

К.С. Волков¹, Л.Л. Нисевич¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.Г. Филянская¹, А.А. Алексеева^{1, 2}, В.А. Баранник¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Кашель у детей: особенности диагностики и подходы к терапии

Contacts:

Volkov Konstantin Stanislavovich, MD, pediatrician, Department of restorative treatment of children with allergic diseases and diseases of respiratory organs, Scientific Research Institute of Prophylactic Pediatrics and Restorative Treatment, Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences

Address: 119991, Moscow, Lomonosovskiy Prospekt, 2, bldg. 1, Tel.: (499) 134-03-92, e-mail: volkovks@rambler.ru

Article received: 14.01.2013, Accepted for publication: 01.02.2013

Несмотря на постоянное внимание специалистов к проблеме кашля, она не утратила своей актуальности, поскольку причины кашля продолжают активно изучаться, уточняются диагностические алгоритмы его выявления и подходы к лечению. В статье рассмотрены причины возникновения кашля у детей в зависимости от возраста, обосновываются направления диагностического поиска и подходы к терапии кашлевого синдрома у детей. Особое внимание уделено препаратам симптоматической терапии. Выбор лекарственного препарата зависит от характера кашля, а также от его интенсивности и других особенностей.

Ключевые слова: дети, кашель, бронхиальная астма, инфекции, коклюш, терапия.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 112–116)

Кашель у ребенка — одна из самых распространенных жалоб при обращении к педиатру. Мучительный навязчивый кашель, нарушающий качество жизни ребенка, вызывает серьезную тревогу и беспокойство родителей и порой требует длительного диагностического поиска. Известно, что кашель является защитной рефлекторной реакцией, физиологическая роль которой — очищение и восстановление нормальной проходимости дыхательных путей. Наиболее часто кашель является симптомом различных заболеваний, в первую очередь поражения респираторного тракта. Кашель — это не только симптом заболевания органов дыхательной системы, он встречается и при патологии других органов и систем (сердца, желудочно-кишечного тракта). Очевидно, что успех в лечении кашляющих пациентов во многом зависит от правильной диагностики основного заболевания и назначения соответствующей терапии [1–3].

Афферентное звено кашлевого рефлекса начинается с рецепторов чувствительных окончаний языкоглоточного, блуждающего и тройничного нерва, поэтому возникновение кашля может быть спровоцировано раздражением следующих зон: полости носа и околоносовых пазух, глотки, задней стенки гортани, бифуркации трахеи и крупных бронхов, плевры, диафрагмы, наружного слухового прохода, пищевода, желудка, желчных ходов. Наиболее чувствительные зоны, раздражение которых вызывает кашель, — гортань, бифуркация трахеи и места отхождения долевых бронхов. По мере уменьшения диаметра бронхов снижается плотность рецепторов. В мелких бронхах и легочной ткани кашлевых рецепторов нет. Этим объясняется клинический факт отсутствия кашля в определенные периоды течения некоторых видов пневмонии, когда плевра или бронхи не вовлечены в воспалительный процесс.

Экзо- и эндогенные факторы (колебания температуры и влажности воздуха, аэрополлютанты, табачный дым, назальная слизь, мокрота, воспаление слизистых оболочек дыхательных путей и т.д.) возбуждают рецепторы, вызывающие кашель. Возникающий при этом

Экзо- и эндогенные факторы (колебания температуры и влажности воздуха, аэрополлютанты, табачный дым, назальная слизь, мокрота, воспаление слизистых оболочек дыхательных путей и т.д.) возбуждают рецепторы, вызывающие кашель. Возникающий при этом

K.S. Volkov¹, L.L. Nisevich¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, E.G. Filyanskaya¹, A.A. Alekseeva^{1, 2}, V.A. Barannik¹

¹ Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Cough in children: diagnostics and management

Despite the constant interest of the specialists to the problem of cough, it is still very topical, as the causes of cough are continued to study, the diagnostics algorithms to its detection and approaches to its treatment are defined. Different causes of cough development in children according to their age are discussed in this article, as well as the directions of the diagnostic search and approaches to the therapy of coughing syndrome in children are explained. A special emphasis is put on symptomatic drugs. The choice of drug depends on the type of cough, of its intensity and other characteristics.

Key words: children, cough, bronchial asthma, infections, whooping cough, treatment.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 112–116)

импульс передается по афферентным путям в кашлевой центр в продолговатом мозге. Эфферентное звено кашлевого рефлекса включает волокна возвратного гортанного, диафрагмального и спинномозговых нервов, идущих к эффекторам — мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса. Повышенное внутригрудное давление при открытии голосовой щели создает в дыхательных путях стремительный поток воздуха (форсированный толчкообразный выдох), увлекающий с собой слизи и инородные частицы [1, 2, 4, 5].

Редкие кашлевые толчки физиологичны, они удаляют скопление слизи над входом в гортань. Дети в возрасте 8–12 лет кашляют в среднем 11,3 раза за день, что не должно тревожить родителей [6]. Однако частый, длительно сохраняющийся мучительный, приступообразный кашель является патологическим. Частый упорный кашель (особенно в виде длительных приступов) сопровождается повышением внутригрудного давления и может способствовать развитию гипертензии в малом круге кровообращения. Приступ сильного кашля может осложниться обмороком, потерей сознания, нарушением ритма сердечной деятельности, эпилептиформным припадком, пневмотораксом [7].

У детей грудного и раннего возраста следует проводить дифференциальную диагностику с врожденными нарушениями (стенозом трахеи и бронхов, трахео- или бронхомалией, бронхогенными кистами, аномалиями развития трахеобронхиального дерева и крупных сосудов), врожденной эмфиземой, аспирацией, возникающей вследствие аномалий развития губы, челюстей, неба, трахеоэзофагеальной фистулой и др.

Затяжной кашель может развиваться при муковисцидозе, врожденной сердечной недостаточности с застоем в малом круге кровообращения, первичной дискинезии ресничек мерцательного эпителия.

Для детей дошкольного возраста, помимо указанных выше причин, следует иметь в виду такие инфекционные заболевания, как коклюш, паракоклюш, туберкулез, заболевания ЛОР-органов, инородные тела, рецидивирующие и хронические заболевания респираторного тракта, загрязнение воздушной среды (как общей, так и микроокружения, например при пассивном курении).

У школьников причиной затяжного кашля могут стать бронхиальная астма, объемные образования средостения, рецидивирующий папилломатоз гортани, активное табакокурение, ревматические болезни.

В нашей клинике было обследовано 237 детей в возрасте 2,5–17 лет с затяжным кашлевым синдромом [8]. В клинко-этиологической структуре нозологических форм ведущим диагнозом была бронхиальная астма. Необходимо отметить, что в 74,1% случаев диагноз был установлен впервые только при обращении по поводу затяжного кашля. При этом в 73% случаев затяжному кашлевому синдрому предшествовала острая респираторная инфекция (ОРИ), которая оказалась триггерным фактором для манифестации скрыто протекающей бронхиальной астмы или других аллергических заболеваний.

Различные изменения со стороны ЛОР-органов были обнаружены практически у всех пациентов с затяжным кашлем (97,9%). В большинстве случаев (74,7%) изменения со стороны ЛОР-органов имели неаллергический генез (гиперплазия аденоидов и аденоидиты, отмечавшиеся у большинства пациентов, а также гипертрофия миндалин, хронический тонзиллит, туберкулез, евстахииты). У 54,4% диагностирован аллергический ринит.

Таким образом, учитывая частое выявление респираторной аллергии и ЛОР-патологии, детям с затяжным

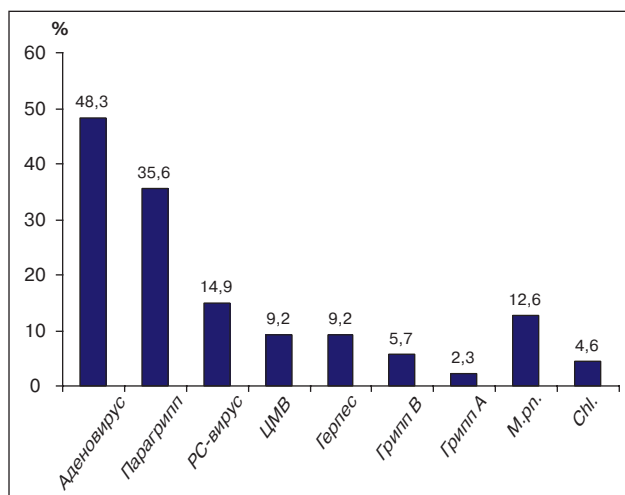
кашлем была необходима консультация аллерголога с последующим исследованием функции внешнего дыхания и аллергологическим обследованием для своевременного назначения противоастматической терапии, а также обязательное включение в стандарт обследования консультации оториноларинголога для решения вопроса о необходимости санации и терапии очагов хронической инфекции в носоглотке [8].

Подавляющее большинство случаев кашля обусловлено ОРИ вирусной, смешанной и бактериальной природы, причем инфекционно-воспалительный процесс может локализоваться как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. На долю вирусных инфекций приходится около 90% всех инфекционных болезней [9]. При этом наиболее высокая частота респираторных заболеваний отмечается среди детей (известно, что дети болеют респираторными инфекциями в 3–4 раза чаще, чем взрослые).

В проведенном ранее исследовании [8] у 87 детей с затяжным кашлем в возрасте 2–17 лет (55 мальчиков и 32 девочки) при изучении аспиратов из верхних дыхательных путей в 70,1% случаев были обнаружены антигены различных инфекционных возбудителей (рис.).

Анализ результатов настоящего исследования показал, что в большинстве случаев (67,8%) выявлялись антигены вирусов-возбудителей ОРИ; в 16,1% случаев в аспиратах обнаруживали антигены внутриклеточных возбудителей — *Mycoplasma pneumoniae* были выявлены у 11 обследованных детей (12,6%), *Chlamydomphila pneumoniae* и *trachomatis* — у 4 детей (4,6%). В половине случаев (49,4%) антигены присутствовали в различных ассоциациях, поэтому суммарная частота обнаружения возбудителей составила более 100%. Чаще всего в аспиратах определялись антигены аденовирусов (48,3%) и вирусов парагриппа (35,6%). Из 42 обнаруженных аденовирусов 10 (23,8%) были т.н. активными штаммами (3-й и 7-й серотип), являющимися возбудителями ОРИ. В подавляющем же большинстве случаев (76,2%) имели место сероварианты латентных аденовирусов (1-й, 2-й, 5-й, 8-й, 10-й серотип), для которых характерна персистенция в лимфоидной ткани (аденоиды, миндалины). Частота обнаружения антигенов других возбудителей была существенно меньше. Таким образом, учитывая частое выявление в аспиратах антигенов вирусов-возбудителей ОРИ,

Рис. Частота выявления возбудителей в аспиратах детей в возрасте 2–17 лет с затяжным кашлем ($n = 87$ [8])



Примечание. РС-вирус — респираторный синцитиальный вирус, ЦМВ — цитомегаловирус, М. рп. — *Mycoplasma pneumoniae*, Chl. — *Chlamydomphila pneumoniae* и *trachomatis*.

в стандарт обследования детей с затяжным кашлем рекомендуется включать вирусологическое исследование. Для обоснованного назначения антибиотиков в диагностический поиск следует также включить тесты по определению маркеров хламидийной и микоплазменной инфекций [8].

В последние годы отмечено повышение уровня заболеваемости коклюшем среди детей в возрасте 6–14 лет [10]. Абсолютное число зарегистрированных заболевших остается неоправданно высоким. По всей видимости, еще больше случаев оказывается незарегистрированными. Речь идет в основном о легких и атипичных формах, протекающих без классических клинических симптомов заболевания, которое сопровождается неспецифическим длительным кашлем в течение нескольких недель и даже месяцев. При этом заболевшие дети могут оставаться источником инфекции для детей младшего возраста. При снижении напряженности иммунитета к коклюшу или отсутствии ревакцинации могут заболеть и ранее привитые. Риск заболевания у привитых детей значительно возрастает спустя 3 года и позднее со времени последней прививки. Поздняя диагностика коклюша связана с недостаточной настороженностью врачей.

По данным серологического исследования, проведенного в 4 центрах России, коклюшная инфекция была диагностирована у 52,5% детей, у которых были исключены другие причины затяжного кашля: ОРИ, патология ЛОР-органов, бронхиальная астма [10]. Причинами такой частой заболеваемости коклюшем были отказ от вакцинации, вакцинация с нарушением соблюдения Национального календаря прививок, частичная вакцинация (2 дозы АКДС и менее).

Подтверждением инфекции *Bordetella pertussis* у невакцинированных детей служат повышенные титры антител (иммуноглобулинов) любого из 3 классов (G, M и/или A) к антигену возбудителя. В ранние сроки болезни при помощи иммуноферментного анализа возможно определить антитела классов M или A; в поздние сроки диагностически значимым является концентрация IgG выше 50 Ед/мл. У вакцинированных детей диагностически значимыми считают показатели IgG-антител выше 50 Ед/мл. Концентрация IgG в пределах 50 Ед/мл является защитной и может быть как следствием ранее перенесенной инфекции, так и самой вакцинации. В нашей клинике было проведено ретроспективное исследование [8] сывороток крови 81 ребенка с длительным кашлем на наличие специфических IgG-антител к *B. pertussis*. Среди обследованных было 28 детей в возрасте от 2 до 5 и 53 ребенка — 5–13 лет. Подавляющее большинство детей (69 из 81) были привиты соответственно Национальному календарю прививок, 1 ребенок имел отвод по медицинским показаниям. В 11 случаях вакцинальный статус был неизвестен. В табл. представлены результаты обследования детей на наличие антител к *B. pertussis*. В большинстве случаев титр антител находился в пределах нормы (10–50 Ед/мл).

При этом у детей в возрасте 2–5 лет защитный уровень антител определялся статистически значимо чаще, чем у детей старшего возраста ($p < 0,01$).

Необходимо отметить, что у 18 обследованных (22,2%) уровень антител класса G был ниже 10 Ед/мл. При этом, со слов родителей, большинство детей (14 из 18) были вакцинированы. Антитела к *B. pertussis* не были обнаружены у 30,2% детей старше 5 лет, а среди детей до 5 лет — лишь у двоих (7,1%; $p < 0,01$), причем у одного из этих детей был зарегистрирован отвод от вакцинации. В связи с этим можно сделать вывод, что отсутствие защитных антител к *B. pertussis*, наиболее вероятно, явилось следствием снижения эффективности иммунитета у детей дошкольного возраста.

У 10 сероположительных детей, ранее привитых против коклюша, уровень IgG-антител превышал 50 Ед/мл. У 2 детей в возрасте до 5 лет высокие титры антител к *B. pertussis* могли быть обусловлены недавней вакцинацией. У детей старше 5 лет с повышенным содержанием антител нельзя было исключить и недавно перенесенное заболевание коклюшем. У 3 детей в анамнезе присутствовали типичные клинические проявления коклюша: сухой приступообразный кашель, в 2 случаях — до рвоты. У 5 детей с повышенным уровнем IgG к *B. pertussis* затяжной кашель по характеру отличался от типичного коклюшного кашля и развился после респираторной инфекции с клиническими проявлениями катарального аденоидита и туберкулеза.

Таким образом, в соответствии с результатами нашего наблюдения, практически каждый 3-й ребенок дошкольного возраста при отсутствии защитных антител к *B. pertussis* находится в группе риска по заболеванию коклюшем [8].

Очевидно, что кашель является одним из проявлений какого-либо заболевания или патологического состояния. В связи с этим попытки устранения данного симптома без объяснения его причины, безусловно, ошибочны. При установлении природы кашля в первую очередь должно проводиться этиотропное или патогенетическое лечение основного заболевания: подбор базисной терапии бронхиальной астмы, санация очагов инфекции в носоглотке, антибактериальная терапия при респираторных инфекциях бактериальной природы. В ряде случаев, когда этиотропное и патогенетическое лечение невозможно либо оказывается недостаточным, проводят симптоматическую терапию кашля. Выбор препарата зависит прежде всего от характера кашля (непродуктивный или продуктивный), а также некоторых других особенностей [2, 8, 11].

Симптоматическая терапия кашля может быть либо противокашлевой (предотвращающей и подавляющей кашель), либо отхаркивающей, т.е. обеспечивающей большую эффективность кашля.

Противокашлевая терапия особенно показана в тех случаях, когда он не способствует очищению дыхательных

Таблица. Результаты обследования детей в возрасте от 2 до 13 лет на наличие специфических IgG-антител к *Bordetella pertussis* ($n = 81$)

Концентрация IgG-антител	Возраст		Всего ($n = 81$)
	От 2 до 5 лет ($n = 28$)	От 5 до 13 лет ($n = 53$)	
10–50 Ед/мл	24 (85,7%)*	29 (54,7%)*	53 (65,4%)
Ниже 10 Ед/мл (не выявлены)	2 (7,1%)*	16 (30,2%)*	18 (22,2%)
Выше 50 Ед/мл	2 (7,1%)	8 (15,1%)	10 (12,3%)

Примечание. * — статистически значимые различия между группами детей ($p < 0,01$).

путей. Например, при коклюше противокашлевая терапия, по сути, является и этиотропной и патогенетической.

К средствам с противокашлевыми свойствами относится новый препарат Коделак Нео. В его составе присутствует активное вещество бутамират — противокашлевое неопиоидное средство центрального действия с прямым влиянием на кашлевой центр. Показанием для применения бутамирата служит сухой кашель любой этиологии, в т. ч. при коклюше. Помимо противокашлевого, бутамират обладает умеренным бронходилатирующим и противовоспалительным действием, а также улучшает показатели спирометрии и оксигенацию крови.

Бутамират — эффективное средство при длительном лечении хронического кашля. Он действует быстрее и лучше воспринимается детьми, чем кодеин. Установлено, что бутамират не уступает по эффективности комбинации лекарственных средств, содержащих кодеин, но обладает большей безопасностью и переносимостью [12]. Препарат Коделак Нео выпускается в 2 лекарственных формах: капли для приема внутрь и сироп. Капли могут применяться у детей с 2-месячного возраста. Удобный флакон-капельница обеспечивает точность дозирования и предотвращает передозировку, что важно при лечении детей младших возрастных групп. Препарат в форме сиропа назначают детям старше 3 лет и взрослым.

Эффективность и безопасность бутамирата в формах капель и сиропа была исследована по данным обработки 3215 опросников, заполненных 276 врачами на пациентов с различными респираторными инфекциями (ларингит, трахеит, бронхит) [13]. Продолжительность приема препарата составляла 1–2 нед. Обе лекарственные формы бутамирата продемонстрировали эффективность в лечении сухого кашля. Нежелательные явления в виде тошноты, рвоты, диареи, кожных экзантем зарегистрированы лишь у 0,5–1% пациентов.

В двойном слепом рандомизированном исследовании на 60 пациентах с сухим кашлем, обусловленным респираторными инфекциями, или с хроническим кашлем различной этиологии, наблюдаемые в течение 5 дней получали бутамират или клобутинол [14]. Применение бутамирата приводило к достоверному снижению степени тяжести и частоты кашля ($p < 0,001$).

Таким образом, бутамират эффективен в лечении кашля у детей и обладает благоприятным профилем безопасности. Он может быть рекомендован к применению в педиатрической практике для лечения сухого кашля любой этиологии, для подавления кашля в пред- и послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах и бронхоскопии.

Отхаркивающая терапия показана в случаях, когда кашель в недостаточном объеме выполняет свою дренажную функцию, что в первую очередь обусловлено нарушением мукоцилиарного клиренса (при остром и хроническом бронхите, бронхоэктатической болезни и других заболеваниях). Среди средств, улучшающих отхождение мокроты, — муколитики, разжижающие мокроту и изменяющие вязкость секрета (амброксол, ацетилцистеин), и отхаркивающие препараты, усиливающие бронхиальную секрецию (препараты термопсиса, солодки, алтея, гвайфенезин, хлорид аммония, терпингидрат).

К комбинированным отхаркивающим средствам для лечения продуктивного кашля относится препарат Коделак Бронхо, обладающий муколитическим, отхаркивающим и противовоспалительным действием. Он пока-

зан при заболеваниях с затруднением отхождения мокроты: при остром и хроническом бронхите, пневмонии, хронической обструктивной болезни легких и бронхоэктатической болезни. Препарат выпускается в 2 лекарственных формах: таблетки для взрослых и детей старше 12 лет и эликсир для детей старше 2 лет.

В состав препарата Коделак Бронхо входят 3 основных компонента — амброксол, глицирризиновая кислота и экстракт термопсиса (или экстракт чабреца в лекарственной форме «эликсир»). Амброксол обладает секретомоторным, секретолитическим и отхаркивающим действием, увеличивает секрецию защитного сурфактанта в альвеолах, снижает вязкость мокроты и способствует ее отхождению [15]. Амброксол является одним из наиболее широко используемых муколитиков в отечественной клинической практике.

Глицирризиновая кислота обладает выраженным противовоспалительным эффектом [15], что связано с потенцированием действия эндогенных глюкокортикоидов [16]. Противовоспалительный эффект глицирризиновой кислоты подтвержден в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании [17]. Применение глицирризиновой кислоты у пациентов с респираторными инфекциями приводило к более низкой степени лихорадки по сравнению с контрольной группой, а также сокращало сроки госпитализации. Кроме того, вещество обладает противовирусным эффектом [18], что важно при ОРВИ, которые чаще всего имеют вирусную или смешанную (вирусно-бактериальную) этиологию. Глицирризиновая кислота реализует свое противовирусное действие благодаря повышению активности естественных киллеров, способности индуцировать синтез ИФН γ , ингибированию активности фосфопротеинкиназы C [19].

Экстракт термопсиса обладает отхаркивающим свойством, оказывая умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка; рефлекторно повышает секрецию бронхиальных желез [15]. Экстракт чабреца также оказывает отхаркивающее действие, а кроме того, обладает слабыми спазмолитическими и репаративными свойствами [20].

В сравнительных исследованиях [21–24] показано, что Коделак Бронхо имеет достоверное преимущество по основным критериям перед монопрепаратом (амброксол) в терапии кашля при ОРВИ у детей. Было отмечено достоверно более значимое снижение интенсивности и выраженности кашля, улучшение отхождения мокроты и уменьшение степени выраженности болевых ощущений, а также сокращение продолжительности кашлевого периода и более высокая субъективная оценка проведенной терапии при применении комбинированного препарата. Кроме того, было показано, что на фоне лечения препаратом эффективно повышается местная иммунологическая защита (в виде секреторного IgA слюны), и быстрее происходит купирование синдрома интоксикации [22, 23].

Таким образом, указанное средство является уникальным комбинированным препаратом, компоненты которого воздействуют на различные звенья патогенеза кашля: он разжижает мокроту, способствует ее отхождению, уменьшает выраженность воспаления в дыхательных путях. Препарат является эффективным и безопасным средством лечения продуктивного кашля при заболеваниях дыхательных путей с затруднением отхождения мокроты.

REFERENCES

1. Geppe N.A., Snegotskaya M.N. Questions of differential diagnostics and cough therapy in children. *Consilium medicum. Pediatrics*. 2006; 2: pp. 19–22.
2. Danilyak I.G. Cough: etiology, pathophysiology, diagnostics, treatment. *Pulmonology*. 2001; 11 (3): pp. 33–37.
3. Ovcharenko S.I. Cough: etiology, diagnostics, treatment approaches. *Consilium medicum. Pulmonology*. 2006; 8 (1): pp. 3–6.
4. Katilov A.V., Mazulov A.V., Dmitriyev D.V. Clinical diagnostics of chronic cough in children. *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 2008; 5 (2).
5. Sinopalnikov A.I., Klyachkina I.L. Differential diagnosis: cough. *Consilium medicum*. 2004; 6 (10): pp. 4–17.
6. Tatochenko V.K. Practical pulmonology of children. *Moscow: Medicine*. 2006. 250 pp.
7. Kuzmenko L.G. Short unproductive cough in children. *Lechashhij vrach — Practicing Doctor*. 2005; 8: pp. 8–18.
8. Volkov K.S. Peculiarities of diagnostics and new approaches to the treatment of prolonged cough in children. Author's abstract of doctoral thesis. *Moscow*. 2012. 26 pp.
9. Gendon Yu.Z. Etiology of acute respiratory diseases. *Vaccination*. 2001; 5 (17).
10. Namazova L.S., Gevorkyan A.K., Galeyeva Ye.A. Is a whooping cough a problem for Russian pediatrics and can we defeat it? *Pediatricheskaja farmakologija — Pediatric pharmacology*. 2006; 3 (4): pp. 6–9.
11. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Cough. *Ryazan*. 2000.
12. Nikiforova G.N. Sinecod — the drug of choice in treatment of short cough in children and adults. *Russian Medical Journal (Diseases of respiratory tract)*. 2011; p. 23.
13. Miko P. The use and safety of butamirate containing drops, syrup and depot tablets in Hungary. *Orv. Hetil*. 2005; 27 (146 [13]): 609–612.
14. Charpin J., Weibel M.A. Comparative evaluation of the antitussive activity of butamirate citrate linctus versus clobutinol syrup. *Respiration*. 1990; 57 (4): 275–279.
15. Patient's instruction on medical use of Codelac Broncho PY № ЛСР-008115/08, Codelac Broncho with Thyme PY № ЛСР-006772/09.
16. Duax W.L., Ghosh D., Pletnev V. Steroid dehydrogenase structures, mechanism of action, and disease. *Vitam. Horm.* 2000; 58: 121–148.
17. Effects and cost of glycyrrhizin in the treatment of upper respiratory tract infections in members of the Japanese maritime self-defense force: preliminary report of a prospective, randomized, double-blind, controlled, parallel-group, alternate-day treatment assignment clinical trial. *Therap. Res. Clin. Exp.* 2004; 65 (1): 26–33.
18. Fiore C., Eisenhut M., Krausse R., Ragazzi E., Pellati D., Armanini D., Bielenberg. Antiviral effects of Glycyrrhiza species. *J. Phytother Res*. 2008; 22 (2): 141–148.
19. Phosphogliv. Treatment and liver protection. Manual for doctors. Edited by Uchaykin V.F. *Moscow: State Institution V.N. Orekhovich Scientific Research Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences*. 2004.
20. Wienkotter N., Begrow F., Kinzinger U. et al. The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucociliary clearance. *Planta Med*. 2007; 73 (7): 629–635.
21. Report of a clinical study “Open, randomized, clinical study, phase III on comparison of efficacy and safety of drugs Codelac Broncho with Thyme and Ambrobene in complex therapy in children with underproductive cough during acute diseases”. *Moscow: I.M. Sechenov Moscow Medical Academy*. 2009. 64 pp.
22. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M., Loginevskaya Ya.V., Batorzhgalova B.Ts., Kozlova L.A. Clinical efficacy of combined mucoactive expectorative therapy in children with acute respiratory infections of low parts respiratory tract. *Lechashhij vrach — Practicing Doctor*. 2011; 11: pp. 107–112.
23. Zryachkin N., Makarova O., Guzhinova V., Koptayeva G., Filimonova V., Zaytseva G., Karalskaya Zh. Complex therapy of acute bronchitis in children. *Doctor*. 2012; 8: pp. 74–76.
24. Zaytseva S.V., Lokshina E.E., Zaytseva O.V. et al. Rational choice of drugs in children with acute diseases of low parts of respiratory tract. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo — Pediatrics*. 2012; 5: pp. 79–85.