

Хронический бронхит: фармакотерапевтический фокус на гиперсенситивный компонент кашля

И.Л. Клячкина✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉formozailk2012@yandex.ru

Аннотация

Хронический продуктивный кашель считается маркером заболеваний нижних дыхательных путей, таких как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь. В патогенезе хронического бронхита ярко просматриваются симптомы нарушения мукоцилиарного клиренса (вязкость бронхиального секрета, затруднения экспекторации, нарушение активности реснитчатого эпителия). В то же время доказано, что в патогенезе хронического кашля играет большую роль гиперсенситивный компонент, развивающийся вследствие повышенной чувствительности периферических и центральных компонентов кашлевого рефлекса. Лечение кашля, развившегося в результате мультифакторного патогенеза, представляет большие проблемы, так, возникает необходимость в назначении и мукоактивных препаратов, и препаратов, непосредственно воздействующих на повышенную чувствительность к кашлю (противокашлевых препаратов). Однако известный нам препарат – фиксированная комбинация сальбутамола, бромгексина, гвайфенезина (Аскорил) – показал свою эффективность при лечении продуктивного кашля у больных с хроническими респираторными заболеваниями, позволив решить все поставленные задачи.

Ключевые слова: продуктивный влажный кашель, гиперсенситивный кашлевой синдром, Аскорил, хронический бронхит.

Для цитирования: Клячкина И.Л. Хронический бронхит: фармакотерапевтический фокус на гиперсенситивный компонент кашля. Consilium Medicum. 2020 (22); 3: 46–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200055

Review

Chronic bronchitis: pharmacotherapeutic focus on cough hypersensitivity component

Irina L. Klyachkina✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
✉formozailk2012@yandex.ru

Abstract

Chronic productive cough is considered a marker of lower respiratory tract disorders such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and bronchiectasis. Chronic bronchitis pathogenesis includes prominent symptoms of muco-ciliary clearance disturbance (bronchial mucous viscosity, expectorations disorders, ciliated epithelium activity disorders). In the meantime it was shown that in chronic cough pathogenesis hypersensitive component that develops in consequence of increased sensitivity of peripheral and central components of coughing reflex plays an essential role. Treatment of cough that developed as a result of multifactorial pathogenesis is of concern. For example it requires using mucoactive therapy and medications that directly influence increased sensitivity to cough (anti-tussive medications). A well known medication that is a fixed combination of salbutamol, bromhexine, and guaiphenesine (Ascoril) has shown its effectiveness in treatment of productive cough in patients with chronic respiratory disorders allowing solve all formulated problems.

Key words: productive cough, cough hypersensitivity syndrome, Ascoril, chronic bronchitis.

For citation: Klyachkina I.L. Chronic bronchitis: pharmacotherapeutic focus on cough hypersensitivity component. Consilium Medicum. 2020 (22); 3: 46–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200055

Кашель является жизненно важным защитным рефлексом, предотвращающим аспирацию и увеличивающим клиренс дыхательных путей (ДП). Представление о том, что кашель является одним из ведущих механизмов защиты ДП, находит отражение в современных определениях, которые с минимальными отличиями перекочевывают из публикации в публикацию. Согласно одному из наиболее популярных определений кашель – «рефлекторный акт, играющий большую роль в самоочищении ДП как от инородных тел, попавших извне, так и от эндогенно образовавшихся продуктов (слизь, кровь, гной, продукты тканевого распада)» [1]. Острый и хронический продуктивный кашель, влажный, сопровождающийся экспекторацией мокроты, является важнейшим симптомом, позволяющим диагностировать такие нозологические формы, как острый бронхит (ОБ), хронический бронхит (ХБ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктатическая болезнь.

Для защиты ДП от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды в процессе онтогенеза были сформированы защитные механизмы. Первым этапом очищения трахеобронхиальной системы является мукоцилиарный клиренс (МЦК), который состоит из реснитчатых клеток и желез, продуцирующих бронхиальную слизь – БС (подслизистых, бокаловидных, клеток Клара). Секреторные клетки

продуцируют БС, основными компонентами которой являются муцины – Мус-5В (необходим для осуществления базального МЦК) и Мус-5АС (его секреция увеличивается в ответ на внешние воздействия), сурфактант. В норме БС состоит из двух фаз – жидкой части (золя) и плотной, состоящей из муцинов (геля). Формирование этих двух фаз во многом обусловлено достаточным количеством сурфактанта, обеспечивающего скольжение БС по поверхности слизистой оболочки (СО) ДП. Альвеолярный сурфактант продуцируется пневмоцитами 2-го типа, а бронхиальный – клетками Клара.

Первой реакцией на ингаляцию аэрополлютантов является гиперсекреция вязкой БС, направленная на защиту СО ДП. До определенного времени этот процесс носит защитный, саногенный характер, но со временем превращается в свою противоположность, резко нарушая работу реснитчатого эпителия. Патогенез нарушений МЦК при заболеваниях нижних ДП носит многофакторный характер. Прежде всего это оксидативный стресс, развивающийся в результате воздействия экзогенных аэрополлютантов (в том числе табачного дыма). Оксидативный стресс способствует развитию воспалительного процесса с привлечением нейтрофилов и макрофагов. Превращение нормальной БС в патологическую происходит в результате ряда механизмов, которые изменяют ее гидратацию и биохимические состав-

ляющие, включая аномальную секрецию хлорида натрия и воды, повышенную продукцию муцинов, инфильтрацию БС нейтрофилами, макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами, другими провоспалительными клетками и бронховаскулярную проницаемость. Таким образом, активность реснитчатого эпителия нарушается как за счет увеличенной вязкости БС, так и за счет непосредственного воздействия на них свободных радикалов и аэрополлютантов, развития воспаления СО ДП. Увеличение слизиобразования сопровождается также снижением антибактериальной и противовирусной активности БС за счет уменьшения в ней концентрации иммуноглобулина А, интерферона, лактоферрина и лизоцима.

Увеличение секреции вязкой БС, уменьшение продукции сурфактанта приводят к исчезновению двухфазности БС, разделения на фракции золь–гель, увеличению адгезивности БС, прилипанию ее к поверхности СО ДП. Перистальтические движения мелких бронхов и бронхиол не в состоянии обеспечить адекватный дренаж в таких условиях, чему способствует и отсутствие рецепторов кашлевого рефлекса (РКР) в этих отделах ДП. Это обуславливает вовлечение малых ДП в патогенез клинической симптоматики у пациентов с ХОБЛ. Таким образом, хронические воспалительные заболевания нижних ДП, такие как ХБ/ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, характеризуются развитием дисфункции МЦК с последующим развитием влажного кашля [2].

Чаще всего гиперпродукция БС сопровождается экспекторацией (откашливанием) мокроты. Мокрота – это БС, которая в полости рта смешивается со слюной. Как правило, большинство врачей связывают воедино два понятия – продуктивный кашель и наличие мокроты. Однако в данной ситуации понятие «влажный кашель» подменяется термином «продуктивный кашель». Собственно, понятие «продуктивный кашель» определяется гиперпродукцией вязкой БС и клинически проявляется в виде влажного кашля. Отсюда следует, что продуктивным называется кашель, который развивается при инфекционном/неинфекционном воспалении нижних ДП, сопровождающемся гиперпродукцией БС и/или нарушениями МЦК.

В то же время гиперпродукция БС далеко не всегда является отделением мокроты (рис. 1). Это свидетельствует о неэффективности (несостоятельности) продуктивного кашля, не выполняющего присущую ему дренажную функцию [3]. В ряду причин, объясняющих этот противоречивый феномен, следует указать:

1. Недостаточно выраженный кашлевой рефлекс: недостаточная моторика бронхов и недостаточная «подача» мокроты в зону кашлевого рефлекса; снижение возбудимости кашлевого центра, что зависит от возраста (грудные дети, старики) или может быть связано с интоксикацией (гиперкапния, токсическое угнетение центральной нервной системы при инфекциях), а также может наблюдаться во время наркоза, глубокого сна; снижение чувствительности рецепторов в бронхах – местная анестезия (например, парами ментола), дегенерация нервных окончаний в результате хронического воспаления.

2. Слишком большая вязкость мокроты.
3. Малая мощность воздушной струи во время кашлевого толчка, обусловленная ригидностью грудной клетки, малой податливостью легких или, чаще всего, нарушениями бронхиальной проходимости.
4. Недостаточно глубокое дыхание (продвижение секрета в бронхах пропорционально глубине).

Нарушение МЦК включает следующий этап защиты ДП – кашлевой рефлекс, который компенсирует нарушения МЦК.

Рефлекторная дуга кашлевого рефлекса состоит из 5 частей [4]: кашлевой рефлекс обычно формируется стимуляцией РКР, в частности TRPV1, TRPA1, TRPV4, ASIC, P2X3, которые являются окончаниями афферентных нервов (например, *nervus vagus*) в СО ДП. В качестве стимулов могут быть различные химические и механические раздражители, такие как медиаторы воспаления, брадикинин, субстанции P, простагландин E₂, никотин, аденозин и серотонин, а также активаторы ионных каналов. Затем импульс по афферентным нервам (ветви *n. vagus*, тройничного, языкоглоточного, верхнего гортанного нервов) направляется в продолговатый мозг (центр кашлевого рефлекса). Возникающий при раздражении рефлексогенных зон импульс передается через афферентные волокна в кашлевой центр, расположенный в продолговатом мозге. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами возвратного гортанного, диафрагмального и спинномозговых нервов, идущих к органам-эффекторам (диафрагма, абдоминальные, межреберные мышцы, мышцы спины, мышцы гортани и верхних ДП). Система характеризуется выраженной избыточностью, пластичностью и адаптацией [5].

Кашель может быть вызван чрезмерной стимуляцией нормального кашлевого рефлекса. Хотя хронический кашель (ХК) может быть симптомом широкого спектра заболеваний, становится все более очевидным, что большинство взрослых пациентов, предъявляющих в качестве основной жалобы ХК, имеют одинаковую клиническую картину [6]. Они часто жалуются на повышенную чувствительность к вдыханию раздражителей окружающей среды (например, духи, отбеливатели и холодный воздух), которые приводят к ощущениям щекотки/раздражения в горле и позыву к кашлю, т.е. признаки, указывающие на повышенную чувствительность нейронных путей, опосредующих кашель [7]. Уже давно известно, что развитие воспалительного процесса СО ДП при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) заметно увеличивает чувствительность РКР, которая угасает при купировании воспаления [8, 9]. Дальнейшие многочисленные исследования показали, что как острый кашель, так и ХК развиваются в результате повышенной чувствительности рецепторных окончаний *n. vagus*, т.е., по сути, являются проявлением синдрома повышенной чувствительности к кашлю. Кроме того, эпидемиологические исследования продемонстрировали явное преобладание женщин (2/3) среди пациентов, страдающих ХК. Пик заболеваемости женщин приходится на 5–6-е десятилетия жизни [10]. Эти наблюдения привели к созданию концепции синдрома гиперчувствительного кашля, который принимается в качестве диагноза с выделением различных фенотипов, в зависимости от типа и локализации воспалительного процесса [11].

Об этом же свидетельствует и описание значительного эффекта на гиперчувствительность *n. vagus* безрецептурного «отхаркивающего» препарата гвайфенезина [12]. Патфизиологическая основа ХК в настоящее время все больше увязывается с усилением афферентных путей кашлевого рефлекса как на периферическом, так и на центральном уровнях [13, 14]. Однако еще недостаточно изучена взаимозависимость между продуктивным кашлем и синдромом гиперчувствительности кашлевого рефлекса, хотя для острого кашля при ОРВИ эта проблема как будто бы решена – лечение сухого и влажного кашля может быть одинаковым [15].

Рис. 1. Взаимосвязь продуктивного/непродуктивного и влажного/сухого кашля.

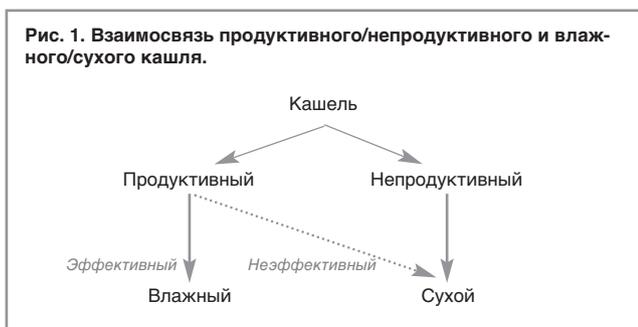


Рис. 2. Химическая структура бромгексина – N-(2-амино-3,5-дибромбензил)-N-метилциклогексамина.

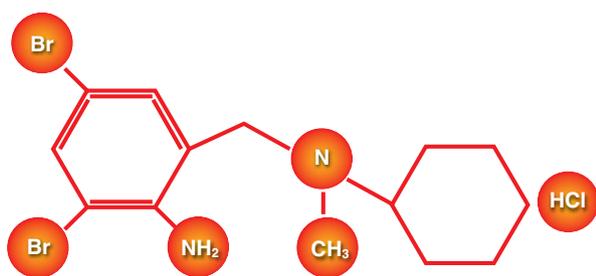


Рис. 3. *Adhatoda vasica*.



Рис. 4. *Guaiacum officinale* L.

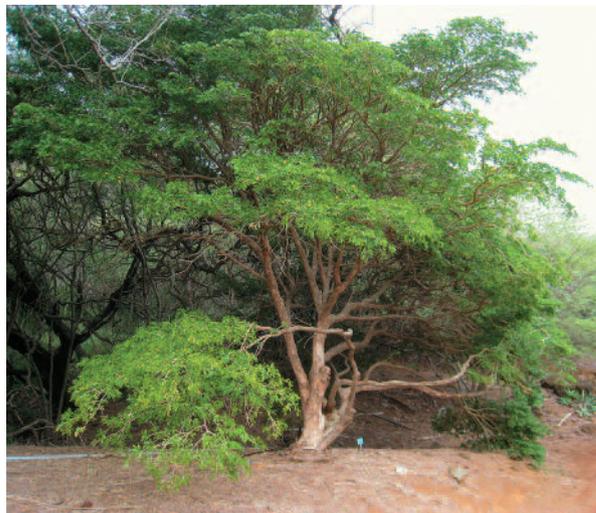
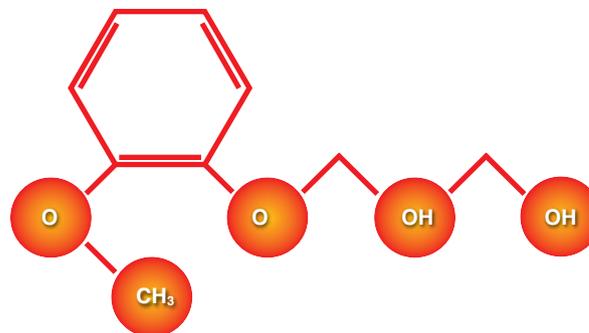


Рис. 5. Химическая структура гвайфенезина – glyceryl quaiacolate.



Именно многообразие и взаимосвязь патогенетических механизмов развития кашля при ХОБЛ определяют необходимость применения одновременно нескольких препаратов:

- Для восстановления МЦК необходимо уменьшать вязкость БС, снижать секрецию нейтральных муцинов, способствовать экспекторации, нередко требуется назначение нескольких мукоактивных препаратов (МАП) – экспекторантов (например, гвайфенезин), мукокинетиков (бромгексин), муколитиков (ацетилицистеин), мукорегуляторов (карбоцистеин).
- Сопутствующая гиперреактивность ДП и зачастую развивающаяся бронхиальная обструкция требует назначения бронхолитических средств, таких как салбутамол.
- При гиперсенситивном кашлевом синдроме требуются противокашлевые препараты, например кодеин или декстрометорфан. Подавление кашля с помощью этих препаратов может задерживать экспекторацию, что особенно опасно для больных с ХБ/ХОБЛ, бронхоэктатической болезнью.

Решение этих задач ставит в тупик, поскольку требует применения взаимоисключающих препаратов. При этом известно, что за последние 30–40 лет не было зарегистрировано ни одного нового препарата, соответствующего этим целям.

Необходимость одновременного приема нескольких лекарственных препаратов, требующих определенного режима приема (одновременно или отдельно, до или после еды и т.д.), заметно снижает комплаентность больных. Для исключения полипрагмазии желательнее применение ком-

бинированных препаратов, что позволяет уменьшить количество и кратность приема лекарственных средств. В настоящее время в программе лечения заболеваний органов дыхания все чаще используются фиксированные комбинации лекарственных средств. Среди них одной из наиболее эффективных является фиксированная комбинация салбутамол, бромгексин и гвайфенезин – Аскорил (сироп, таблетки; «Гленмарк», Индия).

При изучении фармакодинамики компонентов Аскорила мы обнаруживаем, что бронхолитик салбутамол, мукокинетик и муколитик бромгексин и экспекторант гвайфенезин в комбинации способны решить все поставленные задачи.

Салбутамол – селективный β_2 -агонист, оказывает бронхолитическое действие, предупреждает и купирует бронхоспазм, снижает сопротивление в ДП, увеличивает жизненную емкость легких и явления гиперреактивности бронхов. Отчетливо выражено мембраностабилизирующее действие – торможение выброса медиаторов воспаления, биологически активных веществ из тучных клеток и базофилов, устранение антигензависимого подавления МЦК и выделения факторов хемотаксиса нейтрофилов. Помимо этого он стимулирует МЦК – увеличивает секрецию серозного компонента БС, активность и регенерацию реснитчатого эпителия ДП (митотическую активность). Подавление холинергической трансмиссии способствует уменьшению гиперреактивности бронхов (противокашлевой эффект), уменьшению отека СО верхних и нижних ДП, а также продукции не только БС, но и назальной слизи, что немаловажно для устранения симптомов ринита.

Таблица 1. Динамика кашля, мокроты и одышки [20]

Продолжительность лечения, сут	Кашель	Мокрота	Одышка
Исходно	2,14±1,23	1,41±1,18	1,13±1,15
2	1,61±1,13*	1,10±1,09*	0,74±0,94*
5	1,00±0,089*	0,72±0,97*	0,42±0,71*
10	0,33±0,67*	0,25±0,64*	0,17±0,47*
15	0,08±0,33*	0,09±0,39*	0,05±0,26*

* $p < 0,05$.

Следует отметить, что эффекты сальбутамола, в первую очередь противокашлевые (небронхолитические), более отчетливо выражены при пероральном приеме, чем при ингаляционном введении вследствие системного воздействия на СО ДП [16].

Бромгексин гидрохлорид (рис. 2, 3) является синтетическим производным вазина (алкалоида кустарника *Adhatoda vasica*), который веками использовался в Индии как отхаркивающее и противокашлевое средство. В организме пропрепарат бромгексин превращается в амброксол. Препарат оказывает муколитическое и мукокинетическое действие за счет гидролитической деполимеризации кислых мукополисахаридов и мукопротеинов, стимулирует активность секреторных клеток, продуцирующих жидкий секрет БС, в том числе сурфактант. Сурфактант улучшает реологические свойства БС, снижает вязкость и адгезивность за счет восстановления ее двуслойности. Бромгексин повышает эффективность антибактериальной терапии, облегчая проникновение антибиотиков (β -лактамов, макролидов, тетрациклина) в БС и разрушая биопленки, а кроме того, обладает антиоксидантными и противовоспалительными, а также местноаналгезирующими и опосредованными противовирусными свойствами, что способствует уменьшению чувствительности РКР в ДП. Бромгексин демонстрирует отчетливый противокашлевой эффект. Секретолитические свойства бромгексина приводят к значительному уменьшению вязкости и увеличению объема мокроты, а также заметному изменению реологических характеристик мокроты, способствуют уменьшению степени выраженности и частоты кашля и облегчению экспекторации мокроты [17].

Гвайфенезин – глицирилат гваяколат (рис. 4, 5). Основой для производства гвайфенезина (*guaifenesin*) в 1912 г. послужило природное вещество гваякол, которое получают из коры гваякового дерева – *Guaiacum officinale* L. (см. рис. 4), произрастающего на Багамских и Антильских островах и во Флориде (США). Гвайфенезин – единственный отхаркивающий препарат, зарегистрированный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 1952 г. [18]. Однако по механизму действия гвайфенезин занимает промежуточное положение между отхаркивающими и муколитическими препаратами. Препарат стимулирует секрецию жидких частей БС (нейтральные мукополисахариды), повышает активность цилиарного эпителия ДП, как экспекторант, уменьшает поверхностное натяжение и адгезивные свойства БС, снижает ее вязкость (за счет деполимеризации кислых мукополисахаридов), увеличивает объем БС и облегчает ее эвакуацию из ДП. Это сближает гвайфенезин с муколитическими препаратами. В ряде исследований было показано, что гвайфенезин более эффективно, чем ацетилцистеин и амброксол, снижает продукцию муцина (Мус-5АС), вязкость слизи и эластичность [19]. Улучшая МЦК, он способствует переходу продуктивного неэффективного сухого кашля во влажный. В ряде работ было показано, что гвайфенезин подавляет гиперсенситивность кашлевого рефлекса [12], особенно у пациентов с ОРВИ (как известно, чувствительность РКР резко повышается на фоне воспаления СО ДП), в то время как у здоровых добровольцев подобного эффекта не было получено. Эффект противокаш-

левого действия распространяется и на центральные, и на периферические компоненты рефлекторной дуги кашлевого рефлекса. Кроме того, увеличение объема мокроты служит барьером, который защищает РКР, расположенные в респирационном эпителии, от кашлевого стимула. Важный дополнительный эффект гвайфенезина – его мягкое успокаивающее действие. Гвайфенезин снижает тревожность, уменьшает психогенную вегетативную симптоматику, улучшает качество жизни.

В 2001 г. был опубликован отчет National Study Group [20] – первое исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности нового препарата – сиропа Аскорил Экспекторант. В исследовании приняли участие 768 пациентов и более 80 врачей (в том числе и педиатры). В группу были включены пациенты с инфекциями верхних и нижних ДП (497 пациентов), астмой (184) и ХОБЛ (87). Главным критерием включения были жалобы на продуктивный кашель (от 4 дней до 18 лет) и одышку. Критериями исключения были непереносимость компонентов препарата, беременность, лактация и наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы. Все пациенты получали только Аскорил на протяжении 15 дней. Эффективность оценивалась по динамике кашля, экспекторации мокроты и одышки в баллах (табл. 1), субъективной оценке врачей и заключения пациентов о приемлемости препарата. В результате лечения Аскорилом у 96% пациентов кашель прекратился к 3–8-му дню лечения («очень высокая эффективность» и «высокая эффективность» по оценке врачей), пациенты высоко оценили приемлемость терапии. При этом отмечено полное отсутствие серьезных нежелательных явлений.

Однако в исследовании применялся только один препарат Аскорил. Поэтому практически в те же сроки было проведено рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование [21]. В исследовании приняли участие 50 пациентов с ОРВИ, бронхиальной астмой (БА) и бронхитом. Препаратом сравнения была выбрана широко применяющаяся в Индии фиксированная комбинация дифенгидрамина, аммония хлорида, натрия цитрата и ментола. Исследование продолжалось в течение 15 дней и показало ошеломляющее превосходство Аскорила (табл. 2) над препаратом сравнения и отсутствие нежелательных явлений.

По данным проведенных исследований эффективности и безопасности препарата Аскорил Экспекторант у пациентов с разными заболеваниями органов дыхания (ОБ, БА, ХБ/ХОБЛ, пневмония) в России и за рубежом была отмечена высокая эффективность препарата (см. табл. 2) [20–29]. По данным ряда исследований было показано, что эффективность Аскорила выше у пациентов с ХОБЛ, чем у пациентов с БА и, особенно, с очаговой пневмонией [20, 23]. Особенно четко этот эффект прослеживается у больных с обострениями хронических бронхообструктивных заболеваний.

В марте – мае 2008 г. было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование по оценке клинической эффективности и безопасности применения комплексного препарата Аскорил Экспекторант («Гленмарк») и стандартной терапии ОРВИ у курильщиков, протекающей с кашлем, явлениями гиперреактивности ДП [25].

Ссылка	Группа пациентов	Препараты сравнения	Критерии эффективности	Результаты лечения основной группы	Результаты лечения группы сравнения		
S. Jayaram и соавт., 2000 [20]	50 пациентов с ОРВИ (18 человек), ОБ (17 человек) и БА (12 человек), пневмонией (2 человека) и ХОБЛ (1 человек)	[Сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин] vs комбинации дифенгидрамина, аммония хлорида, натрия цитрата и ментола 15 дней	Клиническая эффективность – оценка по трем параметрам: кашель, мокрота, одышка				
			Оценка врачей – «очень высокая эффективность» и «высокая эффективность»	96%	34%		
			Оценка пациентов – «высокая приемлемость» и «хорошая приемлемость»	96%	24%		
S. Ainarure и соавт., 2001 [21]	768 пациентов с острыми инфекциями верхних/нижних ДП, БА, ХОБЛ, 81 врач, в том числе педиатры	[Сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин] 15 дней	Клиническая эффективность – оценка по трем параметрам: кашель, мокрота, одышка				
			Оценка врачей – «очень высокая эффективность» и «высокая эффективность»	85%	–		
			Оценка пациентов – «высокая приемлемость» и «хорошая приемлемость»	90%	–		
Г.Б. Федосеев и соавт., 2002 [22]	50 пациентов с ХОБЛ, бронхитом на фоне БА, очаговой пневмонией	[Сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин] не менее 10 дней	Динамика кашля	Высокая и очень высокая эффективность у пациентов с ХОБЛ (78%)	–		
Г.Б. Федосеев и соавт., 2002 [23]	50 пациентов с ХОБЛ (27 человек), БА (11 человек), очаговой пневмонией (12 человек)	[Сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин] не менее 10 дней	Динамика (Δ) в баллах	ХОБЛ	БА	Пневмония	–
			кашля	1,41	0,72	0,48	
			отхождения мокроты	1,6	0,95	0	
			количества мокроты	0,38	0,24	-0,48	
			одышки	1,13	0,47	0	
			сердцебиения	0,47	0,95	0,24	
А.Н. Корж и соавт., 2007 [24]	62 пациента со стабильной ХОБЛ	Бронхолитическая терапия + [сальбутамол + бромгексин] + гвайфенезин vs бронхолитическая терапия 4 нед	Динамика кашля (баллы)	2,75–0,23*			2,72–1,08
			Консистенция мокроты, баллы	3,17–0,54*			3,14–1,30
			Характер и количество мокроты, баллы	3,33–0,52*			3,08–1,39
			Хрипы в легких, баллы	2,75–0,47*			2,64–0,57
И.Л. Клячкина, 2007 [25]	60 пациентов с ОРВИ (курильщики)	[Сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин] vs МАП (бромгексин, ацетилцистеин, амброксол, фитопрепараты) 10 дней	Динамика дневного/ночного кашля, экспекторации мокроты	Купирование тяжелого ночного кашля ко 2-м суткам лечения	Купирование тяжелого ночного кашля к 5-м суткам лечения		
				Купирование тяжелого дневного кашля к 5–7-м суткам лечения	Купирование тяжелого ночного кашля к 8–10-м суткам лечения		
И.Л. Клячкина, 2012 [26]	49 пациентов с ХОБЛ в стадии нетяжелого обострения	[Сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин] vs сальбутамол (дозированный аэрозольный ингалятор) + бромгексин 8 мг 10 дней	Динамика дневного/ночного кашля, экспекторации мокроты, выраженности одышки, показателей ОФВ ₁ и ПСВ				
				исходно	10-е сутки	исходно	10-е сутки
			Дневной кашель	3,12±0,1	1,56±0,13*	3,25±0,24	2,0±0*
			Ночной кашель	2,2±0,2	0,2±0,08*	2,25±0,16	0,75±0,16*
			ОФВ ₁ , л	1,38±0,05	1,86±0,11*	1,29±0,05	1,36±0,05*
Утренняя ПСВ, л/мин	275,79±8,28	319,45±12,05*	258,87±12,72	282,37±11,6*			

Таблица 2. Эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации МАП (сальбутамол + бромексин + гвайфенезин) при лечении кашля (Окончание)

Ссылка	Группа пациентов	Препараты сравнения	Критерии эффективности	Результаты лечения основной группы	Результаты лечения группы сравнения	
S. Prabhu Shankar и соавт., 2010 [27]	426 пациентов с продуктивным кашлем разной этиологии (острый, хронический астматический бронхит)	[Сальбутамол + бромексин + гвайфенезин] (группа А) vs сальбутамол + гвайфенезин (группа В) vs сальбутамол + бромексин (группа С) 7 дней	Клиническая эффективность: контроль кашля, одышки, мокроты			
				группа А	группа В	группа С
			прекращение кашля	96,2%	84,8%*	72,5%*
			отличная толерантность	82%	61,3%*	67,3%*
			оценка пациентов «высокая эффективность»	44,4%	14,6%*	13%*
Н.Ю. Григорьева, 2013 [28]	60 пациентов со стабильной ХОБЛ + ИБС, артериальная гипертензия	[Сальбутамол + бромексин + гвайфенезин] (таблетки) vs амброксол 7 дней	Динамика кашля S. Prabhu Shankar и соавт., 2010 [27](баллы):			
			исходно	4,2	4,3	
			2-е сутки	3,7	4,3	
			7-е сутки	0,5	2,1*	
			Динамика ПСВ (увеличение)	на 17%	на 9%	
			Динамика ОФВ ₁ (увеличение)	на 8%	без динамики	

* $p < 0,05$.

Рис. 6. Динамика дневного тяжелого кашля (3–5 баллов по визуальной аналоговой шкале) в ходе терапии Аскорилом в сравнении со стандартной терапией [25].

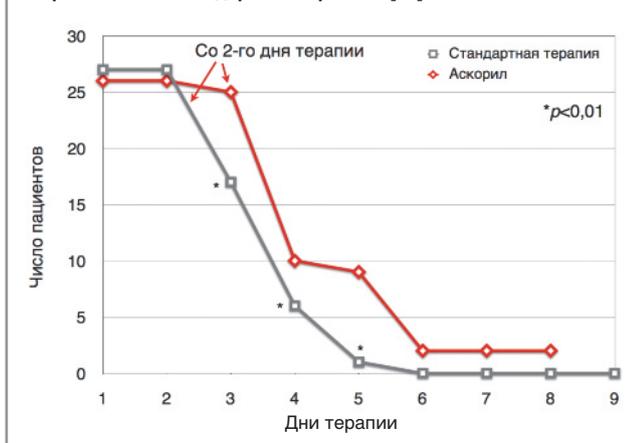
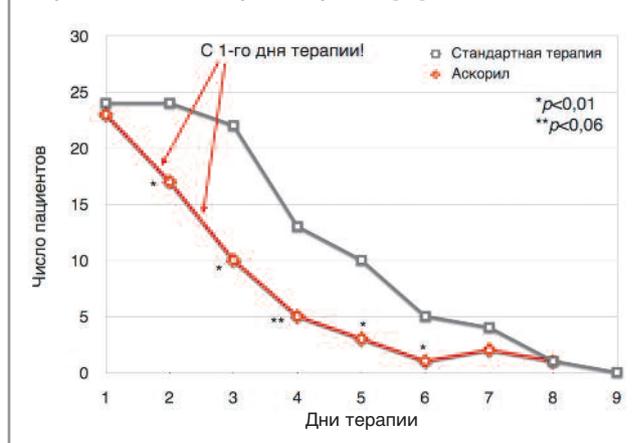


Рис. 7. Динамика ночного тяжелого кашля (3–5 баллов по визуальной аналоговой шкале) в ходе терапии Аскорилом в сравнении со стандартной терапией [25].



Практически речь идет о пациентах, страдающих ХБ, переносящих ОРВИ. В исследование были включены амбулаторные пациенты ($n=60$, от 23 до 72 лет), отобранные согласно критериям включения и исключения. Все пациенты получили лекарственные препараты, общепринятые при терапии ОРВИ (гриппа), – жаропонижающие, противовоспалительные средства, деконгестанты и т.д. Для назначения МАП пациенты были рандомизированы методом случайной выборки на 2 группы: группа А (31 пациент) получали Аскорил, группа Ст (29 пациентов) получали стандартную терапию ОРВИ + любой из известных отхаркивающих или муколитических препаратов (бромексин, ацетилцистеин, амброксол, растительные отхаркивающие средства и др.).

Оценку эффективности терапии проводили на основании изучения динамики выраженности дневного и ночного кашля, характера и количества откашливаемой мокроты, затруднений при экспекторации. У больных группы А на фоне приема Аскорила к 5–6-му дню степень выраженности, частоты, интенсивности дневного кашля (рис. 6) была достоверно ниже, чем у пациентов группы Ст, настолько, что около 70% больных самостоятельно прекратили прием препарата. В то же время более 80% больных группы Ст продолжали лечение 9–10 дней. Что касается ночного кашля, то уже в 1-е сутки приема Аскорила достоверно

уменьшилась его тяжесть (рис. 7), в то время как больные группы Ст страдали от ночного кашля гораздо дольше. Увеличение объема мокроты, облегчение экспекторации (рис. 8) отметили почти все больные группы А (96,7%). И, наконец, по сведениям, полученным от врачей поликлиники, ни один из пациентов группы А не предъявил жалоб на развитие постинфекционного кашля, в противоположность пациентам группы Ст. Таким образом, Аскорил облегчает течение ОРВИ, положительно влияя на динамику симптомов, а также защищает от перехода заболевания в затяжную и более тяжелую форму, т.е. предотвращает развитие обострения ХБ.

В открытом сравнительном исследовании (2007–2008 гг.) проводилась оценка клинической эффективности применения двух схем назначения бронхолитической и муколитической терапии больным, переносящим нетяжелое обострение ХОБЛ [26]. В нем участвовали 49 больных ХОБЛ в фазе обострения. Все больные были разделены на 2 группы: 1-я ($n=25$) – получали комбинированный препарат Аскорил по 10 мл 3 раза в день внутрь; 2-я ($n=24$) – одновременно принимали 2 препарата – сальбутамол 200 мкг (по 2 вдоха 3 раза в день) и бромексин 8 мг 3 раза в день, лечение проводилось в течение 10 дней. Оценка эффективности терапии проводилась по динамике клинических

симптомов: кашель, характер и количество мокроты, затруднения ее экспекторации, выраженность одышки, динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ), количество ингаляций сальбутамола «по требованию». В результате лечения отмечено уменьшение интенсивности и частоты дневного и особенно ночного кашля в обеих группах. Эти изменения были достоверно выше в группе больных, принимавших Аскорил. При этом во 2-й группе практически не отмечено облегчения экспекторации мокроты, а также ее количества и характера. У пациентов 1-й группы статистически достоверно увеличилось ОФВ₁ и утренняя ПСВ, а 80% пациентов прекратили использовать сальбутамола «по требованию», в то время как во 2-й группе все пациенты продолжали использовать 1–2 дополнительные ингаляции сальбутамола в день. По-видимому, комбинация трех препаратов, принимаемая per os, оказалась эффективнее, чем пероральный бромгексин и ингаляционный сальбутамола.

Эффективность Аскорила не вызывает сомнений. В то же время возникает вопрос – какой из компонентов, входящих в комбинацию, эффективнее подавляет кашель?

Чтобы получить ответ на этот вопрос, было предпринято многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование продолжительностью 7 дней, в котором проводилось сравнение эффективности, толерантности (переносимости препаратов) и безопасности трех фиксированных комбинаций [27]. В исследование были включены 426 пациентов с респираторными заболеваниями (ОБ, ХБ, БА, пневмония), предъявляющих жалобы на продуктивный (влажный) кашель. Все пациенты были разделены на три равноценные группы: группа А – получали Аскорил, группа В – сальбутамола + гвайфенезин и группа С – сальбутамола + бромгексин.

Результаты этого исследования показали, что все 3 примененные формулы оказались эффективными. Однако Аскорил Экспекторант, содержащий сальбутамола + гвайфенезин + бромгексин (группа А), продемонстрировал более высокую эффективность, чем другие две формулы, содержащие сальбутамола + гвайфенезин и сальбутамола + бромгексин. Наступление улучшения в группе А наблюдалась у большего числа пациентов по сравнению с другими двумя группами (рис. 9, 10). Таким образом, у пациентов группы А отмечено более раннее наступление эффективности – уменьшения частоты кашля и выраженности его тяжести, улучшения экспекторации мокроты, ее объема и запаха, чем в группах сравнения. В группе А 44% пациентов высоко оценили эффективность лечения, в то время как в группах сравнения В и С такую оценку дали соответственно 14,6 и 13%.

В инструкции есть предупреждение о возможности развития тремора, тахикардии, нарушений ритма. Поэтому, как правило, рекомендовано назначение препарата для пациентов кардиологического профиля с осторожностью, особенно больным с тахиаритмиями. При проведении ряда исследований 2000–2001 гг. [20, 21] одним из критериев включения было отсутствие кардиологических заболеваний. Все последующие исследования [22–27] проходили без учета участия пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Как правило, не отмечалось серьезных побочных эффектов от приема препарата, однако у 6–8% пациентов наблюдались кратковременное сердцебиение и тремор рук при приеме дозы 30 мг/сут [22, 23], которые исчезали при незначительном снижении дозы препарата.

Целью исследования Н.Ю. Григорьевой [28] было изучение клинической эффективности и безопасности комбинированного препарата Аскорил у больных ХОБЛ 1–2-й степени в стадии обострения, имеющих сопутствующую хроническую ишемическую болезнь сердца (ИБС) [28]. Обследованы 60 пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС в

Рис. 8. Динамика количества и цвета мокроты в ходе терапии Аскорилом в сравнении со стандартной терапией [25].

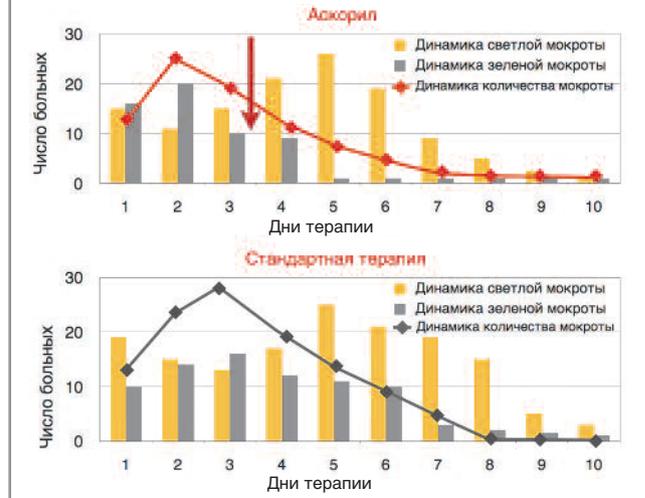


Рис. 9. Быстрое купирование симптомов заболевания в группе Аскорила: в группе А (Аскорил) 44,4% пациентов получили оценку «превосходный результат» (полное прекращение кашля, полное прекращение выделения мокроты на 3-й день лечения), что было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группах В и С (14,6 и 13,0% соответственно) [27].



Рис. 10. Более выраженное снижение интенсивности кашля в группе Аскорила, достоверно больший процент пациентов без кашля на 5 и 7-й дни лечения [27].



возрасте от 43 до 68 лет (в среднем 55,1±9,9 года), в том числе женщин – 12 (20%), мужчин – 48 (80%). Стабильная стенокардия II функционального класса была у 48 (80%),

III функционального класса – у 12 (20%). Все больные имели артериальную гипертензию 1–2-й степени. На момент включения в исследование у всех больных отсутствовали симптомы стенокардии. После включения в исследование больные продолжали прием антиагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков. Пациенты не получали бронхолитические препараты из группы М-холинолитиков, β_2 -агонистов и др. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациентам 1-й группы назначен комбинированный препарат с бронхолитическим и отхаркивающим действием Аскорил, 2-й группы – муколитик амброксол. Период наблюдения составил 7 дней. По результатам исследования было установлено, что Аскорил у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС не усугубляет ишемию миокарда, не обладает аритмогенным действием, а также не вызывает клинически значимого отрицательного влияния на частоту сердечных сокращений, что позволяет рекомендовать его пациентам в том числе и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

В 2011–2012 гг. было проведено международное многоцентровое неинтервенционное исследование в поликлиниках и семейных врачебных амбулаториях Республики Казахстан (Астана, Алма-Ата, Караганда, Шымкент, Актюбинск) и поликлиниках Республики Узбекистан (Ташкент) [29]. В исследовании приняли участие большое число больных (16 312) и врачей. Взрослые и дети старше 12 лет принимали Аскорил в дозе 10 мл 3 раза в день, дети в возрасте до 6 лет – 5 мл 3 раза в день, в возрасте 6–12 лет – 5–10 мл 3 раза в день.

Оценка эффективности проводилась на основании динамики общего состояния пациентов, температуры тела, интенсивности кашля и объема мокроты, продолжительности приема препарата, а также субъективной оценки лечащими врачами результатов лечения Аскорилом.

В Республике Казахстан в исследовании приняли участие 9312 пациентов в возрасте от 18 до 79 лет. Эффективность препарата можно оценить по продолжительности его приема при разных заболеваниях, сопровождающихся влажным продуктивным кашлем. Так, при ОРВИ ($n=6345$) средняя продолжительность приема Аскорила составила $3,9 \pm 0,3$ дня, при ОБ ($n=1998$) – $5 \pm 0,2$ дня, а обострение ХБ/ХОБЛ ($n=884$) потребовало приема препарата в течение $7,3 \pm 0,9$ дня.

В Республике Узбекистан в исследовании участвовали 7 тыс. пациентов, в том числе 1349 детей (616 – до 7 лет и 733 – от 7 до 16 лет). Результаты использования Аскорила Экспекторанта отдельно анализировались по критериям «тяжесть кашля» и «объем мокроты» независимо от возраста пациента и диагноза. Врачи Узбекистана отмечают преимущественно очень высокую эффективность – значительное уменьшение кашля с 1-го дня приема препарата с полным прекращением кашля на 3-й день, отсутствие субъективных жалоб, нормализацию аускультативных данных. Такую оценку дали 80,6% врачей, участвовавших в исследовании. Применение Аскорила значительно изменило характер кашля, причем у 84% пациентов днем и у 82% ночью к концу лечения кашель прекратился, а мокрота перестала выделяться у 94% пациентов.

Были представлены сведения об одной из наиболее известных фиксированных комбинаций бронхолитика салбутамола и МАП гвайфенезина и бромгексина – Аскорила. Каждый из этих препаратов с успехом применяется в лечении пациентов, предъявляющих жалобы на кашель. К тому же гвайфенезин является единственным отхаркивающим препаратом, зарегистрированным в США. Сопоставление результатов лечения Аскорилом и лечения МАП в различных комбинациях (в том числе входящих в состав Аскорила) показало его явное превосходство [22–28].

Начало действия препарата зарегистрировано уже к концу 1-го дня приема препарата. Во многих работах отмечено резкое уменьшение частоты и тяжести кашля уже

на 2–3-и сутки от начала приема. Этот эффект обусловлен прежде всего противокашлевыми свойствами всех компонентов Аскорила, подавляющих гиперчувствительность как периферических, так и центральных частей кашлевого рефлекса. Таким образом, препарат купирует гиперсенситивный вклад в развитие кашля. Все компоненты Аскорила обладают синергичным действием, не только оказывая противокашлевой эффект, но и улучшая МЦК, регулируя секрецию менее вязкого БС, улучшая его реологические свойства, снижая избыточный тонус бронхов. В результате происходит быстрое очищение бронхов от измененного бронхиального секрета и уменьшение/прекращение кашля.

Таким образом, препарат Аскорил Экспекторант в стандартных дозах является высокоэффективным симптоматическим МАП для лечения продуктивного гиперсенситивного кашля. Большинство врачей, назначавших Аскорил, и пациентов, принимающих препарат, оценивают этот препарат как высокоэффективный. Фиксированная комбинация МАП позволяет избежать полипрагмазии. Итак, Аскорил Экспекторант одновременно воздействует практически на все звенья патогенеза продуктивного кашля, сопровождающегося образованием трудноотделяемого вязкого БС при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях: ОБ, БА, ХБ/ХОБЛ, пневмонии и др.

Литература/References

- Шварц Л.С. Кашель. В кн.: Большая медицинская энциклопедия. Т. 12. 2-е изд. М.: Большая советская энциклопедия, 1959.
[Shvarts L.S. Kasha'el'. V kn.: Bol'shaia meditsinskaia entsiklopediia. T. 12. 2-e izd. M.: Bol'shaia sovet'skaia entsiklopediia, 1959 (in Russian).]
- Char JA, Donohue JF, Spangenthal S. The Role of Guaifenesin in the Management of Chronic Mucus Hypersecretion Associated with Stable Chronic Bronchitis: A Comprehensive Review. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 6 (4). DOI: 10.15326/jcopdf.6.4.2019.0139
- Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. М.: Государственное издательство медицинской литературы.
[Votchal B.E. Essays on clinical pharmacology. Moscow: State publishing house of medical literature (in Russian).]
- Barnes PJ. Airway NANC nerves and neuropeptides. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson XC eds. *Asthma. Basic Mechanisms and Clinical Management*. London: Academic Press, 1992; p. 359–89.
- Mazzone SB, Farrell MJ. Heterogeneity of cough neurobiology: clinical implications. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 55: 62–6.
- Morice AH, Jakes AD, Faruqi S et al. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur Respir J* 2014; 44: 1149–55.
- Millqvist E. The airway sensory hyperreactivity syndrome. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 263–6.
- O'Connell F, Thomas VE, Studham JM et al. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir Med* 1996; 90: 279–86.
- Dicpinigaitis PV, Bhat R, Rhoton WA et al. Effect of viral upper respiratory tract infection on the urge-to-cough sensation. *Respir Med* 2011; 105: 615–8.
- Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J* 2014; 44: 1132–48.
- Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019
- Dicpinigaitis PV, Gayle YE. Effect of Guaifenesin on Cough Reflex Sensitivity. *Chest* 2003; 124: 2178–81.
- Chung KF, Canning B, McGarvey L. Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 35: 76–80. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.08.009
- Mazzone SB, Chung KF, McGarvey L. The heterogeneity of chronic cough: a case for endotypes of cough hypersensitivity. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 636–46.
- Morice AH, Kantar A, Dicpinigaitis PV et al. Treating acute cough: wet versus dry – have we got the paradigm wrong? *ERJ Open Res* 2015; 1 (2): 00055-2015. DOI: 10.1183/23120541.00055-2015
- Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS et al. Antitussive Drugs – Past, Present, and Future. *Pharmacol Rev* 2014; 66: 468–512. <http://dx.doi.org/10.1124/pr.111.005116>
- Клячкина И.Л., Синопальников А.И. Амброксол в программе лечения хронических бронхолегочных заболеваний. *Практическая пульмонология*. 2018; 2: 83–92.
[Kliachkina I.L., Sinopal'nikov A.I. Ambroksol v programme lecheniia khronicheskikh bronkholegichnykh zabolevani. *Prakticheskaia pul'monologiya*. 2018; 2: 83–92 (in Russian).]
- Albrecht HH, Dicpinigaitis PV, Guenin EP. Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract infections. *Multidiscip Respir Med* 2017; 12: 31. DOI: 10.1186/s40248-017-0113-4

19. Seagrave J, Albrecht H, Park YS et al. Effect of guaifenesin on mucin production, rheology, and mucociliary transport in differentiated human airway epithelial cells. *Exp Lung Res* 2011; 37: 606–14. DOI: 10.3109/01902148.2011.623116
20. Jayaram S, Desai A. Efficacy and safety of Ascoril expectorant and other cough formula in the treatment of cough management in paediatric and adult patients – a randomised double-blind comparative trial. *J Indian Med Assoc* 2000; 98: 68–70.
21. Ainapure SS, Desai A, Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough – National Study Group report. *J Indian Med Assoc* 2001; 99: 111, 114.
22. Федосеев Г.Б., Орлова Н.Ю., Шалюга Л.В. Применение препарата «АСКОРИЛ» в амбулаторной практике. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2002; 1 (19): 69–70. [Fedoseev G.B., Orlova N.Yu., Shaliuga L.V. Primenenie preparata "ASKORIL" v ambulatornoy praktike. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2002; 1 (19): 69–70 (in Russian).]
23. Федосеев Г.Б., Зинакова М.К., Ровкина Е.И., Шукина Т.В. Клинические аспекты применения Аскорила в пульмонологической клинике. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2002; 2 (20): 64–7. [Fedoseev G.B., Zinakova M.K., Rovkina E.I., Shchukina T.V. Klinicheskie aspekty primeneniia Askorila v pul'monologicheskoi klinike. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2002; 2 (20): 64–7 (in Russian).]
24. Корж А.Н., Краснокутский С.В., Васьяков Н.Н. Применение препарата «Аскорил» в лечении больных хроническим обструктивным заболеванием легких. *Consilium Medicum Ukraina*. 2007; 1 (4): 15–7. [Korz A.N., Krasnokutskii S.V., Vas'kov N.N. Primenenie preparata "Askoril" v lechenii bol'nykh khronicheskim obstruktivnym zabol'evaniem legkikh. *Consilium Medicum Ukraina*. 2007; 1 (4): 15–7 (in Russian).]
25. Клячкина И.Л. Лечение кашля при острых респираторных вирусных инфекциях у пациентов группы риска. *ВМЖ*. 2009; 7: 40–5. [Klyachkina I.L. Lechenie kashlia pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiakh u patientsov gruppy riska. *VMZh*. 2009; 7: 40–5 (in Russian).]
26. Клячкина И.Л., Дмитриев Ю.К. Лечение нетяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2012; 3: 69–73. [Klyachkina I.L., Dmitriev Yu.K. Lechenie netiazhelykh obostrenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 3: 69–73 (in Russian).]
27. Prabhu Shankar S, Chandrashekharan S, Bolmall CS, Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaifenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaifenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc* 2010; 108: 313–20.
28. Григорьева Н.Ю. Оценка клинической эффективности и безопасности комбинированного препарата Аскорил у больных с коморбидной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией. *РМЖ*. 2013; 29: 1475–9. [Grigor'eva N.Yu. Otsenka klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti kombinirovannogo preparata Askoril u bol'nykh s komorbidnoi bronkhologochnoi i serdechno-sosudistoi patologiei. *RMZh*. 2013; 29: 1475–9 (in Russian).]
29. Нургажин Т.С., Гуляев А.Е., Ерембаева Б.А. и др. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного исследования эффективности и безопасности аскорила экспекторанта при лечении кашля, проведенного в Республике Казахстан и Республике Узбекистан. *Клин. медицина*. 2013; 6: 50–5. [Nurgazhin T.S., Guliayev A.E., Ermekbaeva B.A. i dr. Rezul'taty mezhdunarodnogo mnogotsentrovogo neinterventsionnogo issledovaniia effektivnosti i bezopasnosti askorila ekspektoranta pri lechenii kashlia, provedennogo v Respublike Kazakhstan i Respublike Uzbekistan. *Klin. meditsina*. 2013; 6: 50–5 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Клячкина Ирина Львовна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: formozailk2012@yandex.ru

Irina L. Klyachkina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
E-mail: formozailk2012@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020