

Кашель при острых респираторных инфекциях у детей: выжидательная тактика, симптоматическое лечение или патогенетическая терапия?

Профессор А.Л. Заплатников^{1,2}, к.м.н. А.А. Гирина³, к.м.н. И.Д. Майкова², Н.В. Коройд², к.м.н. Ю.И. Ивахненко^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗ г. Москвы

³ГОУ ВПО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

РЕЗЮМЕ

Наиболее высокий уровень заболеваемости острой респираторной инфекцией (ОРИ), а также риск развития осложнений имеют место в детском возрасте. Частые ОРИ у детей приводят к существенной материальной нагрузке на семейный бюджет и сопровождаются значимыми экономическими потерями для страны в целом. В статье рассматриваются вопросы патогенеза, клинической картины кашля, алгоритм его лечения и особенности рационального назначения терапии. Обсуждая вопросы рационального применения лекарственных средств при кашле у детей с ОРИ, следует отметить, что в большинстве рекомендаций традиционно отражен алгоритм, основанный на клинической оценке кашля. Детальный анализ особенностей кашля при этом направлен на уточнение таких его параметров, как частота, приступообразность, интенсивность, продуктивность, болезненность, нарушение сна и аппетита, характер мокроты и т. д. Представленный алгоритм терапии требует детальной характеристики особенностей кашля, которую необходимо проводить в динамике, т. к. характер кашля зависит от периода заболевания. В основе патогенетического подхода к терапии кашля лежит купирование воспаления при ОРИ, которое достигается лекарственными средствами с противовоспалительным механизмом действия. Особый интерес при этом вызывает инновационный препарат Ренгалин, обладающий комбинированным противокашлевым и противовоспалительным эффектами.

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, детский возраст, кашель, алгоритм лечения кашля, Ренгалин.

Для цитирования: Заплатников А.Л., Гирина А.А., Майкова И.Д. и др. Кашель при острых респираторных инфекциях у детей: выжидательная тактика, симптоматическое лечение или патогенетическая терапия? //РМЖ. 2017. № 19. С. 1364–1367.

ABSTRACT

Cough in the acute respiratory infections in children: expectant treatment, symptomatic treatment or pathogenetic therapy?

Zaplatnikov A.L.^{1,2}, Girina A.A.³, Maikova I.D.², Koroid N.V.², Ivakhnenko Yu.I.^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

²Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva, Moscow

³Khanty-Mansiysk State Medical Academy

The highest incidence rate of acute respiratory infection (ARI), as well as the risk of complications, occurs in childhood. Frequent ARIs in children lead to a significant material burden on the family budget and are accompanied by significant economic losses for the country as a whole. The article considers the questions of pathogenesis, clinical picture of cough, algorithm of its treatment and features of therapy appointment. Discussing the rational use of medicines for the cough treatment in children with ARI, it should be noted that most of the recommendations traditionally reflect an algorithm based on a clinical assessment of cough. A detailed analysis of the characteristics of coughing is aimed at clarifying such parameters as frequency, paroxysm, intensity, productivity, soreness, sleep and appetite disorder, sputum character, etc. The presented algorithm of therapy requires a detailed description of the characteristics of cough, which must be carried out in dynamics, because the nature of the cough depends on the period of the disease. The pathogenetic approach to the cough therapy is based on the relief of inflammation in ARI, which is achieved by drugs with an anti-inflammatory mechanism of action. In this regard, the innovative drug Rengalin with combined antitussive and anti-inflammatory effects is particularly interesting.

Key words: acute respiratory infection, childhood, cough, cough treatment algorithm, Rengalin.

For citation: Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Maikova I.D. et al. Cough in the acute respiratory infections in children: expectant treatment, symptomatic treatment or pathogenetic therapy? //RMJ. 2017. № 19. P. 1364–1367.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) по-прежнему занимают ведущие позиции в структуре инфекционной патологии человека. При этом установлено, что наиболее высокий уровень заболеваемости ОРИ, а также риск развития осложнений имеют место в детском возрасте. Частые ОРИ у детей приводят к существенной материальной на-

грузке на семейный бюджет и сопровождаются значимыми экономическими потерями для страны в целом. Все это определяет актуальность проблемы ОРИ в педиатрии и объясняет повышенный интерес к поиску эффективных методов профилактики и лечения респираторных инфекций [1, 2]. Следует отметить, что в нашей стране разработаны клинические рекомендации и стандарты по диагно-

стике и терапии ОРВИ у детей [2–4], однако внедрение их в повседневную педиатрическую практику оставляет желать лучшего. Особое беспокойство вызывают шаблонные подходы при назначении лекарственных средств для лечения ОРВИ. При этом одной из наиболее частых ошибок является неадекватное применение «средств от кашля». Это и определило необходимость подготовки настоящей публикации.

Шутливый медицинский тезис о том, что если лечить пациента с ОРВИ, то он будет здоров через 7 дней, а если не лечить, – то через неделю, заслуженно не находит одобрения в педиатрической практике. Это определяется целым рядом причин. Среди них особого внимания заслуживает то обстоятельство, что у детей ОРВИ значительно чаще могут протекать в тяжелой форме и имеют более высокий риск развития осложнений. Кроме этого, нельзя игнорировать и такой факт, как ухудшение качества жизни при ОРВИ не только у больного ребенка, но и у всех членов семьи. В качестве примера можно привести данные M.D. Shields и S. Thavagnanam (2013), представленные в подготовленном ими обзоре литературы [5]. Оказалось, что если дети не получают лечения при ОРВИ, то продолжительность кашля у 50% из них составляет 2 нед., а у 10% пациентов кашель купируется только к концу 4–й нед. от начала заболевания. Авторы обращают внимание на то, что в связи с затяжным течением кашля имело место не только нарушение самочувствия детей, но и снижение качества жизни их родителей [5]. Таким образом, анализ представленных выше данных позволяет однозначно ответить на вопрос, поставленный в названии статьи: выжидательная тактика при лечении детей с ОРВИ недопустима!

Лечение

Обсуждая вопросы рационального применения лекарственных средств при кашле у детей с ОРВИ, следует отметить, что в большинстве рекомендаций традиционно отражен алгоритм, основанный на клинической оценке кашля [2, 6–10]. Детальный анализ особенностей кашля при этом направлен на уточнение таких его параметров, как частота, приступообразность, интенсивность, продуктивность, болезненность, нарушение сна и аппетита при этом, характер мокроты и т. д. Так, в тех случаях, когда кашель неинтенсивный, безболезненный, а мокрота не отличается высокой вязкостью, может быть оправданно назначение отхаркивающих средств. При этом следует помнить, что у детей раннего возраста применение отхаркивающих препаратов требует особой осторожности. Это связано с тем, что стимуляция рвотного и кашлевого центров, которая лежит в основе механизма действия отхаркивающих лекарственных средств, может привести к аспирации. При частом непродуктивном, навязчивом, болезненном кашле, нарушающем сон и/или аппетит ребенка, показано назначение противокашлевых препаратов. В тех случаях, когда кашель характеризуется наличием густой, вязкой, трудноотделяемой мокроты, традиционно используют муколитические лекарственные средства [2, 6–10].

Представленный алгоритм терапии требует детальной характеристики особенностей кашля, которую необходимо проводить в динамике, т. е. характер кашля зависит от периода заболевания. Однако результаты нашего исследования показывают, что нередко лечение кашля проводится шаблонно и не зависит от его клинических характеристик (неопубликованные данные). При этом анализ данных анонимного анкетирования 318 врачей-педиатров показал,

что практически в трети случаев выбор препаратов от кашля зависит от личных предпочтений доктора и во многом основан на его собственном опыте. Более того, было отмечено, что в ряде случаев лечение, назначенное в дебюте заболевания, упорно продолжалось, несмотря на отсутствие эффекта. Только 1 из 5 опрошенных врачей-педиатров придерживался тактики коррекции стартовой терапии в зависимости от изменений характера кашля в динамике заболевания. При этом в ряде случаев имело место продолжение терапии антитуссовыми препаратами, несмотря на то, что кашель уже был купирован. Были отмечены также факты неоправданного пролонгированного применения муколитиков и отхаркивающих препаратов, а также их комбинаций друг с другом или с противокашлевыми лекарственными средствами. Высокая частота случаев нерациональной терапии кашля у детей с ОРВИ определяет необходимость внесения корректив в систему контроля за выполнением на практике клинических рекомендаций. Очевидно, что целесообразно уделять этим вопросам более пристальное внимание при реализации программ непрерывного профессионального образования, а также при проведении аттестации, сертификации и аккредитации врачей-педиатров. Кроме этого, следует более активно внедрять в практику новые подходы к лечению кашля при ОРВИ, основанные на патогенетическом принципе. При этом в основе патогенетического подхода к терапии кашля лежит купирование воспаления при ОРВИ, которое достигается лекарственными средствами с противовоспалительным механизмом действия [11, 12]. Особый интерес при этом вызывает инновационный препарат Ренгалин, обладающий комбинированным противокашлевым и противовоспалительным эффектами [13].

Патогенез кашля

Для того чтобы представить особенности механизма действия препарата Ренгалин и его основные фармакологические эффекты, целесообразно вспомнить ключевые моменты развития кашля и воспаления при ОРВИ. Физиологическая роль кашля, являющегося дополнительным механизмом очищения слизистой респираторного тракта, заключается в очищении дыхательных путей в тех случаях, когда развивается недостаточность мукоцилиарного клиренса и/или нарушается проходимость трахеобронхиального тракта. В физиологических условиях основным механизмом очищения воздухоносных путей является мукоцилиарный клиренс, благодаря которому инородные частицы и микроорганизмы, осевшие на слизистой респираторного тракта, выводятся из дыхательных путей вместе со слизью. Слизь трахеобронхиального дерева является совокупным продуктом секреторной деятельности бокаловидных клеток эпителия, подслизистых желез, а также клеток Клара и состоит из 2 коллоидных слоев. Нижний – золь – представляет собой непрерывную подвижную пленку, в которой реснички мерцательного эпителия постоянно совершают колебательные движения. Золь содержит различные биологически активные вещества, ферменты, иммуноглобулины, которые обуславливают защитную функцию. Верхний слой – гель – является продуктом смешивания золя с секретами бокаловидных и серомукоидных клеток и характеризуется большей плотностью. Гель представлен широкой сетью гликопротеинов, сцепленных поперечными дисульфидными связями, что определяет его высокую вязкость. Постоянные колебания в золе ресничек мерцательного эпителия способствуют перемещению сли-

зи в проксимальном направлении. За счет этого значительно укорачивается продолжительность возможного контакта микроорганизмов, осевших на слизи, с эпителиальными клетками. Именно это существенно снижает риск инвазии возбудителей [8–10, 14–20].

Развитие ОРИ приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса из-за воспалительного процесса. При этом в ранней фазе воспаления имеет место увеличение продукции брадикинина и гистамина, способствующих повышению сосудистой проницаемости. Это сопровождается развитием отека, полнокровия, миграцией в поврежденные ткани нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, базофилов и эозинофилов. Кроме этого, под действием гистамина и брадикинина в лейкоцитах и поврежденных клетках респираторного эпителия усиливается продукция провоспалительных цитокинов и простагландинов и других медиаторов воспаления. Установлено также, что гистамин и брадикинин вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов и трахеи. Воспалительный процесс приводит к увеличению образования трахеобронхиального секрета и ухудшению его реологических свойств из-за уменьшения удельного веса воды и повышения концентрации муцинов. Одновременно нарушается ультраструктура ресничек мерцательного эпителия, что сопровождается снижением их функциональной активности. Снижение мукоцилиарного клиренса приводит к нарушению санации трахеобронхиального дерева и компенсаторной активации кашлевого рефлекса. Инициация кашлевого рефлекса обусловлена раздражением рецепторов блуждающего нерва, которые локализованы в слизистой гортани, бифуркации трахеи и крупных бронхов. При этом показано, что механические и химические раздражители воздействуют на ирритативные рецепторы, а медиаторы воспаления – на С-рецепторы.

Раздражение нервных рецепторов приводит к передаче импульсов по афферентным путям в продолговатый мозг, где предполагается наличие кашлевого центра, самостоятельность которого до настоящего времени продолжает обсуждаться. Это связано с тем, что получены данные в пользу того, что кашлевой центр в продолговатом мозге может располагаться диффузно. Достижение афферентных импульсов продолговатого мозга (кашлевого центра) и ретикулярной формации приводит к формированию афферентного ответа. В результате возникает координированная реакция со стороны мышц грудной клетки, диафрагмы, гортани и бронхов. Это приводит к глубокому вдоху, а затем к одновременному сокращению мышц грудной клетки, диафрагмы и бронхов при закрытой голосовой щели с ее быстрым раскрытием в последующем, что позволяет создать высокую скорость воздушного потока. Именно это и создает возможность компенсаторного очищения трахеобронхиального дерева при кашле.

Клиническая картина и терапия

В первые дни ОРИ кашель, как правило, является непродуктивным, т. к. воспалительный процесс в этот период еще не достигает экссудативной фазы. В результате – раздражение нервных рецепторов и последующее включение описанной ранее рефлекторной дуги приводят к развитию кашля. Кашель при этом не только непродуктивный, но и нередко болезненный. В последующие дни заболевания, когда появляется мокрота, кашель также может не приводить к облегчению, т. к. поначалу процессы отхождения мокроты затруднены из-за ее высокой вязкости. Как правило, это приводит к ухудшению самочувствия, а у малень-

ких детей – к нарушению сна и аппетита. В связи с этим лечение кашля при ОРИ у детей является оправданным и необходимым терапевтическим мероприятием. При этом, назначая препарат Ренгалин с первых дней заболевания, можно существенно улучшить самочувствие ребенка. Высокая терапевтическая эффективность препарата Ренгалин обусловлена содержанием в его составе релиз-активных антител (РА-антитела) к гистамину, брадикинину и морфину [13]. Включение в состав препарата Ренгалин указанных РА-антител основано на результатах целого ряда экспериментальных данных, убедительно демонстрирующих высокую безопасность и выраженный клинический эффект [21–25]. Так, было установлено, что РА-антитела, входящие в состав препарата, модифицируют активность лиганд-рецепторного взаимодействия эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами: РА-антитела к морфину – с опиатными рецепторами, РА-антитела к гистамину – с H_1 -гистаминовыми рецепторами, РА-антитела к брадикинину – с V_1 и V_2 рецепторами брадикинина. Отмечено, что благодаря эффектам РА-антител к гистамину и брадикинину снижается активность воспалительного процесса, уменьшаются отек и спазм гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева. Кроме этого, за счет модификации гистамин-зависимой активации H_1 -рецепторов и брадикинин-зависимой активации V_2 -рецепторов избирательно снижается возбудимость кашлевого центра продолговатого мозга, происходит торможение центральных звеньев кашлевого рефлекса. Под действием препарата Ренгалин уменьшается высвобождение гистамина, брадикинина, простагландинов, что не только снижает воспаление, но и ингибирует поток болевой импульсации с периферии и болевую чувствительность в таламусе. В свою очередь РА-антитела к морфину не только потенцируют анальгезирующий эффект, но и снижают возбудимость кашлевого центра. При этом, в отличие от наркотических анальгетиков, препарат Ренгалин не вызывает угнетения дыхания, лекарственной зависимости и не обладает наркотическим и снотворным действием. Таким образом, терапевтическая эффективность препарата Ренгалин реализуется за счет комбинированного эффекта РА-антител к гистамину, брадикинину и морфину, в результате которого блокируются центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, а также снижается активность воспаления в респираторном тракте. Таким образом, представленные данные позволяют сделать вывод о том, что препарат Ренгалин, обладающий комбинированным эффектом (антитуссивным и противовоспалительным), может применяться в разные периоды заболевания: как в первые дни ОРИ, когда отмечается сухой кашель, так и в последующие периоды болезни, когда кашель становится продуктивным.

Убедительные экспериментальные данные о позитивном влиянии препарата Ренгалин на скорость регресса выраженности кашля подтверждаются также результатами клинических исследований, анализ которых представлен ниже. Так, проф. Н.А. Геппе и проф. Е.Г. Кондюрина (2014) в открытом сравнительном многоцентровом рандомизированном исследовании показали высокую эффективность и безопасность препарата Ренгалин при лечении детей с ОРИ [26]. Авторами было установлено, что на фоне терапии препаратом Ренгалин у 90% детей дневной кашель был купирован уже к 3-му дню лечения, что было сопоставимо с группой сравнения, в которой лечение проводилось бутамиратом. Особо следует отметить, что полное отсутствие

ночного кашля достоверно чаще отмечалось в группе детей, получавших препарат Ренгалин. Так, если в основной группе ночной кашель к указанному моменту был купирован у 52% детей, то в группе сравнения – только у 34% ($p=0,0003$), что указывало на уменьшение частоты дополнительного использования муколитиков, если стартовая терапия проводилась препаратом Ренгалин ($p<0,0001$). Кроме этого, авторы указывали на то, что препарат Ренгалин оказывает положительное влияние не только на скорость купирования кашля, но и на темпы снижения выраженности других клинических проявлений ОРВИ. Особое внимание обращено на хорошую переносимость и высокий профиль безопасности препарата Ренгалин у детей [26].

Аналогичные результаты были получены проф. Ю.Л. Мизерницким и соавт. (2014), которые в сравнительном рандомизированном исследовании изучали клиническую эффективность и безопасность препарата Ренгалин при ОРВИ у детей в возрасте 3–10 лет. Анализ данных исследования свидетельствует о том, что применение препарата Ренгалин по сравнению с бутамиратом сопровождалось более быстрой трансформацией непродуктивного кашля во влажный ($p<0,05$). Кроме этого, авторы отметили положительное влияние препарата Ренгалин и на другие симптомы ОРВИ. Так, на фоне применения препарата была отмечена более быстрая нормализация температуры тела, начиная со 2-х сут лечения ($p<0,05$). Особо было обращено внимание на то, что при использовании препарата Ренгалин значительно реже требовалось дополнительное назначение других средств от кашля (отхаркивающих или муколитических). Анализ результатов исследования позволил авторам сделать вывод о высокой клинической эффективности препарата Ренгалин, его безопасности и хорошей переносимости при использовании у детей [27].

Таким образом, инновационный препарат Ренгалин, обладающий комбинированным противовоспалительным и противокашлевым действием, позволяет эффективно контролировать кашель при ОРВИ у детей в разные периоды заболевания и может быть использован как при сухом, так и при продуктивном кашле.

Литература

1. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 688 с. [Uchajkin V.F., Nisevich N.I., Shamshova O.V. Infekcionnyye bolezni u detej. M.: GEOTAR-Media, 2013. 688 s. (in Russian)].
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 69 с. [Ostrye respiratornyye zabolevaniya u detej: lechenie i profilaktika. Nauchno-prakticheskaja programma Sojuza pediatrov Rossii. M.: Mezhdunarodnyj fond ohrany zdorov'ja materi i rebenka, 2002. 69 s. (in Russian)].
3. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях средней степени тяжести. Интернет-ресурс: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6136-standart-ot-30-yanvarya-2013-g>. Дата обращения: 15.07.2017 [Standart specializirovannoj medicinskoj pomoshhi detjam pri ostryh respiratornyh zabolevaniyah srednej stepeni tjazhesti. Internet-resurs: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6136-standart-ot-30-yanvarya-2013-g>. Data obrashhenija: 15.07.2017 (in Russian)].
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). Интернет-ресурс: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoj-pomoshhi-detyam-s-orvi>. Дата обращения: 15.07.2017 [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu medicinskoj pomoshhi detjam s ostroj respiratornoju virusnoju infekciej (ostryj nazofaringit). Internet-resurs: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoj-pomoshhi-detyam-s-orvi>. Data obrashhenija: 15.07.2017 (in Russian)].
5. Shields M.D., Thavagnanam S. The difficult coughing child: prolonged acute cough in children // *Cough*. 2013. Vol. 9. P. 11.
6. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. Кашель у детей. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в педиатрической практике. М.: Посад, 2000. 53 с. [Korovina N.A., Zaharova I.N., Zaplatnikov A.L., Ovsjannikova E.M. Kasha' u detej. Protivokashlevye i otharkivajushhie lekarstvennyye sredstva v pediatricheskoj praktike. M.: Posad, 2000. 53 s. (in Russian)].

7. Геппе Н.А., Снегочкая М.Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей // *Consilium Medicum* (приложение Педиатрия). 2006. № 2. С. 19–22 [Geppe N.A., Snegockaja M.N. Voprosy differencial'noj diagnostiki i terapii kashlja u detej // *Consilium Medicum* (prilozhenie Pediatrija). 2006. № 2. S. 19–22 (in Russian)].
8. Зайцева О.В. Кашель у детей: дифференцированный диагноз, рациональный выбор терапии. М., 2008. 57 с. [Zajceva O.V. Kasha' u detej: differencirovannyj diajnoz, racional'nyj vybor terapii. M., 2008. 57 s. (in Russian)].
9. Лебеденко А.А. Кашель у детей. Единство теории и практики. Ростов-на-Дону: Медиа-Полис, 2014. 208 с. [Lebedenko A.A. Kasha' u detej. Edinstvo teorii i praktiki. Rostov-na-Donu: Media-Polis, 2014. 208 s. (in Russian)].
10. Самсыгина Г.А. Кашель у детей (патофизиология, клиническая интерпретация, лечение). М.: ПедиатрЪ, 2016 [Samsygina G.A. Kasha' u detej (patofiziologiya, klinicheskaja interpretacija, lechenie). M.: Pediatr, 2016 (in Russian)].
11. Самсыгина Г.А. Противовоспалительная терапия острых респираторных инфекций у детей // *Педиатрия*. 2011. Т. 90. № 1. С. 13–19 [Samsygina G.A. Protivovospalitel'naja terapija ostryh respiratornyh infekcij u detej // *Pediatrija*. 2011. T. 90. № 1. S. 13–19 (in Russian)].
12. Спичак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей // *Педиатрия*. 2012. № 5. С. 67–73 [Spichak T. V. Mesto protivovospalitel'noj terapii pri ostryh respiratornyh zabolevaniyah u detej // *Pediatrija*. 2012. № 5. S. 67–73 (in Russian)].
13. Ренгалин. Инструкция по медицинскому применению препарата. Государственный реестр лекарственных средств РФ. Интернет-ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Дата обращения: 10.08.2017 [Rengalin. Instrukcija po medicinskomu primeneniju preparata. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv RF. Internet-resurs: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Data obrashhenija: 10.08.2017 (in Russian)].
14. Polverino M., Polverino F., Fasolino M. et al. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc // *Multidiscip Respir Med*. 2012. Vol. 7 (1). P. 5.
15. Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C. et al. Anatomy and Neurophysiology of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest*. 2014. Vol. 146 (6). P. 1633–1648.
16. Grace M.S., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Pre-clinical studies in cough research: role of Transient Receptor Potential (TRP) channels // *Pulm Pharmacol Ther*. 2013. Vol. 26(5). P. 498–507.
17. Brooks S.M. Perspective on the human cough reflex // *Cough*. 2011. Vol. 7. P. 10.
18. Hill S.J. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors // *Pharmacol Rev*. 1997. Vol. 49. P. 253–278.
19. Polosa R., Holgate S.T. Comparative airway response to inhaled bradykinin, kallidin, and bradykinin in normal and asthmatic subjects // *Am Rev Respir Dis*. 1990. Vol. 142. P. 1367–1371.
20. Proud D., Reynolds C.J., Broomfield J. et al. Bradykinin effects in guinea pig tracheal epithelial cells are mediated through a B2 kinin receptor and can be inhibited by the selective antagonist Hoe 140 // *J Pharmacol Exp Ther*. 1993. Vol. 264 (3). P. 1124–1131.
21. Эпштейн О.И. Релиз-активность — от феномена до создания новых лекарственных средств // *Бюл. экпер. биол. и мед*. 2012. № 7. С. 62–67 [Jepshtejn O.I. Reliz-aktivnost' – ot fenomena do sozdanija novyh lekarstvennyh sredstv // *Bjul. jeksper. biol. i med*. 2012. № 7. S. 62–67 (in Russian)].
22. Зак М.С. Противокашлевая активность сверхмалых доз к брадикинину, гистамину и серотонину: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2003. 31 с. [Zak M.S. Protivokashlevaja aktivnost' sverhmalyh doz k bradikininu, gistaminu i serotoninu: Avtoref. diss. ... k.m.n. M. 2003. 31 s. (in Russian)].
23. Эпштейн О.И., Ковалева В.Л., Зак М.С., Дугина Ю.Л. Сверхмалые дозы антител к медиаторам воспаления: противокашлевые свойства антител к брадикинину, гистамину и серотонину // *Бюлл. экперим. биол.* 2003. Прил. 1. С. 61–64 [Jepshtejn O.I., Kovaleva V.L., Zak M.S., Dugina Ju.L. Sverhmalye dozy antitel k mediatoram vospaleniya: protivokashlevye svoystva antitel k bradikininu, gistaminu i serotoninu // *Bjull. jeksperim. biol*. 2003. Pril. 1. S. 61–64 (in Russian)].
24. Бабахин А.А., Шершакова Н.Н., Шиловский И.П. и др. Терапевтическая эффективность ренгалина на экспериментальной модели аллергической бронхиальной астмы у мышей // *Матер. XX Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство»*. 2013. 286 с. [Babahn A.A., Shershakova N.N., Shilovskij I.P. i dr. Terapevticheskaja jeffektivnost' rengalina na jeksperimental'noj modeli allergicheskoi bronhial'noj astmy u myshej // *Mater. XX Ross. nac. kongr. «Chelovek i lekarstvo»*. 2013. 286 s. (in Russian)].
25. Чурин А.А., Фомина Т.И., Ветохкина Т.В. и др. Исследование противокашлевых свойств препарата ренгалин и его компонентов в модели кашля, вызванного аэрозольным введением капсаицина у морских свинок // *Матер. XX Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство»*. М., 2013. С. 466–467 [Churin A.A., Fomina T.I., Vetoshkina T.V. i dr. Issledovanie protivokashlevykh svoystv preparata rengalin i ego komponentov v modeli kashlja, vyzvannogo ajerozol'nyim vvedeniem kapsaicina u morskih svinok // *Mater. XX Ross. nac. kongr. «Chelovek i lekarstvo»*. M., 2013. S. 466–467 (in Russian)].
26. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустьян А.Н. и др. Ренгалин — новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // *Антиб. и химиотер.* 2014. № 59(5–6). С. 16–24 [Geppe N.A., Kondjurina E.G., Galustjan A.N. i dr. Rengalin - novyj preparat dlja lechenija kashlja u detej. Promezhutochnye itogi mnogocentrovogo sravnitel'nogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovanija // *Antib. i himioter*. 2014. № 59(5–6). S. 16–24 (in Russian)].
27. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Козлова Л.А. и др. Эффективность комбинированного препарата сверхмалых доз антител к медиаторам воспаления при сухом кашле у детей с респираторными инфекциями // *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. 2014. № 14. С. 95–99 [Mizernickij Ju.L., Mel'nikova I.M., Kozlova L.A. i dr. Jeffektivnost' kombinirovannogo preparata sverhmalyh doz antitel k mediatoram vospaleniya pri suhom kashle u detej s respiratornymi infekcijami // *Pul'monologija detskogo vozrasta: problemy i reshenija*. 2014. № 14. S. 95–99 (in Russian)].