(5):189 (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Ispolyzovanie_nebulayzerov_v_klinicheskoy_praktike/
30. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care*. 2007;52(9):1176-1193. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716385>.
31. Mel'nikova I.Yu., Mizernitskiy Yu.L. Expectorant and mucolytic therapy for acute and chronic bronchopulmonary diseases in children. *Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine*. 2014;85(9):76-81. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/otkarkivayushhaya-i-mukoliticheskaya-terapiya-pri-ostryx-i-xronicheskix-bronxolegochnyx-zabolevaniyax-u-detej/>
32. Mel'nikova I.M., Mizernitskiy Yu.L., Batozhargalova B.Ts., Loginevskaya Ya.V. Modern principles of mucolytic therapy in children with acute and chronic bronchopulmonary diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011;56(2):45-50. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_16375660_92836587.pdf.
33. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R., Harbour C., Moriarty C. P., Marks G. B., Belousova E. G., Xuan W., Bye P.T.P. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354:229-240. doi: 10.1056/NEJMoa043900.
34. Sandberg K., Fellman V., Stigson L., Thiringer K., Hjalmarson O. N-acetylcysteine administration during the first week of life does not improve lung function in extremely low birth weight infants. *Biol Neonate*. 2004;86:275-279. doi.org/10.1159/000080089.
35. Velikova E.R. Prospects for the use of acetylcysteine in therapeutic practice. *RMJ. Bolesni Dykhatel'nykh Putey. Otorinolaringologiya. = Russian Medical Journal. Respiratory Diseases. Otorhinolaryngology*. 2010;18(7). (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/O_vozmoghnostyah_primeneniya_acetilcisteina_v_terapevticheskoy_praktike/
36. Tolstova V., Kapranov N. cystic fibrosis: present day aspects of diagnostics and treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2006;3(4):50-55. (In Russ.) Available at: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/581>.
37. Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M. Role of combination mucolytic therapy in infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract in children. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2019;11:56-59. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-56-59.
38. Gembitskaya T.E., Kovaleva L.F. Disorders of mucociliary clearance in patients with chronic respiratory diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha = Outpatient Physician Reference*. 2009;(10):31-34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21951209>.
39. Witchurch C.B., Tolker-Nielsen T., Ragas P.C., Mattick J.S. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science*. 2002;295:1487. doi: 10.1126/science.295.5559.1487.
40. Robinson P. Dornase alfa in early CF lung disease. *Pediatric Pulmonology*. 2002;34:237-241. doi: 10.1002/ppul.10136.
41. Selimovic A., Saracevic E., Mujicic E., Dizdarevic A. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis in a child. *Med Arh*. 2006;60(1):68-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16425540>.
42. Simonova O.I. Special warnings and precautions for use of dornase alpha and kinesitherapy in children with cystic fibrosis. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2013;10(4):73-78. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_20297665_11609170.pdf.
43. Pavlinova E., Mingairova A., Safonova T., Korneyeva T. Estimation of the modern mucolytic therapy efficacy in children, suffering from mucoviscidosis (two year experience of dornase alfa application). *Current Pediatrics*. 2007;6(2):102-106. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1058>.
44. Brand P.L.P., Caudri D., Eber E., Gaillard E.A. et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1172-1177. doi: 10.1183/09031936.00199913.
45. Volkov I.K. Prospects for the use of dornase alfa in pediatric respiratory medicine. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2011;(5):97-102. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-5-97-102.
46. Romanenko N.I., Kondyurina E.G., Sultanova I.V. et al. Experience of prolonged use of mucolytic dornase alpha at the center for diagnosis, treatment, rehabilitation and medical and social adaptation of patients with cystic fibrosis in Novosibirsk. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii = Issues of modern pediatrics*. 2006;5(2):56-58. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/opyt-dlitelnogo-primeneniya-mukoliticheskogo-preparata-dornazy-alfa-v-tsentre-diagnostiki-lecheniya-reabilitatsii-i-mediko-sotsialnoy>.
47. Rubin B.K. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir Care*. 2007;52(7):859-865. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17594730>.
48. Samsygina G.A. Prolonged cough in children: causes, pathogenesis and principles of therapy. *Pediatriya = Pediatrics*. 2005;5:85-91. (In Russ.) Available at: http://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/276/2005_5_1684.pdf.
49. Geppe N.A., Snegotskaya M.N. Role of mucoregulators in treating bronchopulmonary diseases in children. *Farmateka = Pharmateca*. 2004;17:35-39. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/5823>.
50. Zykov K.A. Prospects for the use of ambroxol in pulmonology. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha = Outpatient Physician Reference*. 2009;(3):36-38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21858408>.
51. Gibbs B.F. Differential modulation of IgE-dependent activation of human basophils by ambroxol and related secretolytic analogues. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(4):919-927. doi: 10.1177/039463200902200407.
52. Pfeifer S., Zissel G., Kienst K., Müller-Quernheim J. Reduction of cytokine release of blood bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. *Eur J Res*. 1997;2(3):129-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9113503>.
53. Zaplatnikov A.L., Glukhareva N.S., Karoid N.V., Mingalimova A.A., Dmitrieva Yu.A. Mucolytic agents in the combination therapy of children with acute infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract. *Consilium Medicum Ukraina*. 2011;(15):4-8. (In Russ.) Available at: <http://www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/82/652/>
54. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *American Family Physician*. 2012;86(2):153-159. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2012/0715/p153.html>.
55. Guyatt G.H., Townsend M., Kazim F., Newhouse M.T. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest*. 1987;92(4):618-620. doi: 10.1378/chest.92.4.618.
56. Mizernitskiy Y.L. Carbocysteines in the current therapy of lung diseases in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(5):19-22. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-19-22.
57. Yoshida M., Nakayama K., Yasuda H., Kubo H., Kuwano K., Arai H., Yamaya M. Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. *Respirology*. 2009;14(7):1027-1034. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01594.x.
58. Novikov Yu.K. Respiratory epithelial clearance as the main lung defense mechanism. *RMJ = Russian Medical Journal*. 2007;15(5):357-360. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Mukociliarnyy_transport_kak_ osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/
59. Ishiura Y., Fujimura M., Yamamori C., Nobata K., Myou S., Kurashima K., Michishita Y., Takegoshi T. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(6):504-510. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01788.x.
60. Sumitomo T., Nakata M., Yamaguchi M., Terao Y., Kawabata S. S-carboxymethylcysteine inhibits adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human alveolar epithelial cells. *J Med Microbiol*. 2012;61(1):101-108. doi: 10.1099/jmm.0.033688-0.
61. Mizernitskiy Yu.L., Ermakova I.N. Modern mucocactive agents in the therapy of acute respiratory infections in children. *Pediatriya. Prilozhenie Consilium medicum = Pediatrics. Consilium Medicum Supplement*. 2007;1:53-56. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/pediatr/07_01/53.shtml.
62. Maccio A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(4):693-703. doi: 10.1517/14656560902758343.
63. Balyasinskaya G.L., Timakov E.Yu. Experience of using Flutitec in treatment of acute obstructive bronchitis in young children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2010;55(4):45-49. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_15254218_69100625.pdf.
64. Brandolini L., Allegretti M., Berdini V., Cervellera M.N., Mascagni P., Rinaldi M., Melillo G., Ghezzi P., Mengozzi M., Bertini R. Carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-LYS) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs). *Eur Cytokine Netw*. 2003;14(1):20-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12799210>.
65. Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M., Batozhargalova B.Ts., Loginevskaya Ya.V., Kozlova L.A. Clinical efficacy of carbocysteine lysine salt therapy for acute and chronic bronchopulmonary diseases in children. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii = Issues of Practical Pediatrics*. 2011;6(5):69-74. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_17010545_11745126.pdf.

66. Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Galastri L., Marceca M.T., Guffanti E.E. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems. *Pharmacology*. 2006;76(2):61-68. doi: 10.1159/000089719.
67. Privolova T.E., Shadrin S.A., Shadrina E.M. New herbal preparations in the treatment of cough in children of younger age range with acute respiratory diseases. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii = Issues of Modern Pediatrics*. 2007;6(4):128-131. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_11666047_60084969.pdf.
68. Mizernitskiy Yu.L., Sulaymanov Sh.A. Modern combined herbal preparations in the pulmonology practice. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2019;11:82-88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-82-88.
69. Mizernitskiy Yu.L. Efficacy and safety of dry ivy extract (Prospan®) in the treatment of bronchitis in children (based on the results of observational ProSpiro study). *Pediatrriya = Pediatrics*. 2019;98(2):119-126. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-119-126.
70. Ovsyannikova E.M., Korovina N.A., Zakharova I.N., Yurkiv I.Ya. Efficacy and tolerance of Prospan in the treatment of inflammatory diseases of the respiratory tract in children (based on the multicenter study results). *Pediatrriya = Pediatrics*. 2007;86(5):88-93. (In Russ.) Available at: https://pediatrriajournal.ru/files/upload/mags/286/2007_5_1954.pdf.
71. Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from Hedera helix. *Planta Medica*. 1997;63(2):125-129. doi: 10.1055/s-2006-957627.
72. Sarrell E.M., Tal G., Witzling M., Someck E., Hourri S., Cohen H.A., Mandelberg A. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest*. 2002;122:2015-2020. doi: 10.1378/chest.122.6.2015.
73. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(1):35-37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15463808>.
74. Zaytsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Rational pharmacotherapy for acute respiratory viral infections. *Consilium Medicum*. 2008;10:80-86. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-10-2008/ratsionalnaya_farmakoterapiya_ostrykh_respiratornykh_virusnykh_infektsiy/
75. Zaitseva S.V., Lokshina E.E., Zaitseva O.V., Muratazaeva O.A., Kuznetsov G.B., Ravshanova L.S., Romanovskaya Zh.A., Khmelkova I.I., Voronina O. B., Rubtsova T.P. Rational choice for treatment of dry cough in children with acute diseases of the lower respiratory tract. *Pediatrriya = Pediatrics*. 2012;91(5):79-85. (In Russ.) Available at: http://pediatrriajournal.ru/files/upload/mags/325/2012_5_3511.pdf.
76. Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M. A modern paradigm for managing patients with cough. *Meditsinskiy Sovet. Pul'monologiya = Medical Council. Pulmonology*. 2016;15:67-71. (In Russ.)doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-67-71.
77. Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M., Dorovskaya N.L. Antitussive therapy alternatives in children with acute respiratory infections. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii = Issues of Practical Pediatrics*. 2019;14(2):68-72. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2019-2-68-72.
78. Geppe N.A., Spasskiy A.A. Results of the All-Russian Non-Interventional Observational Program for the Study of Rengalin in the Outpatient Management of Cough (REAL). *Terapiya = Therapy*. 2018;3:134-143. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/36230>.
79. Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M. Differentiated mucolytic therapy for acute and chronic bronchopulmonary diseases in pediatric practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4):23-30. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-23-30.

Информация об авторах:

Мизерницкий Юрий Леонидович – д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделением отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: yulmiz@mail.ru

Мельникова Ирина Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: imyar@mail.ru

Information about the authors:

Yuriy L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Head of Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Autonomous Subdivision «Veltischev Research and Clinical Institute for Paediatrics», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; Head of Children's Research Center for Pulmonology of the Russian Healthcare Ministry; email: yulmiz@mail.ru

Irina M. Melnikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: imyar@mail.ru