

Мукоактивная терапия при внебольничной пневмонии

А.А. Зайцев^{✉1,2}, Е.А. Филон¹

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить клиническую эффективность применения препарата Бронхипрет® сироп в сравнении со стандартной (реальная практика) мукоактивной терапией больных вирусной пневмонией.

Материалы и методы. В программу наблюдения включались госпитализированные в пульмонологическое отделение пациенты 18–70 лет, предъявляющие жалобы на продуктивный кашель, с подтвержденным медицинской документацией диагнозом «внебольничная пневмония» (ВП). В программу включены 60 пациентов, из которых 30 участников, составивших 1-ю (основную) группу пациентов, получали Бронхипрет® сироп по 5,4 мл 3 раза в день на срок до 10–14 дней. Остальные 30 пациентов с ВП составили 2-ю (контрольную) группу, в которой использовались другие мукоактивные препараты по усмотрению врача, а именно: N-ацетилцистеин – у 56,7% пациентов, амброксол – у 30% и бромгексин – у 13,3%. Длительность применения устанавливалась врачом 10–14 дней.

Результаты. Значимое уменьшение выделения мокроты наблюдалось на фоне терапии препаратом Бронхипрет® сироп (1-я группа) в среднем на 4-е сутки (через 4,3±1,2 дня), во 2-й группе – через 4,5±0,9 сут. Уменьшение выраженности дневного кашля в 1-й группе наблюдалось через 4,9±1,2 дня, во 2-й этот показатель составил 5,1±1,1 дня. Ночной кашель купировался через 2,7±1,3 дня в 1-й группе, во 2-й – через 2,6±0,9 дня.

Заключение. Полученные данные позволяют использовать комбинированные препараты, содержащие плющ и тимьян, у пациентов с ВП наряду с применением муколитиков.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, кашель, мокрота, тимьян, плющ, Бронхипрет® сироп

Для цитирования: Зайцев А.А., Филон Е.А. Мукоактивная терапия при внебольничной пневмонии. Consilium Medicum. 2023;25(9):611–615. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202397

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Mucoactive therapy in community-acquired pneumonia

Andrey A. Zaytsev^{✉1,2}, Ekaterina A. Filon¹

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²BIOTECH University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the clinical efficacy of Bronchipret® syrup compared with the standard (real-world practice) mucoactive therapy for patients with viral pneumonia.

Materials and methods. The observation study included patients 18–70 years old who presented with productive cough and were admitted to the pulmonology department with medically confirmed community-acquired pneumonia (CAP). The study included 60 patients; Group 1 included 30 patients who received Bronchipret® syrup 5.4 mL 3 times a day for up to 10–14 days. The other 30 patients with CAP were included in Group 2 (control), in which other mucoactive drugs were used at the discretion of the physician: acetylcysteine in 56.7% of patients, ambroxol in 30%, and bromhexine in 13.3%. The duration of therapy was established by a physician for a period of 10–14 days.

Results. A significant decrease in sputum secretion was observed during treatment with Bronchipret® (Group 1) on average on day 4 (after 4.3±1.2 days) and after 4.5±0.9 days in group 2. A decrease in the severity of daytime cough in Group 1 was observed after 4.9±1.2 days vs. 5.1±1.1 days in Group 2. The nocturnal cough stopped in 2.7±1.3 days in Group 1 and 2.6±0.9 days in Group 2.

Conclusion. The data support the use of combined products containing ivy and thyme in patients with CAP and mucolytics.

Keywords: community-acquired pneumonia, cough, sputum, thyme, ivy, Bronchipret

For citation: Zaytsev AA, Filon EA. Mucoactive therapy in community-acquired pneumonia. Consilium Medicum. 2023;25(9):611–615.

DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202397

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) остается до настоящего времени важнейшей проблемой практического здравоохранения, что связано как с высокой заболеваемостью, так и смертностью. Согласно статистике в России заболеваемость ВП составляет 400–500 случаев на 100 тыс. населения [1], в США ежегодно регистрируется более 5 млн заболевших. У отдельных категорий граждан, например

военнослужащих, наблюдаются более высокие показатели, достигающие 40–70% [2]. Помимо заболеваемости и смертности трудной клинической задачей является ведение сложных случаев ВП. Среди них можно выделить обусловленные сложностями дифференциальной диагностики с вирусными поражениями легких, нерациональной тактикой антимикробной терапии и целый ряд проблем, связанных с комплексным лечением, предусматривающим

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», засл. врач РФ. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Филон Екатерина Александровна – врач-пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: filon_94@mail.ru

[✉]**Andrey A. Zaytsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, BIOTECH University. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Ekaterina A. Filon – Pulmonologist, Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: filon_94@mail.ru

и респираторную поддержку, и использование других (неантимикробных) лекарственных препаратов и инструментальных методов [3].

В числе средств для адьювантной (неантибактериальной) терапии при ВП наибольший интерес представляют мукоактивные препараты, внутривенные иммуноглобулины, системные глюкокортикостероиды, жаропонижающие средства, ингаляционный оксид азота [1, 4–6].

Продуктивный кашель является одним из наиболее частых клинических симптомов пневмонии, и его разрешение является важной задачей клинициста, так как помимо улучшения качества жизни больного такое лечение, если оно является эффективным, может сопровождаться ускоренным выздоровлением [7]. При этом убедительных с доказательной точки зрения результатов исследований, посвященных влиянию мукоактивных препаратов на выживаемость больных пневмонией, нет. В качестве примера можно привести исследования, посвященные применению N-ацетилцистеина (НАС) при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) вирусной природы [6, 8, 9]. Вместе с тем реальная клиническая практика изобилует достаточным количеством очевидных примеров того, что эффективное применение мукоактивных средств способно положительным образом повлиять на течение болезни [7]. Можно сделать вывод, что адекватное дренирование очага инфекции способствует более быстрому разрешению заболевания. Напротив, гнойные пробки, приводящие к закупорке бронхов, способны привести к значительному ухудшению состояния больного с необходимостью привлечения респираторной поддержки, сопровождаются прогрессированием процесса, требующего усиления антибактериальной терапии. Длительно сохраняющийся продуктивный кашель у больного ВП может сопровождаться реинфицированием и постановкой вопроса о возобновлении или усилении антимикробного лечения.

Итак, целями проводимой мукоактивной терапии при ВП являются разжижение и стимуляция выведения мокроты [6, 7]. Среди мукоактивных средств (мукокинетики, муколитики, мукоурегуляторы и стимуляторы мукоцилиарного клиренса) наибольшее распространение в клинической практике ведения больных ВП получили муколитические препараты. Из последних чаще всего применяются НАС и амброксола гидрохлорид, вероятно, из-за того, что эти средства доступны в лекарственных формах как для перорального, так и для парентерального и ингаляционного применения [6, 7]. Стоит отметить, что каких-либо исследований, свидетельствующих о преимуществах применения того или иного препарата при ВП, не проводилось.

Однако, обладая знаниями о фармакологическом действии различных мукоактивных препаратов, можно предположить, что при ВП наиболее эффективным может стать сочетание различных препаратов – например муколитика и мукокинетики, так как подобный подход существенно расширяет возможности эффективного влияния на мукоцилиарный клиренс [7].

Например, мы обладаем знаниями о комбинированных лекарственных средствах (ЛС), которые обладают свойствами муколитика и мукокинетики. Среди них можно отдельно выделить растительные ЛС, содержащие экстракты плюща, тимьяна и первоцвета, а также полусинтетический препарат гвайфенезин.

Компоненты этих ЛС стимулируют секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, что приводит к улучшению реологических свойства секрета. Также наблюдается активация цилиарного аппарата бронхов, что облегчает удаление мокроты. Немаловажно, что комбинированные препараты, содержащие плющ, тимьян и первоцвет, обладают комплексным действием, оказывая также противовоспа-

лительный, бронхолитический, противовирусный и антибактериальный эффекты.

Интересно, что фитотерапевтические средства, содержащие плющ, тимьян и первоцвет, обладают не только хорошей переносимостью, но и эффективностью, показанной в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, доказавших их симптоматический мукоактивный эффект по сравнению с плацебо при лечении больных острым бронхитом [10–13]. Применение препаратов других групп, в частности мукоурегулятора карбоцистеина, у больных ВП может быть оправдано в случае наличия клинических признаков сочетанного поражения легких и патологии со стороны верхних отделов респираторного тракта (мукоактивный эффект реализуется на всем протяжении респираторного тракта – полость носа, придаточные пазухи носа, верхние и нижние дыхательные пути) [7].

В отношении упомянутых ранее исследований, посвященных НАС, стоит отметить, что все они строились не на факте муколитического действия препарата, а на дополнительном, так называемом плейотропном эффекте, проявляющемся при использовании высоких доз. Например, известно, что НАС является мощным антиоксидантом, что нашло свое отражение в тактике ведения больных с ОРДС и ВП. Так, в российском исследовании госпитализированные пациенты с ВП дополнительно к стандартной антибактериальной терапии получали НАС в дозе 40 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 7 дней. На фоне лечения с использованием НАС у курящих пациентов с ВП регресс инфильтративных изменений в легких наблюдался в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой [14]. Остальные исследования посвящены ведению пациентов с ОРДС. При использовании высоких доз НАС отмечалось сокращение времени пребывания больного на искусственной вентиляции легких, выявлено уменьшение вероятности развития синдрома полиорганной недостаточности [8, 9, 15]. В российском исследовании использовалась доза НАС 70 мг/кг массы тела у пациентов с ОРДС на фоне вирусного (гриппозного) поражения легких [15]. У больных, получавших НАС, отмечено уменьшение длительности необходимой респираторной поддержки и времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стационаре за счет более быстрого и значительного улучшения показателей оксигенации, а также тенденция к уменьшению числа случаев полиорганной недостаточности. Длительная терапия НАС в дозе 1800 мг/сут внутрь в течение 3 мес у пациентов, выживших после ОРДС вирусной этиологии, приводит к более быстрому улучшению/восстановлению диффузионной способности легких. Впрочем, стоит еще раз отметить, что подавляющее число работ, посвященных НАС, включает пациентов с ОРДС вирусной этиологии (грипп, COVID-19) [8, 9, 15].

Итак, во-первых, эффективная мукоактивная терапия может существенно помочь в целом ряде случаев добиться клинического эффекта. Во-вторых, применение комбинированных препаратов, содержащих муколитический компонент, и средств, обладающих мукокинетическими свойствами, возможно, при ВП будет более эффективным. Эти вопросы и стали причиной проведения исследовательской программы по изучению эффективности и безопасности применения комбинированного препарата растительного происхождения Бронхипрет® сироп при ВП.

Цель исследовательской программы – изучение клинической эффективности применения препарата Бронхипрет® сироп в сравнении со стандартной (реальная практика) мукоактивной терапией больных ВП.

Материалы и методы

В программу наблюдения включались госпитализированные в пульмонологическое отделение пациенты 18–

Таблица 1. Шкала тяжести кашля

Дневной кашель	Баллы
Нет кашля	0
Единичные (1–2) эпизоды кашля	1
Кратковременные эпизоды кашля более 2 раз	2
Частый кашель, не влияющий на дневную активность	3
Частый кашель, снижающий дневную активность	4
Тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность	5
Ночной кашель (во время ночного сна)	Баллы
Нет кашля	0
Кашель, не прерывающий сон, или однократное пробуждение из-за кашля	1
Кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз	2
Кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз	3
Частое прерывание сна из-за кашля	4
Кашель, не дающий возможности заснуть	5

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели больных ВП по группам

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
Возраст, годы	20,06±3,2	19,7±1,01
Курение, абс. (%)	14 (46,7)	12 (40)
Температура тела выше 38,5° С, %	100	100
Сатурация SpO ₂ , %	94,7±1,2	94,3±1,7
ЧСС, уд/мин	89,4±11,3	92,5±10,8
Частота дыхания в минуту	20,2±0,5	20,7±0,8
Время до появления продуктивного кашля, дни	1,4±0,7	1,4±0,9
Гемоглобин, г/л	142,3±8,03	145,3±7,6
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	10,7±2,4	11,1±2,2

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.

70 лет, предъявляющие жалобы на продуктивный кашель, с подтвержденным медицинской документацией диагнозом ВП.

Критерии включения пациентов в программу:

- возраст от 18 до 70 лет;
- подтвержденный медицинской документацией диагноз ВП (клинико-рентгенологические и лабораторные критерии);
- наличие продуктивного кашля, требующего назначения мукоактивной терапии.

Критерии, препятствующие включению пациентов в программу наблюдения:

- непереносимость компонентов, входящих в состав применяемых медицинских препаратов;
- тяжелое состояние, требующее направления в ОРИТ;
- наличие сопутствующей патологии, способной изменить течение заболевания и повлиять на оценку мукоактивной терапии;
- беременность, кормление грудью;
- алкоголизм, наркотическая зависимость.

В программу включены 60 пациентов, из которых 30 участников, составивших 1-ю (основную) группу пациентов, получали Бронхипрет® сироп по 5,4 мл 3 раза в день до 10–14 дней. Другие 30 пациентов с ВП составили 2-ю (контрольную) группу, в которой использовались другие мукоактивные препараты по усмотрению врача, а именно: НАС – у 56,7% пациентов, амброксол – у 30% и бромгексин – у 13,3%. Длительность применения устанавливалась врачом 10–14 дней.

Для создания групп использовался метод простой рандомизации. Каждому последовательно включенному в

исследование участнику присваивался соответствующий порядковый номер: нечетные номера (1, 3, 5 и т.д.) составили 1-ю группу; четные номера (2, 4, 6 и т.д.) вошли во 2-ю группу. Всего в исследовании запланировано 4 клинических визита пациентов – в 1, 4, 8-й дни лечения и визит фиксации клинического выздоровления на 10–14-й день наблюдения (дата визита устанавливалась врачом в зависимости от клинической динамики пациента).

Проводился анализ выраженности кашля по Шкале тяжести кашля (табл. 1) исходно и в динамике на 4 и 8-е сутки заболевания (визиты 2 и 3 соответственно), а также оценивалось число больных с купированными симптомами на 4 и 8-е сутки болезни. Скорость разрешения ночного кашля также проводилась в указанные сроки.

Безопасность терапии оценивалась на основании мониторинга жизненно важных показателей участников программы и любых жалоб пациентов, регистрировались все нежелательные явления с последующим анализом их связи с приемом лекарственных препаратов.

Программа выполнялась в соответствии с существующими правилами симптоматической терапии продуктивного кашля и утвержденными инструкциями по применению лекарственных препаратов.

Статистический анализ произведен с помощью пакета статистических программ SAS. Изучаемые показатели представлены в виде среднего, стандартного отклонения, а также медианы. Сравнение показателей между визитами осуществлялось с помощью критерия Уилкоксона в силу ненормального распределения данных. Дискретные величины (например, доля пациентов с отсутствием кашля) представлены в виде «количество (процент в группе)», их межгрупповые сравнения осуществлены с помощью точного критерия Фишера. Уровень статистической значимости установлен равным 0,05.

Результаты

Исследуемые группы оказались идентичны по возрасту и гендерному распределению (табл. 2). Средний возраст пациентов, включенных в 1-ю группу, составил 20,6±3,2 года, во 2-ю – 19,7±1,01 года. Все мужчины. Сопутствующей патологии, оказывающей влияние на течение ВП, не зарегистрировано. Курильщиками являлись 14 (46,7%) пациентов из 1-й группы, 12 (40%) больных – во 2-й, стаж курения составил от 1 до 3 лет.

У всех пациентов, включенных в наблюдение, на визите 1 отмечалась фебрильная температура тела, для ее купирования применялись анальгетики-антипиретики (парацетамол, ибупрофен). Восемь пациентов в 1-й группе и 6 больных во 2-й группе до госпитализации получали какую-либо антимикробную терапию.

Одышки, значимых нарушений функции легких не определялось (показатель SpO₂ у всех больных – 94% и выше). Все пациенты получали лечение в условиях пульмонологического отделения, никто из них не нуждался в переводе в ОРИТ.

У всех больных наблюдался продуктивный кашель, требующий назначения мукоактивных препаратов. Средний срок наблюдения продуктивного кашля на момент включения в исследование в 1-й группе составил 1,4±0,7 дня, во 2-й – 1,4±0,5 дня. Большинство пациентов отмечали умеренно выраженный кашель по интенсивности, 3 пациента в 1-й группе и 4 больных во 2-й отмечали более выраженный кашель. Общая слабость той или иной степени выраженности наблюдалась у всех пациентов.

Лабораторные показатели участников программы следующие: уровень гемоглобина в 1-й группе – 142,3±8,03 г/л, количество лейкоцитов – 10,7±2,4×10⁹/л. Во 2-й группе: уровень гемоглобина – 145,3±7,6 г/л, количество лейкоцитов – 11,1±2,2×10⁹/л. При рентгенологическом исследовании у всех пациентов регистрировались инфильтративные

изменения, подтверждавшие наряду с клинико-лабораторными данными диагноз пневмонии.

Антимикробная терапия практически не отличалась по группам. Использовались цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин). Во всех случаях препараты назначались в монотерапии (нетяжелая ВП).

Выраженность кашля у пациентов 1-й группы составила по шкале тяжести кашля $2,6 \pm 0,5$ балла, во 2-й – $2,7 \pm 0,3$ балла.

Значимое уменьшение выделения мокроты наблюдалось на фоне терапии препаратом Бронхипрет® сироп (1-я группа) в среднем на 4-е сутки (через $4,3 \pm 1,2$ дня), во 2-й группе – через $4,5 \pm 0,9$ сут. Уменьшение выраженности дневного кашля в 1-й группе наблюдалось через $4,9 \pm 1,2$ дня, во 2-й этот показатель составил $5,1 \pm 1,1$ дня. Ночной кашель купировался через $2,7 \pm 1,3$ дня в 1-й группе, во 2-й – через $2,6 \pm 0,9$ дня.

Таким образом, применение препарата Бронхипрет® сироп сопровождалось хорошим эффектом в виде выраженного регресса кашля у пациентов с ВП.

Средняя продолжительность мукоактивной терапии в 1-й группе составила $10,5 \pm 2,8$ дня, во 2-й муколитики применялись $10,7 \pm 2,5$ сут.

Длительность госпитализации составила $11,5 \pm 2,8$ дня в 1-й группе и $11,6 \pm 4,3$ – во 2-й.

В ходе проведенного анализа наблюдаемые в группах нежелательные явления (тошнота, головная боль, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение количества эозинофилов) связаны с применением антимикробных препаратов.

Обсуждение

Бронхипрет® в форме сиропа для приема внутрь содержит жидкие экстракты листьев плюща обыкновенного и травы тимьяна. Известно, что данные фитокомпоненты, исходно относящиеся к отхаркивающим средствам (мукоинеттики), способны оказывать и дозозависимый муколитический эффект [7]. Два компонента, дополняя друг друга, синергетически усиливают фармакологические эффекты каждого из лекарственных растений. Помимо этого комбинация обладает противовоспалительным, бронхолитическим, противовирусным и антибактериальным действием*. Эффективность данного препарата в лечении кашля при остром бронхите ранее изучалась и доказана у взрослых пациентов в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Так, по результатам таких исследований (Б. Кеммерих, 2006–2007) продемонстрировано значительное снижение частоты приступов кашля уже на 4-й день на фоне терапии препаратом Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП при лечении острого бронхита у взрослых в сравнении с плацебо. Балльная оценка по шкале тяжести бронхита показала, что Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП эффективнее плацебо в среднем на 20% [12, 13]. В еще одном крупном многоцентровом контролируемом исследовании с участием в общей сложности 7041 пациента показана хорошая клиническая эффективность и переносимость фитотерапевтических средств Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП. Препараты оказались более эффективными по сравнению с другими секретолитиками (НАС, амброксол и бромгексин) [10].

В то же время объективные данные по использованию комбинированного растительного препарата у взрослых больных ВП отсутствовали. В данной наблюдательной программе Бронхипрет® продемонстрировал хорошие результаты в отношении времени купирования продуктивного кашля у пациентов с ВП, что позволяет использовать его в реальной клинической практике.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бронхипрет®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d0427b5-8b2c-4c37-94c8-07a97c5bbd15. Ссылка активна на 01.09.2023.

Заключение

Таким образом, полученные данные расширяют наше понимание физиологии продуктивного кашля у больных ВП и позволяют использовать комбинированные препараты, содержащие плющ и тимьян, у подобного рода пациентов наряду с применением муколитиков.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Программа проводилась при поддержке фармацевтической компании «Бионорика». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Funding source. The study was supported by the Bionorica pharmaceutical company. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for printing.

Авторы получили грант на проведение программы.
The authors received a grant for the study.

Литература/References

1. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):295-355 [Avdeev SN, Dekhnic AV, Zaitsev AA, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Pulmonologia*. 2022;32(3):295-355 (in Russian)].
2. Зайцев А.А. Эпидемиология заболеваний органов дыхания у военнослужащих и направления по совершенствованию пульмонологической помощи. *Военно-медицинский журнал*. 2018;339(11):4-9 [Zaitsev AA. Epidemiology of respiratory diseases among servicemen and directions of improving pulmonological care. *Voенno-meditinskii zhurnal*. 2018;339(11):4-9 (in Russian)].
3. Зайцев А.А., Макаревич А.М., Пащенко М.Б., Серговец А.А. Ошибки ведения больных с внебольничной пневмонией. *Военно-медицинский журнал*. 2022;343(12):24-37 [Zaitsev AA, Makarevich AM, Patsenko MB, Sergoventsev AA. Mistakes in the management of patients with community - acquired pneumonia. *Voенno-meditinskii zhurnal*. 2022;343(12):24-37 (in Russian)].
4. Смоленов И.В., Алексеева Я.Г., Смирнов Н.А. Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии. *Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия*. 2002;3:233-8 [Smolenov IV, Alekseeva YaG, Smirnov NA. The role of non-antimicrobial drugs in the treatment of pneumonia. *Klinicheskaia mikrobiologiia, antimikrobaia khimioterapiia*. 2002;3:233-8 (in Russian)].
5. Белевский А.С. Современные возможности адьювантной терапии внебольничной пневмонии. *Фарматека*. 2013;6(259):49-52 [Belevskii AS. Sovremennye vozmozhnosti ad'iuvantnoi terapii vnebol'nicnoi pnevmonii. *Farmateka*. 2013;6(259):49-52 (in Russian)].
6. Крюков Е.В., Зайцев А.А., Чернецов В.А., и др. Современные возможности и ограничения адьювантной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинский вестник МВД*.

- 2017;1(86):32-5 [Kriukov EV, Zaytsev AA, Chernetsov VA, et al. Sovremennyye vozmozhnosti i ogranicheniia ad'iuvantnoi terapii vnebol'nicnoi pnevmonii. *Meditsinskii vestnik MVD*. 2017;1(86):32-5 (in Russian)].
7. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М., 2015 [Zaytsev AA, Okovityy SV, Kriukov EV. Kasha! Prakticheskoe posobie dlia vrachei. Moscow, 2015 (in Russian)].
8. Авдеев С.Н., Батын С.З., Мерзоева З.М., и др. Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2010;5:3-11 [Avdeiev SN, Batyn SZ, Merzhoieva ZM, et al. Vysokie dozy N-atsetilsisteina pri ostrom respiratornom distress-sindrome. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2010;5:3-11 (in Russian)].
9. Lai K, Ng W, Osburga Chan P, et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. *Ann Intern Med*. 2010;152(10):687-8.
10. Ismail H. Bronchipret in cases of acute bronchitis. *Schw Zschr Ganzheits Medizin*. 2003:171-5.
11. Kardos P, Berck H, Fuchs KH, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem. *Pneumologie*. 2019;73:143-80.
12. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(9):607-15.
13. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652-60.
14. Семаш Н.А., Тюрин И.Е., Белевский А.С., Вязьменова Н.И. Высокие дозы N-ацетилцистеина при внебольничной пневмонии. *Лечебное дело*. 2012;2:81-6 [Semash NA, Tiurin IE, Belevskii AS, Viaz'menova NI. Vysokie dozy N-atsetilsisteina pri vnebol'nicnoi pnevmonii. *Lechebnoe delo*. 2012;2:81-6 (in Russian)].
15. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е., и др. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа А/Н1N1. *Пульмонология*. 2011;4:58-66 [Avdeev SN, Karchevskaia NA, Baimakanova GE, Cherniak AV. A one-year follow-up study of patients survived after ALI/ARDS caused by influenza A/H1N1. *Pulmonologiya*. 2011;4:58-66 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU