Выбор терапии кашля (развитие по спирали)

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Информация об авторе:

Делягин Василий Михайлович - д.м.н., заведующий отделом клинической физиологии, профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Острые респираторные инфекции - самые распространенные заболевания в детском возрасте, сопровождаются кашлем. Лечение кашля определяется заболеванием, характером мокроты, общим состоянием пациента. Оправданным можно считать выбор в зависимости от этих условий растительных препаратов или препаратов алломедицины, их сочетание. При респираторных инфекциях верхних дыхательных путей возможно применение Эвкабала, активными компонентами которого являются тимьян (чабрец) и подорожник. При инфекциях нижних дыхательных путей с вязкой, трудно отходящей мокротой показан ЭСПА-НАЦ (ацетилцистеин).

Ключевые слова: кашель, амбулаторное лечение, растительные препараты, Эвкабал, ЭСПА-НАЦ

Для цитирования: Делягин В.М. Выбор терапии кашля (развитие по спирали). Медицинский совет. 2019; 11: 60-66. DOI: https://doi. org/10.21518/2079-701X-2019-11-60-66.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Choice of therapy for coughing (spiral development)

Vasily M. DELYAGIN

Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Samory Mashela St., 1

Author credentials:

Deliagin Vasily Mikhailovich - Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Clinical Physiology, Professor of the Department of Pediatrics and Healthcare of the Federal State Budget Institution National Medical Research Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 287-65-70; e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

ABSTRACT

Acute respiratory infections – the most common diseases in childhood, accompanied by cough. Treatment of cough is determined by the disease, the nature of sputum, the the general condition of the patient. The choice can be considered justified, depending on these conditions, herbal preparations or preparations of allo-medicine, their combination. In respiratory infections of the upper respiratory tract, it is possible to use eucaball, the active components of which are thyme and plantain. For infections of the lower respiratory tract with a viscous difficult-to-expelled sputum, Espa-nac (acetylcysteine) is indicated.

Keywords: cough, outpatient treatment, herbal medicine, Evkabar, Espa-Nat

For citing: Delyagin V.M. Choice of therapy for coughing (spiral development). Meditsinsky Sovet. 2019; 11: 60-66. DOI: https://doi. org/10.21518/2079-701X-2019-11-60-66.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Человечество начало свою медицинскую деятельность с заговоров и волшебства, потом сконцентрировалось на растениях, минералах. Кора ивы и хинного дерева – классические примеры этого этапа и последующего перехода к синтетическим препаратам. В современных условиях осталось все это, вплоть до знахарей и колдунов, но на ином уровне.

Препараты растительного происхождения (фитопрепараты) имеют бесчисленное множество биологических точек приложения, воздействуя на экспрессию генов, репарацию или поврежденные клетки; на образование энергии в митохондриях, изменяя мембранный транспорт, связываясь с нейротрансмиттерами или рецепторами, модулируя эндокринную и нервную системы [1]. Сведения о биоактивации растительных препаратов аналогично синтетическим за счет цитохрома Р-450 потребовали пересмотра взаимоотношений фито- и классической медицины [2], что хорошо видно на примере лечения такого синдрома, как кашель [3].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИНДРОМА КАШЛЯ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Кашель – совершенная защитная реакция, направленная на очищение трахеобронхиального дерева от обильного секрета и/или чужеродных тел. Рефлекс кашля формируется при взаимодействии периферической и центральной нервной системы. Рецепторное поле распространяется от гортани до сегментарных бронхов. Особенность рефлекса – возможность самопроизвольной реализации. Созревание рефлекса определяется биологическими, генетическими и социальными факторами. Окончательное созревание кашлевого рефлекса происходит в пубертатный период. Порог кашлевого рефлекса у девочек выше, чем у мальчиков. Максимальная чувствительность кашлевого рефлекса зафиксирована у женщин в постменопаузе [4]. Кашель – один из важнейших саногенетических факторов, его угнетение – предиктор фатального исхода [5].

Кашель (покашливание) наблюдается и у здоровых. Здоровый ребенок при отсутствии инфекций в ближайшем анамнезе может кашлянуть до 20 раз в день, но ни разу – ночью. Обычно кашель не требует специализированных лечебных мероприятий и является самозавершающимся феноменом. Кашель при острых респираторных инфекциях длится 7–10–12 дней. При 5–8 эпизодах респираторных инфекций в год, типичных для организованных детей [6], создается впечатление «непрерывного кашля». Такие дети ошибочно рассматриваются как пациенты с иммунодефицитом, попадая на консультативный прием иммунолога.

Кашель, сохраняющийся не более 2 недель, рассматривается как острый, в течение 3–4 недель – как подострый, более 4 недель – как хронический. Кашель, длящийся более 4 недель или повторяющийся более 4 раз в году, требует расширенных диагностических вмешательств. Если к острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей присоединяется бронхит, вирусные или бактериальные инфекции нижних дыхательных путей, в качестве острого кашля рассматривается кашель длительностью в 21–29 дней [7, 8].

Ни один симптом не рассматривается изолированно. Имеет значение характер кашлевого толчка. Приступообразный кашель со стридорозным вдохом типичен для коклюша. У подростков и взрослых приступообразный кашель длительностью 3–8 недель или рвота после приступа кашля без лихорадки очень специфичны для коклюша. У детей с кашлем длительностью менее 4 недель и послекашлевой рвотой диагноз коклюша вероятен, но требует лабораторного подтверждения [9].

Кашель, регулярно повторяющийся во время или тут же после еды, заставляет думать о грыжах пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулах пищевода или неврогенных расстройствах. Такой же кашель, но с отхождением пенистой мокроты у детей раннего возраста типичен для пищеводно-бронхиальных свищей. Пароксизмальный кашель может за счет повышения внутригрудного давления вести к пневмотораксу, кровоизлия-

ниям в конъюнктиву или мозг, за счет резкого уменьшения возврата крови в левый желудочек с уменьшением выброса приводить к обмороку. Дополнительные симптомы (лихорадка, ретростернальные боли, одышка и ее тип) важны для уточнения причин кашля.

При наличии бронхиального секрета говорят о продуктивном кашле. Продуктивный кашель, биологически оправданный защитный механизм, наблюдается при острых и хронических воспалительных заболеваниях бронхов и легких. Непродуктивный кашель развивается при химическом, механическом или термическом раздражении дыхательных путей, часто прекращается после снятия раздражителя. Мелкое, частое покашливание типично для раздражения плевры.

Остро развивающийся кашель типичен для вирусных, реже бактериальных поражений верхних дыхательных путей, инородных тел.

Одной из частых причин кашля у детей является синусит, аденоидит. До 80% хронически кашляющих детей страдают аденоидными разрастаниями, синуситами. Кашель при аденоидитах («постназальная капель») выражен в положении лежа, связан с затеканием слизи из носоглотки. Среди хронически кашляющих взрослых 50% – курильщики. Учитывая распространенность курения среди подростков, этот фактор надо учитывать при дифференциальной диагностике [10]. Кашель – это симптом, признак. Не существует абстрактного кашля. Невозможно говорить о лечении кашля, не определив его причины и характер (табл. 1).

Особую тревогу врача вызывает хронический кашель. Хронический кашель наблюдается при хронических бронхитах, бронхоэктазах, бронхиальной астме, туберкулезе, опухолях легких [11]. У детей наиболее вероятные причины кашля зависят от возраста (табл. 2, рис. 1).

Лечение кашля ставит своей целью активацию саногенеза, облегчение состояния пациента и проводится с учетом основного заболевания, характера поражения дыхательных путей.

Неспецифические защитные реакции на слизистой носа и придаточных пазух, трахеи, бронхов протекают в жидкой среде: в секрете слизистой оболочки. Секрет (мокрота) вырабатывается бокаловидными клетками мерцательного эпителия и подслизистыми железами, двигается в направлении полости рта, обеспечивая эвакуацию клеточного детрита, инородных тел и патологических агентов. За сутки образуется 100-150 мл мокроты. Секрет носа, параназальных синусов, среднего уха, трахеи и бронхов дифференцируется на пристеночный жидкий (золь, в него погружены реснички) и собственно секрет, верхний слой (гель). Золь состоит из секрета желез, капиллярного транссудата, межтканевой жидкости. Золь по вязкости приближается к вязкости плазмы. Толщина слоя золя в норме стабильна, она обеспечивает хорошие колебания погруженных в него ресничек. В составе геля, собственно секрета, основное значение принадлежит гликопротеинам, которые секретируются бокаловидными клетками. В состав геля входят белки и муцины, обеспечивающие адгезию секрета и сказывающиеся на структуре слизи,

- Таблица 1. Характер кашля и наиболее вероятные его причины
- Table 1. Nature and the most common causes of cough

Характер кашля	Локализация	Причина или разрешающий фактор	
Сухой, громкий, с металлическим оттенком	Верхние дыхательные пути, экстраторакальный	Раздражение, воспаление, опухоль, психогенный	
Непродуктивный, раздражающий	Верхние дыхательные пути	Дебют инфекций верхних дыхательных путей	
Непродуктивный, слабый	Весь дыхательный тракт, мышечная слабость	Незрелость, общая слабость, боли, спинальная или невральная мышечная недостаточность	
Крупозный	Ларингеальный	Круп, ларинготрахеобронхит	
Свободный, продуктивный	Крупные бронхи	Бронхоэктазы, муковисцидоз, нарушение мерцания ресничек, бактериальные инфекции	
Пароксизмальный	Весь дыхательный тракт	Коклюш, муковисцидоз у детей младшего возраста	
Громкий, демонстративный		Психогенный (только днем)	
Сухой, свистящее дыхание, ночной, при нагрузке	Периферические дыхательные пути	Высокая реактивность бронхов, астма	
При приеме пищи	Анатомические дефекты	Гастроэзофагеальный рефлюкс, трахеоэзофагеальная фистула, нарушения глотания	

- **Таблица 2.** Наиболее вероятные причины хронического или рецидивирующего кашля в зависимости от возраста
- **Table 2.** The most common causes of chronic or recurrent cough depending on age

Возраст	Причины	Состояния
Грудной	Аномалии развития	Врожденные пороки «Сосудистое кольцо» Трахеоэзофагеальный свищ
	Инфекции	Риносинцитиальная, парагрипп, аденовирусная, хламидии, коклюш
	Муковисцидоз	
Пред- дошкольный и дошкольный	Инородные тела	
	Аспирация	Вирусные инфекции, микоплаз- менная, бактериальные
	Гиперреактивность бронхов	Астма, аденоидит, хронический ринит («постназальная капель»), пассивное курение
	Муковисцидоз	
Школьный возраст, подростки	Гиперреактивность бронхов	Астма
	Инфекции	Микоплазменная
	Раздражение (ирритативный кашель)	Пассивное и активное курение Загрязнение внешней среды
	Психогенный кашель	

а также факторы неспецифической защиты. Все элементы связаны дисульфидными мостиками, ионными и другими связями. Гелевый секреторный слой находится на ковре из ресничек, погруженных в жидкий слой (золь). Реснички находятся в вертикальном положении, их колебательные движения обеспечивают движение секрета. Таким образом, мукоцилиарный клиренс обеспечивается работой ресничек и реологическими параметрами секрета (вязкость и эластичность). Изменение вязкости и эластичности

сказывается на мукоцилиарном транспорте: вязкий секрет невозможно продвинуть, жидкий - «работа вхолостую».

Воспаление протекает с нарушением проницаемости сосудов и изменением секреции. Меняются объем секрета и его реологические свойства. Измененный секрет, его объем, воспаление слизистой вызывают рефлекторный кашель.

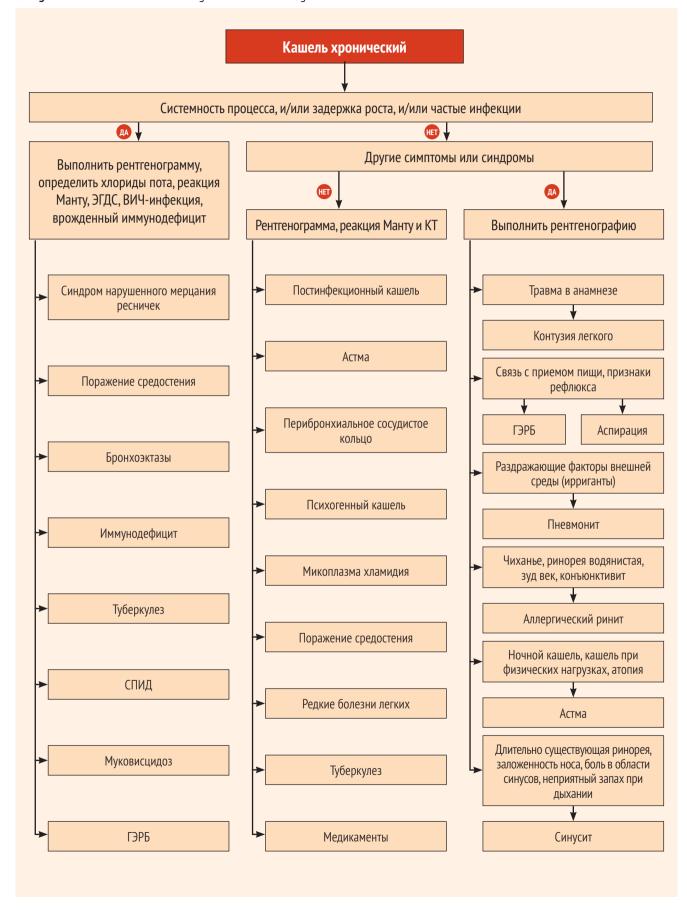
Вязкость и эластичность секрета зависят от количества воды и входящих в его состав муцинов (гликопротеинов). Муцины секрета принадлежат к двум подтипам: кислые муцины (сиало- и сульфомуцины) и нейтральные (фукомуцины). Сиаломуцины гидрофильны и составляют 55% всех гликопротеинов. Фукомуцины гидрофобны (40% всех гликопротеинов). Оставшиеся 5% приходятся на сульфомуцины (нейтральные гликопротеины). Снижение концентрации сиаломуцинов сопровождается уменьшением водного компонента секрета, что характерно для большинства заболеваний органов дыхания, протекающих с нарушением секреции. Вместе со снижением концентрации сиаломуцинов увеличивается количество фукомуцинов, отталкивающих воду. В итоге секрет становится вязким и густым, нарушается дренаж дыхательного тракта, что еще больше усугубляет воспаление [12].

Известно большое число мукоактивных препаратов прямого и непрямого действия, облегчающих отхождение мокроты (*табл. 3*).

В амбулаторных условиях при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей оправданно назначение отхаркивающих средств. При нетяжелом состоянии пациента предпочтение следует отдавать препаратам растительного происхождения [13]. Эта группа неоднородна. Например, у препаратов, стимулирующих гастропульмональный рефлекс (табл. 3), разница между дозой с отхаркивающим эффектом и дозой с рвотным эффектом невелика. Указанные препараты приходится назначать часто в небольших дозировках.

В современных условиях нет смысла готовить домашние отвары и настои, когда трудно соблюсти дозировку препарата. Оправданно применение стандартизованных препаратов. Растительные препараты содержат сложные и

- **Рисунок 1.** Схема дифференциальной диагностики при хроническом кашле
- Figure 1. Scheme of differential diagnosis for chronic cough



многочисленные биологически активные соединения, оказывающие разнообразное лекарственное действие. К таким относится сироп Эвкабал, состоящий из активных компонентов тимьяна (чабрец) и подорожника. Применение Эвкабала оправданно при фарингите, ларинготрахеите, бронхите.

Клинический пример

Мальчик 6 лет, без отягчающих преморбидных состояний. Заболел остро. Первые симптомы – вялость, головная боль, лихорадка 37,5 °C с повышением в течение дня до 38,7 °C. Ринорея. Затруднение носового дыхания. Нарушен сон. Кашель в первые сутки сухой, затем влажный, частый. По внутренним органам – без особенностей. Назначено обильное питье, при повышении температуры – жаропонижающее. В связи с кашлем – сироп Эвкабал по 1 чайной ложке 2 раза в сутки. Состояние ребенка улучшилось на 2-е сутки. Кашель стал меньше беспокоить на 3-и сутки, сохранялся до 8 дней.

Быстрый эффект Эвкабала в виде снятия раздражения дыхательных путей, облегчающего проявления кашля, достигается за счет биологически активных соединений. Тимьян – эффективное отхаркивающее средство. Он блокирует синтез простагландинов, что оказывает противовоспалительное действие. В состав тимьяна входят тимол и карвакрол, противомикробные соединения, одновременно ингибирующие перекисное окисление и подавляющие воспаление [14].

Для лечения респираторных инфекций возможно применение эмульсии Эвкабал Бальзам С, оказывающей отхар-

- Таблица 3. Классификация мукоактивных препаратов по механизму действия

Препараты	Механизм действия	Название
	Прямого действия	
Препараты, разрывающие полимеры секрета (муколитики)	Производные цистеина со свободной тиоловой группой (за счет свободной SH-группы разрывают дисульфидные связи между гликопротеинами)	Ацетилцистеин Цистеин Метилцистеин Этилцистеин Месна
	Протеолитические ферменты (разрывают пептидные связи молекул белка)	Трипсин Химотрипсин Стрептокиназа Рибонуклеаза ДНКаза Альфа-эмилаза
Препараты, способствующие гидратации секрета (мукогидранты)	Разные (способствующие внедрению воды в золь)	Неорганический йод Гипертонические солевые растворы Вода Соли натрия и калия
	Непрямого действия	
Препараты, регулирующие выработку секрета железистыми клетками (мукорегуляторы)	Производные цистеина с блокированной тиоловой группой (воздействуют на внутриклеточные ферменты, восстанавливают нормальное соотношение муцинов, нормализуют биохимический состав секрета)	Карбоцистеин Степронин Летостеин Лазолван
Препараты, изменяющие адгезию (поверхностно-активные и разжижающие вещества)	Производные алкалоидов (усиливают продукцию сурфактанта)	Лазолван Бромгексин Амброгексол
	Другие (действие связано с притягиванием воды в слой геля, снижением его адгезии)	Натрия бикарбонат (местно) Собрелол
Бронхороики	Летучие бальзамы (действуют неспецифическим раздражением, повышают гиперосмолярность и увеличивают трансэпителиальную секрецию воды)	Пинены Терпены Метаны Феноловые производные
Препараты, стимулирующие гастропульмональный рефлекс (отхаркивающие, мукокинетики)	Разные (усиливают активность мерцательного эпителия, перистальтику бронхиол)	Термопсис Алтей Солодка Хлорид аммиака Натрия бензоат Терпигидрат
Препараты, изменяющие активность бронхиальных желез	Антигистаминные средства	H ₁ -гистаминоблокаторы
	Бронхорасширяющие средства (влияют на нейрорегуляцию секреции)	β ₂ -антагонисты
	Противовоспалительные средства (косвенно сокращают секрецию)	Кортикостероиды

кивающий, противомикробный и противовоспалительный эффект. В состав входят масла хвои сосны и эвкалипта, снижающие вязкость мокроты, облегчая транспортировку секрета, дренажную функцию бронхов и, соответственно, отхождение мокроты. Местное применение бальзама, растирание кожи груди и межлопаточной области приводит к трансдермальному проникновению активных компонентов в межклеточную жидкость и кровь и оказывает согревающий эффект [15]. Восстанавливается нарушенный сон [16]. Детям дошкольного и школьного возраста возможно назначение бальзама в виде паровой ингаляции, размешав в 1-2 л горячей воды; вдыхать пар в течение нескольких минут. Детям грудного возраста назначают ванны с бальзамом, растворяя его в воде при температуре 36–37 °C. Для лечения респираторных инфекций рекомендуется комплексное применение двух форм препарата – Эвкабал сироп и эмульсия Эвкабал Бальзам С для усиления отхаркивающего и противовоспалительного эффекта.

Эвкабал сироп применяется в качестве симптоматической терапии при воспалительных заболеваниях респираторного тракта, сопровождающихся кашлем: фарингите, ларингите, трахеите, бронхите, пневмонии, начальных стадиях коклюша, хронических заболеваниях органов дыхания. Препарат применяется внутрь в неразбавленном виде в течение двух недель, назначается детям от 1-го года до 5 лет в дозировке по 1 чайной ложке 2 раза в день, детям от 5 лет до 12 — по 1 столовой ложке 2 раза

в день, детям старше 12 лет и взрослым – 1–2 столовые ложки по 3–5 раз в день.

Как и у всяких препаратов, при фитотерапии возможны осложнения, прежде всего аллергия на компоненты растительного препарата. По данным ВОЗ, за 20 лет в 55 странах зарегистрировано всего 8 985 таких случаев. Но побочные реакции на растительные препараты составляли не более 0,5% от всех побочных реакций [17]. В авторитетных работах указывается, что при остром бронхите в качестве альтернативных препаратов может быть рекомендован тимьян [18].

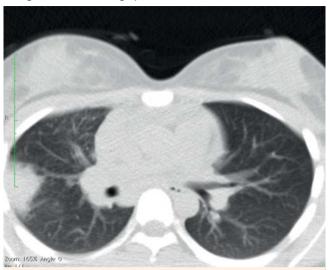
Муколитические препараты оправданны при густой, вязкой, трудно отходящей мокроте.

Клинический пример

Пациентка 15 лет. Заболела острой респираторной инфекцией с высокой лихорадкой при минимальных катаральных симптомах. На 6-й день состояние улучшилось. Посчитала себя выздоровевшей, вышла на прогулку при минусовой температуре. На следующий день состояние резко ухудшилось. Повысилась температура до 39 °С. Резкая слабость, потливость при бытовой нагрузке. Кашель с зеленоватой, вязкой, трудно отходящей мокротой. Одышка. Физикально – притупление перкуторного звука с двух сторон, обильные мелкопузырчатые хрипы (рис. 2). Наряду с антибиотикотерапией, симптоматической терапией, с учетом характера мокроты назначен ЭСПА-НАЦ® (ацетилцистеин).



- Рисунок 2. Рентгенограмма грудной клетки
- Figure 2. Chest radiograph



Инфильтративные изменения легочной ткани. Легочный рисунок с обеих сторон деформирован. Корни расширены, уплотнены, структура четко не дифференцируется

Ацетилцистеин (ЭСПА-НАЦ®) - хорошо известный муколитический препарат. Как эффективные муколитики известны протеолитические ферменты (табл. 3). Но большая вероятность осложнений оправдывает их назначение в крайне ограниченных случаях, например при муковисцидозе. Ацетилцистеин разрывает дисульфидные связи протеогликанов мокроты, быстро и эффективно оказывая непосредственное муколитическое действие [19]. Ацетилцистеин способен разжижать не только слизистую, но и слизисто-гнойную и гнойную мокроту, что принципиально важно при бактериальной инфекции. Эвакуация мокроты из дыхательных путей предупреждает распространение инфекции [20]. Одновременно ацетилцистеин усиливает колебания ресничек, увеличивает секрецию сурфактанта. Тиольные группы ацетилцистеина соединяются со свободными радикалами, оказывая антиоксидантное действие. За счет этого реализуется и антитоксический эффект препарата. Существуют доказательства способности ацетилцистеина стимулировать фагоцитоз [21]. Комплексное действие ацетилцистеина (ЭСПА-НАЦ®) обеспечивает его эффективность при воспалительном процессе в бронхолегочной системе.

Эффективность и безопасность ацетилцистеина (ЭСПА-НАЦ®) оправдывают его широкое применение в педиатрии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фитотерапия основывается на многовековом опыте применения растительных препаратов в лечении болезней органов дыхания. Во времена, когда врачи не имели достаточных знаний для диагностики болезни, тактика сводилась к лечению симптомов. Из них один из самых частых – кашель. Эмпирически были внедрены в практику многие растительные препараты. В современных условиях появилась возможность расшифровки действующих соединений, их дозировки и стандартизации фитопрепаратов, а также возможность применения по принципам доказательной медицины. Комбинация растительных препаратов и препаратов аллопатической (классической) медицины в зависимости от заболевания, вариантов его течения обеспечивает максимальный эффект.

Поступила/Received 05.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Gerberg P., Brown R. Phytomedicines for prevention and treatment of mental health disorders. Psychiatr. Clin. North Am. 2013;36:37-47.
- Remirez D. Pharmacogenetics and herbal medicines. Advances in Integrative Medicine. 2019:6:S40-S40.
- Franova S., Nosalova G., Mokry J. Phytotherapy of cough. In: Khan M., Ather A. (Ed.) Lead molecules from natural products. 2006:111-116.
- Plevkova J., Buday T., Kavalcikova-Bogdanova N., Ioan I., Demoulin-Alexikova S. Sex differences in cough reflex. Respiratory Physiology & Neurobiology. 2017;245:122-129.
- Yamamoto T., Aida J., Shinozaki T., Tsuboya T., Sugiyama K., Kondo K., Sasaki K., Osaka K. Cohort Study on Laryngeal Cough Reflex, Respiratory Disease, and Death: A Mediation Analysis. Article in Press: Corrected Proof. Journal of the American Medical Directors Association. 2019;1-6. https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S1525861019301896.
- Grief S. Upper respiratory infections. Prim Care: Clinics in Office Practice. 2013;40(3):757-770.
- Cough (acute): antimicrobial prescribing (NG120). https://www.clinicalkey.com/#!/content/nice_guidelines/65-s2.0-NG120.
- Manlov E. Cough. In: Kellerman R., Rakel D. (Ed.) Conn's current therapy. 2019:7-9.
- Moore A., Hardner A., Grant C., Patel Sh., Irwin R. Clinically Diagnosing Pertussis-associated Cough in Adults and Children. Chest. 2019;155 (1):147-154.
- 10. Делягин В.М., Мальцев В.И., Румянцев А.Г. Лекции по клинической диагностике внутрен-

- них болезней. Киев: Морион. 2007. 664 с. [Delyagin V.M., Maltsev V.I., Rumyantsev A.G. Lectures on the clinical diagnosis of internal diseases. Kiev: Morion, 2007. 664 p.] (In Russ).
- 11. Pomeranz A., Busey Sh., Sabnis Sv., Berman R., Kliegman R. Pediatric decision-making strategies to accompany Nelson textbook of pedoatrisc, 16th Ed. Saunders. 2002:28-31.
- 12. Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты (краткое руководство для педиатров). М.: Алтус, 1999. 70 c. [Delyagin V.M., Bystrova N.Yu. Antibacterial and mucoactive drugs (a brief guide for pediatricians). M.: Altus, 1999. 70 p.] (In Russ).
- 13. Овсянникова Е.М., Абрамова Н.А., Поляева Е.С., Шишова Т.Н., Тимонина И.В. Лечение кашля у детей при ОРВИ. Медицинский Совет. 2015;9:106-109. [Ovsyannikova E.M., Abramova N.A., Polyyaeva E.S., Shishova T.N., Timonina I.V. Treatment of cough in children with ARVI. Meditsinsky Sovet. 2015;9:106-109.] (In Russ).
- 14. Wagner H., Wierer M. In vitro inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oil and phenolik compounds. Planta Med. 1986;3:184-187.
- 15. Packman E., London S. The utility of artificially induced cough as a clinical model for evaluating the antitussive effects of aromatics delivered by inunction. Eur. J. of Respir. Diseases. 1980:110:101-109.
- 16. Santhi N., Ramsey D., Philipson G., Hull D., Revel V., Dijk D.-J. Efficacy of a topical aromatic rub (vicks VapoRub) on effects on self-repoted and actigraphically assessed aspect of sleep in

- common cold patients. Open Journal of respiratory diseases. 2017;7(2):83-101.
- 17. Farah M., Edwards R., Lindquist M., Leon C., Shaw D. International monitoring of adverse health effects associated with herbal medicines. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2000;9(2):105-112.
- 18. Wenzel R. Acute Bronchitis and Tracheitis. In: Goldman L., Schaffer A. (Ed.) Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. 2016:608-609.e2
- 19. Давыдова И.В., Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Симонова А.Ю., Тарасова Л.Р., Алтунин В.В. Опыт применения ацетилцистеина в лечении респираторных инфекций у детей раннего возраста. Педиатрическая фармакология. 2012;9(2):67-72. [Davydova I.V., Turti T.V., Namazova-Baranova L.S., Simonova A.Yu., Tarasova L.R., Altunin V.V. Experience in using acetylcysteine in the treatment of respiratory infections in young children. Pediatricheskaya Farmakologiya. 2012;9(2):67-72] (In Russ).
- 20. Симонова О.И. Особенности применения муколитиков прямого типа действия в практике педиатра. Вопросы современной педиаmpuu. 2011;10(1):153-159. [Simonov O.I. Peculiarities of use of direct action mucolytics in pediatric practice. Voprosy Sovremennoi Pediatrii. 2011;10(1):153-159.] (In Russ).
- 21. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffman R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: meta-analysis of published doubleblind, placebo-controlled clinical trial. Clin. Therapy. 2000;22(2):209-221.