

Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова

ГЛАВА 4

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

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

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

Диагностический поиск при кашле, особенно в детском возрасте, нередко представляет трудности, т. к. среди его причин наряду с респираторными может выступать множество внелегочных заболеваний, что значительно усложняет диагностику, особенно в условиях оказания первичной врачебной помощи. Неслучайно в помощь практическому врачу многими международными и национальными респираторными обществами, в частности ACCP, BTS, CHEST, CICADA, разработаны специальные рекомендации по ведению пациентов с кашлем. В настоящее

время активно разрабатывается национальный согласительный документ по кашлю – клинические рекомендации Российского педиатрического респираторного общества.

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

Кашель в некоторых случаях может сознательно вызываться и подавляться. В этом процессе основная роль принадлежит высшим отделам ЦНС (кора головного мозга), также важное значение придается функциональному состоянию вегетативной нервной системы (ВНС), что подтверждает глубокую связь между центральными и периферическими механизмами регуляции кашлевого рефлекса. Так, кашель эффективно купируется плацебо, терапевтический эффект которого достигает 85%, кроме того, он уменьшается или полностью исчезает во время сна и общей анестезии.

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

В последнее время особое внимание уделяется кашлевому гиперчувствительному синдрому, под которым подразумевают кашель, возникающий при отсутствии видимых причин, рефрактерный к стандартной терапии, сопровождающийся ощущением щекотания, раздражения в горле или за грудиной, охриплостью голоса. Этот термин представляет новую парадигму хронического необъяснимого кашля и подчеркивает

роль гиперчувствительности, в основе патогенеза которой лежит развитие невропатии афферентных нервных окончаний при минимальном воздействии химических и/или механических раздражителей, включающих в себя не только аэрополлютанты, но и респираторные вирусные инфекции, а также различные физиологические процессы, например, чрезмерную речевую нагрузку, прием пищи.

Следует отметить существенную роль анатомо-физиологических особенностей развития и характеристик кашля, особенно у детей раннего возраста: отсутствие кашлевого рефлекса у детей первых дней и недель жизни, склонность к экссудации и отеку слизистой оболочки бронхов, выраженную гиперпродукцию и повышенную вязкость слизи, уозость дыхательных путей.

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

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

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

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

Кашель может сочетаться с рядом клинических симптомов, синдромов, анамнестических признаков, соответствующих конкретному заболеванию. Сопровождающийся такими тревожными признаками, симптомами кашель в англоязычной литературе обозначают как специфический («specific cough»).

Но нередко встречается изолированный кашель, не сопровождающийся какими-либо другими явными клиническими симптомами, хотя углубленный диагностический поиск при этом позволяет выявить скрытый синдром бронхиальной обструкции (кашлевой вариант бронхиальной астмы), постинфекционный кашель. Согласно мнению ряда авторов, постинфекционный кашель (ПИК) – это чаще сухой или с небольшим количеством слизистой мокроты кашель, продолжительностью до 8 нед., при котором не определяется патологических изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.

У части больных причинами длительного кашля могут быть латентно персистирующий инфекционный процесс, а также коклюш, клиническая картина которого может быть стертой, особенно у вакцинированных лиц, а также у пациентов, получающих антибактериальную терапию.

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

Бронхиальная астма (БА) является одной из ведущих причин затяжного и хронического кашля, при этом следует помнить, что иногда кашель может быть единственным симптомом данного заболевания. В связи с этим при кашлевом варианте БА, особенно у детей раннего возраста, положительный эффект от эмпирического назначения ингаляционных

глюкокортикостероидов (ИГКС) может явиться важным для подтверждения диагноза.

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

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

Менее распространенной, но не менее значимой причиной хронического кашля является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, для которого характерны битональный, коклюшеподобный кашель, чаще в ночное время, осиплость голоса, признаки хронической интоксикации и соответствующие изменения на рентгенограмме легких.

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

Психогенный кашель является диагнозом исключения, чаще наблюдается у девочек старше 5 лет, может сопровождаться гипервентиляцией. Он возникает чаще всего на фоне неблагоприятной обстановки в семье; стрессов, связанных с посещением детского сада, школы и др. Нередко

до установления причины кашля пациенты безуспешно и длительно получают неадекватную фармакотерапию.

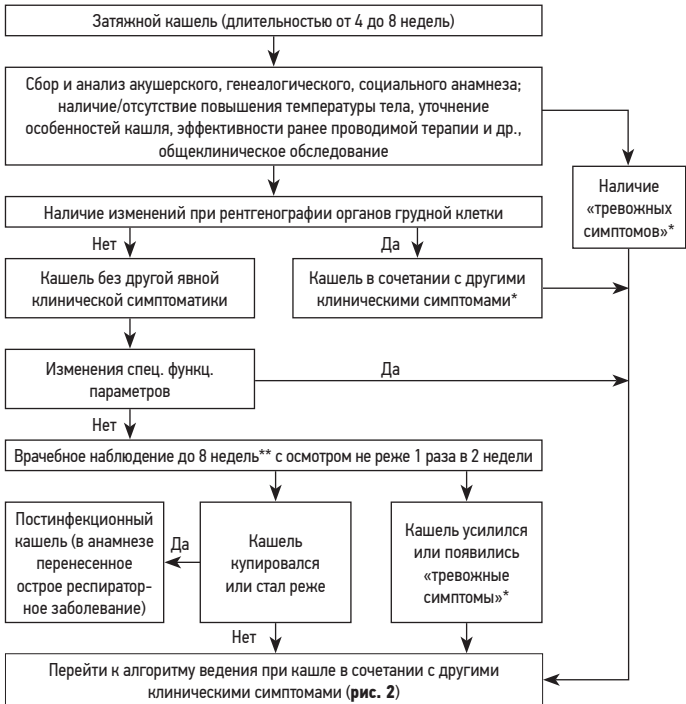
Среди причин длительного кашля могут быть и такие редкие заболевания, как первичные иммунодефициты, заболевания сердечно-сосудистой системы, гельминтозы, эктопия слюнной железы в область языка, гиперсаливация, онкогематологические заболевания и др. Кроме того, хронический кашель может явиться побочным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

Анализ патогенетических механизмов, клинических и функциональных особенностей затяжного и хронического кашля в большой группе пациентов 2–17 лет (272 чел.) позволил нам (с учетом результатов катамнеза) усовершенствовать алгоритмы его дифференциальной диагностики для своевременного определения направлений дифференцированного лечения (**рис. 1, 2**).

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

При затяжном кашле после перенесенной ОРВИ без какой-либо другой явной клинической симптоматики (**рис. 1**) может потребоваться период наблюдения (до 8 нед.) для того, чтобы решить, нужны ли дальнейшие исследования. Если кашель уменьшается или полностью купируется, то можно предположить его постинфекционный генез. В случае если кашель сохраняется или усиливается, выявляются те или иные «тревожные симптомы», дальнейшее углубленное обследование пациента может потребоваться и раньше указанного срока.

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



* «Тревожные симптомы» при затяжном и хроническом кашле:

- анамнестические данные о начале кашля в периоде новорожденности, грудном возрасте, а также начавшемся внезапно кашле; о наличии повторных пневмоний (одной локализации) и эпизодов влажного кашля длительностью более 8 нед.; о наличии врожденных пороков сердца, о длительном приеме лекарственных препаратов и др.;
- сопровождается лихорадкой, нарушением самочувствия, потливостью, одышкой (особенно в покое или ночное время); отделением гнойной мокроты; кровохарканьем; цианозом; трудностями при приеме пищи; снижением массы тела; замедлением роста и др.;
- патологические клинические респираторные симптомы при осмотре;
- патологические изменения при лабораторных и инструментальных методах обследования.

** При наличии данных за коклюшную, микоплазменную, хламидийную инфекцию – назначение этиотропной и симптоматической терапии, при необходимости госпитализация в специализированное отделение для дальнейшего лечения.

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



Для своевременной диагностики кашлевого варианта БА у детей с затяжным или хроническим кашлем без другой явной клинической симптоматики, наряду с углубленным клиническим обследованием, при наличии соответствующих медицинских ресурсов может быть показано дополнительное исследование специальных функциональных и иных показателей. При кашле длительностью более 4 нед. в сочетании с другими клиническими симптомами и патологическими изменениями при рентгенографии органов грудной клетки необходимо дифференцировать пневмонию; хронические инфекционно-воспалительные заболевания легких; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, аспирацию в дыхательные пути инородного тела и т. д. (рис. 2).

При отсутствии изменений на рентгенограмме органов грудной клетки детям с затяжным и хроническим кашлем в сочетании с другими патологическими симптомами со стороны респираторного тракта показано исследование функциональных параметров дыхательной системы: пациентам до 7 лет – при помощи КБФГ, с 7 лет – также и компьютерной спирометрии.

При признаках обратимой бронхиальной обструкции по результатам осмотра и оценки функциональных параметров дыхательной системы ($ОФВ_1 < 85\%$; $\phi 3 \geq 0,011$ усл. ед.; бронхолитический тест «+») в совокупности с отягощенным аллергологическим анамнезом и изменением соответствующих показателей возможно предположить диагноз БА. При отсутствии медицинских ресурсов для дальнейшего обследования врачебной комиссией с обязательным участием аллерголога и/или пульмонолога может быть эмпирически назначено лечение (ИГКС от 3 мес.) с контролем и переоценкой симптомов каждые 2 нед. Положительный эффект от лечения будет являться подтверждением наличия аллергического заболевания. В данном случае при неэффективности терапии следует провести углубленное обследование.

При сочетании клинических признаков ОРИ НДП с нормальными значениями функциональных параметров дыхательной системы у ребенка с кашлем более 4 нед. можно предполагать затяжное течение

бактериального бронхита. В данном случае при соответствующих изменениях лабораторных показателей будет показан курс антибактериальной терапии. При ее неэффективности, а также при повторных эпизодах бронхита с затяжным течением пациенту необходимо провести углубленное обследование.

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

Разработанные и предложенные нами научно обоснованные алгоритмы дифференциальной диагностики при заболеваниях, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем в детском возрасте, позволяя своевременно определить его причины и провести целенаправленную патогенетическую терапию заболевания, вызвавшего кашель.

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

Собственно противокашлевые средства в педиатрической практике применяются весьма ограниченно – лишь в тех случаях, когда изнуряющий сухой кашель (как правило, в начале ОРВИ) мешает ребенку спать. В этих случаях коротким курсом применяют Стодаль, Панатус или комбинированные препараты с противокашлевым действием – Стоптуссин, Коделак Бронхо с чабрецом и др.

Кашель у детей чаще всего возникает при инфекционных или аллергических заболеваниях.

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

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

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

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

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

мерцательного эпителия и кашлевым рефлексом. При этом дети раннего и дошкольного возраста, как правило, мокроту не отплевывают, а заглатывают.

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

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

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

Назначение муколитической и отхаркивающей терапии призвано облегчить кашель.

Суть различных классификаций этих многочисленных средств так или иначе сводится к тому, что среди всех мукоактивных препаратов выделяют действующие либо непосредственно на сам секрет (муколитики прямого действия, влияющие на реологические свойства слизи), либо влияющие на компоненты бронхолегочного аппарата, продуцирующие слизь (муколитики непрямого действия). В то же время многие препараты обладают не каким-то одним механизмом действия, а оказывают в разной степени выраженное разнообразное действие

на мукоцилиарную систему: собственно муколитическое, мукокинетическое, секретомоторное, бронхолитическое, мукорегулирующее, противовоспалительное, антиоксидантное, отхаркивающее, противокашлевое, иммуностимулирующее и т. д. В этой связи наиболее удобной и практичной нам видится предложенная в свое время классификация, выделяющая группы препаратов, исходя из преимущественной направленности механизма их действия (**табл. 1**). Жизнь подтвердила ее целесообразность и практическое удобство. Предлагавшиеся позднее разные вариации принципиально ничем не отличались от данной классификации и не привнесли ничего нового. Потому при дальнейшем изложении мы будем отталкиваться именно от этой проверенной временем классификации, включающей следующие классы фармакологических средств:

I. Мукоактивные препараты, изменяющие свойства гель-слоя мокроты. Среди них выделяют препараты прямого (собственно муколитики, включающие в себя тиолики и протеолитические ферменты) и непрямого действия. Среди последних – секретолитики и мукорегуляторы.

Таблица 1. Классификация отхаркивающих и муколитических препаратов
(по Мизерницкому Ю.Л., 2002)

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

II. Традиционные, собственно отхаркивающие средства (экспекторанты), т. е. лекарственные вещества, влияющие на реологические свойства мокроты и облегчающие ее отделение путем воздействия на золь-слой мокроты. Среди них можно выделить препараты рефлекторного действия, бронхорроики, мукогидратанты, стимуляторы бронхиальных желез.

III. Комбинированные препараты.

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

Муколитические препараты прямого действия

Высокой эффективностью среди муколитиков прямого действия отличаются *тиолики* – производные цистеина со свободной тиоловой группой. К данной группе относится широко известный препарат ацетилцистеин (первым созданным ацетилцистеином стал Флуимуцил).

Ацетилцистеин (Флуимуцил) разрывает дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, уменьшает вязкость слизи, способствует ее разжижению. Ацетилцистеин (Флуимуцил) обладает выраженным антиоксидантным действием, т. к. активизирует синтез глутатиона, главной антиокислительной системы организма, что повышает защиту клеток от повреждающего воздействия свободнорадикального окисления. Данный эффект был доказан на оригинальном ацетилцистеине – Флуимуциле. Благодаря выраженной антиоксидантной направленности данный препарат снижает активность воспалительных процессов в дыхательных путях, что особенно важно для пациентов, подверженных воздействию табачного дыма, у которых активированы окислительные процессы и снижена антиоксидантная активность.

Ацетилцистеин нормализует выработку секрета бокаловидными клетками. Показано протекторное действие препарата в отношении

клеток цилиарного эпителия. Ацетилцистеин (Флуимуцил) активирует синтез сурфактанта в лимфоидных клетках слизистых дыхательных путей, способствует их функциональному созреванию и повышает детоксикационную активность клеточного аппарата слизистых оболочек. В экспериментальных исследованиях было выявлено, что ацетилцистеин активизирует транспорт ионов хлора из эпителиальных клеток дыхательных путей, улучшает гидратацию секрета при муковисцидозе.

Ацетилцистеин эффективно влияет на разрушение биопленки, уменьшая тем самым бактериальную адгезию при повторных и хронических заболеваниях ЛОР-органов.

Ацетилцистеин (Флуимуцил) чаще назначают внутрь, т. к. он хорошо всасывается, и быстро достигаются эффективные концентрации препарата в легких. Однако распространены и другие методы введения препарата в связи с наличием разных его форм. В хирургической и эндоскопической практике ацетилцистеин используют и эндотрахеально, путем медленных инстилляций, при необходимости парентерально – внутримышечно и внутривенно. При проведении бронхоскопии возможно использование 10% раствора Флуимуцила. Действие препарата начинается уже через 30–60 мин. Длительность курса зависит от характера и течения заболевания, что следует оценивать индивидуально. При острых заболеваниях продолжительность курса лечения составляет от 5 до 10 дней; при лечении хронических заболеваний – до нескольких месяцев.

Показаниями к назначению ацетилцистеина (Флуимуцил) являются острые, рецидивирующие и хронические заболевания респираторного тракта, при которых отмечается кашель с трудноотделяемой мокротой. Также ацетилцистеин назначают при обострении хронических инфекционно-воспалительных, наследственных и врожденных заболеваний легких, таких как муковисцидоз, пороки развития бронхов, первичная цилиарная дискинезия и др.

При одновременном применении с антибиотиками ацетилцистеин существенно увеличивает их концентрацию в бронхиальном секрете, что достоверно повышает эффективность эрадикации возбудителей. В этом плане хорошо себя зарекомендовал Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил-антибиотик ИТ®), представляющий собой комбинацию антибиотика тиамфеникола и муколитика ацетилцистеина.

Действие этого комбинированного препарата обусловлено компонентами, входящими в его состав. Препарат оказывает одновременно антибактериальное и муколитическое действие. После всасывания тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА) расщепляется на ацетилцистеин и тиамфеникол. Тиамфеникол является производным хлорамфеникола, механизм его действия связан с ингибированием синтеза белка бактериальной клетки. Тиамфеникол обладает широким спектром антибактериального действия, эффективен *in vitro* в отношении бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей: грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Listeria* spp., *Clostridium* spp.) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Brucella* spp., *Bacteroides* spp.). Ацетилцистеин облегчает проникновение антибиотика тиамфеникола в ткани легких и угнетает адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей. Ингаляции Флуимуцил-антибиотика ИТ – в отличие от системного введения антибиотика – отличаются безболезненностью, а также повышенной концентрацией лекарственного вещества непосредственно в очаге микробного поражения. Флуимуцил-антибиотик ИТ® находит свое эффективное применение при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних (риносинуситы, аденоидиты) и нижних (бронхиты) дыхательных путей в соответствующих клинических ситуациях (чаще ингаляционно, а также – в условиях стационара – парентерально).

Рекомендации по проведению ингаляционной терапии ТГА

Флуимуцил-антибиотик ИТ® для ингаляционной терапии может назначаться детям начиная с первого года жизни.

Ингаляционно: взрослым – по 250 мг 1–2 раза в сутки; детям – по 125 мг 1–2 раза в сутки. Для недоношенных и новорожденных детей до 2 недель средняя доза – 25 мг/кг в сутки. Ингаляции проводятся с помощью компрессорных или мэш небулайзеров. В флакон с препаратом необходимо добавить 4мл воды для инъекций, которой укомплектовано лекарство.

Необходимо отметить, что тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил-антибиотик ИТ®) имеет более выраженное воздействие на биопленки, чем ацетилцистеин и тиамфеникол по отдельности.

Возможность местного применения ТГА, в том числе ингаляционно с помощью ингалятора, значительно расширяет возможности его применения при респираторных заболеваниях, в том числе и в педиатрической практике. Накопленный опыт позволяет рекомендовать широкое назначение Флуимуцила-антибиотика ИТ в качестве альтернативы системным антибиотикам при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, а также в качестве стартового антибиотика при остром бронхите у детей, особенно при необходимости сочетания с муколитической терапией.

Следует с осторожностью назначать ацетилцистеин пациентам с бронхиальной астмой.

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

Являясь инновационным муколитиком, ацетилцистеин (Флуимуцил) стал основой для создания впоследствии целого класса мукоактивных препаратов прямого действия для лечения органов дыхания. Созданный много лет назад, он не потерял своей актуальности и сейчас.

Протеолитические ферменты – мукоактивные препараты прямого действия, непосредственно воздействующие на секрет путем расщепления пептидных связей в молекуле белка, а также разрушения высокомолекулярных продуктов распада белков (полипептидов) или нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), чем уменьшают как вязкость, так и эластичность мокроты. Эндобронхиально, в ингаляциях и внутримышечно (трипсин, химотрипсин, РНКаза) эти препараты сейчас в пульмонологической практике не применяются, т. к. провоцируют бронхоспазм, кровохарканье, аллергические реакции, могут способствовать усилению деструкции межальвеолярных перегородок при дефиците $\alpha 1$ -антитрипсина, развитию фиброзных изменений в легких. Исключение составляет рекомбинантная альфа-ДНКаза (дорназа альфа), которая представляет собой генно-инженерный вариант природного фермента человека, расщепляющего внеклеточную дезоксирибонуклеазу (ДНК), вырабатываемую поджелудочной железой и другими тканями. Внеклеточная ДНК высвобождается из разрушающихся нейтрофилов и содержится в высоких концентрациях в вязкой гнойной мокроте у больных муковисцидозом. *In vitro* показано, что альфа-ДНКаза вызывает гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных и значительно снижает ее вязко-эластические свойства. Рекомбинантная альфа-ДНКаза в ингаляциях с успехом применяется у больных муковисцидозом. Препарат Пульмозим представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы 1. Установлены немуколитические свойства препарата дорназа альфа – противовоспалительное и антибактериальное действие. С 1992 г. проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности этого рекомбинантного фермента у взрослых и детей, больных муковисцидозом. Препарат рекомендован для длительного (в течение нескольких месяцев или лет) лечения больных муковисцидозом, а также при обострении других гнойных заболеваний легких, в т. ч. при первичной цилиарной дискинезии. Ограничивает широкое применение препарата его высокая стоимость.

Муколитические препараты непрямого действия

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

Секретолитический препарат **амброксол** относится к мукоактивным препаратам нового поколения. Амброксол является активным метаболитом бромгексина и превосходит его по силе действия. Биодоступность амброксола составляет 70–80% (бромгексина – лишь 20%). После перорального приема амброксола его действие начинается через 30 мин и продолжается 6–12 ч. В педиатрической практике применяется ряд различных лекарственных форм: таблетки, пастилки, ретард-капсулы, сироп, растворы для ингаляций, для приема внутрь, для инъекций и эндобронхиального введения. Амброксол оказывает влияние на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов. Секрет разжижается путем расщепления

кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, одновременно улучшается выделение секрета.

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

Данные литературы свидетельствуют о противовоспалительном и иммуномодулирующем действии амброксола. Данный препарат способен ингибировать высвобождение гистамина, лейкотриенов и цитокинов из лейкоцитов и тучных клеток. В ходе исследования показано, что амброксол способен уменьшать выброс гистамина из тучных клеток под воздействием различных иммунных и неиммунных стимулов, тем самым влияя на развитие реакции гиперчувствительности немедленного типа. Воздействуя на базофилы, моноциты и нейтрофилы, амброксол влияет на позднюю фазу воспаления, в т. ч. и в тканях за пределами легких. В базофилах амброксол ингибирует не только высвобождение гистамина, но и образование ИЛ-1 и ИЛ-3. Воздействуя на гранулоциты, препарат способен уменьшать образование в них супероксид-аниона и лейкотриена В₄. В аналогичных исследованиях показано, что амброксол способен уменьшать продукцию мононуклеарными клетками ФНО- α , ИЛ-2, интерферона-гамма и, кроме того, ингибировать активацию фосфолипазы А₂. Амброксол способствует повышению концентрации антибиотика в альвеолах и слизистой оболочке бронхов, что улучшает течение заболевания при бактериальных инфекциях легких.

В отечественной и зарубежной литературе имеется множество публикаций, посвященных высокой терапевтической эффективности амброксола у взрослых и детей при острых и хронических болезнях органов

дыхания, включая бронхиальную астму, бронхоэктатическую болезнь, респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Препарат можно использовать у детей любого возраста, даже у недоношенных.

В то же время имеются данные двойного слепого рандомизированного исследования канадских ученых об отсутствии клинической эффективности амброксола (в сравнении с плацебо) при хроническом бронхите. Амброксол и бромгексин противопоказаны при судорожном синдроме.

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

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

Анализ современных данных клинических и экспериментальных исследований свидетельствует о выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активности карбоцистеина. Данный препарат способствует уменьшению миграции провоспалительных клеток в дыхательные пути, восстановлению поврежденного эндотелия и связанной с этим кашлевой чувствительности. В результате экспериментального исследования было доказано, что препараты карбоцистеина обладают защитным эффектом при оксидантном стрессе, снижая активность воспаления, вызванного активными формами кислорода. В результате сравнительной оценки различных методов отхаркивающей терапии у больных с БА было установлено, что после курса карбоцистеина кашлевой порог по данным функционального теста с капсаицином имел достоверно более высокий уровень, чем после лечения амброксолом или плацебо. Карбоцистеин ингибирует прилипание патогенных бактерий к эпителию дыхательных путей, чем способствует снижению бактериального обсеменения респираторного тракта. Карбоцистеин изменяет поверхностную структуру *Streptococcus pneumoniae*, что приводит к снижению его фиксации на клетках респираторного эпителия. В ходе исследования было выявлено, что под влиянием карбоцистеина происходит уменьшение адгезивных свойств эпителия верхних дыхательных путей, т. е. снижается количество захваченных клетками возбудителей, что, по мнению авторов, может способствовать снижению частоты респираторных инфекций. Было доказано, что при одновременном применении карбоцистеина и амоксициллина при обострении хронического бронхита содержание антибиотика в бронхиальном секрете у больных существенно увеличивается. Как показали японские ученые, карбоцистеин ингибирует развитие риновирусной инфекции в эпителиальных клетках дыхательных путей человека. Он оказывает влияние на воспалительный процесс в респираторном тракте при вирусной инфекции путем уменьшения выработки ИЛ-6, ИЛ-8, растворимых форм молекул межклеточной адгезии (ICAM-1). Имеются данные об устойчивом повышении уровня секреторного IgA на фоне приема карбоцистеина,

сохраняющемся длительное время после окончания лечения. В то же время карбоцистеин малоэффективен при аэрозольном применении.

Положительным свойством карбоцистеина является эффект последействия, к числу негативных его свойств относятся плохая растворимость в воде, кислый pH и неудовлетворительные органолептические свойства, что потребовало разработки адаптированных лекарственных форм.

Так, препарат Флюдитек представлен в виде хорошо забуференного раствора с показателем pH, приближенным к нейтральному (6,2–6,5). При приеме внутрь он быстро и практически полностью всасывается, пиковой концентрации в крови достигает в течение 1,5–2 ч, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 8 ч после приема. Флюдитек выпускается в виде сиропа 50 мг/мл (для взрослых) и 20 мг/мл (для детей). Его отличают приятный вкус и хорошая переносимость. Важно, что препарат повышает эффективность антибиотикотерапии, синергичен с бронхолитиками и глюкокортикостероидами. Отсутствует риск чрезмерного разжижения мокроты.

При лечении препаратом Флюдитек (в сравнении с амброксолом) у детей достоверно уменьшались средняя продолжительность бронхообструктивного синдрома и кашля, а также длительность госпитализации.

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

В значительной мере от негативных свойств карбоцистеина также избавлена лизиновая соль карбоцистеина (ЛКЦ). ЛКЦ (Флуифорт) хорошо водорастворима, что обеспечивает быстрое и полное всасывание, а также способствует нейтрализации кислотности (с pH = 3 до pH = 6,8), что существенно сокращает риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Помимо этого, ЛКЦ характеризуется быстрым фармакодинамическим действием. ЛКЦ в короткие сроки приводит к нормализации количества, состава и реологических свойств секрета, способствует положительным сдвигам функциональных параметров, улучшает

общее состояние больного. Быстрота воздействия позволяет использовать этот мукорегулятор при острых формах воспалительных заболеваний респираторного тракта для максимального ограничения или предотвращения гиперсекреторных нарушений. При острой воспалительной патологии курс лечения обычно составляет 5–6 дней. Аналогичный с карбоцистеином синергизм лизиновой его соли с антибиотиками значительно увеличивает процент эрадикации бактерий и способствует более быстрому выздоровлению. Хорошая переносимость Флуифорта, возможность однократного его назначения в сутки обеспечивают хорошую комплаентность и делают возможным и безопасным длительное лечение, что с учетом эффекта последствия особенно оптимально и важно при хронической патологии. Нормализация вязкости и эластичности секрета, мукоцилиарного транспорта сохраняется в течение 8–13 дней после окончания 4-дневного курса лечения Флуифортом. В связи с этим при хронических бронхолегочных заболеваниях рекомендуется длительный прием данного препарата по описанной схеме.

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

В целом мукорегуляторы являются наиболее современными мукоактивными препаратами и наиболее востребованными при лечении хронической и рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей.

Традиционные отхаркивающие средства

Традиционные отхаркивающие средства продолжают широко использоваться в педиатрической практике. Среди них наиболее многочисленна группа препаратов рефлекторного действия, включающих вещества,

как правило, растительного происхождения. Они, как известно, многокомпонентны, и фармакокинетика их мало изучена.

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

Ряд растительных препаратов (тимьян, росянка, термопсис, ипекакуана и др.) оказывают также прямое действие на секреторные клетки и выделяются в просвет бронхиального дерева, усиливая при этом секрецию слизи и увеличивая ее объем. Рекомендуется частый прием этих препаратов в небольших дозах (каждые 2–4 ч) в комбинации с обильным питьем. Ряд лекарственных средств рефлекторного действия оказывает также резорбтивный эффект: содержащиеся в них эфирные масла выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты.

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

В настоящее время в России фитопрепараты в структуре всех лекарственных средств, используемых в практической медицине, составляют 30–40%. Известно, что растения обладают более широким спектром

действия и по сравнению с синтетическими лекарственными средствами действуют мягче, легче переносятся детьми. Однако им свойственны противопоказания, как и при назначении других лекарственных препаратов.

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

Среди современных растительных отхаркивающих средств большой практический интерес представляет официальный стандартизованный препарат Проспан, содержащий **сухой экстракт листьев лекарственного плюща** (*hedera helix*), известного с глубокой древности. Сапонины гедеракозид С и его производное α -гедерин, содержащиеся в плюще, обладают выраженным отхаркивающим и муколитическим (секретолитическим) действием, кроме того, при концентрации α -гедерина свыше 400 ммоль/мл проявляется его бронхолитический и спазмолитический терапевтический эффект.

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

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

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

Особое место в ряду растительных средств занимает **гвайфенезин**, являющийся сложным глицериновым эфиром гваякола. Основой для производства гвайфенезина в 1912 г. послужило природное вещество гваякол, которое получают из коры гваякового дерева. Использование гвайфенезина в терапии началось в конце XIX в., когда была обнаружена его антисептическая эффективность, в качестве экспекторанта препарат стал применяться с 1952 г. Гвайфенезин обладает одновременно отхаркивающим и муколитическим свойствами. Действие препарата заключается в холинергической стимуляции бронхиальных желез подслизистого слоя, вырабатывающих нейтральные полисахариды, деполимеризации кислых мукополисахаридов. В результате этого снижается вязкость, увеличивается объем

мокроты, активируется мукоцилиарный клиренс, что облегчает удаление мокроты и способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный. Кроме того, гвайфенезин обладает анксиолитическим (противотревожным) действием, уменьшает психогенное напряжение с вегетативной симптоматикой (сердцебиение, одышка, бессонница, головные боли). В связи с тем, что гвайфенезин обладает способностью увеличивать водный компонент в бронхиальном секрете, т. е. проявлять разжижающее действие, он противопоказан при влажном кашле с обильно отделяемой мокротой [19]. В силу вышеописанных свойств и комплексного действия гвайфенезин довольно популярен и входит в состав целого ряда комбинированных препаратов. В то же время необходимость комбинации гвайфенезина как средства, увеличивающего объем мокроты, с препаратами, подавляющими кашель (например, комбинация с декстрометорфаном), является предметом дискуссий, т. к. может привести к мукостазу.

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

Мукогидратанты способствуют гидратации секрета и тем самым разжижают мокроту. Гидратирующий эффект оказывают увлажняющие ингаляции, щелочное питье. На сегодня хорошо себя зарекомендовал физиологический раствор 0,9% хлорида натрия. Наряду с этим в форме ингаляций также применяются гипертонические (3–7%) растворы хлорида натрия. Гипертонический раствор хлорида натрия увеличивает жидкую часть бронхиального секрета, уменьшает отек стенок дыхательных путей вследствие поглощения воды из слизистой оболочки и подслизистого слоя, увеличивает реологические

свойства мокроты, стимулирует биение ресничек путем высвобождения простагландина E2, что улучшает мукоцилиарный клиренс. Доказано, что назначение 5% раствора хлорида натрия детям дошкольного возраста с острыми эпизодами свистящего дыхания достоверно уменьшало длительность пребывания и объем лечения в отделении интенсивной терапии. Однако данные об эффективности гипертонических солевых растворов, в частности при муковисцидозе, пока противоречивы. Имеются данные о том, что ингаляции 5% раствора глюкозы способствуют восстановлению двигательной активности ресничек мерцательного эпителия при БА. Однако доказательных исследований в этом направлении недостаточно.

К **бронхорроикам** относят различного рода летучие бальзамы, содержащие природные пинены, терпены, фенольные производные. Их эффекты обусловлены неспецифическим раздражением слизистой оболочки, явлением гиперосмолярности, увеличивающим трансэпителиальную секрецию воды. Среди препаратов этой группы – бронхикум, Доктор Мом, Пульмекс бэби и др. Применение жгучих, сильно раздражающих веществ в детском возрасте требует известной осторожности, а при аллергических заболеваниях – и вовсе опасно.

Комбинированные препараты

Перспективным направлением современной мукоактивной терапии представляется применение *комбинированных лекарственных средств*, одновременно воздействующих на различные механизмы воспаления и кашля. Такое сочетание в одном препарате может более эффективно улучшать мукоцилиарный клиренс, избавлять от комплекса патологических симптомов, позволяет уменьшить количество применяемых лекарственных средств и риск побочных эффектов и одновременно повышать комплаентность пациентов.

Аптечная сеть предлагает широкий выбор комбинированных препаратов, однако следует иметь в виду, что их назначение требует индивидуального подхода, а сочетания лекарственных средств в них не всегда рациональны. Нередко наряду с муколитиком или отхаркивающим препаратом они включают противокашлевые (стоптуссин, гексапневмин, лорейн), бронхолитические (солутан, аскорил, риниколд бронхо), жаропонижающие, антигистаминные и/или антибактериальные средства. Часто эти препараты противопоказаны детям раннего возраста.

Одним из примеров удачного сочетания компонентов является широко используемый комбинированный препарат *Аскорил*, в состав которого входят муколитик бромгексин, отхаркивающий препарат гвайфенезин, бронхолитик сальбутамол, а также ментол (рацементол), что позволяет с успехом применять препарат в амбулаторной практике при ОРИ, в т. ч. с легкой бронхиальной обструкцией.

Риниколд бронхо помимо гвайфенезина и амброксола содержит противоаллергический препарат хлорфенамина малеат и фенилэфрина гидрохлорид. Гвайфенезин и амброксол снижают вязкость бронхиального секрета и облегчают отхаркивание. Хлорфенамина малеат оказывает противоаллергическое, фенилэфрина гидрохлорид – сосудосуживающее действие, уменьшает отечность и гиперемия слизистых оболочек верхних отделов дыхательных путей и придаточных пазух.

В ходе проведенного нами исследования выявлено, что многокомпонентный комплексный препарат Риниколд бронхо, содержащий наряду с мукоактивными антигистаминный и сосудосуживающий компоненты, оказался наиболее эффективным при сочетанной ОРИ верхних и нижних дыхательных путей. Было доказано, что этот препарат одновременно и быстрее купирует сухой кашель, заложенность носа и ринорею по сравнению с другими мукоактивными средствами (особенно в начальном периоде ОРИ – в первые 2–4 дня). Наряду с этим данный эффект наиболее отчетлив у детей на фоне сопутствующей аллергопатологии (аллергический ринит, атопический дерматит).

Другой комбинированный препарат – *Коделак бронхо с чабрецом*, сочетающий в себе секретолитик (амброксола гидрохлорид), натрия глицирризинат и чабрец, способствовал более быстрому купированию синдрома интоксикации (в частности, быстрее нормализовалась температура тела) по сравнению со всеми другими исследованными в плане сравнения мукоактивными средствами (АЦЦ, ЛКЦ, амброксол, традиционные отхаркивающие фитосредства), при этом обеспечивая в ходе лечения значимый прирост IgA в слюне у детей школьного возраста. В ряде случаев оправданно использование комбинированных препаратов, влияющих одновременно на несколько компонентов патологического процесса и оказывающих модулирующее действие на кашель. Комбинированные препараты сокращают длительность изнуряющего кашля, быстрее переводят его в продуктивный, что значительно повышает эффективность лечения.

Новым подходом к терапии кашля разного генеза является использование комбинированных релиз-активных препаратов, в частности *Ренгалина*. Этот препарат содержит аффинно очищенные антитела к брадикинину, гистамину и морфину в виде технологически обработанных сверхвысоких разведений (в релиз-активной форме). Противокашлевый эффект препарата достигается благодаря модификации его компонентами взаимодействия брадикинина, гистамина и эндогенных опиоидов со своими рецепторами, являющимися морфологическими единицами центральных и периферических звеньев кашлевого рефлекса. Комплексный препарат блокирует передачу болевых импульсов к коре головного мозга, ингибирует поток болевой импульсации с периферии вследствие уменьшения высвобождения тканевых и плазменных альгогенов (гистамина, брадикинина, простагландинов). Кроме того, релиз-активные антитела к брадикинину и гистамину способствуют уменьшению отека, воспаления, спазма гладкой мускулатуры дыхательных путей, улучшают легочный клиренс, т. е. являются протуссивными, иными словами – оптимизирующими кашель. В отличие от наркотических анальгетиков, Ренгалин не вызывает угнетения дыхания, лекарственной зависимости,

не обладает спотворным действием. Препарат разрешен к применению у детей, начиная с 3-летнего возраста. Выполненное нами первое в России (2012) исследование препарата Ренгалин при лечении сухого кашля у детей в возрасте от 3 до 10 лет с ОРВИ (острые ринофарингиты, ларинготрахеиты, трахеиты) в условиях поликлиники убедило в его клинической эффективности и безопасности.

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

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

К дополнительным способам, повышающим эффективность муколитической терапии, следует отнести методы воздействия естественных и преформированных физических факторов, т. е. *методы физиотерапии*. К числу немедикаментозных методов, которые могут быть использованы для повышения эффективности терапии, в т. ч. муколитической, относятся такие специальные методы, как точечный массаж, иглорефлексотерапия, лазерная акупунктура и пр.

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

Литература

1. Балясинская Г.Л., Тимаков Е.Ю. Опыт применения препарата флюитек при лечении острых обструктивных бронхитов у детей раннего возраста. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2010; 55(4): 45-49.
2. Блохин Б.М., Лобушкова И.П., Рощина А.К., Кузнецов А.Ю., Мирзоев Т.Х. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей. *РМЖ*, 2015; 3: 169-173.
3. Бондарчук Л.Г., Левин А.Б., Мизерницкий Ю.Л. Особенности клиники и трудности диагностики инородных тел бронхов у детей раннего возраста. 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 1991: 234.
4. Великова Э.Р. О возможностях применения ацетилцистеина в терапевтической практике. *РМЖ. Болезни дыхательных путей. Оториноларингология*. 2010; 18(7).
5. Волков И.К. Возможности использования дорназы альфа (Пульмозим) в детской пульмонологии. *Пульмонология*. 2004; 4: 113-117.
6. Гембицкая Т.Е., Ковалева Л.Ф. Нарушения мукоцилиарного клиренса у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания. *Справочник поликлинического врача*. 2009; 10: 31-34.
7. Геппе Н.А., Снегоцкая М.Н. Место мукорегуляторов в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. *Фарматека*. 2004; 17: 35-39.
8. Геппе Н.А., Снегоцкая М.Н., Никитенко А.А. Ацетилцистеин в лечении кашля у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2007; 2: 35-40.
9. Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. М.: Алтус, 1999. 70 с.
10. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008; 10: 80-86.
11. Зайцева С.В., Локшина Э.Э., Зайцева О.В. и др. Рациональный выбор препаратов для лечения кашля у детей с острыми заболеваниями нижних дыхательных путей. *Педиатрия*. 2012; 91(5): 79-85.

12. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Эффективность муколитических препаратов при кашле у детей. *Consilium Medicum Ukraina*. 2010; 1.
13. Зыков К.А. Перспективы применения амброксола в пульмонологии. *Справочник поликлинического врача*. 2009; 3.
14. Казачков М. Этиология и дифференциальный диагноз хронического кашля у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2013; 58(3): 154-161.
15. Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И. Опыт длительного применения нового муколитического препарата Пульмозим у больных муковисцидозом. *Тер. архив*. 2001; 1: 55-58.
16. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Принципы выбора средств от кашля при острых респираторных заболеваниях. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2005; 2(1): 42-46.
17. Лерхендорф Ю.А., Лукина О.Ф., Петрениц Т.Н., Делягин В.М. Бронхофонография у детей 2-7 лет при бронхообструктивном синдроме. *Практическая медицина*. 2017; 2(103): 134-137.
18. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Батожаргалова Б.Ц., Логиневская Я.В. Современные принципы муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2011; 56(2): 45-50.
19. Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. В кн.: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии (под общ. ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина). Т. 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии (под ред. С.Ю. Каганова). М.: Медпрактика-М, 2002: 123-140.
20. Мизерницкий Ю.Л. Карбоцистеины в современной терапии заболеваний легких у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2016; 61(5): 19-23. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-23-30.
21. Мизерницкий Ю.Л. Проспан в практике педиатра: эффективность и безопасность. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. М.: Медпрактика-М, 2016; Вып.16: 128-130.

22. Мизерницкий Ю.Л., Ермакова И.Н. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Consilium medicum. Педиатрия. Прил.* 2007; 1: 53-56.
23. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожаргалова Б.Ц., Логиневская Я.В., Козлова Л.А. Клиническая эффективность лизиновой соли карбоцистеина при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. *Вопр. практ. педиатрии.* 2011; 6(5): 69-74.
24. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Логиневская Я.В., Батожаргалова Б.Ц., Козлова Л.А. Клиническая эффективность комбинированной мукоактивной отхаркивающей терапии у детей с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей. *Лечащий врач.* 2011; 11: 107-112.
25. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: Медпрактика-М, 2013. 120 с. ISBN 978-5-98803-300-4.
26. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Современная парадигма ведения пациентов с кашлем. *Мед. совет. Пульмонология.* 2016; 15: 67-71.
27. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Комбинированная терапия (муколитик + антибиотик) при инфекционно-воспалительных заболеваниях респираторного тракта у детей. *Практика педиатра.* 2016, сент/окт: 38-41.
28. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия.* 2018; 97(2): 8-18.
29. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и длительного кашля у детей. *Consilium medicum (Болезни органов дыхания),* 2017; 19(11.1): 7-16.
30. Муковисцидоз. Под ред. Капанова Н.И., Каширской Н.Ю. М.: Медпрактика-М, 2014. 672 с.

31. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
32. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких. *РМЖ*. 2007; 15(5): 357-360.
33. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А., Захарова И.Н., Юркив И.Я. Эффективность и переносимость препарата проспан при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей (по результатам многоцентрового исследования). *Педиатрия*. 2007; 86(5): 88-93.
34. Осипов Л.В., Жилин Ю.Н., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. Применение ультразвуковых и компрессорных ингаляторов (небулайзеров) для лечения заболеваний дыхательных путей и легких. М.: Изомед, 2014. 132 с.
35. Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., Корнеева Т.Ю. Оценка эффективности современной муколитической терапии у детей, больных муковисцидозом (двухлетний опыт применения дорназы альфа). *Вопросы современной педиатрии*. 2007; 6(2): 102-106.
36. Панякина М.А. Постинфекционный кашель – современный взгляд на патогенез и возможности терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2013; 4: 78-81.
37. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Бельмер С.В. и др. Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Детская больница*. 2014; 1(55): 54-61.
38. Привалова Т.Е., Шадрин С.А., Шадрин Э.М. Новые фитопрепараты при лечении кашля у детей младших возрастных групп с острыми респираторными заболеваниями. *Вопр. совр. педиатрии*. 2007; 6(4): 128-131.
39. Респираторная медицина: руководство. Под ред. А.Г. Чучалина: в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007; Т.1. 797 с.
40. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред). Хронические заболевания легких у детей. М.: Практика, 2011. 224 с.

41. Романенко Н.И., Кондюрина Е.Г., Султанова И.В. и др. Опыт длительного применения муколитического препарата дорназы альфа в Центре диагностики, лечения, реабилитации и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом г. Новосибирска. *Вопр. совр. педиатрии*. 2006; 5(2): 56-58.
42. Самсыгина Г.А. Длительный кашель у детей: причины, патогенез и принципы терапии. *Педиатрия*. 2005; 5: 85-91.
43. Соколова Л.В., Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В., Грязина О.В. Применение препарата аскорил у детей с заболеваниями органов дыхания. Мат. научно-практической конф. педиатров России «Фармакотерапия аллергических болезней у детей». *Вопр. совр. педиатрии*. 2002; 1(Прил. 1): 45.
44. Симонова О.И. Детский кашель: особенности патогенеза и терапии. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012; 3: 34-42.
45. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель: дифференциальная диагностика и дифференцированное лечение. *Тер. архив*. 2012; 8: 95-102.
46. Сорока Н.Д., Кречмар Е.А., Орлова Е.А., Мизерницкий Ю.Л. Мукоактивная терапия и ее особенности при различных бронхолегочных заболеваниях у детей. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. 2012; Вып.12: 136-145.
47. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение. *Лечащий врач*. 2008; 3: 15-19.
48. Толстова В.Д., Капранов Н.И. Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения. *Пед. фармакология*. 2006; 3(4): 50-55.
49. Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Современные аспекты патогенеза и диагностики кашлевого синдрома у детей. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. М.: Медпрактика-М, 2015; Вып.15: 41-57.
50. Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Григорьева Е.А. Клинические аспекты затяжного и хронического кашля психогенного генеза у детей. *Уральский медицинский журнал*. 2017; 5(149): 40-45.

51. Флуимуцил. Монография. 2001, Бреcco (Милан), Италия. Zambon, 2002. 56 с.
52. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Кашель: новая концепция и новые возможности терапии. *Практическая пульмонология*. 2016; 2: 64-70.
53. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
54. Ярошук Л.Б. Растительные препараты при кашле у детей: целесообразность применения и клиническая эффективность. СБ. Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины. Киев. 2007: 19-22.
55. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002; 1(1): 35-37.
56. Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M. et al. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems. *Pharmacology*. 2006; 76(2): 61-68.
57. Brand P.L.P., Caudri D., Eber E., Gaillard E.A. et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014; 43(4): 1172-1177.
58. Brandolini L., Allegretti M., Berdini V. et al. Carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-LYS) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs). *Eur Cytokine Netw*. 2003; 14(1): 20-26.
59. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129: 260-283.
60. Chin K.R., Jung J.Y., Lee S.W. et al. The Korean Cough Guideline: Recommendation and Summary Statement. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016; 79(1): 14-21.
61. Crotty A.L.E., Shin S., Hwang J.H. Inflammatory Diseases of the Lung Induced by Conventional Cigarette Smoke: A Review. *Chest*. 2015; 148(5): 1307-1322.
62. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 229-240.

63. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician*. 2012; 86(2): 153-159.
64. Garavaglia M.L., Bononi E., Dossena S. et al. S-CMC-Lys protective effects on human respiratory cells during oxidative stress. *Cell Physiol Biochem*. 2008; 22(5-6): 455-464.
65. Gibbs B.F. Differential modulation of IgE-dependent activation of human basophils by ambroxol and related secretolytic analogues. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009; 22(4): 919-927.
66. Gibson P.G., Chang A.B., Glasgow N.J. et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust*. 2010; 192(5): 265-271.
67. Guyatt G.H., Townsend M., Kazim F., Newhouse M.T. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest*. 1987; 92(4): 618-620.
68. Irwin R.S., French C.T., Lewis S.Z., Diekemper R.L., Gold P.M. CHEST Expert Cough Panel. Overview of the Management of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel. *Report. Chest*. 2014; 146(4): 885-889.
69. Ishiura Y., Fujimura M., Yamamori C. et al. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55(6): 504-510.
70. Kantar A. Phenotypic presentation of chronic cough in children. *J Thorac Dis*. 2017; 9(4): 907-913.
71. Maccio A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10(4): 693-703.
72. Marchant J.M., Newcombe P.A., Juniper E.F. et al. What is the burden of chronic cough for families? *Chest*. 2008; 134: 303-309.
73. Milazzo L., Cattaneo D., Cheli S. et al. ACE inhibitors and ribavirin-associated cough: a common undefined predisposing factor? *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(3): 743-745.
74. Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does «cough hypersensitivity» aid our understanding? *Asia Pac Allergy*. 2014; 4(1): 3-13.

75. Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G. et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J.* 2007; 29(6): 1256-1276.
76. Mourdi N., Dubus J.C., Bavoux F. et al. Mucolytic drugs: towards a contraindication in infants. *Arch Pediatr.* 2010; 17(6): 735-736.
77. Murray C.S., Woodcock A., Langley S.J. et al. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet.* 2006; 368: 754-762.
78. Pfeifer S., Zissel G., Kienst K. Reduction of cytokine release of blood bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. *Eur J Res.* 1997; 2: 129-132.
79. Pirogowicz I., Patyk M., Popecki P. et al. Lung function in patients with gastroesophageal reflux disease and respiratory symptoms. *Adv Exp Med Biol.* 2013; 788: 161-166.
80. Randell S.H., Boucher RC. Effective mucus clearance is essential for respiratory health. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006; 35: 20-28.
81. Robinson P. Dornase alfa in early CF lung disease. *Pediatric Pulmonology.* 2002; 34: 237-241.
82. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care.* 2007; 52(9): 1176-1193.
83. Rubin B.K. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir Care.* 2007; 52(7): 859-865.
84. Sandberg K., Fellman V., Stigson L. et al. N-acetylcysteine administration during the first week of life does not improve lung function in extremely low birth weight infants. *Biol Neonate.* 2004; 86: 275-279.
85. Sarrell E.M., Tal G., Witzling M. et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest.* 2002; 122: 2015-2020.
86. Selimovic A., Saracevic E., Mujicic E., Dizdarevic A. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis in a child. *Med Arh.* 2006; 60 (1): 68-69.

87. Sumitomo T., Nakata M., Yamaguchi M. et al. S-carboxymethylcysteine inhibits adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human alveolar epithelial cells. *J Med Microbiol.* 2012; 61(Pt 1): 101-108.
88. Song W.J., Chang Y.S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy.* 2014; 4(1): 3-13.
89. Takeda K., Shiraishi Y., Matsubara S. et al. Effects of combination therapy with montelukast and carbocysteine in allergen-induced airway hyperresponsiveness and airway inflammation. *Br J Pharmacol.* 2010; 160(6): 1399-1407.
90. Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med.* 1997; 63(2): 125-129.
91. Usta G.B., Asilsoy S., Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respir J.* 2014; 8(3): 330-337.
92. Vandenas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C. et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49(4): 498-547.
93. Virkola K., Fellman V. N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2003; 143: 713-719.
94. Witchurch C.B., Tolker-Nielsen T., Ragas P.C., Mattick J.S. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science.* 2002; 295: 1487.

- 95.** Yoshida M., Nakayama K., Yasuda H. et al. Carbocisteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. *Respirology*. 2009; 14(7): 1027-1034.
- 96.** Yilmaz O., Bakirtas A., Ertoy Karagol H.I. et al. Children with chronic nonspecific isolated cough. *Chest*. 2014; 145(6):1279-1285.