

Эффективность фитотерапии при респираторных вирусных инфекциях, сопровождающихся кашлем, у детей

Н.А.Геппе, Н.Г.Колосова, С.И.Шаталина, Д.А.Сазанова

Первый Московский государственный медицинский университет им И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Применение лекарственных растений имеет многовековой опыт, а в последние годы заняло существенную нишу благодаря проводимым клиническим исследованиям с фитопрепаратами, созданными путем фитониринга.

Цель. В открытом сравнительном наблюдательном клиническом исследовании оценивалась эффективность комплексного растительного препарата Бронхипрет®, оказывающего мукоактивное и противовоспалительное действие, у детей с острой респираторной инфекцией (ОРИ), сопровождающейся кашлем, по сравнению с препаратом Амброксол.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 2 до 12 лет (средний возраст детей составлял $4,3 \pm 1,6$ года) с клинической картиной ОРИ и острого простого бронхита. Дети в основной группе (1-я группа, $n = 35$) получали Бронхипрет® сироп в возрастной дозировке. В группу сравнения (2-я группа, $n = 25$) были включены дети со сходной клинической картиной ОРИ, получавшие Амброксол сироп в возрастной дозировке. Продолжительность терапии составила 10 дней. Проявления заболевания (температура, кашель, аускультативная картина в легких) оценивали в баллах до начала терапии, через 5 и 10 дней. Для оценки функции внешнего дыхания использовали метод компьютерной бронхофонографии (КБФГ).

Результаты. Исходно группы не имели значимых различий. На фоне лечения в обеих группах была положительная динамика. К 10-му дню лечения в 1-й группе у 80% ($n = 27$) детей кашель был купирован полностью, у 20% ($n = 7$) оставалось остаточное покашливание ($0,33 \pm 0,1$ балла). Во 2-й группе к 10-му дню кашель купирован у 64% ($n = 16$) детей, у 36% оставался редкий продуктивный влажный кашель в дневное время. Ночной кашель у всех детей отсутствовал. По данным КБФГ у пациентов обеих групп выявлена нормализация показателей акустического компонента работы дыхания в низко-, средне- и высокочастотных диапазонах, что свидетельствует об уменьшении воспаления в респираторном тракте.

Заключение. Применение препарата Бронхипрет® при ОРИ с кашлем у детей не уступает по эффективности Амброксолу, отличается хорошей переносимостью.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, кашель, фитотерапия, Бронхипрет®

Для цитирования: Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Шаталина С.И., Сазанова Д.А. Эффективность фитотерапии при респираторных вирусных инфекциях, сопровождающихся кашлем, у детей. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(2): 45–53. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-2-45-53

Efficacy of phytotherapy for viral respiratory infections with cough in children

N.A.Geppe, N.G.Kolosova, S.I.Shatalina, D.A.Sazanova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Medicinal plants have been used for centuries, and in recent years their application has occupied a significant niche due to ongoing clinical research with herbal products developed using phytoneering techniques.

Objective. This open-label comparative observational clinical study aimed to evaluate the efficacy of Bronchipret®, a complex herbal medicine with mucoactive and anti-inflammatory effects, for acute respiratory infections (ARIs) accompanied by cough in children compared to Ambroxol.

Patients and methods. A total of 60 children aged 2–12 years old (mean age: 4.3 ± 1.6 years) with clinical signs of ARIs and acute bronchitis were examined. All children were divided into two groups: the study group (group 1, $n = 35$) received Bronchipret® syrup in age-appropriate doses; the comparison group (group 2, $n = 25$) received Ambroxol syrup in age-appropriate doses. The duration of treatment was 10 days. Clinical manifestations of the disease (temperature, cough, respiratory sounds) were evaluated in points before the beginning of treatment, after 5 and 10 days. Computer bronchophonography (CBPG) was used to assess external respiratory function (ERF).

Для корреспонденции:

Геппе Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 19
Телефон: (499) 248-6479
ORCID: 0000-0003-0547-3686

Статья поступила 22.03.2023, принята к печати 28.04.2023

For correspondence:

Natalya A. Geppe, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Childhood Diseases of the N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 19 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation
Phone: (499) 248-6479
ORCID: 0000-0003-0547-3686

The article was received 22.03.2023, accepted for publication 28.04.2023

Results. There were no significant differences between the groups at baseline. Both groups showed positive dynamics against the background of treatment. In group 1, 80% of the children ($n = 27$) had no cough, while 20% ($n = 7$) had residual cough (0.33 ± 0.1 points) by the 10th day of treatment. In group 2, cough resolved in 64% of the children ($n = 16$) by day 10 of treatment, and 36% had an occasional wet cough during the day. All children had no nocturnal cough. Computer bronchophonography in both groups revealed normalization of the parameters of acoustic component of the respiratory function (ACRF) in the low-, medium-, and high-frequency ranges, indicating a decrease in inflammation in the respiratory tract.

Conclusion. The use of Bronchipret® in acute respiratory infections with cough in children is not inferior in effectiveness to Ambroxol and is well tolerated.

Key words: children, acute respiratory infections, cough, phytotherapy, Bronchipret®

For citation: Geppe N.A., Kolosova N.G., Shatalina S.I., Sazanova D.A. Efficacy of phytotherapy for viral respiratory infections with cough in children. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2023; 18(2): 45–53. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2023-2-45-53

Острые респираторные заболевания занимают первое место в структуре детской заболеваемости. Этиологическими факторами в 90% случаев являются вирусы, реже бактерии. После адгезии и внедрения вируса в клетку начинается его размножение, что сопровождается развитием интоксикации и воспалительного процесса в дыхательных путях. Одним из основных механизмов местной защиты респираторного тракта является система мукоцилиарного клиренса, состоящая из трех функционально связанных компонентов: реснитчатого эпителия, перилимфарного слоя секрета (золь-фаза назальной слизи) и собственно слизи (гель-фаза назальной слизи) [1]. Эпителий дыхательных путей является многоядным мерцательным. На 80% он состоит из реснитчатых клеток. Между клетками эпителия находятся бокаловидные клетки, продуцирующие слизь, и базальные недифференцированные клетки. В норме клетки обновляются каждые 4–8 нед. В перилимфарном слое происходит движение ресничек. Во время удара реснички выпрямляются и погружаются в слизь своими верхушками, проталкивая ее вместе с прилипшими к ней инородными частицами. В норме реснички движутся координировано с соседними, тем самым передвижение слизи происходит однонаправленно. Движение реснички мерцательной клетки состоит из двух фаз: быстрого эффективного удара и медленного возвратного движения [1]. Мукоцилиарный клиренс является эффективным тогда, когда осуществляется координированная работа ресничек и адекватная по количеству и по составу продукция слизи [2]. Направление тока слизи, передвигаемого ресничками, отличается в разных отделах респираторного тракта: на передних концах нижних носовых раковин ток направлен ко входу в нос, в более глубоких отделах полости носа, а также из бронхов и трахеи слизь направляется в сторону ротоглотки. В околоносовых пазухах движения ресничек ориентированы в сторону естественных соустьев [2].

Бронхиальный секрет в нормальных условиях обладает выраженными бактерицидными свойствами, так как содержит иммуноглобулины, в том числе секреторный IgA, и неспецифические факторы защиты (альвеолярные макрофаги, альбумин, лактоферрин, ферритин, С-реактивный протеин, продукты деградации фибриногена, сывороточные α -, β -, γ -глобулины, неспецифическую тканевую эстеразу, суммарную и плацентарную щелочную фосфатазу) [3, 4].

Проникновение патогена в дыхательные пути, его фиксация на поверхности слизистой оболочки, репликация и цитопатическое действие на ткани респираторной системы приводят к десквамации эпителия с резким полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, повышению их проницаемости, отеку слизистого и подслизистого слоя. Изменяется координация и эффективность деятельности ресничек – цилиарная дискинезия. Также происходит перестройка секреторного аппарата – частичное замещение реснитчатых клеток слизеобразующими бокаловидными клетками и гиперплазия бронхиальных желез, изменение режимов продукции (гиперсекреция) слизи. Увеличение слизеобразования с преобладанием фракции геля над золей сопровождается снижением антибактериальной и противовирусной активности секрета за счет уменьшения в нем концентрации секреторного IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима. Это, в свою очередь, способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов к слизистой оболочке дыхательных путей и создает благоприятные условия для микробной колонизации. В результате нарушения перистальтики мелких бронхов и деятельности реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи нарушается необходимый дренаж трахеобронхиального дерева. Когда мукоцилиарный клиренс перестает справляться со своей ролью, возникает кашель – защитный рефлекс организма, направленный на очищение дыхательных путей и восстановление их нормальной проходимости.

Растения стали для человека первым лекарством и оставались таковыми многие тысячелетия. Наука о профилактике и лечении заболеваний с помощью лекарственных растений – фитотерапия – сегодня получила новое развитие в программах Всемирной организации здравоохранения, акцентирующих внимание не только на расширении использования лекарственных растений, но и интеграции с академической медициной [5].

Растения, собранные в экологически неблагоприятных районах и заготовленные в домашних условиях, могут иметь риск возникновения побочных реакций, нежелательных воздействий, кроме того, затруднено их дозирование, особенно у детей. Благодаря вкладу одного из ведущих мировых производителей фитотерапевтических лекарственных средств, немецкой компании «Бионорика СЕ», возникло новое направление – фитониринг, позволяющий получить

фитопрепарат с тщательно выверенной и строго регламентированной активностью действующих веществ в единице продукта [6, 7].

Бронхипрет® – это фитопрепарат, представленный двумя лекарственными формами, отличающимися по составу: в форме сиропа действующими веществами являются стандартизованные растительные экстракты (РЭ) – жидкий экстракт травы тимьяна и жидкий экстракт листьев плюща; в форме таблеток (Бронхипрет® ТП) – сухие экстракты травы тимьяна и корня первоцвета [8].

Тимьян обыкновенный (*Thymus vulgaris* L.) широко применяется для лечения простудных заболеваний дыхательных путей. Трава тимьяна содержит около 2,5% эфирного масла, основными активными компонентами которого являются монотерпеноидные фенолы тимол (30–45%) и карвакрол (3–15%), а также лютеолин и его гликозиды, апигенин и пр. Экспериментально доказано, что трава тимьяна обладает свойством возбуждать секреторную активность желез слизистой оболочки благодаря присутствию сапонинов [9]. Эфирное масло тимьяна и экстрагированный тимол оказывают антибактериальное действие в отношении целого ряда микроорганизмов, в т.ч. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*. Также известно, что эфирное масло тимьяна и тимол обладают противогрибковой активностью, что продемонстрировано в экспериментах *in vitro* для ряда грибов, включая *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus niger*. Кроме того, результаты исследований, посвященных изучению антиоксидантных экстрактов тимьяна, подтверждают их антиоксидантное действие за счет влияния тимола и карвакрола. Наличие тимола и карвакрола объясняет спазмолитическое (в т.ч. бронхоспазмолитическое) действие тимьяна [10]. Большая часть тимола и карвакрола, содержащихся в экстракте тимьяна, выделяется через легкие при приеме препарата Бронхипрет® *per os*. Исследования, проведенные немецкими учеными под руководством Р.Бишоффа с применением сенсорной системы «искусственный нос», подтвердили, что уже через 30 мин после приема препарата Бронхипрет® отмечается высокая концентрация тимола в выдыхаемом воздухе, так называемая «ингаляция изнутри». Указанный эффект сохраняется до 6 ч после приема [11].

Плющ обыкновенный (*Hedera helix* L.) представляет собой одно из наиболее хорошо изученных лекарственных растений. Основными активными компонентами листьев плюща, обуславливающими его эффективность при лечении кашля, считаются сапонины (α -гедерин, гедерагенин, гедерасапонин С (гедеракозид С), гедераколхизиды), а также флавоноиды (кемпферол, кверцетин) [12].

Секретолитическая направленность экстракта листьев плюща реализуется за счет активации протеинкиназы А, а также участия в синтезе сурфактанта, что способствует разжижению мокроты путем влияния на ее гель-фазу. Помимо того, содержащиеся в листьях плюща сапонины взаимодействуют с рецепторами слизистой оболочки желудка, стимулируя откашливание путем рефлекторного воздействия на блуждающий нерв (гастропульмональный мукокинетический рефлекс) [12].

Экспериментально доказана также антимикробная активность сапонинов листьев плюща (α -гедерин, гедерасапонин) в отношении таких микроорганизмов, как *S. aureus*, *Streptococcus mutans*, *Salmonella para A*, *Shigella flexneri*, *Bacillus anthracis* (при условии достаточно высокой концентрации), а также *C. albicans*, *Microsporum* и пр. Бронхоспазмолитическое действие сапонинов плюща связывают с влиянием на β_2 -адренергические рецепторы бронхов: в частности, способность α -гедерина влиять на функционирование указанных рецепторов продемонстрирована в эксперименте *in vitro*. Таким образом, применение экстракта листьев плюща в сочетании с экстрактом травы тимьяна обеспечивает взаимную синергию: в то время как тимол и карвакрол стимулируют возбуждение β_2 -рецепторов, α -гедерин способствует увеличению числа свободных β_2 -рецепторов на поверхности бронхиальных клеток и увеличивает продолжительность фазы их возбуждения [13].

Корень первоцвета известен своим применением в терапии бронхолегочных заболеваний. В качестве сырья для лекарственных средств чаще всего используются виды *Primula veris* и *P. elatior*. Активные вещества в их корнях проявляют различную фармакологическую активность, например секретолитическую, отхаркивающую, противовоспалительную, противомикробную и противогрибковую [14].

Основными активными веществами этих видов первоцвета являются тритерпеноидные сапонины, такие как приверосапонин В-22-ацетат, примуласапонин I и II, которые присутствуют в растительном материале в довольно больших количествах (до 12%), а также фенольные соединения, главным образом примулаверин и примаверин [15].

Сапонины обладают секретолитическим и секретомоторным действием. Данные эффекты достигаются за счет стимуляции верхних отделов пищеварительного тракта, что рефлекторно индуцирует бронхиальную секрецию [16].

Фенольные соединения же, в свою очередь, проявляют антиоксидантные, антимикробные и цитостатические свойства [14].

Безопасность и эффективность экстрактов примулы, богатых сапонинами, были продемонстрированы в ряде фармакологических исследований, которые показали мощные противоастматические, противовоспалительные и противовирусные свойства [16].

В период пандемии COVID-19 в связи с распространенностью и масштабами, а также тяжестью течения данного заболевания были запущены многочисленные научные, экспериментальные и клинические исследования, проводимые учеными во всем мире, направленные как на создание безопасных и эффективных вакцин, так и на разработку методов лекарственной терапии, способных не только оказывать специфическое воздействие на вирусные или клеточные структуры-мишени, но и обеспечивать неспецифическое влияние – облегчать тяжесть/выраженность клинической симптоматики, ассоциированной с SARS-CoV-2, обладая при этом благоприятным профилем безопасности [17, 18]. В этой связи невозможно не отметить значимость лекарственных средств растительного происхождения с подтвержденной эффективностью и безопасностью, широко используемых в комплексной терапии заболеваний, в т.ч.

инфекционного генеза. В работах, посвященных исследованию терапевтического потенциала лекарственных растений, встречаются и данные об их многообещающей противовирусной активности, способности влиять на различные стадии репликации вируса и/или стимулировать процессы регенерации, модулировать иммунный ответ организма хозяина [18]. Кроме того, содержащиеся в растениях биологически активные вещества – флавоноиды, терпеноиды, полисахариды и гликозилированные продукты метаболизма, определяющие разносторонний характер действия лекарственных растений, – широко применяются в современной медицине, в т.ч. при заболеваниях респираторного тракта, благодаря наличию у них противовоспалительного или противовирусного действия. В РЭ, состоящих из множества молекулярных компонентов, механизмы противовирусного действия могут сочетаться, оказывая дополнительный или даже синергический эффект [19].

Активные составляющие хорошо известных и давно присутствующих на фармацевтическом рынке растительных лекарственных препаратов обладают противовирусной активностью или стимулируют механизмы противовирусной защиты [20]. Однако ни один из лекарственных растительных препаратов не изучался на предмет их потенциальной активности в отношении SARS-CoV-2 – наиболее актуального в настоящее время респираторного патогена. Поэтому группой авторов было проведено исследование *in vitro* с целью оценить потенциал препаратов на основе валидированных РЭ – Бронхипрет® сироп, Бронхипрет® ТП – в отношении их способности к подавлению репликации SARS-CoV-2 [20].

В качестве клеток-хозяев для выращивания вируса использовались клетки Веро, в соответствии со стандартными процедурами культивируемые в среде DMEM, в атмосфере с содержанием 5% CO₂, при температуре 37°C. Клетки засеивались в 96-луночные планшеты и инфицировались изолятом SARS-CoV-2 при множественности заражения 0,05 в течение 24 ч в присутствии одного из РЭ (в серийных двукратных разведениях) или растворителя, используемого для контроля [21].

В ходе эксперимента установлено, что высокие концентрации РЭ оказывали дозозависимое токсическое воздействие. Оценка противовирусной активности РЭ при нецитотоксических концентрациях показала, что Бронхипрет® не оказывал существенного влияния на снижение количества копий вирусной РНК. Применение Бронхипрет® ТП способствовало снижению количества копий вирусной РНК SARS-CoV-2 в 1000 раз в зависимости от концентрации в нецитотоксическом диапазоне, что свидетельствует о наличии у него существенной противовирусной активности. Важно отметить, что метаболиты (лютеолин, кверцитин или апигенин), содержащиеся в исследованных РЭ, способны связываться с ангиотензинпревращающимся ферментом 2

(АПФ-2) – местом прикрепления коронавируса к поверхности клетки – или с вирусными белками, например главной протеазой, и тем самым препятствовать проникновению вируса в клетку или угнетать его репликацию [22, 23]. Поскольку исследованные растительные лекарственные препараты содержат множество активных метаболитов, велика вероятность того, что их компоненты нацелены на разные стадии репликации вируса и могут действовать синергически [24] (таблица).

Цель. В открытом сравнительном наблюдательном клиническом исследовании оценить эффективность комплексного растительного препарата Бронхипрет®, оказывающего мукоактивное и противовоспалительное действие, у детей с острой респираторной инфекцией (ОРИ), сопровождающейся кашлем, по сравнению с препаратом Амброксол.

Пациенты и методы

В 2021–2022 гг. на базе Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова было проведено открытое сравнительное наблюдательное исследование. Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 2 до 12 лет (средний возраст детей составлял 4,3 ± 1,6 года) с клинической картиной ОРИ и острого простого бронхита. Дети в основной группе (1-я группа, *n* = 35) получали Бронхипрет® сироп в возрастной дозировке. В группу сравнения (2-я группа, *n* = 25) были включены дети со сходной клинической картиной ОРИ, получавшие Амброксол сироп в возрастной дозировке. Продолжительность терапии составила 10 дней.

Критериями включения были:

- 1) ОРИ, сопровождающиеся кашлем;
- 2) продолжительность кашля не более 2 дней, но не позднее 5 дней с начала заболевания;
- 3) при аускультации в легких – жесткое дыхание и сухие и/или влажные хрипы.

Критериями исключения были:

- 1) повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- 2) температура тела >39,0°C на момент включения в исследование;
- 3) состояние, требующее госпитализации;
- 4) бронхиальная астма, обструктивный бронхит;
- 5) острый тонзиллит, острый средний отит, пневмония, муковисцидоз, коклюш, туберкулез и другие острые инфекции;
- 6) эпилепсия, заболевания печени, а также заболевания и травмы головного мозга, т.к. препарат содержит этанол;
- 7) предшествующая и/или сопутствующая терапия иммуносупрессорами, глюкокортикоидами, иммуномодуляторами, вакцинами, бронхолитиками, противокашлевыми сред-

Таблица. Лечебные эффекты активных компонентов Бронхипрета®
 Table. Therapeutic effects of the active ingredients of Bronchipret®

Лекарственное растение / Medicinal plant	Секретолитическое / Secretolytic	Противовоспалительное / Anti-inflammatory	Противовирусное / Antiviral	Антимикробное / Antimicrobial	Бронхоспазмолитическое / Bronchospasmolytic
Трава тимьяна / Thyme herb	+++	+++	++	+++	+
Листья плюща / Ivy leaves	++			+	+++

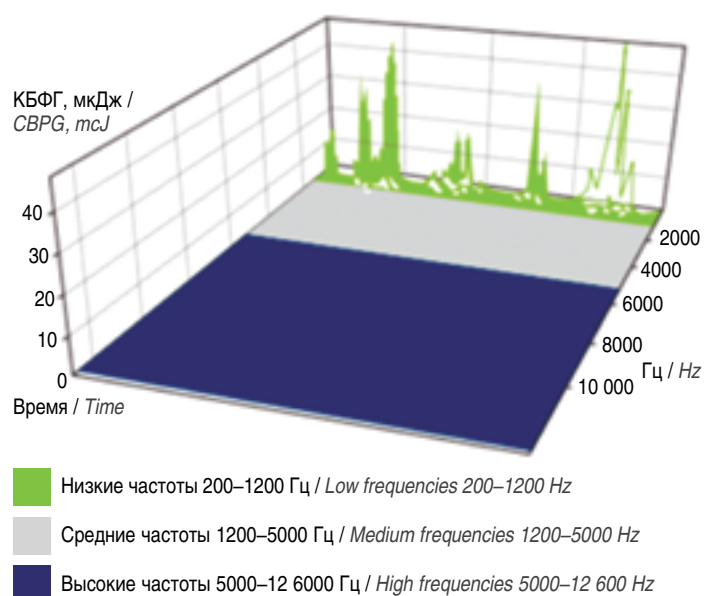


Рис. 1. Графическое изображение КБФГ. Регистрация акустических характеристик производится в режиме трехмерной графики: ось Y – амплитуда (мВт/Гц), ось X – диапазон колебаний (Гц), ось Z – время (с). КБФГ – компьютерная бронхофонография.

Fig. 1. Graphic representation of CBPG. Registration of acoustic characteristics is performed in a three-dimensional graph mode: the Y-axis represents an amplitude (mW/Hz), the X-axis – a range of oscillations (Hz), the Z-axis – time (sec). CBPG – computer bronchophonography.

ствами, антибиотиками и препаратами растительного происхождения, отличными от применяемых в исследовании.

Дети наблюдались в динамике в 1, 5, 10-й день лечения (визит 1, 2, 3) с заполнением индивидуальной регистрационной карты.

Эффективность лечебного действия препарата Бронхипрет® оценивалась по динамике клинических симптомов ОРВИ и острого бронхита в баллах:

- кашель сухой, влажный, продуктивный, непродуктивный (дневной кашель: 0 – отсутствует; 1 – единичные эпизоды кашля; 2 – кратковременные эпизоды кашля >2 раз; 3 – частый кашель, не влияющий на дневную активность; 4 – частый кашель, снижающий дневную активность; 5 – тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность; ночной кашель: 0 – нет кашля, 1 – кашель, не прерывающий сон, или однократное пробуждение из-за кашля, 2 – кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз, 3 – частое прерывание сна из-за кашля).

- аускультативные изменения в легких (0 – хрипов нет, 1 – жесткое дыхание, 2 – жесткое дыхание, умеренное количество хрипов, 3 – хрипы по всем легочным полям).

Пациенты заполняли дневник, где отмечали наличие температуры, выраженность кашля и затруднения носового дыхания.

Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) использовали метод компьютерной бронхофонографии (КБФГ) [25].

КБФГ – метод оценки ФВД с помощью компьютерного диагностического комплекса, разработанный группой авторов: В.С.Мальшевым, С.Ю.Кагановым и др. (регистрационный номер ФСР 2009/04789 от 22.04.2009). С помощью

КБФГ отображается паттерн дыхания в виде временной кривой (рис. 1). Сканирование респираторной волны производится в частотном диапазоне 200–12600 Гц с выделением низкочастотного (200–1200 Гц), среднечастотного (1200–5000 Гц) и высокочастотного (>5000 Гц) диапазонов (рис. 1), включая частоты, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение.

Оценивается интенсивность акустического феномена дыхания (в мкДж), связанного с усилением турбулентности воздушных потоков по респираторному тракту – акустический компонент работы дыхания (АКРД). По данным клинических исследований у здоровых детей разного возраста (от 1 до 15 лет), не имеющих бронхолегочной патологии, были установлены опорные показатели АКРД [25, 26]. В высокочастотном диапазоне показатели были минимальные. У детей 1–5 лет АКРД в диапазоне >5кГц составил $0,12 \pm 0,027$ мкДж, у детей 6–9 лет – $0,13 \pm 0,033$ мкДж, в группе детей 10–15 лет – $0,14 \pm 0,052$ мкДж [25].

В среднечастотном диапазоне у детей в возрасте 1–5 лет показатель АКРД составил $3,04 \pm 3,17$ мкДж, у детей 6–9 лет – $1,6 \pm 1,27$ мкДж, в группе 10–15 лет – $1,9 \pm 1,24$ мкДж [25].

В низкочастотном диапазоне АКРД составил $71,75 \pm 41,9$ мкДж у детей в возрасте 1–5 лет, $46,2 \pm 20,8$ мкДж – у детей в возрасте 6–9 лет и $41,9 \pm 17,8$ мкДж – у детей 10–15 лет [25].

При изменении воздухоносных путей (отек, гиперсекреция, бронхообструкция) образуются турбулентные воздушные потоки, что, как следствие, приводит к усилению акустических феноменов, регистрируемых при сканировании акта дыхания.

Результаты

У всех детей, взятых под наблюдение, на фоне ОРВИ наблюдался влажный или смешанный кашель (4 балла – у 10%, 3 балла – у 50%, 2 балла – у 40%). У 80% детей отмечался ночной кашель, который родителями оценивался в 3 балла – у 10%, 2 балла – у 20%, 1 балл – у 70%. В легких выслушивалось жесткое дыхание, влажные хрипы в небольшом (60%) или умеренном (40%) количестве.

К 5-му дню отмечалось снижение интенсивности дневного кашля (с $2,8 \pm 0,78$ до $1,8 \pm 0,44$ балла, $p < 0,05$) как у детей 1-й, так и 2-й группы (с $2,6 \pm 0,65$ до $1,7 \pm 0,35$ балла, $p < 0,05$). Ночной кашель в обеих группах детей также становился менее выраженным (с $1,2 \pm 0,44$ до $0,44 \pm 0,54$ балла – в 1-й группе ($p < 0,05$) и с $1,4 \pm 0,48$ до $0,33 \pm 0,5$ балла – во 2-й группе ($p < 0,05$)).

К 10-му дню лечения в 1-й группе у 80% ($n = 27$) детей кашель был купирован полностью, у 20% ($n = 7$) оставалось остаточное покашливание ($0,33 \pm 0,1$ балла).

Во 2-й группе к 10-му дню кашель купирован у 64% ($n = 16$) детей, у 36% оставался редкий продуктивный влажный кашель в дневное время. Ночной кашель у всех детей отсутствовал (рис. 2). У 1 ребенка сохранялся выраженный кашель (3 балла – дневной кашель и 1 балл – ночной кашель), при аускультации в легких выслушивалось жесткое дыхание, сухие и влажные хрипы, в общем анализе крови –

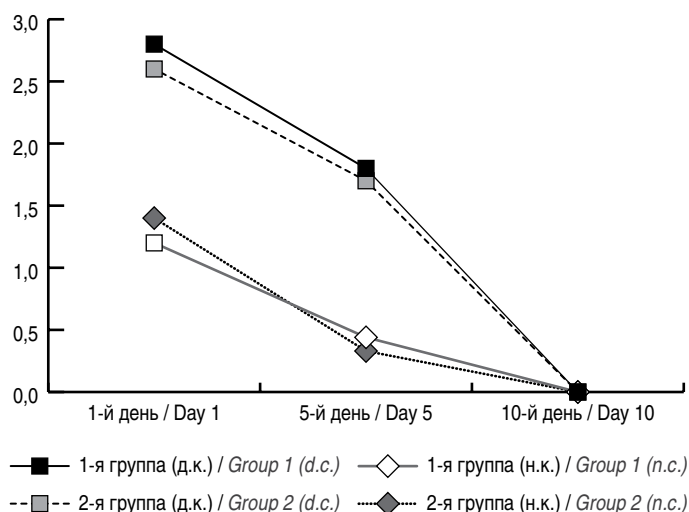


Рис. 2. Динамика дневного (д.к.) и ночного кашля (н.к.) (в баллах) ($M \pm m$) в 1-й и 2-й группах детей.

Fig. 2. Dynamics of daytime (d.c.) and nighttime cough (n.c.) (in points) ($M \pm m$) in groups 1 and 2.

лейкоцитоз. Состояние было расценено как обструктивный бронхит, назначена бронхолитическая и антибактериальная терапия.

По данным КБФГ выявлено повышение АКРД у 100% детей в низкочастотном диапазоне; у 90% процентов детей АКРД был повышен в среднечастотном диапазоне (из них >10–20 мкДж – у 67%, >30 мкДж – у 33%) (опорные показатели не превышают 10 мкДж). Также у 5 (14,3%) детей 1-й группы и 6 (24%) детей 2-й группы АКРД исходно был повышен в высокочастотном диапазоне, что свидетельствует о скрытом бронхоспазме.

В низкочастотном диапазоне к 5-му дню лечения АКРД снизился с $158,3 \pm 71,6$ мкДж до $110,2 \pm 35,8$ мкДж в 1-й группе и с $165,8 \pm 75,6$ до $119,1 \pm 39,5$ мкДж во 2-й группе, $p > 0,05$; к 10-му дню составил $85,7 \pm 16,8$ мкДж

в 1-й группе и $87,8 \pm 21,5$ мкДж во 2-й группе ($p < 0,05$ по сравнению с исходными данными) (рис. 3).

В среднечастотном диапазоне к 5-му дню лечения АКРД снизился с $16,24 \pm 6,5$ мкДж до $10,31 \pm 0,82$ мкДж ($p < 0,05$) у детей 1-й группы и с $15,9 \pm 6,1$ мкДж до $10,9 \pm 4,1$ мкДж ($p < 0,05$) во 2-й группе; к 10-му дню показатели нормализовались у 95% детей из группы, получающей Бронхипрет® ($6,8 \pm 2,3$ мкДж) и у 90% детей группы сравнения ($7,2 \pm 1,8$ мкДж) ($p < 0,05$ по сравнению с исходными данными) (рис. 3).

В высокочастотном диапазоне к 5-му дню лечения также снизился АКРД: в 1-й группе с $0,19 \pm 0,06$ мкДж до $0,15 \pm 0,03$ мкДж ($p > 0,05$), во 2-й группе с $0,21 \pm 0,05$ мкДж до $0,17 \pm 0,04$ мкДж ($p > 0,05$), к 10-му дню до $0,12 \pm 0,02$ мкДж и $0,13 \pm 0,02$ мкДж соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с исходными данными), что свидетельствует об улучшении бронхиальной проходимости (рис. 3).

Нежелательные явления: в 1-й группе у одного ребенка отмечено появление сыпи на 2-е сутки; еще у одного ребенка 1-й группы в 1-е сутки на фоне терапии кашель усилился, сопровождался рвотой. У обоих детей препарат отменен, пациенты исключены из анализа. У двух детей из 2-й группы отмечались периодические боли в животе, у одного ребенка – сыпь на лице. Препарат был отменен, дети исключены из анализа. У остальных пациентов побочных эффектов и нежелательных явлений выявлено не было, препараты переносились хорошо.

Обсуждение

Бронхипрет® рекомендуется в качестве отхаркивающего средства в комплексной терапии острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем и образованием мокроты (трахеит, трахеобронхит, бронхит), у детей с 1 года в виде сиропа и с 12 лет в виде таблеток [27].

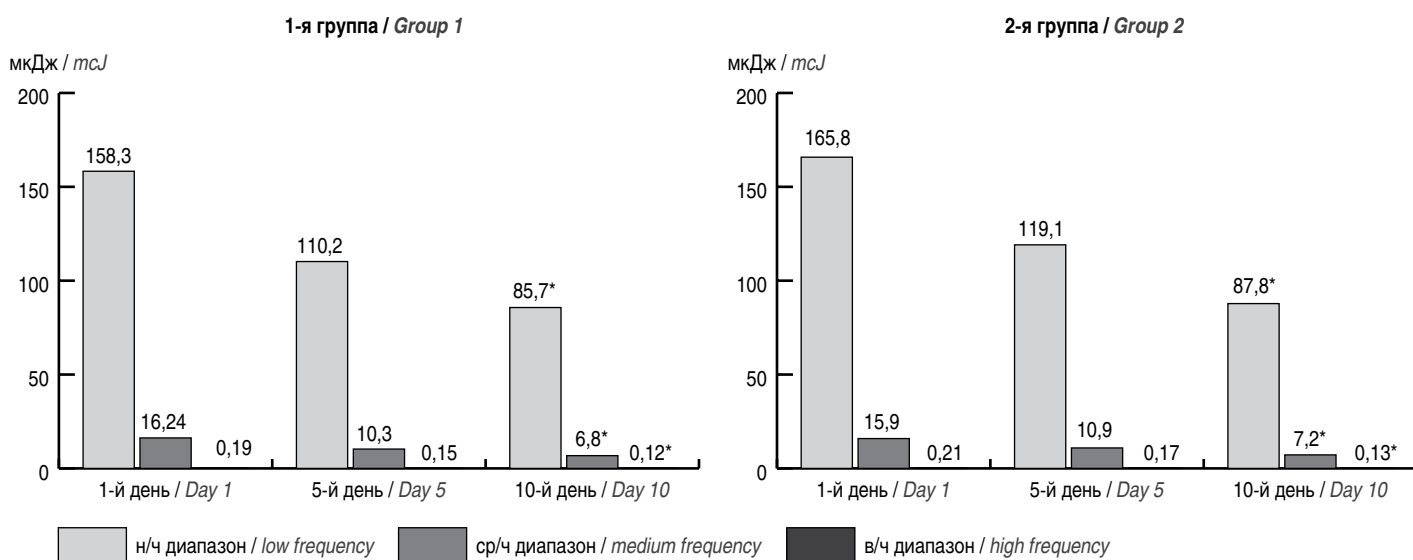


Рис. 3. Динамика АКРД в трех частотных диапазонах (мкДж) в 1-й и 2-й группах. $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Fig. 3. Dynamics of acoustic component of the respiratory function (ACRF) in three-frequency ranges (mcJ) in groups 1 and 2. $p < 0.05$ compared to baseline data.

На сегодняшний день в научной литературе представлены результаты многочисленных клинических исследований эффективности и безопасности Бронхипрета (в публикациях также используются коды BNO 1201 и BNO 1205 для препарата в форме сиропа и таблеток соответственно) при различных заболеваниях респираторного тракта, в т.ч. и у детей [28]. Полученные нами данные согласуются с данными других исследований, продемонстрировавших, что Бронхипрет® является эффективным средством в лечении кашля как у взрослых, так и у детей и не уступает синтетическим мукоактивным препаратам [29].

В ряде научных публикаций отдельно рассматривается влияние этого растительного препарата на частоту применения антибактериальной терапии, а также возможность его применения в качестве альтернативы антибиотикам [28, 30–32].

В ретроспективном когортном исследовании комбинированный препарат, содержащий тимьян и плющ, получали 8097 детей, а комбинированный препарат, содержащий тимьян и примулу, – 765 детей. Было показано, что педиатрическим пациентам, получавшим оба растительных препарата, антибиотики назначались значительно реже, чем пациентам из контрольной группы ($p < 0,001$ и $p = 0,028$ соответственно) [30].

В одном из исследований продемонстрирована эффективность монотерапии Бронхипретом у 60 детей в возрасте 2–6 лет с ОРИ с кашлем по сравнению со стандартной терапией (другие отхаркивающие средства, антисептики для горла, назальные противоотечные средства) в виде уменьшения продолжительности заболевания, а также более быстрого облегчения симптомов и уменьшения потребности в антибактериальной терапии. В группе пациентов, получавших фитопрепарат, антибиотики были назначены 10%, в контрольной группе – 30% детей ($p < 0,05$) [31].

В другом открытом рандомизированном исследовании у детей в возрасте 1–6 лет с повторными ОРИ было показано, что включение Бронхипрета в виде сиропа в комплексную терапию эпизода респираторной инфекции с сухим кашлем не только способствует более быстрому купированию симптомов заболевания, но также помогает уменьшить потребность в антибиотиках. Схожие данные были получены в аналогичном исследовании у детей в возрасте от 2 до 15 лет с аллергическими заболеваниями (аллергический риносинусит и бронхиальная астма) и повторными ОРИ [28].

Проведенное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в котором сравнивались эффективность и безопасность растительного препарата и/или антибиотика у детей в возрасте 2–6 лет с острым бронхитом, продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий в эффективности терапии между группами пациентов (группа 1 (51 ребенок) получала Бронхипрет® в форме сиропа и плацебо антибиотика, группа 2 (54 ребенка) – амоксициллин и плацебо препарата Бронхипрет®, группа 3 (55 детей) – комбинацию Бронхипрет® в форме сиропа + амоксициллин), в то время как количество нежелательных явлений было несколько выше у пациентов, принимавших антибиотик. Полученные результаты привели к выводу, что применение фитопрепа-

рата Бронхипрет® в виде сиропа у детей с острым бронхитом является эффективной и безопасной альтернативой антибиотикотерапии, а включение Бронхипрета в схему лечения бактериального бронхита повышает эффективность терапии [32].

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать заключение, что Бронхипрет® является эффективным препаратом в лечении кашля на фоне ОРИ у детей. На фоне лечения Бронхипретом выраженность кашля значительно снижается к 5-му дню, а к 10-му дню лечения купируется полностью. Респираторные заболевания, вызывающие кашель с мокротой, могут сопровождаться латентными явлениями бронхиальной обструкции. На фоне лечения Бронхипретом отмечено прогрессивное улучшение бронхиальной проходимости, выявлена хорошая переносимость препарата.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Литература / References

1. Lee SL, O'Callaghan C, Lau YL, Lee CD. Functional analysis and evaluation of respiratory cilia in healthy Chinese children. *Respir Res.* 2020 Oct 9; 21(1):259. DOI: 10.1186/s12931-020-01506-w
2. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. Под ред. Чучалина АГ. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017. / *Respiratory medicine: a handbook: in 3 vols. Under the ed. of A.G. Chuchalina. 2nd ed., revised and supplemented. M.: Litterra Publ, 2017. (In Russian).*
3. Геппе НА, Озерская ИВ, Колосова НГ. Новые возможности профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Местные факторы защиты слизистой оболочки дыхательных путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(5):14-20. / *Geppe NA, Oserskaya IV, Kolosova NG. New methods of prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. local protection factors of the respiratory mucosa. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019;64(5):14-20. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-14-20 (In Russian).
4. Hijano DR, Siefker DT, Shrestha B, Jalgama S, Vu LD, Tillman H, et al. Type I Interferon Potentiates IgA Immunity to Respiratory Syncytial Virus Infection During Infancy. *Sci Rep.* 2018 Jul 23;8(1):11034. DOI: 10.1038/s41598-018-29456-w

5. Стратегия ВОЗ в области народной медицины 2014–2023 гг. Адрес: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21201ru/s21201ru.pdf> / Strategiya VOZ v oblasti narodnoi meditsiny 2014–2023 gg. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21201ru/s21201ru.pdf> (In Russian).
6. Селимзянова ЛР, Вишнева ЕА, Федосеенко МВ, Промыслова ЕА. Фитотерапия: современное состояние вопроса. Педиатрическая фармакология. 2016;5: 488–493. / Selimzianova LR, Vishneva EA, Fedoseenko MV, Promyslova EA. Phytotherapy: present state of the issue. Pediatric Pharmacology. 2016;5: 488–493. DOI: 10.15690/pf.v13i5.1645 (In Russian).
7. Дронов ИА, Геппе НА, Колосова НГ, Великорецкая МД. Применение растительного лекарственного препарата комплексного действия в лечении рецидивирующего тонзиллофарингита у детей. Вопросы практической педиатрии. 2020;15(4):16–24. / Dronov IA, Geppe NA, Kolosova NG, Velikoretskaya MD. A combination herbal medicine in the treatment of children with recurrent tonsillopharyngitis. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2020;15(4): 16–24. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-16-24 (In Russian).
8. ESCOP Monograph, *Hedera helices* folium (Ivy Leaf). European Scientific Cooperation on Phytomedicine, Elburg (2003).
9. Antih J, Houdkova M, Urbanova K, Kokoska L. Antibacterial Activity of *Thymus vulgaris* L. Essential Oil Vapours and Their GC/MS Analysis Using Solid-Phase Microextraction and Syringe Headspace Sampling Techniques. Molecules. 2021 Oct 29;26(21):6553. DOI: 10.3390/molecules26216553
10. Mokhtari R, Kazemi Fard M, Rezaei M, Moftakharzadeh SA, Mohseni A. Antioxidant, Antimicrobial Activities, and Characterization of Phenolic Compounds of Thyme (*Thymus vulgaris* L.), Sage (*Salvia officinalis* L.), and Thyme–Sage Mixture Extracts. January 2023 Journal of Food Quality 2023(8):1–9. DOI: 10.1155/2023/2602454
11. Bischoff R. Non-invasive exhalation monitoring Analysis of volatile compounds at the ppb and sub-ppb level. Phytomedicine. 2000;7(Suppl 2):29.
12. Baharara H, Moghadam AT, Sahebkar A, Emami SA, Tayebi T, Mohammadpour AH. The Effects of Ivy (*Hedera helix*) on Respiratory Problems and Cough in Humans: A Review. Adv Exp Med Biol. 2021;1328:361–376. DOI: 10.1007/978-3-030-73234-9_23
13. Sierocinski E, Holzinger F, Chenot JF. Ivy leaf (*Hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections: an updated systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2021 Aug;77(8):1113–1122. DOI: 10.1007/s00228-021-03090-4
14. Bączek K, Przybył JL, Mirgos M, Kosakowska O, Szymborska-Sandhu I, Węglarz Z. Phenolics in *Primula veris* L. and *P. elatior* (L.) Hill Raw Materials. Int J Anal Chem. 2017;2017:2871579. DOI: 10.1155/2017/2871579
15. Müller A, Ganzera M, Stuppner H. Analysis of phenolic glycosides and saponins in *Primula elatior* and *Primula veris* (primula root) by liquid chromatography, evaporative light scattering detection and mass spectrometry. J Chromatogr A. 2006 Apr 21;1112(1–2):218–23. DOI: 10.1016/j.chroma.2005.10.067
16. Seibel J, Kryshen K, Pongrácz JE, Lehner MD. *In vivo* and *in vitro* investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. Pulm Pharmacol Ther. 2018 Aug;51:10–17. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.04.009
17. Николаева СВ, Усенко ДВ, Шабалина СВ, Хлыповка ЮН, Горелов АВ. Инфекции респираторного тракта моно- и сочетанной этиологии у детей – актуальность проблемы в период пандемии COVID-19. Инфекционные болезни. 2021;19(1):135–138. / Nikolaeva SV, Usenko DV, Shabalina SV, Khlypovka YuN, Gorelov AV. Mono- and mixed respiratory tract infections in children: relevance of the problem during the COVID-19 pandemics. Infekc. bolezni (Infectious Diseases). 2021;19(1):135–138. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-135-138 (In Russian).
18. Sahebnasagh A, Avan R, Saghafi F, Mojtahezhadeh M, Sadremomtaz A, Arasteh O, et al. Pharmacological treatments of COVID-19. Pharmacol Rep. 2020 Dec; 72(6):1446–1478. DOI: 10.1007/s43440-020-00152-9
19. Akram M, Tahir IM, Shah SMA, Mahmood Z, Altaf A, Ahmad K, et al. Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis, and coxsackievirus: A systematic review. Phytother Res. 2018 May;32(5):811–822. DOI: 10.1002/ptr.6024
20. Popovych V, Koshel I, Malofiiichuk A, Pyletska L, Semeniuk A, Filipova O, et al. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. Am J Otolaryngol. 2019 Mar-Apr;40(2):265–273. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.10.012
21. Bachar SC, Mazumder K, Bachar R, Aktar A, Al Mahtab M. A Review of Medicinal Plants with Antiviral Activity Available in Bangladesh and Mechanistic Insight Into Their Bioactive Metabolites on SARS-CoV-2, HIV and HBV. Front Pharmacol. 2021 Nov 8;12:732891. DOI: 10.3389/fphar.2021.732891
22. Jureka AS, Silvas JA, Basler CF. Propagation, Inactivation, and Safety Testing of SARS-CoV-2. Viruses. 2020 Jun 6;12(6):622. DOI: 10.3390/v12060622
23. Khare P, Sahu U, Pandey SC, Samant M. Current approaches for target-specific drug discovery using natural compounds against SARS-CoV-2 infection. Virus Res. 2020 Dec;290:198169. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198169
24. Mani JS, Johnson JB, Steel JC, Broszczak DA, Neilsen PM, Walsh KB, et al. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. Virus Res. 2020 Jul 15;284:197989. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.197989
25. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла. Под ред. Геппе НА, Малышева ВС. Монография. М.: Медиа Сфера, 2016. / Komp'yuternaya bronkhofonografiya respiratornogo tsikla. Pod red. Geppe NA, Malysheva VS. Monografiya. M.: Media Sfera Publ, 2016. (In Russian).
26. Старостина ЛС, Геппе НА, Малышев ВС, Валиева СИ, Гинесина ИЛ, Малахов АВ, и др. Регистратор респираторных звуков – продолжение инноваций. Педиатрия. Consilium medicum. 2021;2:146–151. / Starostina LS, Geppe NA, Malyshev VS, Valieva SI, Ginesina IL, Malakhov AB, et al. Respiratory sound recorder – continued Innovation Pediatrics. Consilium medicum. 2021;2:146–151. DOI: 10.26442/26586630.2021.2.201017 (In Russian).
27. Бронхипрет® (Bronchipret®) инструкция по применению. Адрес: https://www.vidal.ru/drugs/bronchipret__6804#indication / Bronkipret® (Bronchipret®) instruktsiya po primeneniyu. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/bronchipret__6804#indication (In Russian).
28. Дронов ИА, Одинаева НД. Рациональное лечение острых инфекций дыхательных путей у детей как метод сдерживания роста антимикробной резистентности: фокус на фитотерапию. Фарматека. 2021;1:108–114. / Dronov IA, Odinaeva ND. Rational treatment of acute respiratory tract infections in children as a method of antimicrobial resistance control: focus on phytotherapy. Farmateka. 2021;1:108–114. DOI: 10.18565/farmateka.2021.1.108–114 (In Russian).
29. Ismail C, Willer G, Steindl H. Бронхипрет и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. Фарматека. 2005;19:86–90. / Ismail C, Willer G, Steindl H. Bronkipret i sinteticheskie mukolitiki pri ostrom bronkhite: sravnitel'noe kogortnoe issledovanie. Farmateka, 2005;19:86–90. (In Russian).
30. Martin D, Konrad M, Adarkwah CC, Kostev K. Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals – a retrospective cohort study. Postgrad Med. 2020 Jun;132(5):412–418. DOI: 10.1080/00325481.2020.1751497
31. Руженцова ТА, Будаковская АВ, Горелов АВ. Фитотерапия в лечении острых респираторных инфекций у детей. ПМЖ. 2014;21:1538–1540. / Ruzhentsova TA, Budakovskaya AV, Gorelov AV. Fitoterapiya v lechenii ostrykh respiratornykh infektsii u detei. RMJ. 2014;21:1538–1540. (In Russian).

32. Намазова-Баранова ЛС, Котлярова МС, Ровенская ЮВ, Вавилова ВП, Новик ГА, Ковтун ОП, и др. Сравнение эффективности и безопасности фито- и антибиотикотерапии при лечении острого бронхита у детей: результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования. Педиатрическая фармакология. 2014;11(5): 22-29. / Namazova-Baranova LS, Kotlyarova MS, Rovenskaya YV, Vavilova VP, Novik GA, Kovtun OP, et al. Comparative analysis of effectiveness and safety of phyto- and antibiotic therapy of acute bronchitis in children: results of a multicenter double blind randomized clinical trial. Pediatric Pharmacology. 2014;11(5):22-29. (In Russian).

Информация о соавторах:

Колосова Наталья Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова
ORCID: 0000-0001-5071-9302

Шаталина Светлана Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова
ORCID: 0000-0003-2085-0021

Сазанова Дарья Александровна, студентка 5-го курса Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Information about co-authors:

Natalya G. Kolosova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Childhood Diseases of the N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID: 0000-0001-5071-9302

Svetlana I. Shatalina, MD, PhD, Assistant, Department of Childhood Diseases of the N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID: 0000-0003-2085-0021

Darya A. Sazanova, 5th year student, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)