

Комбинированная терапия кашля и бронхиальной обструкции в детском возрасте

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

Н.Л. Доровская², e-mail: nelli-k@mail.ru

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

¹ Обособленное структурное подразделение «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; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Воспалительный процесс слизистой оболочки бронхов различного генеза (инфекционный, аллергический, ирритативный и др.) приводит к изменению продукции и реологических свойств мокроты, замедлению мукоцилиарного клиренса. Одним из важных компонентов лечения бронхолегочных заболеваний является мукоактивная терапия. В статье приведен детальный обзор данных современной литературы, а также собственный опыт авторов, касающийся методов терапии кашля, в т. ч. при бронхообструктивном синдроме. Перспективным направлением мукоактивной терапии становится применение комбинированных лекарственных средств, одновременно воздействующих на различные патогенетические механизмы воспаления и кашля, в т. ч. при респираторных заболеваниях с бронхообструктивным синдромом. Современная комбинированная терапия, включающая фиксированную комбинацию салбутамола, бромгексина, гвайфенезина (Аскорил, Аскорил экспекторант), благодаря относительной безопасности и клинической эффективности все чаще становится предметом осознанного выбора в педиатрической практике при нетяжелой бронхообструкции в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, кашель, бронхообструктивный синдром, муколитическая терапия, комбинированные препараты, Аскорил®, Аскорил экспекторант®

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Доровская Н.Л., Мельникова И.М. Комбинированная терапия кашля и бронхиальной обструкции в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2019;(17):83-89. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-83-89.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination therapy for cough and bronchial obstruction in childhood

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

Nelli L. Dorovskaya², e-mail: nelli-k@mail.ru

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

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of 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 inflammatory process in the bronchial mucosa of various origins (infectious, allergic, irritative, etc.) cause changes in the sputum production and its rheological properties, slowing of mucociliary clearance. Mucoactive therapy is one of the important components of the management of bronchopulmonary diseases. The article provides a detailed review of the modern literature, as well as the authors' own experience regarding the cough therapy methods, including techniques used in the bronchial obstructive syndrome. The use of combination drugs, which simultaneously affect various pathogenetic mechanisms of inflammation and cough, including those in the respiratory diseases with bronchial obstructive syndrome, becomes a promising direction of mucoactive therapy. Due to relative safety and clinical efficacy, the modern combination therapy, including a fixed-dose combination of salbutamol, bromhexine, guaifenesin (Ascoril, Ascoril expectorant), is increasingly becoming the drug of informed choice in mild bronchial obstruction in childhood in pediatric practice.

Keywords: children, cough, bronchial obstructive syndrome, mucolytic therapy, combination drugs, Ascoril®, Ascoril expectorant®

For citation: Mizernitskiy Yu.L., Dorovskaya N.L., Melnikova I.M. Combination therapy for cough and bronchial obstruction of childhood. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):83-89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-83-89.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ведущих симптомов острых и хронических бронхолегочных заболеваний является кашель. Наиболее частой причиной кашля в детском возрасте являются острые респираторные инфекции (ОРИ), частота и распространенность которых из года в год остаются на высоком уровне, что обусловлено полиэтиологичностью факторов, легкостью передачи возбудителей, их выраженной изменчивостью и контагиозностью. Высокая распространенность ОРИ, особенно в детском возрасте, частота развития неотложных состояний, осложнений и обострений хронической бронхолегочной патологии – все это является серьезным стимулом для внедрения в практику новых эффективных методов терапии [1–7].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КАШЛЯ

Механизм развития кашля связан с раздражением кашлевых рецепторов, расположенных в рефлексогенных зонах полости рта, носа и околоносовых пазух, глотке, задней стенке гортани, наружном слуховом проходе, евстахиевой трубе, области бифуркации трахеи и крупных бронхов, плевре, перикарде, диафрагме, дистальной части пищевода, желудке, желчных ходах. Экзо- и эндогенными факторами, активирующими кашлевые рецепторы и провоцирующими кашель и обструкцию бронхов, могут выступать вдыхание холодного или сухого воздуха, резкие запахи, мокрота, назальный секрет, микроорганизмы, инородное тело и др. В терминальных бронхах и альвеолах кашлевых рецепторов нет, что объясняет нередко отсутствие кашля на начальных стадиях пневмонии, даже при наличии дыхательной недостаточности [4, 8–10].

При воспалительном процессе в трахеобронхиальном дереве компенсаторно увеличивается слизиобразование, происходит изменение состава и свойств секрета и мокроты (вязкости, эластичности, текучести), что приводит к ее застою в дыхательных путях и, как результат, к снижению уровня мукоцилиарного клиренса. Кроме всего прочего, при проникновении инфекционных агентов происходит нарушение функции ресничек, их активности, что приводит к замедлению эвакуаторной функции, ухудшает мукоцилиарный клиренс. Все это активирует кашель как ведущий защитный рефлекс, направленный на удаление из респираторного тракта мокроты и чужеродных частиц [4, 11–13]. У пациентов младше 5 лет сложно определить, является ли кашель продуктивным, т. к. дети в этом возрасте обычно не откашливают, а проглатывают мокроту.

При разных патологических состояниях респираторного тракта вязкость, эластичность и адгезивность бронхиального секрета изменяются различным образом, причем вследствие чрезмерного скопления слизи в просвете бронхов может развиваться бронхиальная обструкция. Следует отметить, что у детей раннего возраста респираторные вирусные инфекции могут быть значительно более важным фактором риска бронхиальной обструк-

ции, чем атопия [14]. Это обусловлено прежде всего анатомо-физиологическими особенностями строения и реагирования респираторного тракта на инфекционно-воспалительный процесс в виде повышенной склонности слизистой оболочки трахеи и бронхов к отеку, гиперсекреции вязкой слизи, недостаточности эффективности мукоцилиарного транспорта, недостаточности факторов местной иммунной защиты, неадекватности кашлевого дренажа, слабости дыхательных мышц [15, 16].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе нарушения бронхиальной проходимости, различны. Условно их можно разделить на обратимые (воспаление, отек, бронхоспазм, мукоцилиарная недостаточность, гиперсекреция вязкой слизи) и необратимые (экспираторный коллапс мелких бронхов при эмфиземе легких, их облитерации вследствие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), врожденная или приобретенная трахеобронхиальная патология (дискинезия мембранозной части трахеи и главных бронхов), ремоделирование бронхов и др.). При этом клинические проявления бронхообструктивного синдрома (БОС) как при острой, так и при обострении хронической бронхолегочной патологии однотипны [22] и требуют назначения соответствующей терапии.

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТЕРАПИЯ

Следует обратить внимание на то, что повторяющиеся явления БОС при ОРВИ в детском возрасте требуют проведения комплексного клинического обследования ребенка для дифференциации заболеваний, сопровождающихся нарушением бронхиальной проходимости (прежде всего бронхиальной астмы). Так, жалоба на длительный кашель может быть преобладающей или даже единственной при начальных стадиях формирования бронхиальной астмы у 25–27% этих детей [3, 17–19]. Хроническая бронхолегочная патология также часто проявляется кашлем, нередко сопровождающимся симптомами нарушения бронхиальной проходимости [1, 5, 20, 21].

Наличие обратимой бронхообструкции различного генеза, безусловно, влияет на скорость и качество отделения мокроты, а вязкая мокрота усугубляет эту бронхообструкцию, что формирует «порочный круг», повлиять на который возможно дифференцированно, комплексно, с включением препаратов одновременно с бронхолитической и мукоактивной направленностью.

Основными задачами лечения кашля являются снижение его интенсивности и облегчение состояния пациента, а также предупреждение развития осложнений, в т. ч. присоединения бактериальной инфекции. Лечение респираторных заболеваний должно складываться из этиотропного лечения, обеспечения адекватного питьевого режима, применения ингаляционной и кинезитерапии, симптоматического лечения (уменьшение лихорадки, проявлений БОС, улучшение отхождения мокроты и др.). Гиперсекреция вязкой слизи требует назначения муколитических препаратов, а бронхиальная обструкция – бронхолитических препаратов [1, 11, 23, 24].

В настоящее время известно множество препаратов, разжижающих мокроту и регулирующих ее эвакуацию, которые успешно применяются при различных острых и хронических заболеваниях органов дыхания [11]. В соответствии с классификацией (2002), наряду с отхаркивающими средствами рефлекторного действия выделяют целый ряд мукоактивных препаратов: муколитики, секретолитики, мукорегуляторы [1, 11–13].

К муколитическим препаратам прямого действия относятся тиолики, разжижающие мокроту и изменяющие физико-химические свойства секрета (ацетилцистеин, цистеин, эрдостеин) и протеолитические ферменты (альфа-ДНКаза, трипсин и др.); непрямого действия – секретолитики, изменяющие адгезию секрета (бромгексин, амброксол), и мукорегуляторы, регулирующие выработку секрета железистыми клетками (карбоцистеин). Традиционные отхаркивающие средства подразделяются на препараты рефлекторного действия (гвайфенезин, термопсис, корень солодки, алтей и другие препараты растительного происхождения); бронхоройки, действующие раздражающим образом, повышая гиперосмолярность и трансэпителиальную секрецию воды (летучие бальзамы); мукогидратанты и стимуляторы бронхиальных желез (калия йодид, бикарбонат натрия, гипертонический раствор хлорида натрия и др.) [1, 5, 25].

Разнообразие клинических симптомов и их выраженности при лечении детей с респираторными заболеваниями, сопровождающимися кашлем и бронхообструкцией, диктует необходимость воздействия на различные компоненты патологического процесса.

При наличии бронхиальной обструкции вне зависимости от ее первопричин основными симптоматическими препаратами являются β_2 -агонисты короткого действия, которые могут назначаться ингаляторно или перорально [14]. У детей раннего возраста при выраженной обструкции эффективно ингаляционное применение комбинации бронхолитика и муколитика. Возможно добавление ингаляционных глюкокортикостероидов [26]. Однако если у ребенка легкий БОС, имеются трудности использования ингаляционных препаратов (сложности выполнения дыхательного маневра у детей раннего возраста, отсутствие небулайзера, спейсера), то весьма удобным может оказаться пероральное применение комбинированных препаратов, разнонаправленно, но взаимодополняюще действующих на патогенетические механизмы кашля и воспаления [11, 15, 27, 28]. За счет синергизма различных лекарственных компонентов в одном таком препарате появляется возможность эффективно влиять на мукоцилиарный клиренс, избавлять от комплекса патологических симптомов (в т. ч. бронхообструкции), а также исключить полипрагмазию, повысить комплаентность пациентов, снизить риск побочных эффектов и уменьшить финансовые затраты на лечение [5, 6, 11, 22, 29]. В соответствии с современными стандартами (British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British National Formulary, London) фиксированные комбинации лекарственных средств должны отвечать следую-

щим критериям: в состав препарата должно входить не более 3-х активных ингредиентов из разных фармакологических групп и не более 1-го активного ингредиента из каждой фармакологической группы; каждый активный ингредиент должен присутствовать в эффективной и безопасной концентрации и способствовать лечению; необходим учет возможных побочных эффектов компонентов [6].

В этой связи, согласно данным литературы и собственному опыту, одной из эффективных комбинаций для лечения детей с кашлем и нетяжелым БОС является препарат Аскорил, компоненты которого за счет потенцирующего действия оказывают синергичный эффект, одновременно улучшая мукоцилиарный клиренс, регулируя секрецию бронхиальной слизи и ее реологические свойства и снижая избыточный тонус бронхов. В результате происходит уменьшение/прекращение кашля и явлений бронхиальной обструкции [6, 11, 12, 22, 23, 30–32].

В состав препарата Аскорил входит фиксированная комбинация бромгексина гидрохлорида, гвайфенезина, сальбутамола (в форме сульфата), ментола (в составе сиропа), обладающая бронхолитическими и мукоактивными свойствами. Выпускается в форме таблеток и сиропа экспекторанта. Детям в возрасте от 2 до 6 лет рекомендуется применение сиропа Аскорил экспекторант, который назначается внутрь 3 р/сут по 5 мл; от 6 до 10 лет – по 5–12 мл; детям старше 12 лет и взрослым – по 10 мл. Таблетированная форма Аскорил применяется у детей старше 6 лет и дозируется: от 6 до 12 лет – по 1/2 или 1 таблетке; старше 12 лет – по 1 таблетке внутрь, 3 р/сут.

Важным компонентом препарата Аскорил является сальбутамол – селективный β_2 -агонист короткого действия с выраженным быстрым бронхолитическим эффектом с подтвержденной безопасностью. Он расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов, увеличивает жизненную емкость легких; обладает антиаллергическим эффектом за счет антигистаминного и мембраностабилизирующего действия (ингибирует высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток); снижает проницаемость капилляров. В результате сальбутамол предупреждает развитие бронхоспазма, обусловленного воздействием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов. Особенно следует подчеркнуть влияние β_2 -агонистов на мукоцилиарный клиренс за счет стимуляции β_2 -рецепторов, увеличения бронхиальной секреции и улучшения эвакуации измененной мокроты. Сальбутамол стимулирует митотическую активность, чем способствует восстановлению реснитчатого эпителия респираторного тракта. Все это обеспечивает выраженный бронходилатирующий и мукокинетический эффект и способствует своевременному выведению мокроты.

Бромгексина гидрохлорид оказывает муколитическое и отхаркивающее действие за счет его активного метаболита амброксола, который деполимеризует и разрушает мукопротеины и мукополисахаридные волокна, входящие в состав мокроты; увеличивает серозный

компонент бронхиального секрета и стимулирует движение ресничек мерцательного эпителия, препятствуя их слипанию, что снижает вязкость мокроты и способствует ее эвакуации. Кроме того, бромгексин стимулирует деятельность секреторных клеток слизистых оболочек бронхов (клеток Клара) и пневмоцитов II типа, продуцирующих бронхиальный и альвеолярный сурфактант, что обеспечивает стабильность альвеол в процессе дыхания, защиту от неблагоприятных факторов, а также нормализует реологические показатели мокроты, уменьшая ее вязкость и адгезивные свойства. Бромгексин также оказывает незначительное противокашлевое действие, что важно при лечении целого ряда патологий, где нежелательно стимулировать кашлевой рефлекс. Уникальными свойствами бромгексина являются стимуляция синтеза эндогенного сурфактанта и улучшение проникновения антибиотика в легочную ткань. Такие качества бромгексина часто делают его препаратом выбора при лечении острой и хронической бронхолегочной патологии [12, 32, 33].

Не менее важный компонент препарата Аскорил – гвайфенезин, сочетающий в себе муколитическое и рефлекторное действие. Раздражая рецепторы желудка и стимулируя тем самым гастропульмональный рефлекс, гвайфенезин увеличивает секрецию бронхиальных желез и активность ресничек мерцательного эпителия. Кроме того, данный компонент стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, деполимеризует кислые мукополисахариды, способствует уменьшению поверхностного натяжения и улучшает адгезивные свойства мокроты, облегчая ее эвакуацию из дыхательных путей. Этот многокомпонентный механизм действия способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный. Важным дополнительным эффектом гвайфенезина является его мягкое седативное действие (уменьшает тревожность, психогенную вегетативную симптоматику).

Разнообразие действия препарата Аскорил определяет целесообразность его применения практически при всех заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся нарушением отхождения мокроты и нетяжелой бронхообструкцией [6, 11–14, 22, 23, 29, 32, 33].

По данным клинических исследований по оценке эффективности и безопасности Аскорила экспекторанта у детей и взрослых с различными заболеваниями респираторного тракта, сопровождающимися БОС (ОРВИ, острый и хронический бронхит, бронхиальная астма, пневмония и др.) в России и за рубежом, была отмечена высокая эффективность препарата (78–96%) [12–14, 22, 23, 29, 30, 32–34, 36].

На фоне приема Аскорила сокращалась длительность респираторных вирусных заболеваний, уменьшались проявления бронхоконстрикции, наступало более быстрое клиническое выздоровление. Согласно данным исследований, у детей с легким или среднетяжелым течением ОРВИ, сопровождающихся кашлем, доказана более высокая эффективность применения Аскорила по сравнению с монотерапией другими муколитическими препара-

тами (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин, растительные мукокинетики) по критериям динамики дневного/ночного кашля, количества и характера мокроты: достоверно более раннее (на 3–4 дня) исчезновение симптомов кашля, в т. ч. симптомов ночного кашля (на 1–2 дня быстрее), нормализация бронхиальной проходимости, подтвержденная достоверным улучшением показателей бронхофонографии и спирометрии. Кроме того, достоверно реже была потребность в назначении антибактериальной терапии в комплексе лечебных мероприятий у детей, получавших препарат Аскорил, в отличие от детей, принимавших только муколитик (у 4% и 10% детей соответственно) [12, 14, 22, 26, 30].

Результаты проведенных исследований продемонстрировали эффективность и безопасность применения препарата Аскорил при ОРВИ и хронических заболеваниях легких с симптомами БОС у взрослых. Так, многоцентровое клиническое исследование с участием 16 312 пациентов показало его высокую эффективность в лечении кашля при ОРВИ, остром и обструктивном бронхите у больных в возрасте от 3 до 78 лет, а также при обострении хронического бронхита или ХОБЛ у взрослых [32]. На фоне терапии с включением Аскорила уже в первые дни уменьшались проявления БОС, гиперреактивность бронхов, что способствовало более быстрому клиническому выздоровлению.

Контролируемые исследования подтвердили безопасность применения Аскорила у больных бронхиальной астмой [24, 35]. Согласно результатам проведенных исследований, продемонстрирован хороший профиль безопасности препарата Аскорил во всех возрастных категориях, что обосновано более низкими дозами биологически активных компонентов без ущерба для терапевтического эффекта, а побочные отрицательные эффекты менее выражены [15, 23, 26, 29].

Отметим, что Аскорил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим метилксантины, ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, а также пожилым лицам и пациентам с сопутствующими кардиологическими заболеваниями, т. к. существует вероятность возникновения тахикардии, гипотензии, что обусловлено, прежде всего, входящим в состав сальбутамолом. Не рекомендуется прием одновременно с неселективными β-адреноблокаторами [6, 12, 22, 30].

Вывод

Таким образом, комбинированный препарат Аскорил является оптимальным сочетанием средств, обеспечивающих эффективность и безопасность терапии острых и обострений хронических заболеваний органов дыхания, сопровождающихся кашлем, мукостазом и явлениями нетяжелой бронхиальной обструкции, в амбулаторной педиатрической практике.



Поступила / Received 24.09.2019
Отрецензирована / Review 15.10.2019
Принята в печать / Accepted 20.10.2019

- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Издание 4-е, переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016, 160 с. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442937.html>.
- 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. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2019/tom-14-nomer-2/35878>.
- Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения кашля. *Медицинский совет*. 2016;(4):64–67. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-64-67.
- Волков К.С., Нисевич Л.Л., Намазова-Баранова Л.С., Филянская Е.Г., Алексеева А.А., Баранник В.А. Кашель у детей: особенности диагностики и подходы к терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;(12):112–116. doi: 10.15690/vsp.v12i11.566
- Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Индивидуально ориентированный выбор муколитического препарата при кашле у ребенка с ОРВИ. *Медицинский совет*. 2019;(2):224–230. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-224-230.
- Клячкина И.Л., Синопальников А.И. Фиксированные комбинации мукоактивных препаратов в программе лечения кашля. *Практическая пульмонология*. 2015;(1):74–82. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf.
- Садовникова И.В., Зудов А.В. Современные подходы к этиопатогенетической терапии бронхообструктивных заболеваний в педиатрической практике. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015;22(1):27–33. doi: 10.12737/9072.
- Chang A.V., Oppenheimer J.J., Weinberger M., Grant C.C., Rubin V.K., Irwin R.S.; CHEST Expert Cough Panel. CHEST Expert Cough Panel. Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;152(5):607–617. doi: 10.1016/j.chest.2017.06.006.
- Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;97(2):8–18. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
- Бойкова Н.Э., Гаращенко Т.И. Кашель у детей. Как распознать причину и что делать? *Медицинский совет*. 2018;(17):124–127.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Мукоактивная терапия при кашле у детей. Москва: Аверс-Плюс; 2014, 76 с. Режим доступа: <http://pedklin.ru/images/uploads/pages/uchmukolit.pdf>.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Дифференцированный подход к терапии кашля у детей. *РМЖ*. 2013;(24):1153–1160. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_20603047_62970254.pdf.
- Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;(12):1450–1457. doi: 10.17116/terarkh2014861285-91.
- Genpe N.A., Селиверстова Н.А., Малышев В.С., Машукова Н.Г., Колосова Н.Г. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии. *РМЖ*. 2011;(22):1371–1374. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_20168405_78996560.pdf.
- Коршунова Е.В., Сорока Н.Д. Особенности мукоактивной терапии острых респираторных инфекций у детей, протекающих с бронхообструктивным синдромом. *TerraMedicaNova. Педиатрия*. 2009;(4–5):17. Режим доступа: <http://docme.ru/slg2>.
- Самсыгина Г.А. Кашель у детей (патофизиология, клиническая интерпретация, лечение). Москва; 2016, 240 с. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441602.html>.
- Dicpinigaitis P.V. Clinical perspective – cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;(22):24–28. doi:10.1016/j.coph.2015.03.001.
- Gedik A.H., Cakir E., Torun E., Demir A.D., Kucukkoc M., Erenberk U., Uzuner S., Nursoy M., Ozkaya E., Aksoy F., Gokce S., Bahali K. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. 2015;(41):73. doi:10.1186/s13052-015-0180-0.
- Karabel M., Kelekci S., Karabel D., Gürkan M.F. The evaluation of children with prolonged cough accompanied by American College of Chest Physicians guidelines. *Clin Respir J*. 2014;8(2):152–159. doi: 10.1111/crj.12052.
- Dicpinigaitis P.V., Morice A.H., Bիրring S.S., McGarvey L., Smith J.A., Canning B.J., Page C.P. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468–512. doi: 10.1124/pr.111.005116.
- Pramono R.X., Imtiaz S.A., Rodrigue-Villegas E.A. Cough-Based Algorithm for Automatic Diagnosis of Pertussis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162128. doi: 10.1371/journal.pone.0162128.
- Княжеская Н.П., Боков Е.В., Татарский А.Р. Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции. *РМЖ*. 2013;(7):368. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelykh_putey/Kombinirovannyi_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/?print_page=Y#ixzz5x2BryaDF.
- Мещеряков В.В., Синевич О.Ю., Павлинова Е.Б., Рябикова Д.А., Каштанова В.К. и др. Эффективность и безопасность оральной формы Сальбутамола (на примере препарата Аскорил) в лечении обострений бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия*. 2003;82(6):68–70. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=278§ion=1746>.
- Шмелева Н.М. Применение комбинированного мукорегулятора Аскорил при заболеваниях органов дыхания. *РМЖ. Пульмонология*. 2012;(34):671. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmologiya/Primenenie_kombinirovannogo_mukoregulyatora_Askoril_pri_zabolevaniyah_organov_dyhaniya/
- Деягин В.М. Выбор терапии кашля (развитие по спирали). *Медицинский совет*. 2019;(11):60–66. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-60-66.
- Genpe N.A., Селиверстова Н.А., Бераи Т.Т., Утюшева М.Г., Малышев В.С. Особенности комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей с контролем функции легких методом бронхофонографии. *Практическая медицина. Педиатрия*. 2011;05(11). Режим доступа: <http://en.pmarchive.ru/osobennosti-kombinirovannoj-terapii-pri-lechenii-ostryx-respiratornyx-zabolevanij-u-detej-s-kontrolem-funkcii-legkix-metodom-bronhofonografii-2>.
- Genpe N.A., Снегоцкая М.Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей. *Consilium medicum. Педиатрия*. 2006;(2):19–22. Режим доступа: https://com-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-02-2006/voprosy-differentsialnoy-diaagnostiki_i-terapii-kashlya_u-detej/
- Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Митюк А.М., Рябинин В.А., Горбан Д.Г. Новые возможности терапии хронического кашля при постназальном затеке. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(2):60–64. doi: 10.17116/otorino201782260-64.
- Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Фармакодинамический синергизм аскорила. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;11(1):38. Режим доступа: <https://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=8286>.
- Васильева О.С., Гушина Е.Е. Аскорил в лечении заболеваний дыхательной системы: новое об известном. *РМЖ*. 2012;(26):1344. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelykh_putey/Askoril_v_lechenii_zabolevanij_dyhatelnoy_sistemy_novoe_ob_izvestnom/.
- Бекетова Г.В. А Ssured COugh RELief: гарантированное облегчение кашля. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2014;(1):9–11. Режим доступа: <https://rucont.ru/efd/497342>.
- Нурожин Т.С., Гуляев А.Е., Еремкбаева Б.А., Жаугашева С.К., Абуова Г.Т., Ан Э.А. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности аскорила экспекторанта при лечении кашля, проведенного в Республике Казахстан и в Республике Узбекистан. *Клиническая медицина*. 2013;(6):50–55. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-mezhdunarodnogo-mnogotsentrovogo-neintervencionnogo-klinicheskogo-issledovaniya-effektivnosti-i-bezopasnosti-askorila>.
- Щурарева К.Б., Пак А.М., Нименко С.А. Клиническая эффективность влияния комбинированного экспекторанта у пациентов с бронхоэктазиями. *Клиническая медицина Казахстана*. 2013;(28):104. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22749288>.
- McGarvey L.P., Elder J. Future directions in treating cough. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(1):199–211, xii. doi: 10.1016/j.otc.2009.11.011.
- Prabhu Shankar S., Chandrashekar S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(5):313–314, 316–318, 320. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/49648733>.
- Соколова Л.В., Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В., Грязина О.В. Применение препарата аскорил у детей с заболеваниями органов дыхания. *Вопросы современной педиатрии*. 2002;(1):45. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii = Current Pediatrics*.

References

1. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Cough. Fourth edition, updated and revised. Moscow: GEOTAR-Media; 2016, 160 p. (In Russ.) Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442937.html>.
2. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M., Dorovskaya N.L. Alternative method of antitussive therapy in children with acute respiratory infections. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;(14)(2):68–72. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2019/tom-14-nomer-2/35878>.
3. Derbeneva M.L., Guseva A.L. Some aspects of diagnosis and treatment of cough. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(4):64–67. (In Russ.) doi: 10.21518/2019-701X-2016-4-64-67.
4. Volkov K.S., Nisevich L.L., Namazova-Baranova L.S., Filyanskaya E.G., Alekseeva A.A., Barannik V.A. Cough in children: diagnostics and management. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2013;(12):112–116. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v12i1.566.
5. Melnikova I.M., Mineritskiy Y.L. Individually oriented choice of mucolytic drug for coughing in a child with acute respiratory viral infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):224–230. (In Russ.) doi: 10.21518/2019-701X-2019-2-224-230.
6. Klyachkina I.L., Sinopa'nikov A.I. Fixed-dose combinations of mucoactive drugs in the cough treatment program. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology*. 2015;(1):74–82. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf.
7. Zudov A., Sadovnikova I. Modern Approaches to Etiopathogenetic Therapy of Broncho-Obstructive Disease in Pediatric Practice. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2015;(22)(1):27–33. (In Russ.) doi: 10.12737/9072.
8. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M., Grant C.C., Rubin B.K., Irwin R.S.; CHEST Expert Cough Panel. CHEST Expert Cough Panel. Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;(152)(5):607–617. doi: 10.1016/j.chest.2017.06.006.
9. Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitskiy Yu.L. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatriya = Pediatrics*. 2018;(97)(2):8–18. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
10. Boikova N.E., Garashchenko T.I. Children's cough. How to recognize the cause and what to do? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(17):124–127. (In Russ.) doi: 10.21518/2019-701X-2018-17-124-127.
11. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Mucoactive therapy for coughing in children. Moscow: Avers-Plus; 2014, 76 p. (In Russ.) Available at: <http://pedklin.ru/images/uploads/pages/uch-mukolit.pdf>.
12. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Differentiated approach to cough therapy in children. *RMZH = RMI*. 2013;(24):1153–1160. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_20603047_62970254.pdf.
13. Zaytsev A.A., Okovityi S.V. Cough: Differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2014;(12):1450–1457. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2014861285-91.
14. Geppé N.A., Seliverstova N.A., Malyshev V.S., Mashukova N.G., Kolosova N.G. Causes of bronchial obstruction in children and the directions of therapy. *RMZH = RMI*. 2011;(22):1371–1374. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_20168405_78996560.pdf.
15. Korshunova E.V., Soroka N.D. Features of mucoactive therapy for acute respiratory infections affected by bronchial obstructive syndrome in children. *TerraMedicaNova. Pediatriya*. 2009;(4–5):17. (In Russ.) Available at: <http://docme.ru/slg2>.
16. Samsygina G.A. Cough in children (pathophysiology, clinical interpretation, treatment). Moscow; 2016, 240 p. (In Russ.) Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441602.html>.
17. Dicipinigitis P.V. Clinical perspective – cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;(22):24–28. doi:10.1016/j.coph.2015.03.001.
18. Gedik A.H., Cakir E., Torun E., Demir A.D., Kucukoc M., Erenberk U., Uzuner S., Nursoy M., Ozkaya E., Aksoy F., Gokce S., Bahali K. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. 2015;(41):73. doi:10.1186/s13052-015-0180-0.
19. Karabel M., Kelekçi S., Karabel D., Gürkan M.F. The evaluation of children with prolonged cough accompanied by American College of Chest Physicians guidelines. *Clin Respir J*. 2014;(8)(2):152–159. doi: 10.1111/crj.12052.
20. Dicipinigitis P.V., Morice A.H., Birring S.S., McGarvey L., Smith J.A., Canning B.J., Page C.P. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;(66)(2):468–512. doi: 10.1124/pr.111.005116.
21. Pramono R.X., Imtiaz S.A., Rodriguez-Villegas E.A. Cough-Based Algorithm for Automatic Diagnosis of Pertussis. *PLoS One*. 2016;(11)(9):e0162128. doi: 10.1371/journal.pone.0162128.
22. Knyazheskaya N.P., Bokov E.V., Tatarskiy A.R. Ascoril combination drug in the treatment of cough and bronchial obstruction. *RMZH = RMI*. 2013;(7):368. (In Russ.) Available at: http://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyi_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhobstrukcii?print_page=Y#ixzz5x2BryaDF.
23. Meshcheryakov V.V., Sinevich O.Yu., Pavlinova E.B., Ryabikova D.A., Kashtanova V.K., Safonova T.I., Blohina O.P., Yurovskiy S.G. Efficacy and safety of oral Salbutamol (as exemplified by Ascoril) in the treatment of exacerbations of bronchial asthma in children. *Pediatriya = PEDIATRIA*. 2003;(82)(6):68–70. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=278§ion=1746>.
24. Shmeleva N.M. Use of the combination muco regulator Ascoril in respiratory diseases. *RMZH = RMI*. 2012;(34):671. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Primenenie_kombinirovannogo_mukoregulyatora_Askoril_pri_zabolevaniyah_organov_dyhaniya/
25. Delagin V.M. Choice of therapy for coughing (spiral development). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(11):60–66. (In Russ.) doi: 10.21518/2019-701X-2019-11-60-66.
26. Geppé N.A., Seliverstova N.A., Beraia T.T., Utyusheva M.G., Malyshev V.S. Features of combination therapy in the treatment of acute respiratory diseases in children using bronchophonography as the lung function assessment. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2011;(05)(11). (In Russ.) Available at: <http://en.pmarchive.ru/osobennosti-kombinirovannoj-terapii-pri-lechenii-ostryx-respiratornyx-zabolevaniy-u-detey-s-kontrolom-funkcii-legkix-metodom-bronhofonografii-2>.
27. Geppé N.A., Snegotskaya M.N. Issues of differential diagnosis and treatment of cough in children. *Consilium medicum. Pediatriya*. 2006;(2):19–22. Available at: https://con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-02-2006/voprosy_differentsialnoy_diagnostiki_i_terapii_kashlya_u_detey.
28. Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Mityuk A.M., Ryabinin V.A., Gorban A.G. The new possibilities for the treatment of chronic cough associated with postnasal drip. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;(82)(2):60–64. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino201782260-64.
29. Sergienko A.V., Ivashov M.N. Pharmacodynamic synergism of Ascoril. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya = International Journal of experimental education*. 2015;(11)(1):38. (In Russ.) Available at: <https://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=8286>.
30. Vasilyeva O.S., Gushchina E.E. Ascoril in the treatment of the respiratory system diseases: new about the known. *RMGH = RMJ*. 2012;(26):1344. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Askoril_v_lechenii_zabolevaniy_dyhatelnoy_sistemy_novoe_ob_izvestnom/
31. Beketova G.V. Guaranteed cough relief. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa = Pediatrics. Eastern Europe*. 2014;(1):9–11. (In Russ.) Available at: <https://rucont.ru/efd/497342>.
32. Nurgozhin T.S., Gulyaev A.E., Ermekebaeva B.A., Zhaugasheva S.K., Abuova G.T., An Eh.A. Results of an international multicenter non-interventional clinical study of the efficacy and safety of Ascoril Expectorant in the treatment of cough conducted in the Republic of Kazakhstan and the Republic of Uzbekistan. *Klinicheskaya meditsina = Klinicheskaya meditsina*. 2013;(6):50–55. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-mezhdunarodnogo-mnogotsentrovogo-neinterventsionnogo-klinicheskogo-issledovaniya-effektivnosti-i-bezopasnosti-askorila>
33. Shchugareva K.B., Pak A.M., Nimenko S.A. Clinical efficacy of the effect of combination expectorant in patients with bronchiectasis. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana = Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22749288>.
34. McGarvey L.P., Elder J. Future directions in treating cough. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;(43)(1):199–211, xii. doi: 10.1016/j.otc.2009.11.011.
35. Prabhu Shankar S., Chandrashekar S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;(108)(5):313–314, 316–318, 320. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/49648733>.
36. Sokolova L.V., Mizernitskiy Yu.L., Sorokina E.V., Gyzalina O.V. Use of Ascoril in children with respiratory diseases. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2002;(1):45. (In Russ.)

Информация об авторах:

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий 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

Доровская Нелли Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии № 1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: nelli-k@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 Structural Subdivision «Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics» of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of Children's Research and Practical Pulmonary Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; e-mail: yulmiz@mail.ru

Nelli L. Dorovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics No. 1, Federal State Budget 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: nelli-k@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