

Место комбинированных препаратов в терапии острого бронхита у детей

Н.Г. Колосова , ORCID: 0000-0001-5071-9302, e-mail: kolosovan@mail.ru

И.В. Гребенева, e-mail: IrinG@rambler.ru

В.Д. Денисова, e-mail: veronikad_91@list.ru

Е.М. Максимова, e-mail: katrimax@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

Резюме


Острые инфекционные заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся кашлем, занимают существенное место в респираторной патологии детского возраста. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями у детей в 4–5 раз выше, чем среди взрослого населения, и составляет более 90% от всех регистрируемых в России инфекционных и паразитарных заболеваний. Наиболее высокие показатели ОИДП отмечаются у детей дошкольного возраста, особенно в первые три года жизни. Как и у взрослых, детский кашель, описываемый как симптом «инфекции верхних дыхательных путей» или «острого бронхита», является наиболее часто диагностируемым острым проявлением в первичной медицинской помощи. Эти 2 диагноза представляют 75% всех случаев кашля. Этиологическими агентами при остром бронхите являются чаще респираторные вирусы: аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бокавирус человека, вирус Коксаки, вирус простого герпеса и др. Лекарственная терапия кашля назначается, когда отмечается малопродуктивный кашель, который не выполняет свою защитную функцию, то есть не способствует очищению дыхательных путей, и направлена на разжижение мокроты, снижение ее адгезивности (вязкости) и увеличение тем самым эффективности кашля. Основные группы мукоактивных препаратов, которые обычно в этом случае рассматриваются, – это муколитики, мукорегуляторы, мукокинетики, отхаркивающие средства, а также комбинированные препараты. Комбинированные лекарственные средства, создаваемые для устранения различных звеньев патогенеза респираторных заболеваний, сопровождающихся малопродуктивным кашлем и бронхообструкцией, заслуживают пристального внимания в связи с возможностью применять несколько активных действующих веществ в фиксированных лекарственных комбинациях с точными дозировками и доказанной клинической эффективностью, уменьшая количество одновременно принимаемых лекарственных средств, снижая риск развития нежелательных явлений. Пероральный прием комбинированных препаратов приобретает особую актуальность в условиях, когда невозможно проведение ингаляционной терапии.

Ключевые слова: острые инфекции дыхательных путей, дети, мукоактивные препараты, комбинированные препараты, острый бронхит, аскорил экспекторант

Для цитирования: Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д., Максимова Е.М. Место комбинированных препаратов в терапии острого бронхита у детей. *Медицинский совет*. 2020;(10):42–47. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-42-47.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Place of combination drugs in the therapy of acute bronchitis in children

Natalya G. Kolosova , ORCID: 0000-0001-5071-9302, e-mail: kolosovan@mail.ru

Irina V. Grebeneva, e-mail: IrinG@rambler.ru

Veronika D. Denisova, e-mail: veronikad_91@list.ru

Ekaterina M. Maksimova, e-mail: katrimax@mail.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Acute respiratory tract infections accompanied by cough play a significant role in respiratory pathology in childhood. The incidence of acute respiratory infections among children is 4–5 times higher than among the adult population and accounts for more than 90% of all infectious and parasitic diseases registered in Russia. The highest rates of acute respiratory infections are observed among children of preschool age, especially in the first three years of life. As in adults, children's cough, described as a symptom of «upper respiratory infection» or «acute bronchitis», is the most commonly diagnosed acute manifestation in primary care. These 2 diagnoses represent 75% of all cough cases. The most common etiological agents in acute bronchitis are respiratory viruses: adenovirus, influenza viruses and parainfluenza viruses, respiratory syncytial virus, rhinovirus, human Bocavirus, Coxsackievirus, herpes simplex virus, etc. Drug therapy for coughing is prescribed when there is a nonproductive cough that does not perform its protective function, meaning it does not contribute to the purification of the respiratory tract, and is aimed at dilution of sputum, reducing its adhesiveness (viscosity) and thus increase the effectiveness of coughing. The main groups of mucoactive drugs that are usually considered in this case are mucolytics, mucoregulators, mucokinetics, expectorants, and combination drugs. Combination drugs created to eliminate various elements of pathogenesis of respiratory diseases, accompanied by a nonproductive cough and bronchoobstruction, deserve close attention due to the possibility of using several active substances in fixed drug combinations with accurate dosages and proven clinical effectiveness, reducing the number of simultaneously taken drugs, reducing the risk of

developing undesirable events. Oral administration of combined medicines becomes especially important in conditions when inhalation therapy is impossible.

Keywords: acute respiratory infections, children, mucocactive drugs, combination drugs, acute bronchitis, ascoril expectorant

For citation: Kolosova N.G., Grebeneva I.V., Denisova V.D., Maksimova E.M. Place of combination drugs in the therapy of acute bronchitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):42–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-42-47.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые инфекции дыхательных путей стабильно занимают лидирующее положение среди заболеваний в детском возрасте. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями у детей в 4–5 раз выше, чем среди взрослого населения, и составляет более 90% от всех регистрируемых в России инфекционных и паразитарных заболеваний. Наиболее высокие показатели ОИДП отмечаются у детей дошкольного возраста, особенно в первые три года жизни [1].

Известно более 180 различных вирусов, приводящих к развитию острой респираторной инфекции (ОРИ), но постоянно появляются новые штаммы вирусных инфекций. В детском возрасте наиболее частыми возбудителями являются риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, аденовирусы, ротавирусы, норовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, а в летний период – энтеровирусы, коронавирусы [2]. При ОРИ клиническая симптоматика в основном схожа [3]:

- общие симптомы: лихорадка, интоксикация;
- локальные симптомы, обусловленные поражением конкретных отделов респираторной системы: риносинусит, тонзиллофарингит, ларингит, трахеит, бронхит, пневмония.

Кашель – второй по частоте симптом после насморка, чаще регистрируется у детей дошкольного возраста: двое из трех детей в возрасте от 0 до 4 лет посещают врача не реже одного раза в год с острыми респираторными инфекциями и 3/4 из них будут кашлять [4, 5]. При этом кашель представляет собой защитный рефлекс при нарушении мукоцилиарного клиренса, направленный на освобождение дыхательных путей от бронхиальной секреции, патологического инородного содержимого, раздражающих веществ, продуктов воспаления [6]; может появляться при заболеваниях как верхних, так и нижних дыхательных путей. Вначале заболевания он, как правило, сухой, по мере разрешения процесса становится влажным, что является хорошим знаком включения защитных механизмов [3, 6]. Задача врача – повысить эффективность кашля, если это необходимо.

Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительными (инфекционными) поражениями дыхательных путей, сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи. В этом контексте важно выделять ложную продуктивность кашля, которая может наблюдаться при постназальном затеке у больных с заболеваниями лор-органов (синуситы, риниты). В то же время продуктивный кашель может оказаться неэффективным, то есть по ряду причин не выполняющим свою

дренажную функцию (в их числе недостаточно выраженный кашлевой рефлекс, большая вязкость мокроты, например, у больных бронхиальной астмой, выраженная бронхиальная обструкция и т. д.).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, в клинический диагноз при острых респираторных инфекциях необходимо включать указание топика поражения, этиологии (если это возможно), ведущих клинических синдромов, характер и тяжесть течения. Все методы этиологической диагностики имеют ретроспективный характер или, как правило, не проводятся, поэтому при назначении терапии руководствуются клиническими показаниями и эпидемиологической ситуацией [1].

Как и у взрослых, детский кашель, описываемый как симптом «инфекции верхних дыхательных путей» или «острого бронхита», является наиболее часто диагностируемым острым проявлением в первичной медицинской помощи. Эти 2 диагноза представляют по крайней мере 75% всех случаев кашля. Из других причин астма является наиболее распространенной; другие потенциально опасные причины встречаются гораздо реже [7].

ОСТРЫЙ БРОНХИТ

Острый бронхит – острое воспаление слизистой оболочки бронхов, обычно вирусной природы, не требующее лечения антибиотиками. При наличии диффузной бронхиальной обструкции заболевание классифицируется как острый обструктивный бронхит [1, 8].

Этиологическими агентами при остром бронхите являются чаще респираторные вирусы (табл. 1). Острый бронхит бактериальной этиологии обычно возникает как осложнение ОРИ или на фоне неблагоприятного воздействия на респираторную систему: табачный дым (активное и пассивное курение), вдыхание аэрополлютантов, первичная аспирация пищи, гастроэзофагеальный рефлюкс, аллергические заболевания [3].

Диагностика острого бронхита не представляет трудностей и заключается в оценке основных симптомов (кашель сухой или влажный на фоне ОРИ, с повышением температуры или без, наличие разнокалиберных влажных хрипов в легких) и наличия бронхиальной обструкции, а также исключение внебольничной пневмонии (рис. 1).

ВЫБОР ТЕРАПИИ ОСТРОГО БРОНХИТА

Подходы к терапии острого бронхита у детей включают соблюдение режима, особенно в период лихорадки, адекватную гидратацию, увлажнение воздуха в комнате

● **Таблица 1.** Этиология острого бронхита у детей
 ● **Table 1.** Etiology of acute bronchitis in children

Вирусы – 90%	Аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бокавирус человека, вирус Коксаки, вирус простого герпеса и др.
Бактерии	Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumonia, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis и др.

ребенка. Медикаментозная терапия направлена на облегчение основных симптомов заболевания – муколитическая терапия, по показаниям – жаропонижающая, этиотропная (противовирусная или антибактериальная).

Клинические рекомендации Минздрава по лечению острого бронхита у детей рекомендуют при сохранении температуры тела $\geq 38^\circ\text{C}$ более 3 суток решать вопрос о необходимости дообследования (общий анализ крови, рентгенография органов грудной клетки или иного, по показаниям) и назначения антибактериальной терапии [8].

Общие показания к антибактериальной терапии [9]:

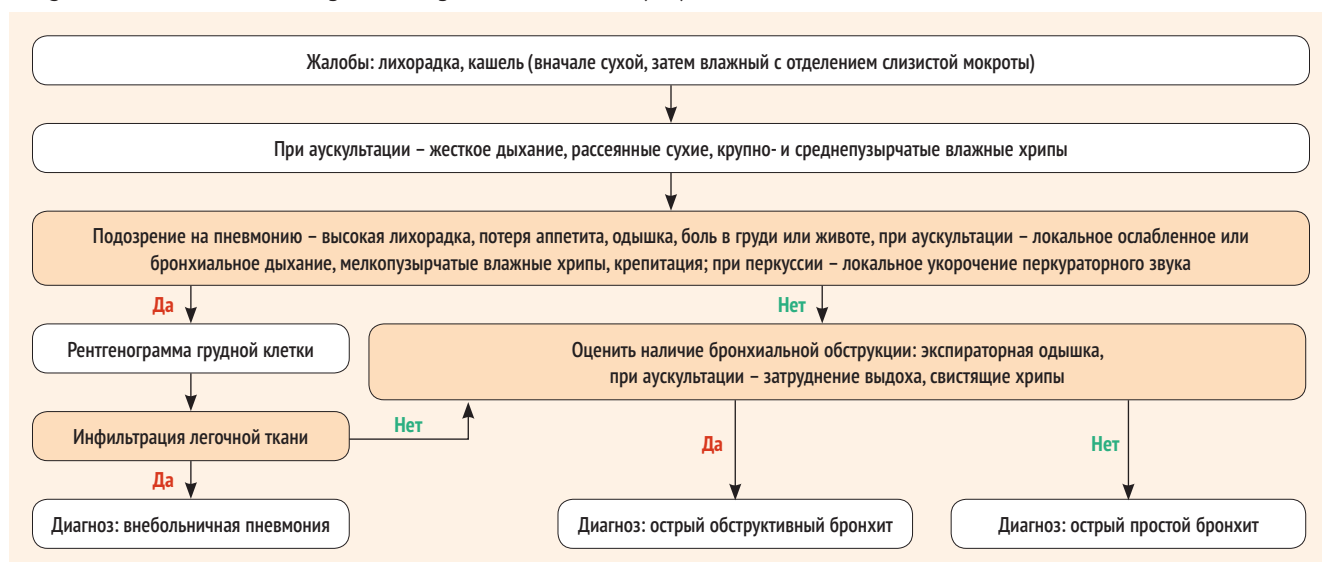
- выявление микоплазменной или хламидийной инфекции;
- признаки бактериальной инфекции (гнойная мокрота, фебрильная лихорадка $\geq 38,1^\circ\text{C}$, проявления общей интоксикации – слабость, сонливость, недомогание, головная боль, потеря аппетита; в анализах крови может отмечаться лейкоцитоз, повышение уровня СРБ, СОЭ и специфического маркера бактериального воспаления прокальцитонина);
- иммунодефицит или прием иммуносупрессивных препаратов;
- преморбидная патология, предрасполагающая к развитию пневмонии;
- сохранение симптоматики до 10 дней от начала заболевания.

Лекарственная терапия кашля назначается, когда отмечается малопродуктивный кашель, который не выполняет

свою защитную функцию, то есть не способствует очищению дыхательных путей, и направлена на разжижение мокроты, снижение ее адгезивности (вязкости) и увеличение тем самым эффективности кашля [10]. Основные группы мукоактивных препаратов, которые обычно в этом случае рассматриваются, – это муколитики, мукорегуляторы, мукокинетики, отхаркивающие средства, а также комбинированные препараты. Ряд препаратов к тому же может обладать опосредованным мукоактивным действием (табл. 2) [11].

Комбинированные лекарственные средства, создаваемые для устранения различных звеньев патогенеза респираторных заболеваний, сопровождающихся малопродуктивным кашлем и бронхообструкцией, заслуживают пристального внимания в связи с возможностью применения нескольких активных действующих веществ в фиксированных лекарственных комбинациях с точными дозировками и доказанной клинической эффективностью [12]. Применение таких многокомпонентных препаратов позволяет повышать комплаентность пациентов, обеспечивая максимальную эффективность комплексной фармакотерапии с включением всех ее компонентов в единую дозированную лекарственную форму. Аскорил экспекторант является комбинированным препаратом, в составе которого сальбутамол, бромгексин и гвайфенезин воздействуют на различные звенья патогенеза бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, образованием трудноотделяемого вязкого секрета; позволяет сочетать свойства бронхолитика, муколитика, отхаркивающего средства (рис. 2) [12, 13]. Важным механизмом действия сальбутамола, кроме бронхолитического, является стимуляция мукоцилиарного клиренса – увеличение секреции серозного компонента и уменьшение вязкости бронхиальной слизи, активация реснитчатого эпителия. Кроме того, препарат стимулирует митотическую активность и восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей. Применение

● **Рисунок 1.** Алгоритм диагностики острого бронхита у детей (I20)
 ● **Figure 1.** Acute bronchitis diagnostics algorithm in children (I20)



- **Таблица 2.** Основные группы мукоактивных препаратов
- **Table 2.** Main groups of mucoactive drugs

Муколитики	Мукорегуляторы	Мукокинетики	Отхаркивающие
Классические: Ацетилцистеин, Эрдостеин	Карбоцистеин, Карбоцистеина лизин	Бромгексин Амброксол	Секретомоторные средства Гипертонические растворы Гвайфенезин, Фитопрепараты
Пептидные: Дорназа альфа, другие ферменты			Комбинированные препараты Гвайфенезин + сальбутамол + бромгексин
Другие препараты – препараты с опосредованным мукоактивным действием			
Глюкокортикостероиды • Бронхолитики • Сурфактант • Релиз-активные препараты • Средства клинической гомеопатии • Макролиды и др.			

комбинированных препаратов позволяет уменьшить экономическую составляющую лечения и улучшить приверженность пациентов к назначенной терапии.

Ментол (левоментол), входящий в состав сиропа Аскорил в качестве вспомогательного компонента, оказывает эффект в основном вследствие рефлекторных реакций, связанных с раздражением чувствительных нервных окончаний: легкое рефлекторное сосудорасширяющее, мягкое спазмолитическое, легкое мочегонное, потогонное действие. Оказывает мягкий седативный эффект при повышенной возбудимости, нарушении сна, раздражении чувствительных рецепторов слизистых оболочек, стимулирует секрецию бронхиальных желез, обладает слабыми антисептическими свойствами вследствие неизбирательного действия на микробные клетки [12].

Указанные компоненты обладают синергичным действием, улучшая мукоцилиарный клиренс, регулируя секрецию мокроты и ее реологические свойства, снижая избыточный тонус бронхов. В результате происходит быстрое очищение бронхов от измененного трахеобронхиального секрета и уменьшение/исчезновение кашля¹.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Информация от 25.02.2020 г.

Проведенные клинические исследования продемонстрировали, что назначение Аскорила экспекторанта у детей с острыми респираторными заболеваниями, протекающими с кашлем, снижает длительность заболевания, уменьшает проявления бронхиальной гиперреактивности, способствует более быстрому клиническому выздоровлению по сравнению с монокомпонентной терапией, что, в свою очередь, снижает риск неадекватного использования системных антибиотиков [13, 14]. Показано, что при лечении препаратом Аскорил его эффективность была хорошей и высокой в 96% случаев [15]. К тому же в рекомендуемых дозах комбинация «сальбутамол + гвайфенезин + бромгексин» является безопасной при лечении кашля у детей. Исследования показали, что Аскорил является безопасным препаратом при лечении ОРВИ у длительно и часто болеющих детей [13]. Крайне редко у некоторых пациентов отмечаются тремор и учащенное сердцебиение, проходящие сразу после отмены препарата или уменьшения дозы. Эти побочные эффекты обусловлены прежде всего входящим в состав сиропа Аскорил сальбутамолом, обладающим высокой абсорбцией при пероральном приеме. В связи с этим Аскорил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим метилксантины, ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты (вероятность возникновения тахикардии, падения артериального давления). Не рекомендуется принимать одновременно с неселективными β-адреноблокаторами².

Данный комбинированный отхаркивающий препарат с фиксированными дозами бромгексина гидрохлорида, гвайфенезина и сальбутамола сульфата **показан для симптоматической терапии продуктивного кашля, связанного с различными респираторными заболеваниями**, включающими, наряду с другими, следующие³:

- острый бронхит, включая трахеобронхит;
- острый бронхит, обусловленный респираторными вирусами;
- хронический бронхит без дополнительного уточнения (БДУ);

² Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Информация от 25.02.2020 г.
³ Там же.

- **Рисунок 2.** Механизм действия препарата Аскорил
- **Figure 2.** Mechanism of action of the drug Acoril

Сальбутамол

- Стимулирует мукоцилиарный клиренс и активность реснитчатого эпителия
- Стимулирует секрецию мокроты
- Стимулирует митотическую активность и восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей
- Расширяет бронхи
- Способствует торможению выброса медиаторов воспаления

Бромгексин

- Оказывает муколитическое и отхаркивающее действие посредством деполимеризации и разрушения мукопротеинов и мукополисахаридов
- Оказывает небольшое самостоятельное противокашлевое действие
- Активируя реснички мерцательного эпителия, способствует выведению мокроты

Гвайфенезин


- Стимулирует секрецию жидких частей бронхиальной слизи
- Увеличивает объем мокроты
- Уменьшает вязкость мокроты
- Повышает активность цилиарного эпителия бронхов и трахеи
- Мягкое успокаивающее действие – снижает тревожность, уменьшает психогенную вегетативную симптоматику
- Отхаркивающий эффект за счет рефлекторной стимуляции секреции бронхиальных желез и активации реснитчатого эпителия в бронхах

- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- астматический бронхит;
- пневмония.

У детей с 2 до 6 лет Аскорил назначается в сиропе в дозе 5 мл 3 раза в день, с 6 до 12 лет по 5-10 мл 3 раза в день, с 12 лет по 10 мл 3 раза в день [в 10 мл сиропа входят сальбутамол (2 мг), бромгексина гидрохлорид (4 мг), гвайфенезин (100 мг)], также с 6 лет до 12 лет препарат может назначаться в виде таблеток по 1/2 или 1 таблетке 3 раза в день, с 12 лет по 1 таблетке 3 раза в день⁴.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил. Режим доступа: <http://grls.srosmnzdru.ru/grls.aspx>. Информация от 25.02.2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Аскорил является препаратом, содержащим комбинацию веществ, оказывающих одновременно бронхолитическое, отхаркивающее и муколитическое действие. Применение комбинации активных препаратов позволяет уменьшить количество одновременно принимаемых лекарственных средств, а минимальные концентрации действующих веществ в их составе позволяют снизить и риск развития нежелательных явлений. Пероральный прием Аскорила приобретает особую актуальность в условиях, когда невозможно проведение ингаляционной терапии. 

Поступила / Received 02.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2020

Принята в печать / Accepted 20.06.2020

Список литературы

1. Геппе Н.А., Козлова Л.В., Горелов А.В., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ильенкова Н.А. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство*. М.: МедКом-Про; 2018. 200 с.
2. O'Grady K.F., Grimwood K., Sloots T.P., Whitley D.M., Acworth J. P., Phillips N. et al. Upper airway viruses and bacteria and clinical outcomes in children with cough. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(3):373–381. doi: 10.1002/ppul.23527.
3. Геппе Н.А., Малахов А.Б. (ред.). *Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: практическое руководство для врачей*. М.; 2012. 47 с.
4. Hay A.D., Wilson A.D. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract*. 2002;52(478):401–409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1314298/pdf/12014540.pdf>.
5. Jurca M., Ramette A., Dogaru C.M., Goutaki M., Spycher B.D., Latzin Ph. et al. Prevalence of cough throughout childhood: A cohort study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177485. doi: 10.1371/journal.pone.0177485.
6. Worrall G. Acute cough in children. *Can Fam Physician*. 2011;57(3):315–318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056681/pdf/0570315.pdf>.
7. Whitburn S., Costelloe C., Montgomery A.A., Redmond N.M., Fletcher M., Peters T.J., Hay A.D. The frequency distribution of presenting symptoms in children aged six months to six years to primary care. *Prim Health Care Res Dev*. 2011;12(2):123–134. doi: 10.1017/S146342361000040X.
8. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Полякова А.С., Куличенко Т.В. и др. *Острый бронхит у детей (КР381)*. 2018. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_239.
9. Дронов И.А., Малахов А.Б. Антибактериальная терапия при острых респираторных инфекциях у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2017;(04):31–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32303527>.
10. Stokes D.C., Dozor A.J. *Pediatric Pulmonology, Asthma, and Sleep Medicine*. Elk Grove Village, United States: American Academy of Pediatrics; 2018. 890 p.
11. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Зайцева О.В., Дегтярева М.В., Ильенкова Н.А., Калюжин О.В. и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2017;(4):40–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32303529>.
12. Княжеская Н.П., Боков Е.В., Татарский А.Р. Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции. *РМЖ*. 2013;(7):368–370. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/kombinirovannyi_preparat_askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/.
13. Малахов А.Б., Дронов И.А., Шахназарова М.Д. Эффективность и безопасность комбинированного препарата (бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол) для лечения острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;(01):65–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27379796>.
14. Prabhu Shankar S., Chandrashekhara 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):313–320. Available at: <https://www.altmetric.com/details/1598558>.
15. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Утюшева М.Г. Применение комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2011;(1). Режим доступа: https://umedp.ru/articles/primeneniye_kombinirovannoy_terapii_pri_lechenii_ostrykh_respiratornykh_zabolevaniy_u_detey.html.

References

1. Geppé N.A., Kozlova L.V., Gorelov A.V., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Ilyenkova N.A. *Acute respiratory tract infections in children. Diagnostics, treatment, prevention: clinical guidelines*. Moscow: MedCom-Pro; 2018. 200 p. (In Russ.)
2. O'Grady K.F., Grimwood K., Sloots T.P., Whitley D.M., Acworth J. P., Phillips N. et al. Upper airway viruses and bacteria and clinical outcomes in children with cough. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(3):373–381. doi: 10.1002/ppul.23527.
3. Geppé N.A., Malakhov A.B. (ed.). *Complex approach to the treatment and prevention of acute respiratory infections in children: a practical guide for physicians*. Moscow; 2012. 47 p.
4. Hay A.D., Wilson A.D. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract*. 2002;52(478):401–409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1314298/pdf/12014540.pdf>.
5. Jurca M., Ramette A., Dogaru C.M., Goutaki M., Spycher B.D., Latzin Ph. et al. Prevalence of cough throughout childhood: A cohort study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177485. doi: 10.1371/journal.pone.0177485.
6. Worrall G. Acute cough in children. *Can Fam Physician*. 2011;57(3):315–318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056681/pdf/0570315.pdf>.
7. Whitburn S., Costelloe C., Montgomery A.A., Redmond N. M., Fletcher M., Peters T.J., Hay A.D. The frequency distribution of presenting symptoms in children aged six months to six years to primary care. *Prim Health Care Res Dev*. 2011;12(2):123–134. doi: 10.1017/S146342361000040X.
8. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K., Bakradze M.D., Polyakova A.S., Kulichenko T.V. et al. *Acute Bronchitis in Children (КР381)*. 2018. (In Russ.) Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_239/
9. Dronov I.A., Malakhov A.B. Antibacterial therapy for acute respiratory infections in children. *Pediatrya. Prilozhenie k zhurnal Consilium Medicum = Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum*. 2017;(04):31–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32303527>.
10. Stokes D.C., Dozor A.J. *Pediatric Pulmonology, Asthma, and Sleep Medicine*. Elk Grove Village, United States: American Academy of Pediatrics; 2018. 890 p.
11. Geppé N.A., Malakhov A.B., Zaytseva O.V., Degtyareva M.V., Ilyenkova N.A., Kalyuzhin O.V. Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice. *Pediatrya. Prilozhenie k zhurnal Consilium Medicum = Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum*. 2017;(4):40–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32303529>.
12. Knyazheskaya N.P., Bokov E.V., Tatarskiy A.R. Combined drug Ascoril in the therapy of cough and bronchoobstruction. *RMZH = RMJ*. 2013;(7):368–370. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/kombinirovannyi_preparat_askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/.
13. Malakhov A.B., Dronov I.A., Shakhnazarova M.D. Efficacy and safety of using combined medication (bromhexine + guaiphenesin + salbutamol) for treating the acute respiratory infections in children. *Pediatrya. Prilozhenie k zhurnal Consilium Medicum = Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum*. 2016;(01):65–69. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27379796>.
14. Prabhu Shankar S., Chandrashekhara 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):313–320. Available at: <https://www.altmetric.com/details/1598558>.
15. Geppé N.A., Seliverstova N.A., Utyusheva M.G. Application of combined therapy in the treatment of acute respiratory diseases in children. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Pедиатрия = Effective Pharmacotherapy. Pедиатрия*. 2011;(1). Available at: https://umedp.ru/articles/primeneniye_kombinirovannoy_terapii_pri_lechenii_ostrykh_respiratornykh_zabolevaniy_u_detey.html.

Информация об авторах:

Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Института здоровья детей, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Университетская детская клиническая больница, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; e-mail: kolosovan@mail.ru

Гребенева Ирина Владимировна, к.м.н., врач-пульмонолог, врач высшей категории, заведующая пульмонологическим отделением, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Университетская детская клиническая больница, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; e-mail: IrinG@rambler.ru

Денисова Вероника Дмитриевна, врач-пульмонолог, Университетская детская клиническая больница, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; e-mail: veronikad_91@list.ru

Максимова Екатерина Михайловна, студентка 6-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: katrimax@mail.ru

Information about the authors:

Natalya G. Kolosova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases, Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Children's Clinical University Hospital, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: kolosovan@mail.ru

Irina V. Grebeneva, Cand. of Sci. (Med.), pulmonologist, Highest Category Board Certified, Head of the Pulmonology Department, Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Children's Clinical University Hospital, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: IrinG@rambler.ru

Veronika D. Denisova, pulmonologist, Children's Clinical University Hospital; Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: veronikad_91@list.ru

Ekaterina M. Maksimova, 6th year student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: katrimax@mail.ru