

Обоснованность раннего применения комбинированных мукоактивных препаратов при респираторных инфекциях у детей

Л.С. Старостина¹, <https://orcid.org/0000-0002-4320-0454>, Starostina-ls@yandex.ru

Л.И. Каржавина², karzhavina.lida@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1

² Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Резюме

Согласно данным еженедельного национального бюллетеня по гриппу и острым респираторно-вирусным заболеваниям, а также по другим эпидемиологическим исследованиям заболеваемость острыми респираторно-вирусными инфекциями и гриппом по-прежнему удерживает лидирующее положение среди всех инфекционных болезней. Помимо повышенной температуры, самой частой жалобой и причиной обращения за медицинской помощью в амбулаторной практике является кашель как симптом острой респираторной инфекции и как симптом осложнений. Среди осложнений острых респираторных инфекций наиболее часто встречаются именно бронхолегочные заболевания, такие как острый бронхит, хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь и др. Кашель появляется с первых дней болезни, выраженный, малопродуктивный в начале заболевания, иногда может сопровождаться парастеральной болью в результате сильных кашлевых толчков. Может наблюдаться синдром бронхиальной обструкции. Именно поэтому эффективное патофизиологическое лечение пациентов с острыми респираторными инфекциями является важнейшей задачей современной фармакотерапии. По данным исследований, наиболее выраженный мукоактивный эффект при синдроме кашля при острой респираторной инфекции оказывают комбинированные препараты. В статье рассмотрен механизм действия новой формы комбинированного препарата от кашля без сахара – раствор для приема внутрь, в состав которого входят такие активные компоненты, как бромгексина гидрохлорид, сальбутамол сульфат, гвайфенезин. В статье уделено внимание основным факторам выбора данного препарата, обоснованным временем начала действия действующих веществ, преобразований, а также необходимостью назначения терапии кашля в наиболее ранние сроки от начала заболевания.

Ключевые слова: кашель, комбинированные препараты, бромгексин, сальбутамол, гвайфенезин, мукоцилиарный клиренс, реснитчатый эпителий

Для цитирования: Старостина ЛС, Каржавина ЛИ. Обоснованность раннего применения комбинированных мукоактивных препаратов при респираторных инфекциях у детей. *Медицинский совет*. 2024;18(13):101–107. <https://doi.org/10.21518/ms2024-334>

Благодарности. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Гленмарк».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The validity of the early use of combined mucoactive drugs in respiratory infections in children

Lada S. Starostina¹, <https://orcid.org/0000-0002-4320-0454>, Starostina-ls@yandex.ru

Lydia I. Karzhavina², karzhavina.lida@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

Abstract

According to the Weekly National Bulletin on Influenza and SARS and other epidemiological studies, the incidence of SARS and influenza still holds a leading position among all infectious diseases. And, in addition to fever, the most common complaint and reason for seeking medical help in outpatient practice is cough, both as a symptom of acute respiratory infection (ARI) and as a symptom of complications. Among the complications of ARI, bronchopulmonary diseases such as acute bronchitis, chronic bronchitis, bronchiectasis, etc. are most common. Cough appears from the first days of the disease, pronounced, unproductive at the beginning of the disease, sometimes it can be accompanied by parasternal pain as a result of strong coughing shocks. Bronchial obstruction syndrome may be observed. That is why effective pathophysiological treatment of patients with ARI is the most important task of modern pharmacotherapy. According to research data, combined drugs have the most pronounced mucoactive effect in cough syndrome with ARI. The article considers the mechanism of action of the combined oral

drug, which contains such active ingredients as bromhexine hydrochloride, salbutamol sulfate, guaifenesin, the time of onset of action of these substances, transformations, as well as the need for cough therapy in the earliest possible time from the onset of the disease.

Keywords: cough, combined drugs, bromhexine, salbutamol, guaifenesin, mucociliary clearance, ciliated epithelium

For citation: Starostina LS, Karzhavina LI. The validity of the early use of combined mucoactive drugs in respiratory infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-334>

Acknowledgments. The article was prepared with support from Glenmark.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель – это защитный рефлекс, который способствует выведению накопившегося секрета и инородных частиц из верхних и нижних отделов дыхательных путей [1–4]. Это является одной из основных функций кашля – защитной, и у здорового человека в течение дня наблюдается до 10–15 кашлевых толчков в день, на которые мы не обращаем внимания.

Кашель появляется с первых дней болезни, выраженный, малопродуктивный, иногда может сопровождаться парастернальной болью в результате сильных кашлевых толчков. Может наблюдаться синдром бронхообструкции. Аускультативно в легких выслушиваются сухие и влажные хрипы, нередко асимметричные. Без лечения кашель может сохраняться в течение нескольких недель [5].

ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Одним из важнейших механизмов естественной защиты респираторного тракта является работа функционально связанного комплекса – мукоцилиарной системы (МЦС), которая состоит из цилиарного эпителия, перилиарного слоя секрета и собственно слизи. Движение ресничек происходит в перилиарном слое. Выпрямляясь во время удара, реснички своими верхушками погружаются в слизь и проталкивают ее вместе с прилипшими к ней инородными частицами [6, 7]. При ОРИ острый воспалительный процесс вызывает грубые морфологические изменения слизистой оболочки и нарушение транспортной функции цилиарного эпителия. Отмечаются разрушение и слущивание эпителиальных клеток, ультраструктурные изменения реснитчатых клеток и самих ресничек, нарушение двигательной активности мерцательного эпителия, что приводит к нарушению функции МЦС. Уже через несколько часов после начала острого вирусного ринита отмечается резкое угнетение или прекращение двигательной активности ресничек мерцательного эпителия [7]. При воспалительном процессе в трахеобронхиальном дереве компенсаторно увеличивается слизеобразование, 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 активизирует кашель как ведущий защитный рефлекс, направленный на удаление из респираторного тракта мокроты и чужеродных частиц [8–11].

ВЫБОР ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рациональная противокашлевая терапия основывается в первую очередь на установлении диагноза заболевания, анализе особенностей кашля: отхождение мокроты, характер отделяемого бронхиального секрета – слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.; интенсивность кашлевого акта, его длительность; влияние кашля на состояние больного, его сон; наличие обструкции дыхательных путей и пр. [12, 13]. У пациентов младше 5 лет сложно определить, является ли кашель продуктивным, т.к. дети в этом возрасте обычно не откашливают, а проглатывают мокроту [8].

Мукоактивные препараты являются основной стратегией в лечении острого бронхита. Применяются бромгексин, амброксол, N-ацетилцистеин, карбоцистеин, фитопрепараты (*табл.*).

Гиперпродукция вязкого бронхиального секрета нередко требует назначения нескольких мукоактивных препаратов с разными механизмами воздействия на бронхиальный секрет, т.к. и характер кашля (сухой, влажный), и реологические свойства мокроты (повышены вязкоэластические адгезивные свойства секрета или нарушен мукоцилиарный клиренс) могут меняться в процессе лечения острого респираторного заболевания и врач может столкнуться с проблемой неэффективности терапии монокомпонентными препаратами [16].

Необходимость одновременного приема нескольких лекарственных препаратов с соблюдением определенных условий (одновременно или раздельно, до или после еды и т.д.) заметно снижает комплаенс больных. Для исключения полипрагмазии обосновано применение фиксированных комбинаций [11, 17–19].

Применение фиксированных комбинаций позволяет повышать комплаентность пациентов, обеспечивая максимальную эффективность комплексной фармакотерапии с включением всех ее компонентов в единую дозированную лекарственную форму [1]. Имеются данные некоторых исследований, свидетельствующие тому, что при остром бронхите с продуктивным кашлем и с синдромом бронхиальной обструкции применение комбинированных

- **Таблица.** Мукоактивные препараты и их потенциальные механизмы действия [14, 15]
- **Table.** Mucoactive agents and their potential mechanisms of action

Мукоактивные препараты	Потенциальный механизм действия
Отхаркивающие средства	
Гипертонический физиологический раствор	Увеличивает объем секрета и/или гидратацию
Гвайфенезин	Стимулирует секрецию и снижает вязкость слизи
Мукорегуляторы (действуют на гелевый компонент бронхиального секрета)	
Карбоцистеин	Метаболизм клеток, продуцирующих слизь, оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие, модулирует выработку слизи
Антихолинергические средства	Уменьшает объем секреции мокроты
Муколитики (действуют на зольный компонент бронхиального секрета)	
N-Ацетилцистеин	Разрушает дисульфидные связи, связывающие полимеры муцина
	Антиоксидантное и противовоспалительное действие
N-Ацистелин	Увеличивает секрецию хлоридов и разрушает дисульфидные связи
Эрдостеин	Модулирует выработку слизи и увеличивает мукоцилиарный транспорт
Дорназа альфа	Гидролизует ДНК в слизи и снижает вязкость в легких
Гельсолин	Разрывает поперечные связи актиновых филаментов
Тимозин β4	Разрывает поперечные связи актиновых филаментов
Декстран	Разрушает водородные связи и увеличивает гидратацию секрета
Гепарин	Разрушает как водородные, так и ионные связи
Мукокинетики	
Бронхолитики	Улучшает очищение от кашля за счет увеличения потока выдоха Стимулируют мукоцилиарный клиренс
Поверхностно активные вещества	Уменьшает адгезивность мокроты/слизи
Бромгексин Амброксол	Стимулирует выработку сурфактанта и ингибирует нейронные натриевые каналы Стимулирует мукоцилиарный клиренс

средств, содержащих бромгексин, гвайфенезин и сальбутамол, сопровождается более быстрым регрессом кашля [2, 7, 14, 20, 21–24].

Комбинация нескольких активных веществ в одном лекарственном препарате позволяет добиться большей эффективности терапии за счет разнонаправленного действия компонентов (на гелевый и зольный компоненты бронхиального секрета), а также повысить ее безопасность в связи с возможностью использования более низких дозировок в фиксированных комбинациях благодаря синергизму их воздействия [1, 8, 22, 25, 26].

ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА АСКОРИЛ

Почему именно такая комбинация препаратов? Во многих исследованиях была показана эффективность данной комбинации действующих веществ в составе препарата Аскорил и безопасность применения, а также удобный режим дозирования и удобные варианты лекарственных форм [20, 24, 27, 28]. Кроме этого, данный препарат снижает полипрагмазию [25, 26] при назначении лечения и повышает комплаентность маленьких пациентов и их родителей [1, 2, 8, 25, 26].

Для того чтобы лучше понимать получаемый эффект, стоит разобрать состав комбинированного препарата Аскорил, а также эффект каждого активного ингредиента. Учитывая, что это вещества разнонаправленного, но в то же время синергичного действия, необходимо учитывать время наступления эффекта каждого из действующих веществ.

В состав раствора для приема внутрь Аскорил без сахара входят такие активные компоненты, как бромгексина гидрохлорид, сальбутамол сульфат, гвайфенезин. Преимуществами состава и свойств Аскорила в форме раствора для приема внутрь без сахара является меньшее количество вспомогательных элементов, что может снизить риск возникновения аллергических реакций, и отсутствие сахара, при этом раствор имеет приятный вкус. Каждый ингредиент воздействует на застой мокроты (мукостаз) [4, 8, 18, 22, 23, 25, 26, 29] и нарушение проходимости дыхательных путей (обструкцию дыхательных путей) [8, 19, 22, 23, 29, 30], а при назначении в начале заболевания они могут предотвращать их развитие. Эффекты каждого из действующих веществ также хорошо изучены и описаны.

Одним из составляющих является *бромгексина гидрохлорид*. Он относится к группе вазидиноидов [14]. К этой же группе относится и его активный метаболит амброксол [14, 31]. Препараты этой группы повышают транспортабельность секрета за счет улучшения мукоцилиарного транспорта и механизмов кашля.

В соответствии с действующими рекомендациями бромгексина хлорид для перорального применения всасывается в желудочно-кишечном тракте почти полностью (99%) в течение 30 мин. При этом 10–15% принятого внутрь препарата выводится из организма в неизменном виде. Максимальная концентрация в крови достигается приблизительно через час после приема. Оставшийся объем бромгексина в процессе метаболизма подвергается N-деалкилированию и гидроксигированию с образованием амброксола в качестве основного метаболита [32]. Связывание бромгексина с белками плазмы происходит в печени, занимает около 12–15 ч вследствие медленной обратной диффузии из тканей¹ [33], т. е. при назначении пероральных форм препарата бромгексин следует учитывать время наступления эффекта – 2–5 дней [33–35].

Активный метаболит бромгексина – амброксол оказывает влияние на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов. Секрет разжижается путем расщепления кислых мукополисахаридов

¹ Бромгексин, инструкция по применению. Режим доступа: <https://bromhexine.ru/instrukciya>.

и дезоксирибонуклеиновых кислот, одновременно улучшается выделение секрета [3]. Еще одним из важных свойств амброксола является его способность стимулировать синтез сурфактанта альвеолярными пневмоцитами II порядка и клетками Клара [22, 35].

Кроме того, амброксол обладает противовоспалительным эффектом [7, 8, 20, 33–35]. Также показано, что амброксол способен значительно снижать гистамин-индуцированное сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей [7].

Сальбутамол входит в Примерный перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (21-й список Всемирной организации здоровья на 2019 г.)². Является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов. Хорошо известен своими свойствами: затрудняет высвобождение гистамина, лейкотриенов, простагландина и других биологически активных веществ из тучных клеток, т. е. обладает противовоспалительным эффектом. Подавляет и раннюю, и позднюю реактивность бронхов; предупреждает и купирует бронхоспазм, обусловленный воздействием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов, что приводит к снижению сопротивления в дыхательных путях, увеличивая объем форсированного выдоха (ОФВ₁) и жизненную емкость легких (ЖЕЛ) – бронходилатирующий эффект. Этот эффект, наверное, является самым ярким, видимым сразу. Поэтому стоит напомнить, что, помимо уже перечисленных свойств, сальбутамол улучшает отхождение мокроты, т.к. стимулирует выработку слизи и, что очень важно, перевод непродуктивного кашля в продуктивный. За счет влияния на митотическую активность стимулирует восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей, что улучшает мукоцилиарный клиренс, в постинфекционном периоде уменьшает проявление гиперреактивности бронхов. Он также способен увеличивать продукцию сурфактанта, который обладает бактерицидной и иммуномодулирующей функциями и стимулирует активность альвеолярных макрофагов, предупреждая присоединение и развитие вторичной бактериальной инфекции. Особенно следует подчеркнуть влияние β_2 -агонистов на мукоцилиарный клиренс за счет стимуляции β_2 -рецепторов, увеличения бронхиальной секреции и улучшения эвакуации измененной мокроты. Все это обеспечивает бронходилатирующий и мукокинетический эффект и способствует своевременному выведению мокроты [8, 22, 25]. При пероральном приеме сальбутамол хорошо всасывается. C_{max} составляет 30 нг/мл. В плазме определяется спустя 30 мин, а через 2 ч достигает максимального уровня. Продолжительность циркуляции в крови на терапевтическом уровне составляет 3–9 ч, затем концентрация постепенно снижается.

Самый известный эффект сальбутамола – бронхолитический, т.к. в терапевтических дозах оказывает выраженное стимулирующее действие на β_2 -адренорецепторы бронхов. Практически не оказывает действия

на β_1 -адренорецепторы сердца. В проведенных исследованиях применения ингаляций сальбутамола даже у новорожденных детей было отмечено, что ни частота сердечных сокращений, ни частота дыхания у наблюдаемых детей достоверно не изменялись [36].

Гвайфенезин обладает мукоактивным действием, быстро всасывается в кишечнике при приеме внутрь – 25–30 мин, эффект от применения однократной дозы – до 4 ч. В отличие от других действующих компонентов препарата Аскорил, гвайфенезин – вещество растительного происхождения. Основой для производства гвайфенезина послужило природное вещество гваякол, которое получают из коры гваякового дерева – *Guaiacum officinale* [22]. Комплексный эффект гвайфенезина заключается в стимуляции рецепторов слизистой оболочки желудка, при этом рефлекторно увеличивается секреция желез дыхательных путей. Гвайфенезин не только усиливает секрецию бронхиальных желез, но и ослабляет поверхностное натяжение и прилипание мокроты к слизистой бронхов, уменьшает ее адгезивность за счет деполимеризации кислых мукополисахаридов слизи. Кроме того, гвайфенезин повышает активность мерцательного эпителия и перистальтических движений бронхиол, способствуя продвижению мокроты по дыхательным путям и ее выведению. В результате увеличивается объем выводимой мокроты [8, 26, 28, 35, с. 104–111]. Из не основных, но значимых эффектов гвайфенезина стоит отметить уменьшение вегетативных нарушений, таких как нейроциркуляторная астеня, беспокойство, тревожность, ощущение сердцебиения, одышку и нарушение сна [25, 29, 30].

Многими авторами отмечается необходимость как можно более раннего начала терапии при ОРВИ, т.к. респираторные вирусы повреждают мерцательный эпителий слизистой оболочки дыхательного тракта, увеличивают ее проницаемость для аллергенов, токсических веществ и чувствительность рецепторов подслизистого слоя бронхов, что вызывает повышение бронхиальной гиперреактивности и возникновение явлений бронхиальной обструкции как у взрослых, так и у детей. Однако у детей нарушение проходимости дыхательных путей возникает значительно быстрее: отек слизистой даже на 1 мм вызывает сужение просвета бронхов на 50%. При проведении исследования функции внешнего дыхания у детей с острыми респираторными заболеваниями, сопровождающимися кашлем, у 62% пациентов были выявлены признаки бронхиальной обструкции, причем клинические проявления отмечались только у 15% [27]. Приведенные данные указывают на нарушение проходимости дыхательных путей даже при отсутствии явных симптомов бронхиальной обструкции [8], что обосновывает необходимость назначения терапии, улучшающей проходимость дыхательных путей, и в частности сальбутамола, в комплексном препарате Аскорил.

В начале терапии Аскорилом при малом количестве откашливаемой мокроты тактика терапии нацелена на устранение нарушения проходимости дыхательных путей даже при отсутствии явных симптомов бронхиальной

² Всемирная организация здравоохранения. Примерный перечень основных лекарственных средств: 21-й перечень, 2019 г. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331990>.

обструкции, на увеличение образования легко отделяемого бронхиального секрета с помощью отхаркивающих препаратов (гвайфенезин действует на зольевый компонент бронхиального секрета в течение 3,5–4 ч после приема, разжижая мокроту и способствуя переходу непродуктивного кашля в продуктивный). Сальбутамол также тормозит выброс медиаторов воспаления, уменьшает отек в бронхах, а также уменьшает вязкость бронхиального секрета, активирует реснички мерцательного эпителия и способствует восстановлению мукоцилиарного клиренса. При этом постепенно развивается действие бромгексина и через 2–3 дня реализуется его эффект на восстановление мукоцилиарного клиренса, мокрота становится менее вязкой и облегчается ее выведение [37, 38]. Сальбутамол стимулирует рост мерцательного эпителия бронхов, а это очень важно для предупреждения развития подострого/хронического кашля в ситуациях оголения слизистой оболочки и замены реснитчатого эпителия безреснитчатым [22, 36].

Таким образом, наблюдается комплексное действие препарата Аскорил. В клинических исследованиях комбинированный препарат Аскорил показал быстрый (с 1-го дня лечения) клинический эффект благодаря фармакодинамическому синергизму компонентов, который проявляется в более быстром купировании дневного и ночного кашля, выздоровлении по сравнению с монокомпонентными препаратами и снижении потребности в назначении антибактериальных препаратов [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Входящие в состав раствора для приема внутрь Аскорил без сахара действующие вещества подобраны с учетом их фармакодинамических и фармакокинетических характеристик. Комбинация препаратов, входящих в препарат Аскорил (сальбутамол, бромгексин, гвайфенезин), вступает в отношении потенцированного синергизма (фармакодинамическое усиление), в результате чего доза отдельных компонентов существенно снижена без ущерба для терапевтического эффекта и вследствие этого побочные отрицательные эффекты выражены значительно меньше.

Таким образом, применение раствора для приема внутрь Аскорил без сахара может и должно быть востребовано не только в клинических ситуациях, сопровождающихся сочетанием продуктивного кашля и бронхообструкции, но и в целом ряде других случаев, сопровождающихся образованием трудноотделяемого секрета. Также с учетом противовоспалительного эффекта компонентов, стимуляции синтеза сурфактанта, времени развития эффекта и патогенеза кашля имеет смысл назначать препарат Аскорил без сахара с самых первых дней ОРИ как для уменьшения симптомов воспаления, так и для предупреждения развития бронхиальной обструкции и профилактики вторичных осложнений [8, 22].



Поступила / Received 15.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 29.07.2024

Принята в печать / Accepted 01.08.2024

Список литературы / References

1. Дроздов ВН, Сереброва НЮ, Воробьева ОА, Стародубцев АК, Добровольский ОВ. Современные возможности терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(17):132–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-132-136>. Dроздов ВН, Сереброва СЯ, Воробьева ОА, Стародубцев АК, Добровольский ОВ. Current opportunities for the treatment of respiratory diseases in paediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):132–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-132-136>.
2. Колосова НГ, Гребенева ИВ, Денисова ВД, Максимова ЕМ. Место комбинированных препаратов в терапии острого бронхита у детей. *Медицинский совет*. 2020;(10):42–47. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-42-47>. Kolosova NG, Grebeneva IV, Denisova VD, Maksimova EM. Place of combination drugs in the therapy of acute bronchitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(10):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-42-47>.
3. Зайцев АА. Мукоактивная терапия кашля: что за горизонтом? *Лечащий врач*. 2018;(10):22–27. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/10/15437097?ysclid=lz726un3qz312619625>. Zaitsev AA. Mucoactive cough therapy: what's in behind the horizon? *Lechaschi Vrach*. 2018;(10):22–27. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/10/15437097?ysclid=lz726un3qz312619625>.
4. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):58–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>. Mizernitskiy YuL, Melnikova IM. Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):58–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
5. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Лобзин ЮВ, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации*. 2022. 27 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/13/1385_kr22J00J06kMZ.pdf.
6. Новиков ЮК. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких. *РМЖ*. 2007;(5):357. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Mukociliarnyy_transport_kak_osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/?ysclid=lym9kr9lxi965786252&utm_source=ya.ru&utm_medium=referral&utm_campaign=ya.ru&utm_referrer=ya.ru. Novikov Yu K. Mucociliary transport as the main mechanism of lung protection. *RMJ*. 2007;(5):357. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Mukociliarnyy_transport_kak_osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/?ysclid=lym9kr9lxi965786252&utm_source=ya.ru&utm_medium=referral&utm_campaign=ya.ru&utm_referrer=ya.ru.
7. Генне НА, Озерская ИВ, Малавина УС. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов. *РМЖ*. 2012;20(24):1222–1227. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ciliarnyy_epiteliy_pri_respiratornyh_virusnyh_infekciyah_u_detey_Vliyaniye_lekarstvennyh_preparatov. Gepne NA, Ozerskaya IV, Malayvina US. Ciliary epithelium in respiratory viral infections in children. The effect of drugs. *RMJ*. 2012;20(24):1222–1227. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ciliarnyy_epiteliy_pri_respiratornyh_virusnyh_infekciyah_u_detey_Vliyaniye_lekarstvennyh_preparatov.
8. 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>.
9. Волков КС, Нисевич ЛЛ, Намазова-Баранова ЛС, Филянская ЕГ, Алексеева АА, Баранник ВА. Кашель у детей: особенности диагностики и подходы к терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):112–116. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.566>. Volkov KS, Nisevich LL, Namazova-Baranova LS, Filyanskaya EG, Alekseeva AA, Barannik VA. Cough in Children: Diagnostics and Management. *Current Pediatrics*. 2013;12(1):112–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.566>.
10. Шмелева НМ. Применение комбинированного мукоурекулатора Аскорил при заболеваниях органов дыхания. *Терапевтический архив*. 2012;84(10):86–90. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31155/>. Shmeleva NM. Use of the mucoregulator ascoril for respiratory diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2012;84(10):86–90. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31155/>.
11. Сорока НД. Динамика кашлевого синдрома при острых респираторных инфекциях у детей. Подходы к терапии малопродуктивного неэффективного кашля. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(8):25–29. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Dinamika_kashlevogo_sindroma_pri_ostryh_respiratornyh_infekciyah_u_detey_Podhody_k_terapii_maloproduktivnogo_neeffektivnogo_kashlya/. Soroka ND. Dynamics of Cough Syndrome in Acute Respiratory Infections in Children. Approaches to the Treatment of Unproductive Ineffective Cough. *RMJ. Medical Review*. 2019;(8):25–29. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Dinamika_kashlevogo_sindroma_pri_ostryh_respiratornyh_infekciyah_u_detey_Podhody_k_terapii_maloproduktivnogo_neeffektivnogo_kashlya/.

- ru/articles/pediatriya/Dinamika_kashlevogo_sindroma_pri_ostryh_respiratornyh_infekciyah_u_detey_Podhody_k_terapii_maloproduktivnogo_neeffektivnogo_kashlya/.
12. Зайцев АА, Оковитый СВ. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):85–91. Phhttps://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91.
 - Zaitsev AA, Okovity SV. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(12):85–91. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>.
 13. Зайцев АА, Оковитый СВ, Крюков ЕВ. *Кашель*. М.; 2015. 60 с.
 14. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucocactive drugs. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):127–133. <https://doi.org/10.1183/09059180.00003510>.
 15. Старостина ЛС, Малахов АБ. Фитотерапия проявлений респираторных инфекций у детей. Сироп исландского мха – новая опция лечения сухого кашля. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023;(3):148–152. <https://doi.org/10.26442/26586630.2023.3.202399>.
 - Starostina LS, Malakhov AB. Phytotherapy of respiratory infections in children: Iceland moss syrup as a new treatment for dry cough. A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2023;(3):148–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2023.3.202399>.
 16. Поморцева ИВ, Михайлов ИБ. Патофизиологические и фармакологические концепции в лечении бронхолегочных заболеваний. *Медицинский совет*. 2022;16(19):79–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-79-86>.
 - Pomortseva IV, Mikhailov IB. Pathophysiological and pharmacological concepts in the treatment of bronchopulmonary diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-79-86>.
 17. Малахов АБ, Дронов ИА, Шахназарова МД. Эффективность и безопасность комбинированного препарата (бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол) для лечения острых респираторных инфекций у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прул)*. 2016;(1):65–69. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-kombinirovannogo-preparata-bromgeksin-gvayfenezin-salbutamol-dlya-lecheniya-ostryh-respiratornyh-viewer>.
 - Malakhov AB, Dronov IA, Shakhnazarova MD. Efficacy and safety of using combined medication (bromhexine + guaifenesin + salbutamol) for treating the acute respiratory infections in children. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl)*. 2016;(1):65–69. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-kombinirovannogo-preparata-bromgeksin-gvayfenezin-salbutamol-dlya-lecheniya-ostryh-respiratornyh-viewer>.
 18. 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 mucocactive drugs in the cough treatment program. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2015;(1):74–82. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf.
 19. Блохин БМ, Лобушкова ИП, Рошина АК, Кузнецов АЮ, Мирзоев ТХ. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей. *PMЖ*. 2015;23(3):169–173. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Diagnostika_taktika_i_metody_lecheniya_kashlya_u_detey/.
 - Blokhin BM, Lobashkova IP, Roshchina AK, Kuznetsova AYU, Mirzoev TH. Diagnosis, tactics and methods of treatment of cough in children. *RMJ*. 2015;23(3):169–173. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Diagnostika_taktika_i_metody_lecheniya_kashlya_u_detey/.
 20. Оковитый СВ, Зайцев АА, Анисимова НА. Фармакодинамические подходы к применению мукоактивных препаратов. *Лечащий врач*. 2020;(10):6–10. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2020/10/15437711>.
 - Okovity SV, Zaitsev AA, Anisimova NA. Pharmacodynamic approaches to the use of mucocactive drugs. *Lechaschi Vrach*. 2020;(10):6–10. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2020/10/15437711>.
 21. Зайцев АА. Острый бронхит: клинические рекомендации. *Медицинский совет*. 2020;(17):27–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-27-32>.
 - Zaitsev AA. Acute bronchitis: clinical guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-27-32>.
 22. Старостина ЛС. Место комбинированных мукоактивных препаратов в терапии острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):225–233. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-225-233>.
 - Starostina LS. The place of combined mucocactive drugs in the treatment of acute respiratory infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(21-1):225–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-225-233>.
 23. Зайцев АА, Лещенко ИВ, Есаулова НА, Викторова ИА. Оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, по сравнению с комбинацией бромгексина/ гвайфенезина/ сальбутамола в фиксированных дозах при лечении продуктивного кашля у взрослых пациентов с острым бронхитом. *Терапевтический архив*. 2023;95(3):236–242. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202099>.
 - Zaitsev AA, Leshchenko IV, Esaulova NA, Viktorova IA. Evaluation of the Efficacy and Safety of a Combination Drug Containing Ambroxol, Guaifenesin, Levosalbutamol Versus a Fixed-dose Combination of Bromhexine/Guaifenesin/Salbutamol in the Treatment of Productive Cough in Adult Patients with Acute Bronchitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(3):236–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202099>.
 24. Савенкова МС, Окунева ИН, Душкин РВ. Выбор лекарственных препаратов и оценка эффективности лечения ОРВИ у детей и взрослых в период эпидемии COVID-19. *Поликлиника*. 2023;(5):16–23. Режим доступа: https://poliklin.ru/imagearticle/2023-5-1%20Terapevt/page%2016-23%20Poliklinika_5-1_Terapevt_2023.pdf.
 - Savenkova MS, Okuneva IN, Dushkin RV. Choice of medicines and evaluation of the effectiveness of treatment of acute respiratory viral infections in children and adults during the COVID-19 epidemic. *Poliklinika*. 2023;(5):16–23. (In Russ.) Available at: https://poliklin.ru/imagearticle/2023-5-1%20Terapevt/page%2016-23%20Poliklinika_5-1_Terapevt_2023.pdf.
 25. Поморцева ИВ, Михайлов ИБ. Патофизиологические и фармакологические концепции в лечении бронхолегочных заболеваний. *Медицинский совет*. 2022;16(19):79–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-79-86>.
 - Pomortseva IV, Mikhailov IB. Pathophysiological and pharmacological concepts in the treatment of bronchopulmonary diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-79-86>.
 26. Клячкина ИЛ. Раннее лечение простуды – профилактика постинфекционного кашля. *PMЖ*. 2016;24(16):1051–1058. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ranee_lechenie_prostudy_profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya.
 - Klyachkina IL. Early treatment of colds is the prevention of post-infectious cough. *RMJ*. 2016;24(16):1051–1058. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Ranee_lechenie_prostudy_profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya.
 27. Геппе НА, Селиверстова НА, Браера ТТ, Утюшева МГ, Малышев ВС. Особенности комбинированной терапии острых респираторных заболеваний у детей с контролем функции легких методом бронхофонографии. *Вопросы практической педиатрии*. 2009;4(4):71–76. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrici/2009/tom-4-nomer-4/10661>.
 - Geppe NA, Seliverstova NA, Braera TT, Yutyusheva MG, Malyshev VS. Features of combined therapy of acute respiratory diseases in children with lung function control by bronchophonography. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2009;4(4):71–76. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrici/2009/tom-4-nomer-4/10661>.
 28. Дронов ИА, Шаталова СИ. Роль симптоматической терапии респираторных инфекций дыхательных путей у детей в предупреждении и преодолении лекарственной устойчивости микроорганизмов. *Фарматека*. 2017;(11):46–51. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35241>.
 - Dronov IA, Shatalina SI. The role of symptomatic therapy of respiratory tract infections in children in preventing and overcoming drug resistance of microorganisms. *Pharmateca*. 2017;(11):46–51. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35241>.
 29. Княжеская НП, Боков ЕВ, Татарский АР. Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции. *PMЖ*. 2017;(11):46–51. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyy_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii.
 - Knyazheskaya NP, Bokov EV, Tatarsky AR. The combined drug Ascoril in the treatment of cough and bronchial obstruction. *RMJ*. 2017;(11):46–51. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyy_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii.
 30. Геппе НА, Колосова НГ, Денисова АР, Денисова ВД, Глухова МВ, Лиханов АВ. Подходы к терапии бронхиальной обструкции у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(5):68–73. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-68-73>.
 - Geppe NA, Kolosova NG, Denisova AR, Denisova VD, Glukhova MV, Likhonov AV. Principles of therapy of bronchial obstruction in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-68-73>.
 31. Albrecht HH, Dicipingaitis PV, Guenin EP. Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract infections. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:31. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-68-73>.
 32. Sypalov SA, Varsegov IS, Ulyanovskii NV, Lebedev AT, Kosyakov DS. Mucolytic Drugs Ambroxol and Bromhexine: Transformation under Aqueous Chlorination Conditions. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5214. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-68-73>.
 33. Зайцев АА, Лещенко ИВ. *Острый бронхит*. М.: Медконгресс. 2022. 84 с.
 34. Ключников СО. Лечение кашля при ОРВИ у часто болеющих детей. *PMЖ*. 2013;21(24):1193–1197. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Lechenie_kashlya_pri_ORVI_u_chasto_boleyuschih_detey_1/.
 - Klyuchnikov SO. Treatment of cough in acute respiratory viral infections in frequently ill children. *RMJ*. 2013;21(24):1193–1197. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Lechenie_kashlya_pri_ORVI_u_chasto_boleyuschih_detey_1/.

35. Синопальников АИ, Клячкина ИЛ. Муколитики и отхаркивающие средства. В: Чучалин АГ (ред.). *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания*. М.: Литтерра; 2004.
36. Балашова ЕД, Дементьева ГМ, Кушнарева МВ, Кузнецова ЛК, Витушко СА, Аксенов АН. Клиническая эффективность ингаляционной небулайзерной терапии салбутамолом в сочетании с будесонидом у новорожденных с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, протекающей с бронхообструктивным синдромом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;53(1):31–36. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/klinicheskaya-effektivnost-ingalyatsionnoy-nebulayzernoy-terapii-salbutamolom-v-sochetanii-s-budesonidom-u-novorozhdennyh-s-ivl.pdf>. Balashova ED, Dementieva GM, Kushnareva MV, Kuznetsova LC, Vitushko SA, Aksenov AN. Clinical efficacy of inhaled nebulizer therapy with salbutamol in combination with budesonide in newborns with ventilator-associated pneumonia with bronchoobstructive syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;53(1):31–36. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/klinicheskaya-effektivnost-ingalyatsionnoy-nebulayzernoy-terapii-salbutamolom-v-sochetanii-s-budesonidom-u-novorozhdennyh-s-ivl.pdf>.
37. 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, Ivashhev 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>.
38. Геппе НА, Селиверстова НА, Утюшева МГ. Применение комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;(26):58–62. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/7bf/7bf6c3cd9cd6ea6445a001af1fe1c5ab.pdf>. Geppe NA, Seliverstova NA, Utyusheva MG. The use of combination therapy in the treatment of acute respiratory diseases in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2011;(26):58–62. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/7bf/7bf6c3cd9cd6ea6445a001af1fe1c5ab.pdf>.

Информация об авторах:

Старостина Лада Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, педиатр, пульмонолог Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1; Starostina-ls@yandex.ru
Каржавина Лидия Ивановна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, педиатр, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; karzhavina.lida@mail.ru

Information about the authors:

Lada S. Starostina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases at the N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, Pediatrician, Pulmonologist at the Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Starostina-ls@yandex.ru
Lydia I. Karzhavina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Pediatrician, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; karzhavina.lida@mail.ru