Эффективность муколитической терапии при острых респираторных заболеваниях у детей

Н. А. Геппе, М. В. Глухова, А. Р. Денисова, Н. Г. Колосова, С. И. Шаталина, М. Д. Шахназарова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель исследования: оценка эффективности препарата Гербион сироп первоцвета при лечении острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей.

Дизайн: открытое пострегистрационное исследование.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 80 детей от 5 до 17 лет с ОРЗ, сопровождавшимися кашлем. В основную группу вошли 50 детей, для лечения которых применялся Гербион сироп первоцвета; группу сравнения составили 30 детей, получавших амброксол.

Эффективность терапии оценивали на 5-й и 10-й день с помощью балльной шкалы клинических симптомов ОРЗ, в том числе кашля, и исследования функции внешнего дыхания методом компьютерной бронхофонографии (КБФГ).

Результаты. У 64,5% детей основной группы и 50,0% детей группы сравнения КБФГ исходно выявила повышение акустического компонента работы дыхания (АКРД) в высокочастотном диапазоне, что указывало на наличие умеренных нарушений бронхиальной проходимости.

К 5-му дню лечения у 74% детей основной группы уменьшилась частота кашля и улучшилось отхождение мокроты. Выраженность кашля к 5-му дню в основной группе и группе сравнения снизилась с 2,7 ± 0,4 до 1,6 ± 0,2 балла ($p < 0,05$) и с 2,8 ± 0,4 до 1,9 ± 0,3 балла, к 10-му дню — уменьшилась до 0,1 ± 0,1 ($p < 0,05$) и 0,3 ± 0,2 балла ($p < 0,05$) соответственно. У 93% детей с нарушениями бронхиальной проходимости, получавших Гербион сироп первоцвета, к 5-му дню лечения нормализовались показатели АКРД.

Заключение. Гербион сироп первоцвета — эффективное средство лечения ОРЗ, сопровождающихся кашлем, у детей, сопоставимое с муколитическими препаратами.

Ключевые слова: кашель, дети, Гербион, амброксол.

Acute Respiratory Disorders in Children: Efficacy of Mucolytic Agents

N. A. Geppe, M. V. Glukhova, A. R. Denisova, N. G. Kolosova, S. I. Shatalina, M. D. Shakhnazarova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Study Objective: To assess the efficacy of Herbion Cowslip Syrup in treating children with acute respiratory disorders (ARD).

Study Design: This was an open-label, post-marketing study.

Materials and Methods: We followed 80 children, ranging in age from 5 to 17, with ARD accompanied with cough. The main group included 50 children who received Herbion Cowslip Syrup. The control group included 30 children who were receiving ambroxol. The treatment efficacy was assessed on days 5 and 10, using a rating scale of ARD clinical symptoms, including coughing, and computer-digitized airway phonography as a tool to test pulmonary function.

Study Results: Baseline computer-digitized airway phonography showed that, in 64.5% of patients in the main group and 50.0% of patients in the control group, the high-frequency component of the work of breathing was enhanced. This signaled moderate airway obstruction.

By treatment day 5, in most patients (74%) in the main group, the frequency of cough had decreased, and sputum evacuation had become easier. In the main and control groups, the severity of cough had reduced from 2.7 ± 0.4 to 1.6 ± 0.2 ($p < 0.05$) and from 2.8 ± 0.4 to 1.9 ± 0.3, respectively, by treatment day 5 and from 0.1 ± 0.1 ($p < 0.05$) and from 0.3 ± 0.2 ($p < 0.05$), respectively, by treatment day 10. In 95% of children with airway obstruction who received treatment with Herbion Cowslip Syrup, the parameters of computer-digitized airway phonography normalized by treatment day 5.

Conclusion: Herbion Cowslip Syrup is effective in treating children who have ARD accompanied by cough, and has similar effects to those of mucolytic agents.

Keywords: cough, children, Herbion, ambroxol.

В структуре инфекционной заболеваемости у детей наиболее частыми являются ОРЗ. В эту группу объединены заболевания, вызванные разными возбудителями, для которых характерны общие особенности эпидемиологии, патогенеза и клинической картины. При большом количестве возбудителей, полиморфизме обусловливаемых ими клинических признаков, разнообразии клинических форм даже при самом тщательном обследовании больного далеко не всегда удается установить микроорганизм, вызвавший респираторный синдром. Разные возбудители преимущественно поражают различные отделы дыхательных путей: риновирусы и коронавирусы — слизистую оболочку носа,

Геппе Наталья Анатольевна *— д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: geppe@mail.ru*

Глухова Мария Вячеславовна *— аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: glukhova.88@gmail.com*

Денисова Анита Робертовна *— к. м. н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: anita_d@mail.ru*

Колосова Наталья Георгиевна *— к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: kolosovan@mail.ru*

Шаталина Светлана Игоревна *— к. м. н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: svetlanashatalina@mail.ru*

Шахназарова Марина Далгатовна *— к. м. н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: marinashakh@mail.ru*

реовирусы — носа и глотки, парагриппозные вирусы — гортани, вирус гриппа — трахеи, респираторно-синцитиальный вирус — бронхов и бронхиол, а аденовирусы локализуются в основном в лимфоидной ткани глотки и конъюнктивы. В целом возбудители могут обусловливать воспаление всех отделов дыхательных путей, но в разной мере [5].

Кашель — самый частый симптом ОРЗ у детей. В начале заболевания он, как правило, сухой и непродуктивный, в дальнейшем приобретает влажный характер вследствие образования мокроты. Течение ОРЗ часто сопровождается нарушением физиологии образования и изменением физико-химических свойств бронхиального секрета: повышается его вязкость и увеличивается адгезивность. Гиперсекреция и ухудшение отделения слизи способствуют чрезмерному скоплению ее в дыхательных путях и нарушению мукоцилиарного клиренса, что также влияет на местные иммунологические процессы. Повышение вязкости бронхиального секрета сопровождается снижением содержания секреторного IgA, ИФН, лактоферрина и лизоцима — основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью. В этих условиях кашель остается единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева. Мокрота представляет собой патологический секрет дыхательных путей, выделяемый при кашле или отхаркивании [3]. Одной из важных задач, стоящих перед врачом, является выбор препарата, который улучшает эвакуацию мокроты из дыхательных путей.

В арсенале педиатра имеется широкий выбор лекарственных средств, воздействующих на мокроту и успешно применяемых при различных респираторных заболеваниях. Выделяют препараты, действующие непосредственно на секрет или на процессы его образования, — муколитики прямого и непрямого действия. В то же время многие препараты обладают несколькими механизмами действия, проявляя сочетанные эффекты: муколитический, мукорегулирующий, секретомоторный, бронхолитический, отхаркивающий, противокашлевый.

Использование растительных лекарственных средств для лечения и профилактики различных заболеваний (фитотерапия) имеет давнюю традицию во всем мире и в настоящее время не утратило своей актуальности ни в экономически развитых, ни в развивающихся странах [1, 4, 5]. Однако, несмотря на широкое распространение растительных препаратов, эффективность и безопасность многих из них не исследованы [9, 11]. Лекарственные препараты, содержащие исключительно растительные активные вещества, отличаются от химически выделенных веществ по нескольким аспектам [6, 8]. Прежде всего, они представляют собой сложную многокомпонентную смесь, полученную из различных частей растений, например из корней и листьев. Поэтому для большинства фитопрепаратов терапевтическая активность не может быть связана с точно идентифицированным химическим составом ингредиентов, что осложняет проведение клинических испытаний [12, 16]. Хотя растительные препараты часто используются и рассматриваются как «натуральные» продукты, они могут вызывать побочные реакции, а также неблагоприятно взаимодействовать с другими лекарственными средствами [10, 13, 15]. Тем не менее высокий уровень безопасности, эффективность, возможность длительного применения без побочных эффектов делают фитотерапию незаменимой при лечении различных заболеваний, особенно бронхолегочной системы, в детской практике. Лекарственные растения оказывают комплексное воздействие за счет разных терапевтических эффектов отдельных компонентов.

Среди препаратов от кашля растительного происхождения широко используется группа, оказывающая рефлекторное действие. Эти лекарственные средства, как правило, состоят из нескольких компонентов. Они оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка и рефлекторно усиливают секрецию желез бронхов. К данной группе относятся препараты мать-и-мачехи, подорожника, аниса, солодки, алтея, тимьяна, термопсиса и другие. Алкалоиды, содержащиеся в этих растениях, усиливают моторную функцию бронхов, отхаркивание происходит за счет активации гастропульмонального рефлекса, усиления перистальтики бронхов и повышения активности мерцательного эпителия. Некоторые растительные препараты воздействуют на секреторные клетки, за счет чего увеличивается секреция слизи и происходит ее разжижение.

Одним из таких препаратов является Гербион® сироп первоцвета. Препарат содержит экстракт корня первоцвета весеннего, экстракт травы тимьяна обыкновенного и левоментол. *Корень первоцвета весеннего* усиливает секрецию бронхиальных желез, оказывает отхаркивающее, общеукрепляющее, мочегонное и потогонное действие, улучшает функцию надпочечников и выделение желудочного сока. *Экстракт травы тимьяна* содержит смесь эфирных масел, оказывающих отхаркивающее, противовоспалительное и бактерицидное действие за счет увеличения активности реснитчатого эпителия слизистых оболочек дыхательных путей, гиперсекреции, разжижения мокроты и ускорения ее эвакуации. Наряду с этим он проявляет слабый бронхолитический эффект. Кроме того, экстракт травы тимьяна содержит тимол, обладающий антибактериальным действием, к которому чувствительны некоторые возбудители респираторных инфекций, а также противогрибковым и потенциальным антиоксидантным действием. *Левоментол* проявляет противомикробное, местноанестезирующее, противовоспалительное, анальгезирующее и дезодорирующее свойства. Антимикробное действие осуществляется за счет коагуляции белков микробных клеток; левоментол активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов *in vitro*, обладает противогрибковым эффектом. Левоментол устраняет симптомы раздражения слизистых оболочек верхних дыхательных путей, оказывает деконгестивное действие на слизистую оболочку: уменьшает заложенность носа, смягчает раздражение и боль в горле. Таким образом, Гербион сироп первоцвета действует на все звенья патогенеза воспалительного процесса в респираторном тракте.

Цель исследования: оценка эффективности растительного препарата Гербион сироп первоцвета при лечении острых респираторных заболеваний у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое пострегистрационное исследование было проведено на базе Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. Под наблюдением находились 80 детей в возрасте от 5 до 17 лет с ОРЗ, сопровождавшимися кашлем. Отягощенный аллергоанамнез (наличие пищевой и бытовой сенсибилизации) имели 14% пациентов. Все больные были разделены на две группы. В *первой, основной, группе* (n = 50, средний возраст —

10,1 ± 3,5 года) для лечения применяли Гербион сироп первоцвета в дозе, соответствовавшей возрасту (от 5 до 14 лет — по 5 мл 3 раза в день, старше 14 лет — по 10 мл 3 раза в день), в течение 7 дней в сочетании с симптоматической терапией. Дети *второй группы* (n = 30, средний возраст — 12,3 ± 1,8 года) получали другую муколитическую терапию (амброксол в возрастных дозировках). В исследование не включались пациенты, которым требовалось назначение антибактериальной и бронхолитической терапии.

Эффективность лечения оценивали в динамике на 5-й и 10-й день с помощью балльной шкалы клинических симптомов ОРЗ, в том числе кашля: 0 — отсутствует; 1 — слабо выражен, кратковременный, с эффективно откашливаемой мокротой, не нарушает самочувствие ребенка; 2 — умеренно выражен в течение дня, а также ночью, мокрота откашливается; 3 — выражен в течение дня и ночи, мало- или непродуктивный, существенно нарушает самочувствие ребенка. Учитывая, что нередко воспалительный процесс в дыхательных путях сопровождается бронхиальной обструкцией, всем детям проводили исследование бронхиальной проходимости с помощью компьютерной бронхофонографии (КБФГ).

КБФГ — метод оценки функции внешнего дыхания, основанный на регистрации специфических акустических феноменов, возникающих при дыхании. Паттерн дыхания записывается при обычном дыхании с помощью микрофона, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе частот (от 0,2 до 12,6 кГц), включая частоты, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение. В сканированной респираторной волне выделяются три зоны частотного спектра: 0,2–1,2 кГц (низкочастотный диапазон), 1,3–5,0 кГц (средние частоты), более 5,0 кГц (высокочастотный диапазон). С помощью КБФГ оценивается акустический компонент работы дыхания (АКРД) — интенсивность акустического феномена дыхания, связанного с усилением турбулентности воздушных потоков в респираторном тракте вследствие сужения просвета (бронхоспазм, гиперсекреция, отек слизистой оболочки). КБФГ проводится при спокойном дыхании пациента. Согласно полученным ранее данным, появление осцилляций в высокочастотной части спектра практически у $^{2}/_{3}$ детей с ОРЗ и кашлем обусловлено как анатомическими особенностями, так и воспалительным процессом, который сопровождается отеком стенки бронхов, гиперсекрецией и в части случаев бронхоконстрикцией, особенно у детей раннего возраста. Наличие осцилляций в высокочастотном диапазоне отражает обструктивные изменения в дыхательных путях. Опорные показатели в данном диапазоне составляют до 0,2 мкДж [2, 14]. Повышение АКРД в среднечастотном диапазоне (опорные показатели составляют до 10 мкДж) может свидетельствовать об изменениях в бронхах среднего калибра.

Всем детям в начале лечения проводилось также определение содержания оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе с помощью аппарата NObreath (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания). В последние годы наблюдается рост интереса к измерению уровня NO и других составляющих выдыхаемого воздуха. Понимание связи между NO и воспалением дыхательных путей остается неполным, хотя получены убедительные данные о повышении уровня выдыхаемого оксида азота (NOexh) при атопической бронхиальной астме. Определение содержания NO имеет ряд характеристик (одномоментность, неинвазивность, безопасность и воспроизводимость), которые делают этот метод обследования идеальным для детей. Некоторые авторы предлагают использовать измерение уровня NOexh в эпидемиологических исследованиях [7].

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакетов программ Statistica 6.0 и BioStat (Primer of Biostatistics version 4.03). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно у всех детей ОРЗ на 1–3-й день болезни протекало с кашлем влажного или смешанного характера. У большинства (59%) детей выраженность кашля составляла 3 балла и более, у 41% детей — 2 балла. На фоне фебрильной и субфебрильной температуры в легких выслушивалось жесткое дыхание с небольшим количеством влажных разнокалиберных хрипов. Группы были сравнимы по клиническим характеристикам. В основной группе выраженность кашля составляла 2,7 ± 0,4 балла, в группе сравнения — 2,8 ± 0,4 балла ($p > 0,05$) (*рис. 1*).

Уже к 5-му дню лечения у большинства (74%) детей первой группы было отмечено изменение характера кашля: уменьшение его частоты и улучшение отхождения мокроты. Выраженность кашля к этому дню составила 1,6 ± 0,2 балла ($p < 0,05$) в основной группе и 1,9 ± 0,3 балла в группе сравнения. К 10-му дню отмечено снижение выраженности кашля в первой группе с 2,7 ± 0,4 балла до 0,1 ± 0,1 балла ($p < 0,05$), а в группе сравнения с 2,8 ± 0,4 балла до 0,3 ± 0,2 балла ($p < 0,05$) (см. *рис. 1*). Уровень NO до и после лечения был в норме у всех детей — в среднем 7,8 ± 0,93 ppb.

Обращает на себя внимание не только уменьшение кашля, но и нормализация АКРД в высокочастотном спектре у детей с нарушениями бронхиальной проходимости, получавших Гербион сироп первоцвета. При проведении КБФГ исходно выявлено повышение АКРД в высокочастотном диапазоне более 0,2 мкДж у 64,5% детей основной группы, в среднем АКРД в высокочастотном спектре составил 0,22 ± 0,06 мкДж, что указывало на наличие умеренных нарушений бронхиальной проходимости. В группе сравнения нарушения бронхиальной проходимости выявлены у 50% пациентов, АКРД в высокочастотном диапазоне составил в среднем 0,20 ± 0,05 мкДж (*рис. 2*).

В основной группе к 5-му дню нормализация показателя отмечалась у 93% пациентов с бронхиальной обструкцией, тогда как у пациентов группы сравнения подобной поло-

Рис. 1. Динамика интенсивности кашля у детей с острыми респираторными заболеваниями на фоне лечения, баллы.
** P < 0,05 при сравнении с исходными показателями*

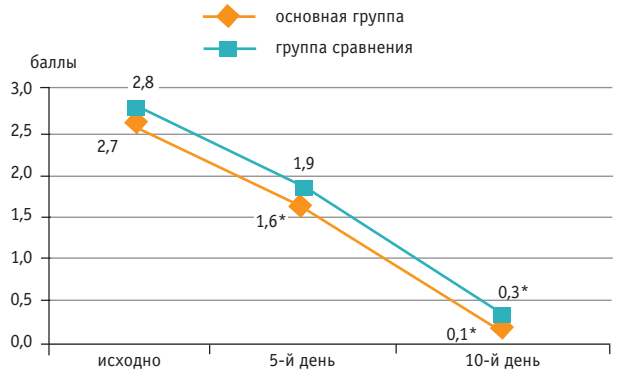


Рис. 2. Динамика акустического компонента работы дыхания в высокочастотном спектре у детей с острыми респираторными заболеваниями на фоне лечения, мкДж.
** P < 0,05 при сравнении с исходным показателем*

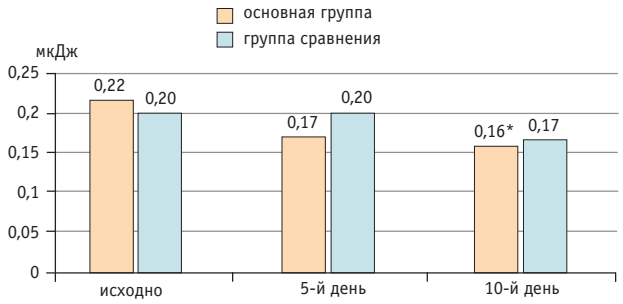
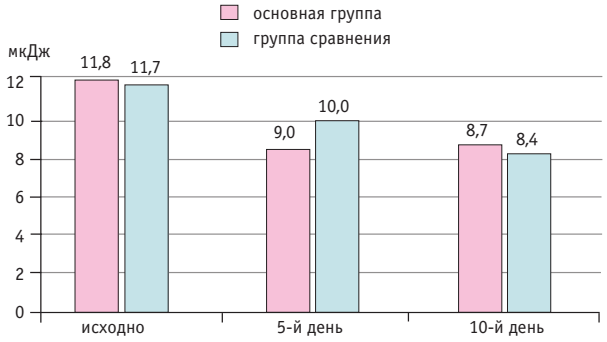


Рис. 3. Динамика акустического компонента работы дыхания в среднечастотном спектре у детей с острыми респираторными заболеваниями на фоне лечения, мкДж



жительной динамики в отношении бронхообструкции не отмечалось. На 5-й день терапии в основной группе АКРД в среднем составил 0,17 ± 0,04 мкДж, в группе сравнения — 0,20 ± 0,02 мкДж. К 10-му дню лечения АКРД в высокочастотном диапазоне нормализовался у всех пациентов обеих групп и составил 0,16 ± 0,03 мкДж ($p < 0,05$) у детей основной группы и 0,17 ± 0,03 мкДж в группе сравнения (см. *рис. 2*).

АКРД в среднечастотном диапазоне нормализовался к 5-му дню лечения в обеих группах. К 10-му дню у детей, получавших Гербион сироп первоцвета, АКРД снизился с 11,8 ± 3,0 мкДж до 8,7 ± 1,6 мкДж, у детей группы сравнения — с 11,7 ± 4,2 мкДж до 8,4 ± 1,4 мкДж (различия между группами не имеют статистической значимости: $p > 0,05$). Динамика АКРД в основной группе была сопоставима с результатами, полученными в группе сравнения (*рис. 3*).

При лечении ОРЗ у детей Гербион сироп первоцвета продемонстрировал эффективность, сравнимую с эффективностью амброксола. В ходе наблюдения в группе пациентов, получавших Гербион сироп первоцвета, отмечена хорошая переносимость препарата. Аллергических реакций и нежелательных явлений при его применении не зарегистрировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что Гербион сироп первоцвета является эффективным средством для лечения острых респираторных заболеваний, сопровождающихся кашлем, у детей, сопоставимым с муколитическими препаратами. Он обладает мукоактивным действием и умеренным бронхолитическим эффектом вследствие комплексного воздействия на дыхательные пути. Гербион сироп первоцвета является хорошо стандартизированным фитопрепаратом, отвечающим требованиям GMP (англ. Good Manufacturing Practice) и GACP (англ. Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin) — нормативным документам и требованиям к производству и переработке лекарственного растительного сырья, применимым к лекарственным препаратам, и может быть использован в лечении кашля у детей с 2 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Геппе Н. А., Малахов А. Б. Муколитические и бронхолитические средства в терапии бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей // Эффектив. фармакотерапия. 2012. № 17. С. 38–45.*
2. *Геппе Н. А., Селиверстова Н. А., Малышев В. С., Утюшева М. Г. и др. Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста // Пульмонология. 2008. № 3. С. 38–41.*
3. *Геппе Н. А., Снегоцкая М. Н. Кашель у детей. Вопросы и ответы. Пособие для врачей. М.: изд-во ММА им. И. М. Сеченова, 2006. 18 с.*
4. *Зайцева С. В., Локшина Э. Э., Зайцева О. В., Муратазаева О. А. и др. Рациональный выбор препаратов для лечения кашля у детей с острыми заболеваниями нижних дыхательных путей // Педиатрия. 2012. Т. 91. № 5. С. 79–85.*
5. *Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей / Под ред. Н. А. Геппе, А. Б. Малахова. М., 2012. 47 с.*
6. *Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: Медпрактика-М, 2013. 120 с.*
7. *Alving K., Malinovschi A. Basic aspects of exhaled nitric oxide // European Respiratory Society Monograph. 2010. Vol. 49. P. 1–31.*
8. *Braga P. C., Dal Sasso M., Culici M., Galastri L. et al. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems // Pharmacology. 2006. Vol. 76. N 2. P. 61–68.*
9. *Fabio A., Cermelli C., Fabio G., Nicoletti P. et al. Screening of the antibacterial effects of a variety of essential oils on microorganism responsible for respiratory infections // Phytoter. Res. 2007. Vol. 21. N 4. P. 374–377.*
10. *Grunwald J., Graubaum H. J., Busch R., Bentley C. et al. Thyme and Primrose root: a powerful synergism for the therapy of acute bronchitis // Z. Phytother. 2006. N 27. P. 214–220.*
11. *Nadel J. A. Mucous hypersecretion and relationship to cough // Pulm. Pharmacol. Ther. 2013. Vol. 26. N 5. P. 510–513.*
12. *Nauert C., Bentley C., Fiebich B. L. In-vitro-Untersuchungen zur mukolytischen Wikkung liner fixen Kombinaqtion von Thymian und Primula // Z. Phytotherapie. 2005 (Kongressbamd.). S. 31.*
13. *Primula radix (Primrose root) // ESCOP Monograph. 2nd ed. Elburg: European Scientific Cooperative on Phytomedicine, 2003.*
14. *Shatalina S. I., Geppe N. A., Kolosova N. G., Malishev V. S. Computer bronchophonography (CBPG) — method of assessment of respiratory function in asthmatic children // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42. Suppl. 57. P. S922.*
15. *Thymi herba (Thyme) // ESCOP Monograph. 2nd ed. Elburg: European Scientific Cooperative on Phytomedicine, 2003.*
16. *Wienkotten N., Begrow F., Kinzinger U., Schierstedt D. et al. The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucocilliary clearance // Planta Med. 2007. Vol. 73. N 7. P. 629–635.* ■

Библиографическая ссылка:
Геппе Н. А., Глухова М. В., Денисова А. Р., Колосова Н. Г. и др. Эффективность муколитической терапии при острых респираторных заболеваниях у детей // Доктор.Ру. Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 59–63.