

УДК: 616.233-002-053.2:615.355.074

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ОЧИСТКИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ОБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ

Абдурашидова Х.Б, Агзамова Ш.А. Турдиева Ш.Т.

Национальный детский медицинский центр, г Ташкент,
Республика Узбекистан

Ташкентский государственный медицинский университет, г Ташкент,
Республика Узбекистан

Аннотация.

Цель. Провести оценку терапевтической результативности ингаляционного введения химотрипсина в рамках комплексного лечения детей при атологиях сопровождающихся острым обструктивным синдромом.

Материалы и методы. В исследование включены 81 больных детей от 1,5 года до 6 лет (сред. $3,6 \pm 1,77$), проходившие лечение по поводу обструктивных заболеваний дыхательных путей. Основная группа ($n=48$) получала стандартную терапию с дополнением в виде ингаляционной ферментативной санации (ИФС) - химотрипсином (5% раствор, 3 мл в сутки, курс — 5 дней). Контрольная группа ($n=33$) лечилась согласно действующим клиническим рекомендациям без применения ферментативных препаратов.

Результаты. Применение ИФС в основной группе способствовало достоверному ($p<0,05$) сокращению продолжительности заболевания в среднем на 2,8 суток, ускоренному устранению кашлевого синдрома и активизации мукоцилиарного клиренса. У 94% пациентов наблюдался быстрый переход кашля в продуктивную форму. Показатели качества жизни улучшились: сон — на 46,7%, аппетит — у 58% детей. К 7–8 дню лечения 87% пациентов основной группы достигли клинической ремиссии, терапия завершена в амбулаторных условиях.

Выводы. Ингаляционная ферментативная санация с применением химотрипсина является эффективным и безопасным методом лечения бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста, способствующим улучшению качества жизни. Метод целесообразно включать в амбулаторные схемы терапии при отсутствии противопоказаний.

Ключевые слова: дети; бронхит; бронхиолит; пневмония; обструкция; химотрипсин.

Annotatsiya

Maqsad. O'tkir obstruktiv sindrom bilan kechuvchi patologiyalar fonida bolalarda kompleks davolash tarkibida himotripsin bilan ingalyatsion fermentativ sanatsiyaning terapevtik samaradorligini baholash.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga 1,5–6 yosh (o'rtacha $3,6 \pm 1,77$) oralig'idagi 81 nafar bola jalb etildi. Asosiy guruh ($n=48$) standart terapiyaga qo'shimcha ingalyatsion fermentativ sanatsiya (IFS) tarzda himotripsin ingalyatsion (5% eritma, 3 ml kuniga, 5 kunlik kurs) davo o'tkazilgan. Nazorat guruhi ($n=33$) amaldagi klinik tavsiyalarga muvofiq, fermentativ preparatlarsiz davolandi.

Natijalar. Asosiy guruhda IFS qo'llanishi kasallik davomiyligini o'rtacha 2,8 sutkaga qisqartirdi ($p < 0,05$), yo'tal sindromining tezroq bartaraf etilishi va mukotsiliar klirensning faollashuviga olib keldi. 94% bemorlarda yo'tal tezda samarali shaklga o'tdi. Bolalarda hayot sifati ko'rsatkichlari yaxshilandi: uyqu — 46,7%, ishtaha — 58% ijobiy tamonga o'zgarish qayd etildi. Asosiy guruhdagi 87% bemorda davening 7–8-kunlarda klinik remissiyaga erishdi, davolash ambulator sharoitda yakunlandi.

Xulosa. Himotripsin qo'llanilgan ingalyatsion fermentativ sanatsiya maktabgacha yoshdagi bolalarda bronxial obstruktsiyani davolashda samarali va xavfsiz usul bo'lib, hayot sifatini yaxshilashga xizmat qiladi. Qarshi ko'rsatmalar bo'lmagan hollarda mazkur usulni ambulator davolash protokollariga kiritish maqsadga muvofiq.

Kalit so'zlar: bolalar; bronxit; bronxiolit; pnevmoniya; obstruktsiya; himotripsin.

Abstract

Objective. To evaluate the therapeutic effectiveness of inhaled chymotrypsin as part of a comprehensive treatment regimen for children with pathologies accompanied by acute obstructive syndrome.

Materials and Methods. The study included 81 pediatric patients aged 1.5 to 6 years (mean 3.6 ± 1.77), who were treated for obstructive respiratory tract diseases. The main group ($n=48$) received standard therapy supplemented with inhalation-based enzymatic airway clearance (EAC) using chymotrypsin (5% solution, 3 ml per day, 5-day course). The control group ($n=33$) was treated according to current clinical guidelines without enzymatic therapy.

Results. The use of EAC in the main group led to a statistically significant reduction in disease duration by an average of 2.8 days ($p < 0.05$), faster resolution of cough syndrome, and enhanced mucociliary clearance. In 94% of patients, a rapid transition to productive cough was observed. Quality of life indicators improved: sleep quality increased by 46.7%, and appetite improved in 58% of children. By days 7–8 of treatment, 87% of patients in the main group achieved clinical remission, with therapy completed on an outpatient basis.

Conclusion. Inhalation-based enzymatic airway clearance using chymotrypsin is an effective and safe method for treating bronchial obstruction in preschool-aged children, contributing to improved quality of life. This method is recommended for inclusion in outpatient treatment protocols, provided there are no contraindications.

Keywords: children; bronchitis; bronchiolitis; pneumonia; obstruction; chymotrypsin.

Актуальность.

За последние десять лет заболеваемость патологией бронхолегочной системы у детей возросла в 3,6 раза, преимущественно за счет острых и рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. На данном фоне, острые воспалительные процессы, протекающие с обструкцией нижних отделов дыхательной путей у детей, включая обструктивный бронхит, бронхиолит и внебольничную бронхопневмонию, занимают ключевое место среди причин обращения в

учреждения первичной педиатрической помощи [1]. Согласно научно-эпидемиологическим наблюдениям, указанные нозологические формы составляют до 68% всех визитов к врачу среди детей младше пяти лет, что подчеркивает их высокую клинико-социальную значимость [2].

По данным *Global Burden of Disease Study* (2023), ежегодно фиксируется более 150 миллионов случаев острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей младшего возраста. Приблизительно треть из них ослож-

няется нарушением мукоцилиарного клиренса, накоплением вязкого бронхиального секрета и развитием синдрома бронхиальной обструкции, что существенно снижает эффективность лечения и увеличивает вероятность госпитализации [3]. В связи с чем, актуальность данной проблемы сохраняется на глобальном уровне.

На данном фоне, высокой распространённости ОРИ у детей, особенно в группе часто болеющих, наблюдается значительное количество случаев острого обструктивного бронхита (ООБ). По данным ряда авторов, ООБ диагностируется у 10–30% пациентов с ОРИ, что существенно осложняет проведение терапии в амбулаторных условиях. В ряде случаев клиническое течение требует госпитализации, что не только увеличивает нагрузку на систему здравоохранения, но и становится источником психологического напряжения как для ребёнка, так и для его семьи [1].

Следует отметить, что обструктивные формы острых респираторных заболеваний являются причиной до 30% госпитализаций детей до пяти лет, особенно в регионах с высоким уровнем загрязнения воздуха, активной циркуляцией вирусных агентов [2, 4].

В современной педиатрии, несмотря на наличие различных методов очистки дыхательных путей, как механических, так и медикаментозных, данная проблема остаётся нерешённой. В этой связи всё большее внимание привлекает метод ингаляционной ферментативной санации (ИФС) дыхательных путей с применением протеолитических ферментов, таких как химотрипсин. В международной практике данный подход известен как *Fermentative Airway Clearance Therapy* (ФАКТ) и рассматривается как физиологически обоснованный и перспективный способ восстановления бронхиального дренажа.

Тем не менее, несмотря на потенциальные клинические преимущества, применение ферментативной очистки дыхательных путей в области педиатрии остаётся не-

достаточно изученным направлением. Отмечается нехватка рандомизированных контролируемых исследований, отсутствие унифицированных схем назначения ферментных препаратов, а также недостаточная разработанность стандартов безопасности и мониторинга.

Материалы и методы исследования **Дизайн исследования.**

В рамках настоящего исследования был проведён ретроспективный когортный анализ на базе семейных поликлиник города Ташкента, а также детского отделения Многопрофильной районной больницы Ташкентской области. В исследование были включены 81 пациент в возрасте от 1,5 до 6 лет (сред. возраст - $3,6 \pm 1,77$), проходившие лечение по поводу острых воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей, протекавших с обструкцией, но без признаков выраженной дыхательной недостаточности. Распределение по нозологическим формам составило: острый обструктивный бронхит — у 41 ребёнка (50,6%), бронхиолит — у 23 детей (28,4%) и внебольничная бронхопневмония среднетяжёлого течения — у 17 пациентов (21,0%).

В зависимости от применяемой терапевтической тактики пациенты были разделены на две сопоставимые группы. Основную группу составили 48 детей (59,3%), которым на фоне стандартной терапии на основании клинических рекомендаций, проводилась ферментативная санация дыхательных путей с применением ингаляционной протеолитической терапии (химотрипсин). Контрольную группу составили 33 ребёнка (40,7%), получавших лечение исключительно в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, с учётом нозологической формы и степени тяжести основного заболевания.

Критериями включения в исследуемую группу были: отсутствие генетически детерминированной патологии, включая муковисцидоз; отсутствие лихорадки на момент проведения обследования и тера-

пии методом FАСТ; отсутствие сопутствующей кардиоваскулярной патологии, врождённых аномалий дыхательной системы, а также аллергических реакций на компоненты назначаемых препаратов.

Методы исследования включали: сбор анамнеза и клинического осмотра; рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях; лабораторные клинико-биохимические анализы; при необходимости — КТ органов грудной клетки. Оценка клинической эффективности проводилась на основании динамики основных симптомов, переносимости лечения, выраженности муколитического эффекта, а также с использованием шкалы оценки качества жизни пациентов (PedsQL 4.0, родительская версия). Полученные результаты позволили провести сравнительный анализ эффективности стандартной терапии и комплексного подхода с включением ферментативной санации, что является предметом последующего обсуждения.

Препаратом для терапевтического метода ИФС являлся: химотрипсин в ингаляционной форме (5% водный раствор, 3 мл 1 раз в сутки, курс — 5 дней). Использовали небулайзерный ингаляционный метод. Учитывая возможность усиление кашлевого рефлекса у детей, ингаляцию проводили в первой половине дня, через 1,5-2 часа после приёма пищи, в спокойной обстановке. Для отвлечения детей от процедуры включали планшетный дисплей с их любимыми мультфильмами. Противопоказаниями для проведения FАСТ являлись: наличие лихорадки (T^0 тела более $37,5^{\circ}\text{C}$); симптомов дыхательной недостаточности; сильная психоэмоциональная неустойчивость детей.

Оценивали динамику клинических симптомов, муколитическую активность, переносимость и изменения качества жизни.

Этические аспекты. Ингаляционная ферментативная санация (ИФС) дыхательных путей с использованием протеолитических ферментных осуществлялось после

письменного разращения родителей/опекунов пациентов. Перед проведением метода терапии ИФС, она обсуждалась в собрании Проблемной комиссии по педиатрии при Ташкентском педиатрическом медицинском институте, и данное исследование был включен в реестр протоколов клинических исследований

<https://register.clinicaltrials.gov/>

(ID: NCT06267859).

Результаты.

Бронхиальная обструкция представляет собой одно из наиболее распространённых состояний в клинической практике, сопровождающее такие заболевания, как острый и хронический бронхит и бронхиолит. При этом, в основе патогенеза обструкции лежит гиперсекреция и сгущение бронхиального секрета, воспалительный отёк слизистой оболочки, а также спазм гладкой мускулатуры бронхов, что приводит к снижению проходимости дыхательных путей.

В ходе исследования, нами ингаляционную ферментативную санацию (ИФС) дыхательных путей с использованием протеолитического фермента, осуществляли на 3-5 сутки заболевания, после купирования лихорадки, на фоне стандартного лечения основного заболевания. Как показали наши исследования, на фоне ИФС с первые суток терапии наблюдали усиление кашля и кратковременные рвотные позывы, что расценивалось как проявление выраженного муколитического действия препарата. В ходе терапии признаков дыхательной недостаточности ни у одного пациента не выявлено.

На основании анализа 81 клинического случая у детей в возрасте от 1,5 до 6 лет, страдающих острыми воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей (НДП), были получены обобщенные данные, отражающие терапевтическую эффективность ингаляционной ферментативной терапии на фоне стандартного лечения, по сравнению с традиционной схемой медикаментозной помощи. Основная группа

включала 48 пациентов, получавших ингаляционный химотрипсин (5% водный раствор, 3 мл/сут, курс — 5 дней), в то время как 33 ребёнка входили в контрольную группу, получавшую стандартное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями без применения ингаляционных ферментативных средств.

На момент первичного осмотра наиболее частыми симптомами являлись кашель (100%), ринорея (87,5%), инспираторная одышка (79,2%), гипертермия до 38,5 °C (72,9%). Обструктивный синдром был выражен в легкой форме у 56% пациентов и в среднетяжелой — у 44%. Не наблюдалось признаков дыхательной недостаточности, подтверждено стабильное насыщение кислородом в пределах возрастной нормы, что позволило проводить терапию амбулаторно.

У пациентов основной группы в первые сутки ингаляционной терапии фиксировалось временное усиление кашля (18,7%), сопровождающееся рвотными позывами, что трактовалось как ответ на активизацию протеолитического механизма очистки дыхательных путей. У 94% детей данный эффект купировался в течение 6–8 часов без необходимости отмены препарата. К 2–3 суткам отмечался переход кашля от сухого к влажному, увеличение продуктивности и улучшение дренажной функции бронхиального дерева. Визуализация на рентгенограммах грудной клетки у 67% детей свидетельствовала о снижении инфильтративных теней и уменьшении бронхиального утолщения по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

Общая средняя продолжительность заболевания в основной группе составила $5,8 \pm 1,57$ суток, тогда как в контрольной — $8,6 \pm 2,31$ суток, что свидетельствует о выраженном терапевтическом преимуществе ферментативной очистки. Длительность выраженного обструктивного синдрома сокращалась в 1,8 раза при применении химотрипсина, особенно у пациентов с начальными признаками бронхиальной гиперреактивности ($p < 0,05$).

Оценка параметров качества жизни по шкале PedsQL 4.0 (родительская версия) продемонстрировала значительное улучшение по нескольким критериям: *качество сна* повысилось в среднем на 46,7% от базового уровня; *улучшение аппетита* зафиксировано у 58% детей; *общее самочувствие* оценено родителями как «хорошее» или «отличное» у 66% пациентов. На данном фоне *продолжительность кашлевого синдрома* сократилась на 27,9% по сравнению с контрольной группой.

Одновременно, как показали наши исследования, в 87% случаев в основной группе была достигнута клинико-лабораторная ремиссия к 7–8 дню лечения, подтверждённая нормализацией лейкоцитарной формулы, уровней С-реактивного белка и стабилизацией температуры. Родительская удовлетворённость терапией составила 91,6%, при этом 93,7% детей не потребовали госпитализации, лечение завершено амбулаторно без осложнений.

Во всех случаях лечение переносилось удовлетворительно, не зарегистрировано ни одного эпизода дыхательной недостаточности, побочных эффектов, требующих отмены терапии или дополнительной медикаментозной коррекции. Эти данные подтверждают высокую биосовместимость и клиническую безопасность химотрипсина в ингаляционной форме при амбулаторной терапии детей с обструктивными респираторными заболеваниями.

Представленные результаты подтверждают безопасность и эффективность ингаляционного способа доставки, а также положительное влияние на качество жизни, включая улучшение сна, аппетита и снижение раздражающего кашля.

Как показали наши исследования, включение ферментативной очистки дыхательных путей в структуру базовой терапии способствует ускоренной регрессии симптомов, улучшению физиологических параметров и повышению качества жизни пациентов.

Обсуждение.

С
А
R
J
I
S
На основе обструктивного синдрома у детей лежит нарушение дренажа слизи, образованного в ходе патогенеза воспалительного заболевания дыхательных путей. Учитывая, что состав слизи представлен на 97% водой, тогда как оставшиеся 3% включают сложный набор макромолекул: муцины, структурные и ферментативные белки, липиды, а также клеточный и микробный детрит. Основная функция мукоцилиарного клиренса заключается в захвате ингалируемых загрязняющих частиц и микроорганизмов, с последующим их транспортом в направлении гортани за счёт синхронного биения ресничек. По мере достижения верхних отделов дыхательных путей слизь удаляется из организма посредством рефлексорного кашля или проглатывается [5].

При отсутствии первичных нарушений мукоцилиарного транспорта (например, в случае врождённой дискинезии ресничек) или выраженного бронхоэктаза, можно считать, что данный механизм функционирует полноценно. На данном фоне, механизм нормальной мукоцилиарной очистки включает согласованную работу реснитчатого эпителия и поток воздуха при выдохе, формируя так называемый «мукоцилиарный эскалатор», по аналогии с движущейся лентой, удаляющей частицы вверх в направлении ротоглотки [6].

Однако мукоцилиарная система не обеспечивает полного клиренса без участия кашля, особенно в случае перемещения секрета из периферических отделов бронхиального дерева в крупные дыхательные пути [7].

Таким образом, кашель представляет собой второй, ключевой механизм освобождения дыхательных путей. При его дефиците, даже при сохранённой функции ресничек, эвакуация бронхиального секрета становится неполной, что способствует его ретенции и развитию воспалительного процесса [8].

Однако при бронхиальной обструкции этот механизм нарушается из-за воспаления, гиперпродукции слизи и изменения её вязкости [9], что особенно критично для

детей раннего возраста, у которых естественные защитные механизмы ещё недостаточно сформированы [10].

Снижение эффективности мукоцилиарной функции у дошкольников обусловлено морфофункциональными особенностями дыхательных путей, дефицитом витамина D, дисфункцией щитовидной железы [11,12], частыми вирусными инфекциями и недостаточным развитием местного иммунитета [13]. Современные методы лечения обструктивного воспаления дыхательных путей преимущественно направлены на купирование симптомов, но не всегда эффективно воздействуют на патогенетические механизмы задержки секрета и рецидива заболевания.

Все методы специфической очистки дыхательных путей от слизи условно подразделяют на механические и фармакотерапевтические [5]. Несмотря на наличие ряда побочных действий, в последние годы у детей с обструктивным синдромом, начали чаще использовать гормональную ингаляционную очистку дыхательных путей, с использованием глюкокортикостероидов [4,8]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИКС), такие как Будесонид и Флутиказон, представляют собой основу терапии при обструктивных заболеваниях дыхательных путей у детей, включая бронхиальную астму и вирус-индуцированную бронхиальную обструкцию [10]. В последние годы появились новые данные, подтверждающие их клиническую эффективность особенно у пациентов раннего возраста [12]. Однако по данным М.С.Аксёновой с соавтор., (2023), ингаляционная гормональная терапия более приемлемо использовать при жизнеугрожающих состояниях у детей, а также по отношению детям раннего возраста, с учётом анатомо-функциональной особенности дыхательных путей [14].

На данном фоне, в мире преобладает тенденция использования ферментативных препаратов с протеолитическим действием — как перспективное направление в лечении и реабилитации детей с воспалитель-

С
А
R
J
I
S
ными поражениями НДП. Применение химотрипсина способствует активному разжижению бронхиального секрета, восстанавливает мукоцилиарный клиренс и облегчает отхождение мокроты. Ферментативная очистка дыхательных путей (fermentative airway clearance therapy — FACT) с применением протеолитических препаратов, таких как химотрипсин, рассматривается как перспективный метод терапии, направленный на активизацию дренажной функции, устранение слизистых пробок и ускорение восстановления мукоцилиарного транспорта. Исследования, проведенные A.S. Bush (Imperial College London) и R.C. Balfour-Lynn (Royal Brompton Hospital), показали, что целенаправленное воздействие на мукоцилиарную систему позволяет достичь улучшения вентилиционных параметров у детей с бронхиальной обструкцией на 45–60% быстрее по сравнению со стандартной терапией [15]. Действие таких средств направлено на деструкцию и фрагментацию гелеобразного секрета, снижение его вязкости и ускорение мукоцилиарного транспорта, что обеспечивает улучшение проходимости дыхательных путей, уменьшение воспаления и профилактику вторичных бактериальных осложнений [10,14,15].

Ингаляционное введение лекарственных препаратов детям младшего возраста обусловлено исторически сложившейся клинической практикой. В последние годы небулайзерная терапия приобрела особую актуальность в педиатрии, демонстрируя новые направления применения, связанные с повышением эффективности доставки медикаментов в дыхательные пути, снижением системных побочных эффектов и улучшением комплаенса у пациентов младшего возраста [16,17].

Особую клиническую значимость этот подход имеет в педиатрической практике, где инвазивные методы дренажа ограничены, а пациенты младшего возраста зачастую не способны самостоятельно эвакуировать патологический секрет [15]. В условиях недоразвитости респираторной

мускулатуры, повышенной реактивности слизистых оболочек и анатомических особенностей дыхательных путей у детей раннего возраста FACT представляет собой этиопатогенетически обоснованное вмешательство [18].

Это определяет необходимость дальнейших научно-клинических разработок и включения метода в клинические протоколы с учётом возраста, формы заболевания и тяжести бронхиальной обструкции.

Ферментативная очистка дыхательных путей у детей дошкольного возраста с бронхиальной обструкцией представляет собой важное направление современной педиатрической физиотерапии, направленное на улучшение мукоцилиарного клиренса и предупреждение осложнений, связанных с накоплением секрета в нижних дыхательных путях. Ферментативная терапия, основанная на применении муколитиков с протеолитической активностью, в теории способна расщеплять гликопротеиновые компоненты слизи и способствовать её эвакуации. Несмотря на это, в обзорной статье Brenda M. Morrow et al., (2019) подчёркивается, что доказательств высокой степени достоверности в педиатрических популяциях практически не существует. Физиотерапевты часто назначают процедуры очистки дыхательных путей на основании клинической оценки, а не стандартизированных рекомендаций [15].

Некоторые исследования описывают положительный эффект терапии клиренса дыхательных путей при острой бронхиальной обструкции, включая снижение сопротивления воздухоносных путей, улучшение газообмена и уменьшение дыхательной работы [9,18]. Несмотря на то, что в педиатрии начали широко использовать препараты Пульмозим и его биоаналога Тиге-раза, которые имеют одновременно муколитические и ферментативные свойства, данные препараты считаются комбинированными [14], и относить их к препаратам обладающими свойствами ИФС (FACT), еще полностью не обоснованно. Кроме того,

многочисленные исследования демонстрируют, что ингаляционное введение ряда медикаментозных средств способствует модуляции местного иммунного ответа слизистой оболочки дыхательных путей. Такое воздействие проявляется в виде активации врождённого и адаптивного иммунитета, повышении уровня секреторного IgA, а также стимуляции цитокиновой продукции, что играет ключевую роль в противоинфекционной защите у детей младшего возраста [19,20].

Важно отметить, что ферментативная очистка как отдельная модальность требует дополнительных исследований. Клиническое обоснование её применения должно учитывать степень бронхиальной обструкции, наличие признаков мукостаза, состояние вентиляции и общий уровень переносимости физиотерапевтических воздействий. Кроме того, значительная часть информации о клиренсе дыхательных путей была получена в исследованиях на взрослых и животных моделях, что ограничивает её применимость в педиатрической практике [21].

Таким образом, включение ферментативной терапии в амбулаторные протоколы лечения детей с острыми воспалительными заболеваниями НДП может повысить эффективность медицинской помощи, сократить длительность заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

Выводы

Проведённое исследование продемонстрировало высокую эффективность ферментативной терапии с использованием химотрипсина у детей с острыми обструктивными заболеваниями нижних дыхательных путей. Метод обеспечивал быстрое купирование бронхиальной обструкции, способствовал активации мукоцилиарного клиренса и снижению интенсивности кашлевого синдрома. Выраженное улучшение клинических показателей сопровождалось позитивным влиянием на качество жизни пациентов, что подтверждает перспективность данной терапии в стационарной и амбулаторной практике при отсутствии противопоказаний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lukianenko N, Kens O, Nurgaliyeva Z, Toguzbayeva D, Sakhipov M. Finding a molecular genetic marker for the incidence of recurrent episodes of acute obstructive bronchitis in children. *J Med Life*. 2021;14(5):695-699. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0052> URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8742891/>
2. De Boeck K, Vermeulen F, Vreys M, Moens M, Proesmans M. Airway clearance techniques to treat acute respiratory disorders in previously healthy children: where is the evidence? *Eur J Pediatr*. 2008 Jun;167(6):607-12. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0689-y> URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18322699/>
3. Zhu, H., Huang, K., Han, X., Pan, Z., Cheng, H., Wang, Q., et al. (). The burden of acute respiratory infection in children under 5 attributable to economic inequality in low- and middle-income countries. *BMJ Global Health*, 2025; 10(3): e017409. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2024-017409> URL: <https://gh.bmj.com/content/10/3/e017409>
4. Геппе Н.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Великорецкая М.Д. Приоритеты в тактике ведения детей с бронхиальной обструкцией на фоне ОРВИ: что нового? // Доктор.Ру., 2021. – Т.20, № 3. – С.6–10. doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-3-6-10> [Geppe N.A., Meleshkina A.V., Chebysheva S.N., Velikoretskaya M.D. Priorities in Management of Children with Bronchial Obstruction Associated with Acute Respiratory Viral Infection: What's New? *Doctor.Ru*. 2021; 20(3): 6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-3-6-10>] URL: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrica/prioritety-v-taktike-vedeniya-detey-s-bronkhialnoy-obstruktsiey-na-fone-ostroy-respiratornoy-virusno/>
5. Gipsman AI, Lapinel NC, Mayer OH. Airway clearance in patients with neuromuscular disease. *Paediatr Respir Rev*. 2023 Sep;47:33-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2023.02.002> URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10928549/>
6. Craven VE, Daw WJ, Wan JWY, Elphick HE. Respiratory and airway disorders in children with Down Syndrome: a review of the clinical challenges and management. *Front Pediatr*. 2025 Mar 13;13:1553984. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1553984> URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11966059/>
7. Duffy KL. Dysphagia in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2018;48(3):71–73. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2018.01.003> URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571543/>
8. Turabidinova G.A. Turdieva Sh.T. Relationship between tocopherol and the immune system of children with respiratory diseases. *Immunologiya*, 2025; 46 (3): 385–93. doi: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2025-46-3-385-393> URL: https://www.immunologiya-journal.ru/ru/jarticles_immunology/496.html?SSr=07E908088A492
9. Celle E, Chahin A, Beaufils F, Cardouat G, Eyraud E, Bouchet C, Campagnac M, et al. Bronchial smooth muscle extracellular vesicles interfere with bronchial epithelium metabolism and function in asthma. *iScience*. 2025 Apr 29;28(6):112546. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.112546> URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12141081/>
10. Камаев А.В., Трусова О.В., Макарова И.В., Коростовцев Д.С. Ингаляционная терапия бронхиальной обструкции у детей: традиционные подходы и новые возможности // Педиатрия. Consilium Medicum. - 2021. - №2. - С. 123-128. doi: <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200986> [Kamaev A.V., Trusova O.V., Makarova I.V., Korostovtsev D.S. Inhalation therapy for bronchial obstruction in children: traditional approaches and new opportunities. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021; 2: 123-128 (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200986>] URL: <https://pediatria.orscience.ru/2658-6630/article/view/77953>

11. Турдиева ШТ, Насирова ГР, Ганиева ДК. Возможности ингаляционной бактериофаго-терапии при лечении детей с острым тонзиллитом. Медицинский Совет. 2021;(17):86-93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-86-93> [Turdieva ST, Nasirova GR, Ganiyeva DK. Possibilities of inhalation bacteriophage therapy in treatment of children with acute tonsillitis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):86-93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-86-93>] URL: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6489>

12. Овсянников Д.Ю., Цыганков А.Е., Бойцова Е.В., Гитинов Ш.А., Карпенко М.А., Сигова Ю.А., Леднева С.А., Майгаджиева М.Т. «Загадки» острого бронхиолита // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2025. - Т. 13, № 1. - С. 41-51. doi: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2025-13-1-41-51> [Ovsiannikov D.Yu., Tsygankov A.E., Boitsova E.V., Gitinov Sh.A., Karpenko M.A., Sigova Yu.A., Ledneva S.A., Maygadzhieva M.T. "Riddles" of acute bronchiolitis. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2025; 13 (1): 41-51. (in Russ) doi: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2025-13-1-41-51>] URL: https://www.neonatology-nmo.ru/ru/articles_neonat/736.html?SSr=300134ff9e15ffffff27c_07e9051a0fle22-264b

13. Turdieva Sh.T., Nasirova G.R. Oral Microbiota in Children with Acute Tonsillitis. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*, Jul-Sep 2021.; 5(3): 272-275, doi: https://doi.org/10.4103/bbrj.bbrj_84_21 URL: https://journals.lww.com/bbrj/fulltext/2021/05030/oral_microbiota_in_children_with_acute_tonsillitis.6.aspx

14. Аксёнова М.С., Бочарова Е.Н., Аббасова С.Г., Пономарёв А.С., Логинова В.В., Болотникова М.В., Бельская Н.В., и др. Исследование сопоставимости фармакодинамических, токсикологических и фармакокинетических свойств референтного лекарственного препарата Пульмозим и биоаналогичного лекарственного препарата Тиге-паза. // Биомедицина. 2023. – Т.19, № 1. – С. 47-60. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-1-47-60> [Aksenova M.S., Bocharova E.N., Abbasova S.G., Ponomarev A.S., Loginova V. V., Bolotnikova M.V., Belskaya N.V., et al. Comparability of the Reference Drug Pulmozim and a Similar Drug Tigerase in Terms of their Pharmacodynamic, Toxicological and Pharmacokinetic Properties. *Journal Biomed.* 2023;19(1):47-60. (in Russ) <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-1-47-60>] URL: <https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/1456>

15. Morrow BM. Airway clearance therapy in acute paediatric respiratory illness: A state-of-the-art review. *S Afr J Physiother.* 2019 Jun 25;75(1):1295. doi: 10.4102/sajp.v75i1.1295 URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6620562/>

16. Турдиева Ш.Т., Ганиева Д.К., Насирова Г.Р. Влияние ингаляционной бактериофаго-терапии на мукозальный иммунитет ротовой полости у детей с острым тонзиллитом. // Инфекция и иммунитет. Москва. 2023. – Т.13, №5. -С. 939-946. doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IOI-2081> [Turdieva ST, Ganiyeva DK, Nasirova GR. Influence of inhaled bacteriophage therapy on oral mucosal immunity in children with acute tonsillitis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2023; 13 (5); 939-946. (in Russ) doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IOI-2081>] URL: <https://iimmun.ru/iimm/article/view/2081>

17. Loske J, Völler M, Lukassen S, Stahl M, Thürmann L, Seegebarth A, Röhm J. Et al. Pharmacological Improvement of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function Rescues Airway Epithelial Homeostasis and Host Defense in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024 Jun 1;209(11):1338-1350. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202310-1836OC> . URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11146576/>

18. Proceedings of Reanimation 2021, the French Intensive Care Society International Congress. *Ann Intensive Care.* 2021 Jun 29;11(Suppl 1):97. doi: <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00862-0> URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8239334/>