

Особенности комбинированной мукоактивной терапии бронхолегочных заболеваний у детей в амбулаторной практике

И.М. Мельникова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

Ю.Л. Мизерницкий², <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В 2022 г. заболеваемость ОРВИ среди детского населения составляла 72281,8 на 100 тыс., что на 6,2% выше показателя такой заболеваемости в 2021 г. (68062,5 на 100 тыс.; $p < 0,05$). Заболеваемость гриппом среди детского населения регистрировалась на уровне 165,8 на 100 тыс., что в 2,9 раза выше данного показателя за 2021 г. Нарушения мукоцилиарного клиренса вносят свой весомый вклад в патогенез острых и хронических бронхолегочных заболеваний. Замедление мукоцилиарного клиренса в результате хронической гиперпродукции слизи приводит к обструкции дыхательных путей и инфицированию, что способствует утяжелению течения заболеваний. Безусловно, при выборе лекарственного препарата, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или на сам бронхиальный секрет и его эвакуацию, требуется индивидуальный подход к каждому пациенту. В статье представлен детальный обзор данных современной литературы, а также собственный опыт авторов, касающийся методов терапии кашля, в т. ч. при бронхообструктивном синдроме. При этом как никогда обосновано применение комбинированных лекарственных средств, одновременно воздействующих на различные патогенетические механизмы заболеваний органов дыхания. Современная комбинированная терапия, включающая фиксированную комбинацию сальбутамола, бромгексина, гвайфенезина (Бромгексикомб) благодаря синергизму входящих в его состав компонентов, способствует продуктивному лечению при острых и обострениях хронических бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся кашлем, мукостазом и явлениями нетяжелой бронхиальной обструкции, обеспечивает хороший комплаенс, в т. ч. за счет сиропной формы, что особенно актуально в амбулаторной педиатрической практике.

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

Для цитирования: Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Особенности комбинированной мукоактивной терапии бронхолегочных заболеваний у детей в амбулаторной практике. *Медицинский совет.* 2023;17(17):78–83. <https://doi.org/10.21518/ms2023-320>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of combined mucoactive therapy for bronchopulmonary diseases in children in outpatient practice

Irina M. Melnikova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

Yury L. Mizernitskiy², <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutionary St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

In 2022, ARVI rates among the paediatric population were 72281.8 per 100,000, which is 6.2% higher than such rates in 2021 (68062.5 per 100,000; $p < 0.05$). Estimated influenza rates among the paediatric population were 165.8 per 100,000, which is 2.9 times higher than this rate in 2021. Impaired mucociliary clearance makes a significant contribution to the pathogenesis of acute and chronic bronchopulmonary diseases. Slowing of mucociliary clearance that results from chronic mucus hyperproduction leads to airway obstruction and infection, which acts as a cause of aggravation of the disease. There's no question, the choice of a drug that can affect the secretory function of the mucous membrane or the bronchial mucus itself and its evacuation requires an individual approach to each patient. The article presents a detailed review of modern literature, as well as the authors' own experience about cough therapy methods, including those used in broncho-obstructive syndrome. At the same time, the use of combination drugs that have a simultaneous effect on various pathogenetic mechanisms of respiratory diseases are justified more than ever before. Due to synergistic interactions of its components, the modern combination therapy, including a fixed-dose combination of salbutamol, bromhexine, guaifenesin (Bromhekomb), contributes to the productive

treatment of acute bronchopulmonary diseases and exacerbations of chronic bronchopulmonary diseases accompanied by cough, mucostasis and events of mild bronchial obstruction, as well as ensures high compliance, including due to consideration of the syrup dosage form, which is especially important in outpatient paediatric practice

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

For citation: Melnikova IM, Mizernitskiy YuL. Features of combined mucoactive therapy for bronchopulmonary diseases in children in outpatient practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-320>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции, особенно у детей, имеют высокий риск развития осложнений, обострений хронических заболеваний, снижают качество жизни, сопровождаются высокими социальными и экономическими издержками (листы нетрудоспособности у родителей, затраты на лекарственные препараты и т. д.). В 2022 г. ОРВИ переболело 29,1% населения страны. В сравнении с предыдущим 2021 г. отмечен рост заболеваемости ОРВИ на 10,7%. В 2022 г. заболеваемость ОРВИ среди детского населения составляла 72281,8 на 100 тыс., что на 6,2% выше показателя такой заболеваемости в 2021 г. (68062,5 на 100 тыс.; $p < 0,05$). Заболеваемость гриппом среди детского населения регистрировалась на уровне 165,8 на 100 тыс., что в 2,9 раза выше данного показателя за 2021 г. Наибольшая заболеваемость наблюдается в возрастной группе до 2 лет, в 2022 г. она составила у детей 1–2 лет 312,5 на 100 тыс.; у детей до 1 года – 291,4 на 100 тыс. Заболеваемость внебольничными пневмониями среди детей в 2022 г. снизилась по сравнению с предыдущим годом и составила 444,68 на 100 тыс. (показатель заболеваемости в 2021 г. – 511,06 на 100 тыс.). В то же время наиболее высокая заболеваемость внебольничными пневмониями стабильно наблюдается у детей 1–2 лет жизни, среди которых показатель заболеваемости внебольничными пневмониями в 2022 г. составил 1227,37 на 100 тыс.¹ Респираторные вирусы могут приводить к тяжелым заболеваниям, способным вызывать острую дыхательную недостаточность, которая может прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома. До пандемии коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) грипп А и В, тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и метапневмовирус представляли собой яркие примеры тяжелых вирусных респираторных заболеваний. В последние годы роль респираторных вирусов становится все более значительной, доминирующей, и это стало еще более очевидным с появлением тяжелого острого респираторного синдрома при коронавирусной инфекции [1].

Респираторный тракт постоянно подвергается воздействию твердых и жидких частиц, токсинов, микробных патогенов, санирование от которых осуществляется благодаря сложным механизмам защиты, врожденного и приобретенного иммунитета [2].

ПАТОГЕНЕЗ

В норме бронхиальный секрет выстилает дыхательные пути, задерживает и очищает их от вдыхаемых частиц, предотвращает потерю жидкости с поверхности дыхательных путей. Большую часть секрета составляет вода (примерно 95%), а полимерные муцины, в частности MUC5B, секретируемый подслизистыми железами, и MUC5AC, секретируемый бокаловидными клетками, обеспечивают гелеобразную структуру. Слой геля располагается поверх перилициарного золь-слоя меньшей вязкости, содержащего прикрепленные муцины. Полимеризованные муцины образуют гель за счет «спутывания» длинных муциновых цепей и образования сшивок. Центральную роль в мукоцилиарной системе играют реснитчатые клетки мерцательного эпителия респираторного тракта, обеспечивающие механизм мукоцилиарного клиренса (очищения) [3].

Благодаря синхронной работе ресничек и кашля обеспечивается удаление из дыхательных путей различных частиц и патогенов. Реснитчатые клетки дыхательных путей являются терминально дифференцированными клетками и не способны к самообновлению. Активация транскрипционного фактора forkhead box J1 (FOXJ1) обеспечивает созревание базальных клеток-предшественников в полностью дифференцированные реснитчатые клетки, и этот процесс зависит от действия регуляторного фактора. FOXJ1 специфически способствует образованию ресничек, было показано, что инактивация Notch-сигнализации вызывает увеличение числа реснитчатых клеток. Они пополняются за счет базальных клеток, которые выступают в качестве стволовых/прогениторных для реснитчатых клеток эпителия дыхательных путей и секреторных клеток. Количество реснитчатых клеток увеличивается с ростом генерации ветвей дыхательных путей, при этом отношение количества реснитчатых клеток к количеству клеток в эпителии дыхательных путей составляет от $47 \pm 2\%$ в эпителии трахеи до $73 \pm 1\%$ в эпителии мелких дыхательных путей [4].

Мукоцилиарный клиренс контролируется целым рядом известных генов, в т. ч. 19 муцин-генами, а также секреторными: MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC7, MUC8 и др. Реснитчатые клетки мерцательного эпителия являются эволюционно сложно организованными по белковой структуре, и их формирование происходит под контролем более чем 1 000 генов [5, 6].

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023. 368 с. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076.

Для обеспечения эффективного клиренса слизи необходимо согласованное биение ресничек эпителия дыхательных путей, соответствующее количество муцина, а также воды и ионов для обеспечения коллоидного состояния секрета и его текучести.

Помимо мукоцилиарного клиренса, выведение мокроты в организме обеспечивается кашлевым рефлексом, который является защитным рефлексом, направленным на восстановление проходимости дыхательных путей. Однако эту свою функцию кашель может выполнять только при определенных реологических свойствах мокроты.

Нарушения мукоцилиарного клиренса, связанные с нарушением жидкостного состояния, дисфункцией ресничек, отсутствием кашля или деструкцией эпителиальных клеток, выстилающих дыхательные пути, вносят свой весомый вклад в патогенез острых и хронических бронхолегочных заболеваний. Хотя секрет эпителия дыхательных путей играет ключевую роль в защите легких во время острого повреждения, замедление мукоцилиарного клиренса в результате хронической гиперпродукции слизи приводит к обструкции дыхательных путей и инфицированию, что способствует утяжелению течения заболеваний, включая бронхиальную астму, муковисцидоз, бронхоэктазы, первичную цилиарную дискинезию, идиопатический легочный фиброз и др. Дисфункция системы мукоцилиарного клиренса при этой патологии обусловлена метаплазией бокаловидных клеток, гипертрофией клеток подслизистых бронхиальных желез, гиперсекрецией слизи, слипанием и потерей ресничек [4].

При инфекционно-воспалительных процессах в секрете дыхательных путей содержатся слушенные в процессе воспаления эпителиальные клетки, различные твердые частицы, микроорганизмы, секретируемые пептиды, продукты воспаления. Мукоактивные препараты призваны улучшить клиренс и уменьшить продукцию мокроты.

Наличие обратимой бронхообструкции различного генеза, безусловно, влияет на скорость и качество отделения мокроты, а вязкая мокрота, увеличение ее объема усугубляет это состояние, что формирует «порочный круг», эффективно повлиять на который возможно лишь включением в терапию комбинации препаратов одновременно с бронхолитической и мукоактивной направленностью, что является патогенетически обоснованным [7].

На функцию мерцательного эпителия оказывают негативное влияние многие факторы. В частности, сильно нарушает движение ресничек табачный дым. Он стимулирует продукцию мокроты, снижает уровень местной иммунологической защиты, оказывает токсическое, раздражающее и сенсibilизирующее воздействие, что следует учитывать при подборе мукоактивной терапии. Неблагоприятное влияние на мукоцилиарный клиренс оказывает вдыхание и других раздражителей, горячего или холодного воздуха, чистого кислорода, окислов азота и диоксида серы, аммиака, формальдегида, дыма от сжигания древесины, угля. Повреждающим является также воздействие токсинов, вирусов и бактерий на мерцательный эпителий [3].

ВЫБОР ТЕРАПИИ

Безусловно, при выборе лекарственного препарата, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или на сам бронхиальный секрет и его эвакуацию, требуется индивидуальный подход к каждому пациенту [3, 8]. Убедительно доказано, что у детей в возрасте 14 лет с кашлем более 4 нед. применение протоколов (или алгоритмов) лечения кашля улучшает клинические результаты [9].

При наличии бронхиальной обструкции вне зависимости от ее причин основными препаратами в терапии являются β_2 -агонисты короткого действия. Детям раннего возраста для купирования бронхообструкции эффективно ингаляционное применение комбинации бронхолитика и муколитика. При выраженном бронхообструктивном синдроме (БОС) необходимо включение ингаляционных глюкокортикостероидов [3, 10, 11]. Однако если у ребенка с легким 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 [12, 13].

С целью улучшения дренажной функции легких используется целый комплекс как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения, включающих гидратацию, кинезиотерапию и применение лекарственных средств, способствующих снижению вязкости бронхиального секрета [14]. Чаще всего в педиатрической практике для облегчения кашля применяют муколитические и отхаркивающие средства.

Среди муколитиков прямого действия высокой эффективностью обладают тиолики – производные цистеина со свободной тиоловой группой. К этой группе относится широко известный препарат ацетилцистеин. Разрывая дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, он уменьшает вязкость слизи, способствуя ее разжижению. Основным показанием к назначению ацетилцистеина является кашель с густой, вязкой, трудно отделяемой мокротой. Чаще всего это требуется при обострении хронических инфекционно-воспалительных, наследственных и врожденных заболеваний легких, таких как муковисцидоз, пороки развития бронхов, первичная цилиарная дискинезия и др. [15, 16]. Лечение следует начинать с небольших доз ацетилцистеина, т. к. эффект больших бывает непредсказуем и может привести к излишней гиперсекреции [2].

Дорназа альфа, отнесенная к группе протеолитических ферментов, представляет собой генно-инженерный вариант природного фермента человека, расщепляющего внеклеточную дезоксирибонуклеазу, вырабатываемую поджелудочной железой и другими тканями. Применяется в основном при муковисцидозе, а также в отдельных случаях при обострении других заболеваний легких с гнойной мокротой.

К мукоактивным препаратам непрямого действия относятся секретолитики (бромгексин, амброксол), комплексно

воздействующие на бронхиальный секрет, и мукорегуляторы, действие которых направлено непосредственно на железистую клетку и нормализацию ее секреторной функции. Мукорегуляторы положительно влияют на мукоцилиарный транспорт, нормализуют структуру дыхательного эпителия. Наиболее известным препаратом этой группы является карбоцистеин и его производные. Имеющийся у карбоцистеинов, в т. ч. у его лизиновой соли, эффект «последствия» позволяет рекомендовать их при хронических и рецидивирующих заболеваниях легких, требующих длительной мукорегулирующей терапии [17, с. 123–140; 18].

Среди традиционных отхаркивающих средства наиболее многочисленна группа препаратов рефлекторного действия, включающих вещества, как правило, растительного происхождения. Они, как известно, многокомпонентны, а фармакокинетика их мало изучена. К этой группе относятся препараты гвайфенезина, плюща, термопсиса, душицы, чабреца, мать-и-мачехи, синюхи, багульника, подорожника, фиалки трехцветной, солодки, алтея, плодов аниса 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 гастро-пульмонального рефлекса, усиления перистальтических сокращений бронхов и повышения активности мерцательного эпителия. Отметим, что весьма эффективно их сочетание с секретолитиками и мукорегуляторами. Однако избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров при лечении препаратами растительного происхождения в раннем возрасте может привести к аспирации (особенно у детей с перинатальным поражением ЦНС). Растительные препараты также противопоказаны пациентам с поллинозом, с отягощенным аллергоанамнезом, т. к. могут вызвать аллергические реакции и/или усилить имеющиеся аллергические проявления [15].

РОЛЬ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Комбинированные препараты являются эффективным подходом к лечению бронхолегочных заболеваний у детей, особенно в амбулаторной практике. При этом в одной лекарственной форме объединены несколько препаратов, воздействующих на различные патогенетические механизмы и патологические симптомы. Такое сочетание в одном препарате позволяет уменьшить количество применяемых лекарственных средств, что существенно повышает комплаентность терапии [3, 19]. Однако следует иметь в виду, что назначение комбинированных препаратов требует строго индивидуального подхода, а сочетания лекарственных средств не всегда рациональны [3]. Наряду с муколитиком или отхаркивающим препаратом, они могут включать противокашлевые, бронхолитические, жаропонижающие, антигистаминные и/или антибактериальные средства, имеющие свои противопоказания у детей раннего возраста [20].

Одной из известных эффективных комбинаций при лечении детей с кашлем и нетяжелым бронхообструктивным синдромом является сочетание бромгексина, сальбутамола и гвайфенезина. Отечественный препарат Бромгекс-комб экспекторант (Фармстандарт-Лексредства ОАО, РФ), в состав которого входит бромгексина гидрохлорид – 2,0 мг, гвайфенезин – 50,0 мг, сальбутамола сульфат – 1,205 мг. Компоненты Бромгекс-комба экспекторанта демонстрируют синергичный эффект входящих в него компонентов за счет их потенцирующего действия. Препарат одновременно улучшает мукоцилиарный клиренс, регулирует секрецию бронхиальной слизи и ее реологические свойства и уменьшает бронхоспазм. В результате происходит уменьшение/прекращение кашля и явлений бронхиальной обструкции. Выпускается в форме таблеток и сиропа. Детям в возрасте от 2 до 6 лет рекомендуется применение сиропа Бромгекс-комб экспекторант внутрь 3 раза в день по 5 мл; от 6 до 10 лет – по 5–12 мл; детям старше 12 лет и взрослым – по 10 мл. Перед употреблением взбалтывать. Таблетки Бромгекс-комб применяются у детей старше 6 лет 3 раза в сутки в дозах: в возрасте от 6 до 12 лет – по 1/2 или 1 таблетке; старше 12 лет – по 1 таблетке внутрь.

Ключевым компонентом препарата Бромгекс-комб в купировании нетяжелой бронхообструкции 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 мембраностабилизирующим действием (ингибирует высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток). Сальбутамол стимулирует мукоцилиарный клиренс – секрецию серозного компонента бронхиального секрета и активность реснитчатого эпителия. Мукокинетическое действие особенно выражено при пероральном приеме препарата [21].

Бромгексина гидрохлорид оказывает секретолитическое 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. Важно, что при этом не происходит увеличения объема мокроты. Бромгексин стимулирует деятельность секреторных клеток слизистой оболочки бронхов (клеток Клара) и пневмоцитов II типа, продуцирующих бронхиальный и альвеолярный сурфактант. Бромгексин оказывает также незначительное противокашлевое действие. Уникальными свойствами бромгексина являются стимуляция синтеза эндогенного сурфактанта и улучшение проникновения антибиотика в легочную ткань. Такие качества бромгексина часто делают его препаратом выбора для лечения острой и хронической бронхолегочной патологии [22].

Гвайфенезин, входящий в состав препарата Бромгекс-комб, относится к традиционным растительным отхаркивающим средствам. 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). 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 обильной мокротой.

Разнонаправленность действия препарата Бромгекомб определяет целесообразность его применения практически при всех острых и хронических бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся нарушением отхождения мокроты и нетяжелой бронхообструкцией.

Результаты проведенных клинических исследований продемонстрировали эффективность и безопасность применения аналогичных препаратов у взрослых и детей при ОРИ и хронических заболеваниях легких, протекающих с БОС [12, 21, 23–28]. Контролируемые исследования

подтвердили безопасность применения аналогов у больных бронхиальной астмой [29].

Отметим, что препарат следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим метилксантин, 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 его состав сальбутамолом. Не рекомендуется прием одновременно с неселективными β -адреноблокаторами [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексная терапия с включением комбинированного препарата Бромгекомб, благодаря синергизму входящих в его состав компонентов, способствует продуктивному лечению при острых и обострениях хронических бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся кашлем, мукостазом и явлениями нетяжелой бронхиальной обструкции, обеспечивает хороший комплаенс, в т.ч. за счет сиропной формы, что особенно актуально в амбулаторной педиатрической практике.



Поступила / Received 01.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 19.09.2023

Принята в печать / Accepted 23.09.2023

Список литературы / References

- Niederman MS, Torres A. Respiratory infections. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166):220150. <https://doi.org/10.1183/16000617.0150-2022>.
- Чучалин АГ, Абросимов ВН. *Кашель*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с.
- Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. *Кашель и его терапия у детей*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2020. 244 с.
- Wu D, Xiang Y. Role of mucociliary clearance system in respiratory diseases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2023;48(2):275–284. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220372>.
- Seagrave J, Albrecht HH, Hill DB, Rogers DF, Solomon G. Effects of guai-fenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells. *Respir Res.* 2012;13(1):98. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-98>.
- Chu KK, Unglert C, Ford TN, Cui D, Carruth RW, Singh K et al. In vivo imaging of airway cilia and mucus clearance with micro-optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2016;7(7):2494–2505. <https://doi.org/10.1364/BOE.7.002494>.
- Чучалин АГ (ред.). *Респираторная медицина*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 640 с.
- Мельникова ИМ, Удальцова ЕВ, Мизерницкий ЮЛ. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018; 97(2):8–18. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18>.
- Melnikova IM, Udaltsova EV, Mizernitskiy YuL. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2018;97(2):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18>.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Weir K, Rubin BK, Irwin RS. Use of Management Pathways or Algorithms in Children With Chronic Cough: Systematic Reviews. *Chest.* 2016;149(1):106–119. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1403>.
- Fenne HA. *Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика*. М.: Медком-Про; 2019. 80 с.
- Абдрахманова СТ, Абелевич ММ, Алискандиев АМ, Архипов ВВ, Астафьева НГ, Ашеров ИК и др. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detey-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf?utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru.
- Соколова ЛВ, Мизерницкий ЮЛ, Сорокина ЕВ, Грязина ОВ. Применение препарата аскорил у детей с заболеваниями органов дыхания. *Вопросы современной педиатрии*. 2002;(1):45.
- Sokolova LV, Mizernitskiy YuL, Sorokina EV, Gryazina OV. Application of the drug ascoril in children with respiratory diseases. *Current Pediatrics.* 2002;(1):45. (In Russ.)
- Мизерницкий ЮЛ, Доровская НЛ, Мельникова ИМ. Комбинированная терапия кашля и бронхиальной обструкции в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2019;(17):83–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-83-89>.
- Mizernitskiy YuL, Dorovskaya NL, Melnikova IM. Combination therapy for cough and bronchial obstruction in childhood. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(17):83–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-83-89>.
- Симонова ОИ. Особенности применения муколитиков прямого типа действия в практике педиатра. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;(1): 153–159. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/556>.
- Simonova OI. Administration of mucolytics with direct action in pediatric practice. *Current Pediatrics.* 2011;(1):153–159. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/556>.
- Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. *Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей*. М.: Медпрактика-М; 2013. 120 с.
- Капранов НИ, Каширская НЮ (ред.). *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014. 672 с.
- Каганов СЮ (ред.). Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии. В: Царегородцев АД, Таболин ВА (ред.). *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии*. М.: Медпрактика-М; 2002. Т. 1. 512 с. Режим доступа: http://e-library.namdu.uz/50%20тиббий%20фанлар/Царегородцев_А_Д_Таболин_В_А_Каганов_С_Ю_Руководство_по_фармакотерапии.pdf
- Делягин ВМ, Быстрова НЮ. *Антибактериальные и мукоактивные препараты*. М.: Алтус; 1999. 70 с.
- Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ, Доровская НЛ. Альтернативный метод противокашлевой терапии у детей с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(2):68–72. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-2-68-72>.
- Mizernitskiy YuL, Melnikova IM, Dorovskaya NL. Alternative method of antitussive therapy in children with acute respiratory infections. *Current Pediatrics.* 2019;14(2):68–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-2-68-72>.

20. Малайин АГ, Белоцерковская ЮГ, Болиева ЛЗ, Вершинина МВ, Журавлева МВ, Зайцев АА и др. Практические аспекты применения новой фиксированной комбинации препаратов амброксол + гвайфенезин + левосальбутамол в терапии острого бронхита у взрослых. Резолюция совета экспертов. *Профилактическая медицина*. 2023;26(6):108–112. Malyavin AG, Belotserkovskaya YuG, Bolieva LZ, Vershinina MV, Zhuravleva MV, Zaitsev AA et al. Practical aspects of the application of a new drug combination of ambroxol + guaiphenesine + levosalbutamol in the treatment of acute bronchitis in adults. Experts council resolution. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023;26(6):108–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202326061108>.
21. Клячкина ИЛ, Синопальников АИ. Фиксированные комбинации мукоактивных препаратов в программе лечения кашля. *Практическая пульмонология*. 2015;(1):74–82. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf. Klyachkina IL, Sinopalnikov AI. Fixed combinations of mucoactive drugs in the program of cough treatment. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2015;(1):74–82. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf.
22. Щугарева КБ, Пак АМ, Нименко СА. Клиническая эффективность влияния комбинированного экспекторанта у пациентов с бронхоэктазиями. *Клиническая медицина Казахстана*. 2013;28(2):104. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tdvjyd>. Shchugareva KB, Pak AM, Nimenko SA. Clinical effectiveness of the effect of combined expectorant in patients with bronchiectasis. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2013;28(2):104. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tdvjyd>.
23. Зайцев АА, Оковитый СВ. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;(12):1450–1457. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>. Zaitsev AA, Okovityj SV. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;(12):1450–1457. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>.
24. Геппе НА, Селиверстова НА, Малышев ВС, Машукова НГ, Колосова НГ. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии. *РМЖ*. 2011;19(22):1371–1374. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Prichiny_bronhialnoy_obstrukcii_u_detey_i_napravleniya_terapii. Geppe NA, Seliverstova NA, Malyshev VS, Mashukova NG, Kolosova NG. Causes of bronchial obstruction in children and directions of therapy. *RMJ*. 2011;19(22):1371–1374. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Prichiny_bronhialnoy_obstrukcii_u_detey_i_napravleniya_terapii.
25. Княжеская НП, Боков ЕВ, Татарский АР. Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции. *РМЖ*. 2013;(7):368. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyj_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/?print_page=Y#ixzz5x2BryaDF. Knyazheskaya NP, Bokov EV, Tatarsky AR. Combined drug Ascoril in the therapy of cough and bronchoobstruction. *RMJ*. 2013;(7):368. (In Russ.) Available at: http://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyj_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/?print_page=Y#ixzz5x2BryaDF.
26. Мещеряков ВВ, Синевич ОЮ, Павлинова ЕБ, Рябикова ДА, Каштанова ВК, Сафонова ТИ и др. Эффективность и безопасность оральной формы Сальбутамола (на примере препарата Аскорил) в лечении обострений бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2003;82(6):68–70. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=278§ion=1746>. Mescheryakov VV, Sinevich OYU, Pavlinova EB, Ryabikova DA, Kashtanova VK, Safonova TI et al. Efficacy and safety of the oral form of Salbutamol (on the example of the drug Ascoril) in the treatment of exacerbations of bronchial asthma in children. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2003;82(6):68–70. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=278§ion=1746>.
27. Нургожин ТС, Гуляев АЕ, Ермакбаева БА, Жаугашева СК, Абуова ГТ, Ан ЭА. 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;91(6):50–55. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qiurwb>. Nurgozhin TS, Gulyaev AE, Ermekbaeva BA, Zhaugasheva SK, Abuova GT, An EA. Results of international multicentre non-interventional clinical study of the effectiveness and safety of ascoril expectorant for the treatment of cough in Kazakhstan and Uzbekistan. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2013;91(6):50–55. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/qiurwb>.
28. Сергиенко АВ, Ивашев МН. Фармакодинамический синергизм аскорила. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;(11-1):38. Режим доступа: <https://expeducation.ru/article/view?id=8286>. Sergienko AV, Ivashev MN. Pharmacodynamic synergism of ascoril. *International Journal of Experimental Education*. 2015;(11-1):38. (In Russ.) Available at: <https://expeducation.ru/article/view?id=8286>.
29. Prabhu Shankar S, Chandrashekarhan S, Bolmall CS, 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121410>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Л. Мизерницкий

Обзор литературы – И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий

Перевод на английский язык – И.М. Мельникова

Редактирование – И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий

Утверждение окончательного варианта статьи – И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий

Contribution of authors:

Concept of the article – Yuri L. Mizernitskiy

Literature review – Irina M. Melnikova, Yuri L. Mizernitskiy

Translation into English – Irina M. Melnikova

Editing – Irina M. Melnikova, Yuri L. Mizernitskiy

Approval of the final version of the article – Irina M. Melnikova, Yuri L. Mizernitskiy

Информация об авторах:

Мельникова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; imyar@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; yulmiz@mail.ru

Information about the authors:

Irina M. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutionary St., Yaroslavl, 150000, Russia; imyar@mail.ru

Yuri L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases of the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltischev, Professor of the Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery; Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; yulmiz@mail.ru