

КАШЕЛЬ

МОНОГРАФИЯ

А.В. БУДНЕВСКИЙ, С.Н. АВДЕЕВ, А.А. ЗАЙЦЕВ,
Е.С. ОВСЯННИКОВ, С.Н. ФЕЙГЕЛЬМАН



КАШЕЛЬ
МОНОГРАФИЯ
МОНОГРАФИЯ
МОНОГРАФИЯ
МОНОГРАФИЯ
МОНОГРАФИЯ
МОНОГРАФИЯ

А.В. БУДНЕВСКИЙ, С.Н. АДДЕЕВ, А.А. ЗАЙЦЕВ,
Е.С. ОВСЯННИКОВ, С.Н. ФЕЙГЕЛЬМАН

КАШЕЛЬ

МОНОГРАФИЯ

Москва

CONSILIUM
MEDICUM | OmniDoctor

2025

УДК 616.2
ББК 54.12
Б90

Авторы

Будневский Андрей Валериевич – проректор по научно-инновационной деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, заслуженный изобретатель Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Авдеев Сергей Николаевич – главный пульмонолог Минздрава РФ, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология», академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Зайцев Андрей Алексеевич – главный пульмонолог Минобороны РФ, главный пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, президент Межрегиональной ассоциации специалистов респираторной медицины (МАСРМ), заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор

Овсянников Евгений Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Фейгельман Софья Николаевна – ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Рецензенты

Айсанов Заурбек Рамазанович – профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), доктор медицинских наук, профессор

Лещенко Игорь Викторович – профессор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор

Б90 Будневский А.В., Авдеев С.Н., Зайцев А.А., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н.
Кашель. Монография. М.: Consilium Medicum, 2025. – 224 с., вклейка

ISBN 978-5-6046061-1-7

В книге представлены последние данные, касающиеся патофизиологии, классификации, диагностической тактики и стратегии терапии кашля как одного из самых частых синдромов в общей врачебной практике, а также собственный клинический опыт лечения больных заболеваниями, сопровождающимися кашлем. Обобщены и проанализированы данные актуальных международных и российских клинических рекомендаций.

Издание может быть полезно врачам общей практики, врачам-терапевтам, пульмонологам, студентам и ординаторам медицинских вузов.

УДК 616.2
ББК 54.12

ISBN 978-5-6046061-1-7

© А.В. Будневский, С.Н. Авдеев, А.А. Зайцев,
Е.С. Овсянников, С.Н. Фейгельман
© ООО «Консилиум Медикум», 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	6
ГЛАВА 1. Эпидемиология кашля	8
ГЛАВА 2. Физиология и патофизиология кашля	14
Рефлекторная дуга кашля	15
Афферентное звено	16
Центральное звено	19
Эфферентное звено	22
Мукоцилиарный клиренс	24
Синдром кашлевой гиперчувствительности	29
ГЛАВА 3. Диагностика кашля	37
Клиническая характеристика кашля	37
Диагностическая программа	44
Субъективные методы оценки кашля	45
Объективные методы оценки кашля	45
Острый кашель	49
Острые вирусные инфекции верхних дыхательных путей	50
Острый бронхит	53
Аллергические заболевания верхних дыхательных путей ...	55
Бронхиальная астма	56
Аспирация	57
Ингаляционные отравления	58
Пневмония	59
Обострение хронической обструктивной болезни легких	60
Плеврит	64
Тромбоэмболия легочной артерии	64
Пневмоторакс	65

Острые сердечно-сосудистые заболевания.	65
Особенности острого кашля при некоторых других заболеваниях.	66
Подострый кашель.	68
Поствирусный риносинусит.	69
Коклюш.	69
Постинфекционный кашель с временной бронхиальной гиперреактивностью.	76
Хронический кашель.	77
Особенности кашля при респираторной и нереспираторной патологии.	81
Бронхиальная астма.	81
Эозинофильный бронхит.	84
Синдром кашля верхних дыхательных путей.	85
Гастроэзофагеальный рефлюкс.	89
Хронический (необструктивный) бронхит.	90
Хроническая обструктивная болезнь легких.	91
Бронхоэктазы.	95
Диффузные интерстициальные заболевания легких.	96
Туберкулез легких.	97
Рак легкого.	100
Дисфункция голосовых связок.	100
Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна.	103
Хронические заболевания уха.	103
Хроническая сердечная недостаточность.	104
Лекарственно-индуцированный кашель.	107
Психогенный кашель.	121
Хронический рефрактерный и хронический идиопатический кашель.	122

ГЛАВА 4. Фармакологические и нефармакологические

методы лечения кашля.	124
Немедикаментозная терапия.	126
Медикаментозная терапия.	139
Противокашлевая терапия.	139
Отхаркивающие средства (экспекторанты).	147
Муколитики, мукокинетики, мукорегуляторы.	150
Многокомпонентные лекарственные средства.	160
Бронходилататоры.	163
Ингаляционные глюкокортикостероиды.	169

ГЛАВА 5. Алгоритмы терапии кашля	170
Лечение острого кашля	170
Лечение подострого кашля	171
Лечение хронического кашля	173
Будущие направления в лечении кашля	182
Список литературы.	185

ВВЕДЕНИЕ

Кашель является одной из самых частых жалоб, с которой пациенты обращаются к врачам общей практики, терапевтам, пульмонологам, требует междисциплинарного подхода в диагностике и дифференцированного подхода в выборе лекарственных средств. Широкий спектр причин развития кашля, сложности их верификации, отсутствие единых принципов терапии обусловили появление в 2004–2008 гг. европейских и американских клинических рекомендаций, посвященных решению проблем диагностики и терапии в первую очередь хронического кашля. В структуру причин кашля входят различные респираторные и нереспираторные заболевания. К числу последних относятся заболевания системы кровообращения, желудочно-кишечного тракта, злокачественные новообразования и многие другие.

Острый кашель является защитным механизмом и, как правило, не влечет за собой серьезных последствий, быстро купируется на фоне лечения основного заболевания. В свою очередь, хронический кашель оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и требует особого внимания специалистов. Патофизиологической основой хронического кашля в последние годы признан синдром кашлевой гиперчувствительности, требующий применения персонализированного подхода, а в ряде случаев и терапии *ex juvantibus*.

Несмотря на то что научные достижения последних 10–20 лет позволили лучше понять патофизиологию кашля, а также влияние этого симптома на качество жизни пациентов, многое остается недостаточно изученным. Одной из актуальных проблем респираторной медицины по-прежнему остается объективная диагностика кашля. Несмотря на легкость, с которой человеческое ухо распознает кашель, автоматизированное его обнаружение остается проблемой. Существующие в настоящее время системы суточного мониторинга кашля должны обеспечивать точное его автоматическое распознавание, а в идеале – иметь алгоритмы диагностики заболеваний на основе использования искусственного интеллекта.

Важной задачей является управление кашлем, поскольку в одних случаях он, выполняя функцию очистки дыхательных путей, полезен, а в других – приводит к утомлению дыхательной мускулатуры, развитию различных осложнений, снижению качества жизни пациентов. Специалистам важно понимать, когда необходимо подавлять чрезмерный кашлевой рефлекс, а когда оптимизировать процесс отхождения мокроты. Владение принципами дифференцированного назначения противокашлевых и мукоактивных лекарственных средств на разных этапах терапевтического процесса позволит врачу избежать ненужных затрат на лечение и сократить сроки выздоровления больного.

По данным многочисленных эпидемиологических исследований распространенность респираторных жалоб составляет 40–48% среди взрослого населения, причем повышается с возрастом, у курящих и в условиях пылевого загрязнения. Так, например, Lundbäck В. и соавт. провели оценку респираторных симптомов среди 6610 жителей Швеции. При этом 41% опрошенных сообщали о наличии хотя бы одного респираторного симптома, кашель с мокротой наблюдался у 22% лиц, свистящее дыхание – у 14%. Все респираторные симптомы, за исключением кашля, усиливались с возрастом. Приступы нехватки воздуха, свистящего дыхания или сильного кашля зарегистрировали после физических упражнений в холодную погоду у 21% лиц, после воздействия пыли и дыма – у 22%, при воздействии выхлопных газов автомобилей и загрязнения воздуха – у 16%, при наличии сильных запахов – у 17%. Авторы выявили сильную взаимосвязь между курением и длительным кашлем, выделением мокроты, свистящим дыханием, респираторными симптомами во время физических упражнений в холодную погоду и приступами одышки. Не выявлено различий по полу, а также между сельскими и городскими жителями. Около 4,1% опрошенных предполагали у себя наличие хронического бронхита (ХБ) или эмфиземы легких в качестве причины респираторных симптомов [1].

Интересными являются данные исследования Holt К.Ј. и соавт., оценивавших количество кашлевых эпизодов у здоровых лиц за сутки. Семьдесят девять здоровых добровольцев прошли 24-часовой амбулаторный мониторинг кашля с использованием кашлевого монитора VitaloJAK™ (рис. 1).

Аудиозапись очистили с помощью специально написанного алгоритма для удаления посторонних звуков, не связанных с кашлем, а затем полученные записи кашля были отмечены специализированными электронными метками. Чаще всего кашель возникал в течение дня, а количество кашлевых эпизодов за 24 часа, как правило, было достаточно низким (в среднем – 4,6 кашля), однако наблюдалась большая вариабельность – от 0 до 136 кашлей. Частота кашля не

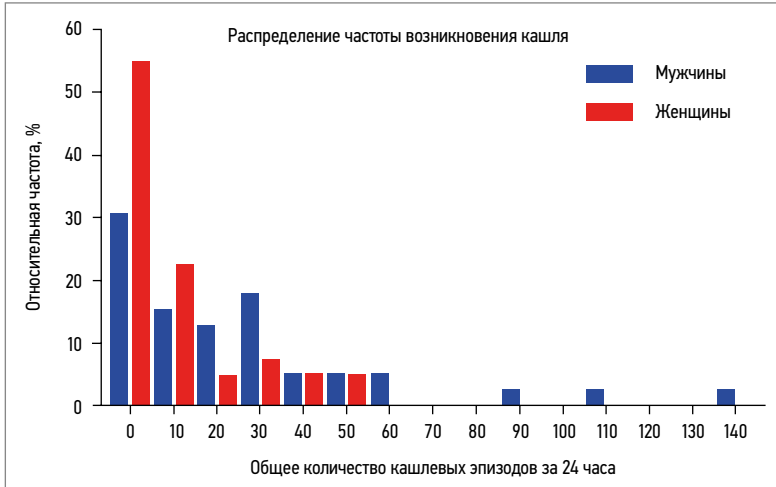


Рис. 1. Распределение частоты общего количества кашля за 24 часа при сравнении здоровых мужчин и здоровых женщин.

Примечание. Относительная частота рассчитывалась как доля от общего числа участников каждого пола (38 женщин и 41 мужчина) [2].

зависела от характеристик участников, за исключением пола: мужчины кашляли в 4–5 раз чаще, чем женщины, в течение дня и в течение 24 часов (медиана 16,1 [3,8–33,4] против 4,1 [1,0–15,0]; $p=0,015$). Это первое исследование, описывающее частоту кашля у сбалансированной группы здоровых взрослых с использованием системы мониторинга кашля [2].

Janson С. и соавт. провели обширное эпидемиологическое исследование, целью которого было выявление особенностей кашля у пациентов из разных европейских стран. Участникам в возрасте от 20 до 48 лет ($n=18\,277$) из 16 стран помимо анкетирования проводили спирометрию и определение уровней общего и специфического IgE. Распространенность ночного кашля в среднем составила 30,7%, непродуктивного – 10,2%, продуктивного – 10,2%. Ночной и непродуктивный кашель чаще встречался у женщин, чем у мужчин. Ночной и продуктивный кашель главным образом был ассоциирован с ринитом. Основными предрасполагающими факторами кашля названы бронхиальная астма (БА), табакокурение и ожирение [3].

Острый кашель, обычно сопровождающий острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), с учетом высокой распространен-

ности является глобальной проблемой. Это обусловлено не только трудностями диагностики и лечения, но и высокими экономическими затратами. Например, в Великобритании ежегодные расходы на лечение острого кашля составляют не менее 979 млн фунтов стерлингов, при этом 104 млн фунтов стерлингов пациенты тратят на приобретение безрецептурных лекарственных средств. В США годовые расходы на покупку безрецептурных препаратов для лечения кашля и устранения симптомов простуды достигают 3,6 млрд долларов [4].

Хронический кашель (ХК) является наиболее частым симптомом различных бронхолегочных заболеваний и обуславливает от 10% до 38% обращений за медицинской помощью к врачу-пульмонологу. Если учесть, что в России каждый год регистрируется около 27,3–41,2 млн случаев ОРВИ, то, предположительно, около половины заболевших обращаются за медицинской помощью именно с жалобами на кашель. Если учитывать пациентов с хронической патологией бронхолегочной системы (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, ХБ, БА), то становится очевидным, что данный симптом занимает одно из ведущих мест в клинической практике [5].

Хронический кашель чаще встречается у женщин, чем у мужчин, составляя 66–73% пациентов с данным симптомом. Выявлены аналогичные результаты в отношении хронической боли, а также сочетания ежедневной хронической боли и ХК, которые также более распространены у женщин, чем у мужчин. Данные функциональной магнитно-резонансной томографии с вдыханием капсаицина в концентрации ниже той, которая вызывает кашель в среднем по популяции, позволяют предположить, что указанные гендерные особенности распространенности кашля могут отражать различия в обработке ощущений кашля в центральной нервной системе. Интересно, что мальчики и девочки имеют одинаковую чувствительность кашлевого рефлекса, а гендерная разница проявляется в период полового созревания. Ряд ученых предполагает, что у женщин наблюдается сниженный порог кашлевой чувствительности, призванный защитить от аспирации во время беременности [6].

С возрастом частота жалоб на кашель при обращении за медицинской помощью увеличивается. Среди мужчин до 50 лет жалобы на кашель встречались в 26,7% случаев, а старше 50 лет – в 2 раза чаще. Средний возраст дебюта ХК составил $44,5 \pm 0,5$ года [7].

Во всем мире распространенность ХК составляет 9,6% (рис. 2). Отмечают, что этот показатель выше среди населения стран Океании (18,1%), Европы (12,7%) и Америки (11,0%), чем среди населения

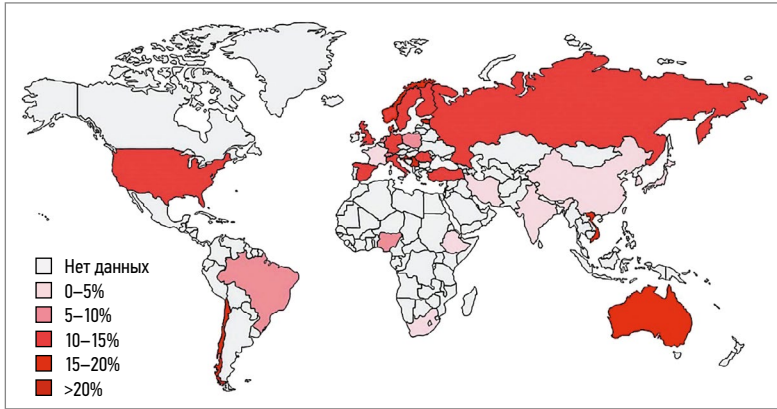


Рис. 2. Распространенность ХК по всему миру [8].

стран Азии (4,4%) и Африки (2,3%) [8]. В Российской Федерации ХК отмечается у 15–20% населения [9]. Ford A.C. и соавт. выявили, что в среднем у 7% населения выраженный кашель мешает ежедневной нормальной активности хотя бы один раз в неделю [10].

Discipinagaitis P.V. и соавт. по результатам теста с капсаицином не обнаружили этнических различий в чувствительности кашлевого рефлекса между представителями европеоидной расы, индийцами и китайцами [11]. Следовательно, предполагаемые ранее этнические или генетические различия в чувствительности кашлевого рефлекса не являются причиной региональных особенностей в распространенности кашля. Данное явление может объясняться различиями в экологической обстановке. В частности, урбанизация в западных странах увеличивает риск ингаляционного воздействия раздражителей на дыхательные пути. Более того, обнаружена значительная корреляция между курением и распространенностью ХК. Сопутствующие заболевания, такие как ожирение или ринит, также могут объяснять данные региональные различия [12].

Однако распространенность кашля может быть переоценена, если пациентов относят к категории «рефрактерных» из-за плохой реакции на терапию, которая фактически не воздействует на основную причину кашля. И наоборот, ее значение может быть занижено или недооценено, если кашель рассматривается как осложнение другого состояния, а не как самостоятельная патология. Это продемонстрировано в ретроспективном анализе данных, полученных в учреждениях первичной медико-санитарной помощи Англии примерно

у 200 тыс. пациентов: у 18% больных хотя бы один раз отмечалось заболевание, проявляющееся кашлем, и только у 0,2% диагностировали ХК как таковой [13].

Риск возникновения ХК повышается при загрязнении окружающей среды. Например, воздействие угольной пыли на дыхательные пути детей в возрасте 1–4 лет способствует развитию ХБ к 20 годам [8]. Экологические и социальные факторы также могут объяснить гендерные и возрастные различия в распространенности кашля. В Южной Корее проведено исследование ($n=18\,071$), в котором показано, что распространенность ХК у мужчин составила 3%, у женщин – 2% ($p<0,001$). Авторы объяснили это различиями в привычке курения. Исследование, проведенное в Китае среди 1882 пациентов с ХК, из которых 87% никогда не курили, показало, что эти пациенты, как правило, моложе (в среднем 43 года), чем в западных странах, без каких-либо заметных гендерных различий [6].

Хотя курение является общепризнанным фактором риска развития ХК, по результатам различных исследований выявлено, что влияние прекращения курения на ХК было неоднозначным. По сравнению с некурящими, у курильщиков снижена кашлевая чувствительность, которая восстанавливается в среднем через 2 недели после прекращения курения, хотя со временем этот эффект нивелируется. Если бы большинство бывших курильщиков находились в периоде «повышенной кашлевой чувствительности», то отказ от курения мог быть ошибочно идентифицирован как фактор риска развития ХК. Тот факт, что бывшие курильщики (независимо от предшествующего стажа курения) существенно не отличались от некурящих с точки зрения риска развития ХК, еще раз подтверждает эту гипотезу. У бывших курильщиков в различных исследованиях кашлевая чувствительность была либо понижена, либо повышена в зависимости от времени, прошедшего с момента отказа от курения, что указывает на неоднородность результатов исследований. Таким образом, подробный анамнез курения с указанием даты прекращения курения является важным фактором для будущих исследований по изучению связи между прекращением курения и ХК. Кроме того, курение родителей в присутствии ребенка может увеличить риск развития у него ХБ в молодом возрасте [14, 15].

Высокое потребление некрахмальных полисахаридов, фруктов, изофлавонов сои, а также нахождение исключительно на грудном вскармливании в возрасте до 4 месяцев снижают риск возникновения ХК [16]. Низкий социальный статус и курение родителей при сожительстве с ними в возрасте от 0 до 16 лет незначительно связаны

с риском возникновения ХБ. Курение матери во время беременности и заболевания респираторного тракта в младенчестве не оказывали влияния на заболеваемость ХБ [17].

Хронический кашель может сохраняться в течение многих лет. В перекрестном европейском исследовании (n=1120) 20% пациентов сообщили о продолжительности кашля ≥ 10 лет, и примерно 10% пациентов сообщили о продолжительности кашля ≥ 30 лет в анкетном опросе в Великобритании (n=373) [18]. Исследование, проведенное в Финляндии (n=421), показало, что у 57 и 26% пациентов сохранялся ХК в течение 1 и 5 лет соответственно после первого обращения за медицинской помощью. При этом гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) был основным предиктором персистенции кашля в течение одного года (n=165). Из всех пациентов с ГЭР 63% получали лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) [19, 20]. Длительное исследование идиопатического ХК в Великобритании в течение 7–10 лет (n=42) также продемонстрировало, что у 24% пациентов кашель сохранялся с неизменной тяжестью, а у 36% пациентов наблюдалось увеличение его тяжести с течением времени [21].

Таким образом, кашель является одним из самых распространенных симптомов, заставляющих пациентов обратиться за медицинской помощью, так как он значительно снижает качество жизни. Данный симптом сопровождает многие респираторные и нереспираторные заболевания, несвоевременная диагностика которых может привести к возникновению серьезных осложнений и ухудшению прогноза. Диагностика и лечение кашля требуют высоких прямых и косвенных затрат, что представляет собой важную социально-экономическую проблему. Кроме того, пациент с кашлем довольно часто становится социально изолированным, так как окружающие воспринимают его в качестве источника инфекции, что доставляет психоэмоциональный дискомфорт. Следовательно, понимание патофизиологических механизмов, принципов диагностики и лечения кашлевого синдрома является необходимым для врача любой специальности.

Понимание механизмов возникновения кашлевого рефлекса и биомеханики дыхания может помочь практикующему врачу в поиске причины кашля и выборе подходов к лечению.

Первый уровень защиты дыхательных путей – это мукоцилиарный клиренс, который представляет собой реснички, покрытые слизистым секретом бокаловидных клеток, клеток Клара и желез подслизистого слоя. Длина каждой реснички составляет около 6 мкм, а диаметр – около 250 нм. Всего в дыхательных путях находится около 109 ресничек на 1 см². Как правило, в крупных бронхах они располагаются более плотно друг к другу и являются более длинными, чем в бронхиолах [22]. Мукоцилиарная активность обеспечивается эффективными колебаниями ворсинок реснитчатого эпителия и адекватным содержанием слизи.

Существует две основные причины, из-за которых затрудняется очистка дыхательных путей при помощи мукоцилиарного клиренса. Первая причина – это нарушение движения самих ресничек, что может быть связано либо с генетическими дефектами центральных белков аксономы, либо с их временной двигательной дисфункцией, вызванной инфекцией или ингаляционными раздражителями. Вторая причина – это повышение вязкости слизистого секрета, покрывающего реснички. Находясь под вязкой перилимфарной жидкостью, реснички сжимаются, а при значительном истончении слоя слизи могут слипаться между собой, что затрудняет их движение [23].

Качество работы мукоцилиарного клиренса можно оценить при помощи сцинтиграфии, при которой вдыхается коллоидный раствор, меченный ^{99m}Tc, депонирующийся в дыхательных путях. Если пациент кашляет во время исследования, то измеряется не только мукоцилиарный клиренс, но и кашлевой. Скорость и степень выведения изотопа из дыхательных путей отражает эффективность работы данных механизмов [24].

При нарушении работы мукоцилиарного клиренса у пациента возникают кашель и одышка, появление последней может быть

связано с бронхообструкцией. Кашель в некоторой степени может заменить мукоцилиарный клиренс, что объясняет более тяжелое течение заболеваний, протекающих с повышением вязкости слизи (например, муковисцидоз), по сравнению с заболеваниями, связанными с нарушением работы ресничек (например, первичная цилиарная дискинезия). Данный феномен объясняется тем, что вязкая слизь затрудняет как цилиарное, так и кашлевое очищение дыхательных путей [25].

При недостаточной эффективности мукоцилиарного аппарата, что довольно часто встречается при различных заболеваниях респираторного тракта (например, муковисцидозе, ХОБЛ, БА), включается механизм вторичной защиты дыхательных путей, а именно кашель.

Кашель с точки зрения физиологии – это произвольный или непроизвольный форсированный выдох, при котором высокоскоростной воздушный поток очищает дыхательные пути от инородных частиц.

Различают три основных типа кашля: рефлекторный (вызывается попаданием в дыхательные пути инородных частиц, не контролируется сознанием), произвольный (находится под контролем коры больших полушарий) и кашель, возникающий в ответ на ощущение раздражения дыхательных путей (связан с потребностью кашлять).

В исследовании Davenport P. описывается система мотивации к действию при кашлевых позывах, она состоит из шести стадий [26]:

- 1) воздействие стимула;
- 2) побуждение (физическая потребность отреагировать на раздражитель);
- 3) желание (перевод побуждения в центральную нейронную цель);
- 4) действие (физическая реакция, удовлетворяющая побуждение-желание);
- 5) обратная связь нервной системы о выполненном действии;
- 6) вознаграждение (ощущение удовлетворения).

Считается, что кашель, связанный с бронхолегочными заболеваниями, находится под сознательным контролем и зависит от ощущения раздражения дыхательных путей, вызывается физической потребностью кашлять [26, 27].

Рефлекторная дуга кашля

Рефлекторная дуга кашля состоит из трех основных звеньев – афферентного (рис. 3), центрального и эфферентного.

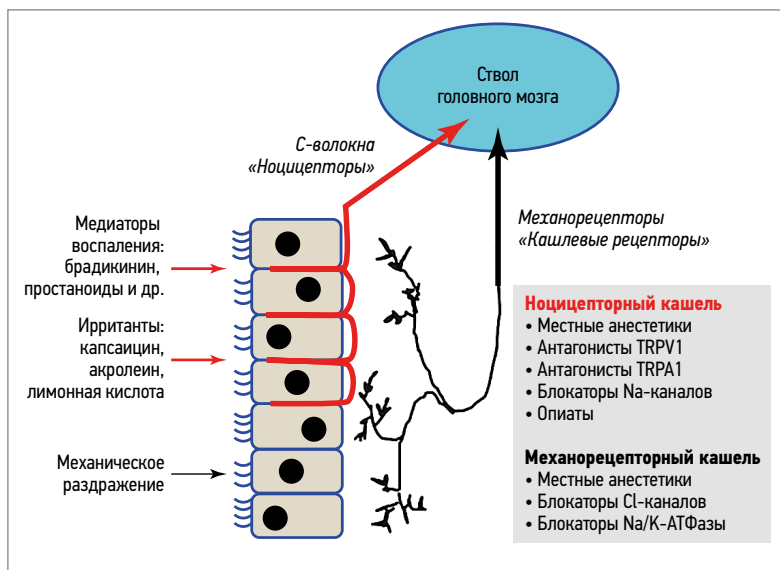


Рис. 3. Периферические механизмы регуляции кашлевого рефлекса.

Обширные исследования подтверждают концепцию о том, что по крайней мере два подтипа первичных сенсорных нейронов могут вызывать кашель при стимуляции. Ноцицепторы С-волокон, окончания которых расположены внутри и вокруг поверхности слизистой оболочки дыхательных путей, чувствительны к широкому спектру экзогенных или эндогенных химических медиаторов, которые могут либо активировать, либо повышать чувствительность ноцицепторных нервных окончаний. Кашлевые рецепторы, чувствительные к механическим воздействиям, расположены под эпителием крупных дыхательных путей и относительно нечувствительны к большинству химических медиаторов (за исключением низкого pH), но чрезвычайно чувствительны к точечным раздражителям, доставляемым на поверхность слизистой оболочки (например, вдыхаемым твердым частицам). Ряд соединений периферического действия, которые блокируют активацию ноцицепторов и/или механорецепторов, уменьшая кашель, перечислены в сером поле.

Примечание. TRPA1 – анкириновый рецептор с транзитным рецепторным потенциалом 1; TRPV1 – ваниллоидный рецептор с транзитным рецепторным потенциалом 1 [28].

Афферентное звено

Кашлевые рецепторы, расположенные в глотке, гортани, трахее и бронхах, берут начало от яремного и нодозного ганглиев. Они активируются механическими воздействиями, а также экзогенными или эндогенными химическими стимулами (в том числе медиаторами воспаления, такими как брадикинин, простагландины, гистамин) [28].

Кашлевые рецепторы по своей электрофизиологической конфигурации можно разделить на три группы [29].

Рецептор	Стимул	Ганглий
Неизвестный	Механический	–
TRPV1	Ионы водорода, капсаицин	Яремный
TRPA1	АИТС	Яремный
TRPM8	Ментол	Яремный
P2X3	АТФ	Яремный
P2X2/3	АТФ	Узловатый
ASICs	Ионы водорода	Узловатый и яремный
B2	Брадикинин	Яремный
TRKA	NGF	Яремный
PGR	Простагландины	Узловатый и яремный

Табл. 1. Основные кашлевые рецепторы и их стимулы.

Примечание. АТФ – аденозинтрифосфат, АИТС – allyl isothiocyanate (аллилизотиоцианат), ASICs – acid-sensing ion channels (кислото-чувствительные ионные каналы), B2 – bradykinin receptor 2 (рецептор брадикинина B2), NGF – nerve growth factor (фактор роста нервов), P2X3 – purinergic receptor 2X3 (пуринергический рецептор 2X3), P2X2/3 – purinergic receptor 2X2/3 (пуринергический рецептор 2X2/3), PGR – prostaglandin receptor (рецептор простагландина), TRPA1 – transient receptor potential ankyrin 1 (анкириновый рецептор с транзиторным рецепторным потенциалом 1), TRKA – tropomyosin receptor kinase A (тропомиозин-рецепторная киназа A), TRPM8 – transient receptor potential melastatin 8 (меластатиновый рецептор с транзиторным рецепторным потенциалом 8), TRPV1 – transient receptor potential vanilloid 1 (ваниллоидный рецептор с транзиторным рецепторным потенциалом 1).

1. Быстро адаптирующиеся (RAR) механорецепторы (скорость проведения – 14–23 м/с; наиболее представлены в крупных дыхательных путях; активируются механическими раздражителями, такими как легкое прикосновение и гиперинфляция/дефляция легких) [30].
2. Медленно адаптирующиеся (SAR) механорецепторы (скорость проведения – 3–5 м/с; активируются механическими раздражителями, но менее чувствительны к потоку вдыхаемого воздуха в покое, чем RAR; участвуют в рефлексе Геринга–Брейера) [30].
3. Рецепторы, представленные С-волоками блуждающего нерва (скорость проведения – 0,3–2 м/с; активируются химическими раздражителями; отвечают за возникновение ощущения «позыва к кашлю») [28].

В настоящее время известно несколько разновидностей кашлевых рецепторов, а также их основные стимулы (табл. 1). Необходимо отметить, что стимуляция некоторых рецепторов, например рецеп-

торов ментола TRPM8 и рецепторов растяжения легочной паренхимы, подавляет кашель [31].

Основными триггерами кашля являются:

- изменение качества и количества бронхиального секрета (например, при бронхите, синусите);
- поллютанты, инспирация раздражающих веществ (например, при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – ГЭРБ);
- колебания температуры и влажности вдыхаемого воздуха (особенно холодного или сухого воздуха), гипероксия, гипервентиляция;
- гиперчувствительность кашлевых рецепторов (например, при ОРВИ);
- стимуляция кашлевых рецепторов напрямую (например, при злокачественных новообразованиях, наличии инородного тела в дыхательных путях);
- непрямая стимуляция кашлевых рецепторов (заболевания дыхательной и/или сердечно-сосудистой системы).

Наибольшее количество кашлевых рецепторов представлено на задней поверхности надгортанника, в межчерпаловидной области передней поверхности гортани, в области голосовых связок и подскладочного пространства, бифуркации трахеи и месте ответвлений долевых бронхов. Количество рецепторов в бронхах прямо пропорционально их диаметру. В мелких бронхах они отсутствуют («немая зона»), поэтому поражение данного отдела респираторного тракта длительно протекает без кашлевого синдрома, проявляется только экспираторной одышкой. Легочная паренхима также не содержит кашлевых рецепторов [32].

Рецепторы блуждающего нерва, способствующие возникновению кашля, находятся и вне респираторного тракта, а именно в ушном проходе, пищеводе и желудке, плевре, перикарде или в других органах.

Интересно, что нос и придаточные пазухи не иннервируются афферентами блуждающего нерва, однако кашель является одним из основных симптомов риносинусита. Предположительно это связано с синдромом постназального глоточного затека, когда слизь стекает в нижележащие отделы дыхательных путей с механическим раздражением имеющихся там кашлевых рецепторов. В настоящее время также имеется следующая гипотеза: активация сенсорных волокон тройничного нерва, иннервирующих слизистую оболочку полости носа и придаточных пазух, может изменять порог чувствительности кашлевого рефлекса [33].

Кашель может быть вызван механическим раздражением наружного слухового прохода, который иннервируется ушной ветвью блуждающего нерва (нерв Арнольда) [28].

Центральное звено

Центральная регуляция кашля осуществляется двумя основными механизмами (рис. 4).

1. Обработка афферентной информации стволом мозга.
2. Обработка афферентной информации корой больших полушарий, что обеспечивает восприятие и эмоциональную окраску кашлевого рефлекса.

Кашлевой стимул по афферентным волокнам блуждающего нерва направляется в кашлевой центр, расположенный в ядре солитарного тракта продолговатого мозга, где образуются синапсы с интернейронами второго порядка. Предполагается, что данная межнейронная цепь выполняет функцию «реле» для передачи импульса нейронам ствола мозга, обеспечивающим регуляцию дыхания [34].

McGovern A.E. и соавт. использовали вирус простого герпеса 1 штамма H129 для выполнения антероградного транснайронального отслеживания центральных проекций афферентных нервных путей респираторного тракта. Исследование показало, что в обработке афферентной информации участвует достаточно широкая сеть нейронов ядра солитарного тракта. Афферентные волокна блуждающего нерва, отходящие от дыхательных путей, заканчиваются в сенсорных релейных ядрах *nervus vagus* и *nervus trigeminus* в стволе мозга, а затем поднимаются вверх по нервной системе, переключаясь в парабрахимальных ядрах, вентральном заднемедиальном и ретикулярном ядрах таламуса, паравентрикулярном ядре гипоталамуса, зона *incerta*, центральной миндалине и, наконец, в соматосенсорной коре, передней агранулярной островковой коре и диффузно по всему росто-каудальному протяжению поясной извилины. Полученные данные демонстрируют конкретные анатомические зоны, которые, вероятно, опосредуют перцептивные, эмоциональные и поведенческие последствия раздражения дыхательных путей [35].

Сеть нейронов, включающая вентролатеральный мозговой слой, ядра шва и мост, отвечает за контроль продолжительности инспираторной, компрессионной и экспираторной фаз, а также за степень двигательной активации дыхательных мышц во время осуществления кашлевого рефлекса. Данная сеть также регулирует деятельность дыхательных мышц, обеспечивая адекватное дыхание. В некоторых исследованиях подтверждается концепция общей анатомической

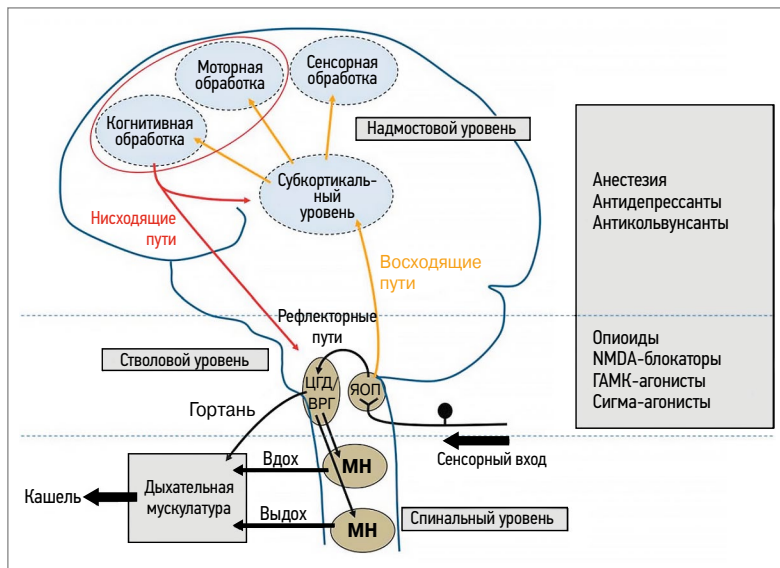


Рис. 4. Центральные механизмы регуляции кашля.

Сенсорные нейроны дыхательных путей проецируются в ствол мозга, где заканчиваются преимущественно в ЯОП. Проекция ЯОП может рефлекторно вызывать кашель, изменяя активность ЦГД, совокупности нейронов, генерирующих дыхательный ритм в вентральном генераторе дыхания ствола мозга. Выход ЦГД через МН обеспечивает необходимое для вызова кашля стимулирование дыхательных мышц. На этот рефлекторный путь накладывается сложная сеть мозга, которая также получает входные сигналы от ЯОП в стволе мозга. Более глубокая обработка данных головным мозгом приводит к возникновению респираторных ощущений и эмоций, связанных с раздражением дыхательных путей, а также обеспечивает более высокий уровень контроля над основными рефлекторными путями кашля. Противокашлевые средства центрального действия, вероятно, влияют как на ствол мозга, так и на высшие мозговые процессы, изменяя кашель.

Примечание. ЦГД – центральный генератор дыхания; ГАМК – γ -аминомасляная кислота; МН – моторный нейрон; NMDA – N-метил-D-аспартат; ЯОП – ядро одиночного пути; ВРГ – вентральная респираторная группа [28].

нейронной сети как для дыхания, так и для кашля. Нейроны данной области изменяют свою активность во время обоих видов поведения. Причем процесс, посредством которого отдельные популяции этой распределенной нейронной сети ствола мозга изменяют свою деятельность, учитывая обе формы поведения, получил название «реконфигурация» [36].

Несмотря на свою сложность, реконфигурированная сеть ствола мозга не регулирует кашель в зависимости от дыхания. Кроме того, данная гипотеза не объясняет отсутствие влияния на дыхание при

дозозависимом подавлении кашля противокашлевыми препаратами центрального действия [37, 38]. Возможно, в данной сети ствола мозга имеется некий «нейронный модуль», который необходим для выполнения кашлевого акта, но не требуется для дыхания. Некоторые исследователи вводили противокашлевые препараты и/или агонисты и антагонисты нейротрансмиттеров в различные области ствола мозга, используя методы микроинъекций. Выявлено, что в возникновении рефлекса кашля участвовало не только ядро солитарного тракта, но и другие области, которые в настоящее время не относят к контролирующим кашель. Результаты данных исследований подтверждают концепцию о том, что нет какой-либо одной анатомической области или «центра» ствола мозга, который был бы восприимчив к противокашлевым препаратам, вовлекаются и другие участки головного мозга [39–42].

Кашель также контролируется корой больших полушарий, которая может как подавлять данный рефлекс, так и способствовать возникновению произвольного кашля. Пациенты с длительным кашлем часто испытывают позывы к кашлю, проявляющиеся ощущениями зуда или царапанья в горле или груди. Сознательный контроль над кашлевым рефлексом часто является причиной возникновения хронического идиопатического кашля (ХИК), что может иметь значение для противокашлевой терапии. В исследовании Vertigan A.E. и Gibson P.G. 49% пациентов с диагнозом «хронический рефрактерный кашель» (ХРК) сообщили о намеренном кашле в ответ на предполагаемое раздражение горла [43]. Имеются данные и о положительном влиянии логопедической терапии на ХК, что может свидетельствовать о взаимодействии между собой высших структур головного мозга [44]. Более того, ХК не всегда сопровождается соматическими заболеваниями (например, ГЭРБ, БА), он может быть следствием психических нарушений (так называемый психогенный кашель) [45].

Позывы к кашлю, вызванные ингаляцией капсаицина у здоровых добровольцев, кодируются в первичной сенсорной, островковой, префронтальной и задней теменной областях коры мозга. Предполагается, что первичная сенсорная кора отвечает за кодирование интенсивности позывов к кашлю, островковая кора – за величину поступающей сенсорной информации из дыхательных путей, префронтальная и задняя теменная кора – за локализацию раздражения. Для произвольного подавления кашля необходимо участие областей мозга (нижней лобной извилины, передней средней поясной извилины, островковой коры и дополнительной двигательной области), которые блокируют и другие типы двигатель-

ных паттернов. Однако в настоящее время до конца неизвестно, на каком участке цепи кашлевого рефлекса происходит супрессия данными областями мозга. Любопытно, что произвольный кашель может возникать без участия кашлевых контуров ствола мозга, описанных выше, полагаясь исключительно на прямой контроль корой больших полушарий над респираторными мотонейронами в спинном мозге. Подавление кашля при помощи плацебо коррелирует с активностью дорсолатеральной префронтальной коры, которая, как известно, необходима для плацебо-анальгезии. Лимбический мозг и, в частности, орбитофронтальная кора способствуют формированию аффективных компонентов (таких как чувство неприятности), связанных с раздражением дыхательных путей и кашлем [28].

Эфферентное звено

В кашлевом акте выделяют три основные фазы: инспираторную, компрессионную, экспираторную.

Инспираторная фаза. Сначала у пациента возникает ощущение раздражения, зуда, царапания в горле, за которым следует потребность в кашле. После рефлекторного открытия голосовой щели происходит глубокий форсированный вдох с участием всех инспираторных мышц. Объем вдыхаемого воздуха может варьировать от 50% дыхательного объема до 50% жизненной емкости легких. Длительность данной фазы – около 2 с.

Компрессионная фаза. После рефлекторного закрытия верхних дыхательных путей (голосовых связок и голосовой щели) происходит резкое сокращение экспираторных мышц (внутренних межреберных и брюшных). В результате быстро повышается внутригрудное и внутрибрюшное давление, вплоть до 250–300 мм рт. ст. (величина внутригрудного давления при спокойном дыхании составляет 2–7 мм рт. ст.). Длительность данной фазы – около 0,5 с.

Экспираторная фаза. Через 0,2 с после компрессии голосовая щель рефлекторно открывается, после чего турбулентный поток воздуха резко выбрасывается из дыхательных путей, захватывая с собой инородные тела, пыль, слизь и т.д. Средняя скорость движения воздуха в трахее, средних и крупных бронхах составляет 30–40 м/с, а в голосовой щели – 50–120 м/с, что в 20–30 раз превышает скорость при обычном дыхании. Объемная скорость воздушного потока может достигать 12 л/с [32] (рис. 5).

Характерные звуки, сопровождающие кашлевой рефлекс, возникают из-за вибрации голосовых связок при прохождении через них

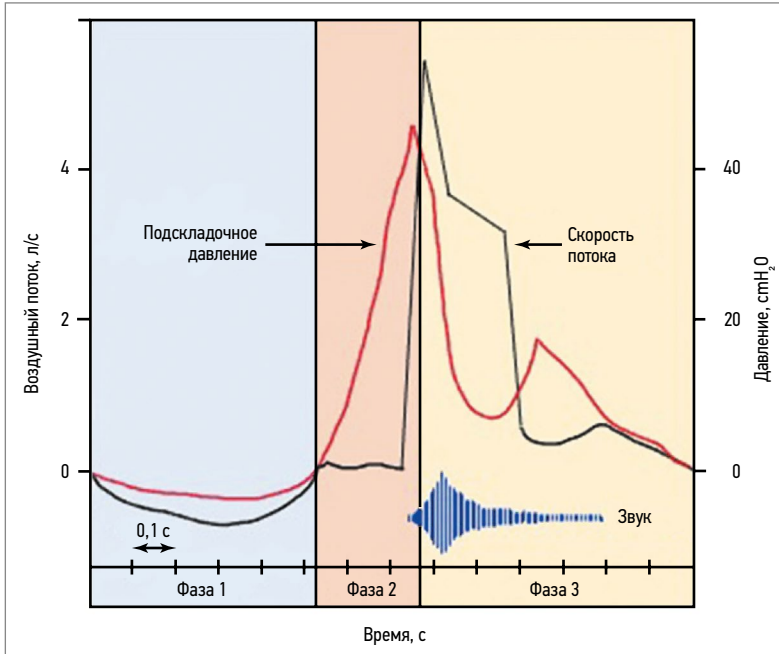


Рис. 5. Схематическое изображение изменений воздушного потока (л/с) и подгорточного давления (см водного столба) во время фаз кашля.

Фаза 1. При активации кашлевого рефлекса открывается голосовая щель и происходит глубокий вдох (фаза вдоха). *Фаза 2.* Затем голосовая щель закрывается, и экспираторные мышцы принудительно сокращаются (фаза сжатия) с временным повышением внутригрудного давления. *Фаза 3.* Голосовая щель открывается быстрым потоком воздуха, вызывающим колебание тканей бронхов (фаза изгнания) [47].

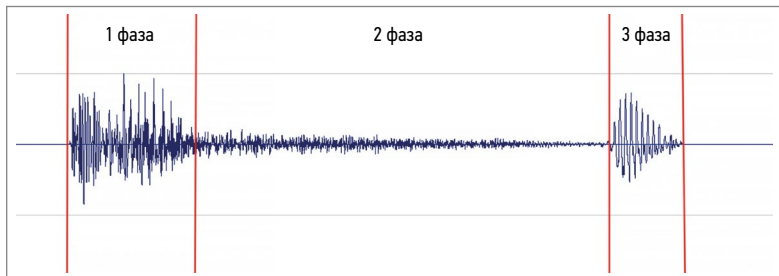


Рис. 6. Фазы звука кашля:

1 — открытие голосовой щели, 2 — выход воздуха, 3 — закрытие голосовой щели.

быстрого воздушного потока. При этом выделяют следующие фазы звуков кашля: открытие голосовой щели, выход воздуха, закрытие голосовой щели (рис. 6). Они могут различаться в зависимости от патологии. Следовательно, кашель может быть лающим, резонирующим, битональным, глухим и т.д. [46].

В определение кашля также включаются так называемые каскады кашля. Основным отличием данного маневра является то, что после первичного глубокого вдоха осуществляется несколько экспульсивных событий на одном выдохе (отсутствует инспираторная фаза). Причем чем интенсивнее кашель, тем больше повторных кашлевых толчков. Начальная фаза ускорения потока воздуха на выдохе при кашле создает силы сдвига, смещающие материал со стенок бронхов. Повторные акты изгнания способствуют движению частиц к выходу из дыхательных путей. Временное повторное закрытие голосовой щели позволяет подсвязочному давлению снова увеличиваться, тем самым создавая новые силы сдвига при повторном открытии голосовой щели. Этот механизм поддерживает движение материала к выходу из дыхательных путей без прерывания фазы вдоха, избегая повторного его прикрепления к стенке бронхов и поддерживая необходимый диаметр просвета [48].

Мукоцилиарный клиренс

Мукоцилиарный клиренс является важным механизмом защиты легких, который осуществляется за счет действия ресничек и потока воздуха, включая кашель. Скорость транспорта слизи сильно зависит от ее концентрации, а модель «геля на щетке» мукоцилиарного аппарата помогает предсказать эту скорость на основе свойств слизи и слоев перилимфарного гликокаликса. Жидкость для разжижения слизи образуется за счет транспорта через эпителий. В здоровом состоянии обратная связь между концентрацией слизи и деятельностью ресничек помогает поддерживать ее увлажненность. Однако при различных респираторных заболеваниях, таких как муковисцидоз, ХОБЛ и другие, слизь становится более концентрированной из-за нарушений транспорта ионов, что может привести к образованию адгезивных слизистых образований и другим негативным последствиям (рис. 7) [49].

К сожалению, на данный момент нет полного описания того, как организован и топографически устроен транспорт слизи на макроскопическом уровне. Например, неясно, покрывает ли слизь поверхность дыхательных путей здоровых лиц непрерывным слоем

(«одеялом») или периодическим слоем («хлопьями», «агрегатами»). Недавние исследования *in vitro* даже подвергли сомнению необходимость наличия слоя слизи для обеспечения мукоцилиарного клиренса [50, 51]. Оптические исследования верхних дыхательных путей, богатых железами, показали, что в стандартных условиях слой слизи движется как согласованное «одеяло» [52]. Однако данные о слизи в трахее и более дистальных дыхательных путях являются менее однозначными. Sturges J. сообщил о том, что в дыхательных путях кролика слой слизи представляет собой непрерывное «одеяло/простыню» [53]. В более дистальных дыхательных путях грызунов слизь движется в виде «хлопьев», то есть нерастворимых масс слизи, которые объединяются в более крупные агрегаты, особенно в проксимальной части [54]. Исследования, связанные с выводом вдыхаемых радиоактивных частиц из легких здорового человека, подтверждают это представление [55].

Недавно проведены исследования на удаленных дыхательных путях свиней и человека, в которых подслизистые железы стимулировались холинергическими агонистами, частично имитируя вагусопосредованные кашлевые рефлекторные реакции на вдыхаемые триггеры. В этих исследованиях сообщалось о дифференциальном транспорте как поверхностного слоя, так и прерывистых «нитей» или «пучков», исходящих из желез [56, 57]. Нити могут действовать как «метелки», очищая от крупных частиц, осаждающихся на поверхности верхних дыхательных путей. Использование ингаляционных флуоресцентных шариков или нанесенного альтицианового синего для визуализации нитей поднимает вопрос о том, присутствовали ли нити *de novo* или они отражали связывание муцинов в ответ на осаждение мультивалентных шариков альтицианового синего. Эту экспериментальную проблему трудно решить без муцинов с внутренней меткой, поскольку муцины приспособлены к высокому уровню взаимодействия, то есть связыванию практически с любым веществом, отложившимся на поверхности дыхательных путей [49]. Недавние экспериментальные данные показывают, что для захвата и направления сокращения ресничек необходимы непрерывные слои слизи [58]. Параллельно этому на основе теоретических данных делается предположение, что вновь секретируемые муцины могут сначала локализоваться посредством гидрофобных взаимодействий на границе раздела слизь–воздух. Пока неясно, является ли локализация муцина на границе раздела воздух–слизь сплошной (одеяловидной) или прерывистой (хлопьевидной). Таким образом, новые методы изображения структуры и зависящей от концентрации

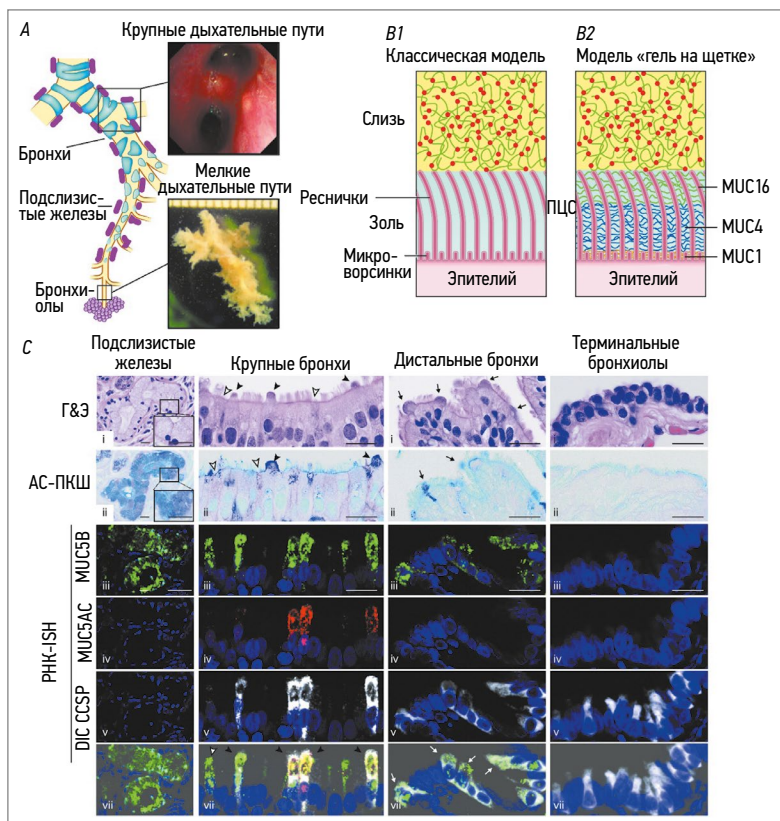


Рис. 7. Организация муцина макроscopicически и микроскопически в здоровом легком.

А: региональное распределение дыхательных путей и подслизистых желез в легких. Крупные дыхательные пути характеризуются наличием хряща и подслизистых желез. Малые дыхательные пути, также называемые бронхиолами, обычно имеют диаметр <2 мм и не содержат хрящев и подслизистых желез. **В:** микроскопическая организация мукоцилиарного аппарата. **В1:** схематическое изображение классической модели «гель на жидкости», показывающее слой слизи (состоящий из гелеобразующих муцинов MUC5AC и MUC5B) и перилициарный слой (ПЦС) в виде заполненного жидкостью «зольного» домена. **В2:** модель «гель на щетке», изображающая слой слизи, наполненный MUC5B и MUC5AC, соседствующий с ПЦС, состоящим из «щеткообразных» эпителиально-связанных муцинов MUC1, 4, 16 и 20 (не показано) и, вероятно, других крупных гликополимеров. **С:** Совместная экспрессия мРНК MUC5B, MUC5AC и секреторного белка клеток Клара (CCSP). Вверху: срезы четырех участков дыхательных путей, окрашенные гематоксилином и эозином (Г&Э), альциановым синим и периодической кислотой Шиффа (АС-ПКШ). Внизу: локализация MUC5B и MUC5AC с мРНК CCSP путем гибридизации РНК in situ (ISH) в четырех различных областях здоровых дыхательных путей человека. Для клеточной локализации мРНК MUC5B (зеленый), MUC5AC (красный) и CCSP (белый) визуализировались с помощью флуоресцентной РНК-ISH. Одноцветные изображения были объединены («наложение»). Наложенные изображения были с дифференциальным интерференционным

топологической организации муцинов на границе раздела воздух–слизь станут первым шагом к окончательному описанию организации и топографии слизи на поверхности дыхательных путей у здоровых. Доступные данные позволяют предположить, что слизистая обструкция при мукообструктивных заболеваниях сначала возникает в дистальных отделах дыхательных путей (бронхиолах) в виде слизистых бляшек и внутрипросветных пробок [49].

Нормальная слизь дыхательных путей человека представляет собой гидрогель, состоящий из ~97,5% воды, 0,9% соли, ~1,1% глобулярных белков и ~0,5% высокомолекулярных полимеров муцина [59]. Ранее статус гидратации слизи определяли по простому соотношению сухого и влажного веса, то есть сухой вес / влажный вес $\times 100$ (% содержания твердых веществ) [60]. Однако для более точного описания осмотических свойств муцинов и глобулярных муциновых белков состояние гидратации слизи лучше описывать как содержание органической слизи от влажного к сухому, то есть процент органических твердых веществ [(сухой вес / влажный вес) $\times 100\%$ - 1% соли] и/или абсолютную концентрацию муцина, оцененную методами физической рефрактометрии [61].

Солевой и водный компонент слизи является продуктом активного ионного транспорта и водопроницаемости подлежащего эпителия дыхательных путей. Поверхностная жидкость дыхательных путей в состоянии покоя изотонична плазме, что отражает высокую водопроницаемость ($\sim 5 \times 10^{-3}$ см/с) эпителия дыхательных путей, которая частично опосредована экспрессией аквапоринов 3, 4 и 5. Ионный состав жидкого компонента слизи незначительно отличается от плазмы (в мМ): $\text{Na}^+ \approx 110$ мМ (плазма ≈ 140 мМ); $\text{K}^+ \approx 30$ мМ (плазма ≈ 5 мМ); $\text{Cl}^- \approx 110$ мМ (плазма ≈ 100 мМ); $\text{HCO}_3^- \approx 30$ мМ (плазма ≈ 25 мМ) и $\text{Ca}^{2+} \approx 4$ мМ (2 мМ связанного; 2 мМ свободного; Ca^{2+} в плазме $\approx 8\text{--}10$ мМ) [62].

Во врожденной защите поверхностей дыхательных путей от вдыхаемых инфекционных агентов и токсикантов преобладает механическая очистительная деятельность системы транспорта слизи. Нор-

контрастом (DIC). В клетках слизи подслизистых желез обнаруживали большие гранулы муцина, определяемые окрашиванием АС-ПКШ (вставки в срезах, окрашенных Г&Э и АС-ПКШ). В первичном поверхностном эпителии бронхов идентифицированы два типа нереснитчатых эпителиальных клеток (CCSP+): 1) нереснитчатые эпителиальные клетки с апикальной выпуклостью, окрашенной АС-ПКШ (черные стрелки), и 2) нереснитчатые эпителиальные клетки без апикальной выпуклости (белые стрелки). В дистальных бронхиолах преобладали клетки нереснитчатого эпителия с куполообразными апикальными утолщениями (черные стрелки). Ядра окрашивали DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндол; синий). Масштабные линейки, 20 мкм [49].

мальная система транспорта слизи в значительной степени зависит от хорошо организованного гомеостаза эпителиального транспорта ионов/жидкости, секреции муцина в дыхательных путях, концентрации слизи и биения ресничек. Нарушение выведения слизи при мукообструктивных заболеваниях происходит по общему конечному патофизиологическому пути, который отражает аномальную гидратацию секретируемых муцинов. Возникающая в результате повышенная концентрация слизи вызывает осмотическое сжатие ресничек, адгезию слизи и образование стойких слизистых бляшек и пробок, которые чаще образуются в мелких дыхательных путях из-за слабого сдвига, вызванного потоком воздуха в этой области. Прикрепившиеся бляшки в конечном итоге становятся очагом обструкции дыхательных путей, воспаления и персистирующей инфекции [49].

Существует как минимум четыре заболевания, при которых наблюдается мукообструктивный синдром – ХОБЛ, немуковисцидозные бронхоэктазы, муковисцидоз и первичная цилиарная дискинезия. Они различаются видом эпителиальных аномалий, которые способствуют повышению концентрации слизи, что отражает ряд нарушений функции и регуляции работы ионных каналов, а также скорость секреции муцина. Накопление слизи представляет собой классическую клиническую проблему многих заболеваний дыхательных путей. Фундаментальные научные исследования позволили сделать два важных открытия о механизмах, которые опосредуют внутрилегочное накопление слизи. Во-первых, электрофизиологические исследования показывают, что дисбаланс в абсорбции Na^+ /жидкости по сравнению с секрецией Cl^- /жидкости приводит к увеличению концентрации слизи. Во-вторых, исследования физики полимеров показывают, что повышенная концентрация слизи генерирует зависимые от полимера муцина осмотические силы, которые сжимают слой слизи на поверхности дыхательных путей, в конечном итоге вызывая накопление слизи, особенно в мелких дыхательных путях. Терапия мукообструктивных заболеваний может быть направлена на дефекты ионного транспорта с образованием высококонцентрированной слизи, о чем свидетельствуют высокая эффективность модуляторов, восстанавливающих функцию регулятора трансмембранной проводимости, и/или методы лечения, предназначенные для регидратации поверхности дыхательных путей, включая ингаляционные осмолиты. Терапевтические потребности будущего включают более долговечные/эффективные гидратирующие агенты и препараты, которые разрушают накопленную внутрилегочную слизь, то есть муколитики [49].

Синдром кашлевой гиперчувствительности

В настоящее время для объяснения механизмов развития ХК предложена концепция синдрома кашлевой гиперчувствительности (СКГЧ), а ХК у больных БА, ГЭРБ, риносинуситами рекомендуют рассматривать как клинические фенотипы СКГЧ. Считается, что СКГЧ нередко возникает после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей [47].

Кашель возникает в ответ на относительно безобидные раздражители, что сильно снижает качество жизни пациента. На данный момент в лечении СКГЧ используется персонализированный подход, так как причины могут быть как соматическими, так и психологическими [31].

Одной из причин возникновения гиперчувствительности является воспалительный процесс в дыхательных путях, что сопровождается изменениями возбудимости периферических окончаний сенсорных волокон блуждающего нерва. Например, нарушение метаболизма брадикинина, мощного активатора С-волокон блуждающего нерва, является причиной кашля у пациентов, получающих антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [63]. По подобному принципу избыточное высвобождение и/или нарушение метаболизма АТФ способствует возникновению ХПК [64].

Высказано предположение о роли аутокоидов в увеличении чувствительности кашлевого рефлекса в ответ на другие химические раздражители [65]. У морских свинок в эксперименте с ингаляционным введением низких доз брадикинина наблюдался приступообразный кашель, что, в свою очередь, приводило к повышению кашлевой чувствительности в ответ на действие высоких концентраций брадикинина [66]. В других исследованиях выявлено, что у морских свинок простагландин Е2 значительно усиливает кашель, вызванный ингаляцией лимонной кислоты, и приводит к гиперполяризации мембран нодозных и легочных С-волокон при химической и электрической стимуляции у крыс. Данный эффект может быть обусловлен воздействием на центральные Е-простаноидные рецепторы 3 с последующей активацией потенциал-зависимых натриевых каналов 1, 8 (NaV 1, 8) [67, 68]. Кроме того, выдвинуто предположение, что АТФ играет важную роль в дыхательных путях как «праймирующий аутокоид»: АТФ способствует снижению порога активации сенсорных нейронов, что усиливает афферентную возбуждающую импульсацию и способствует увеличению кашлевой

чувствительности [69]. Например, гистамин может увеличить чувствительность кашлевого рефлекса при наличии АТФ в дыхательных путях. Это продемонстрировано на морских свинках, у которых наблюдалось значительное увеличение частоты кашля, вызванного ингаляцией лимонной кислоты, после предварительного введения гистамина [70].

Внеклеточный АТФ также может играть ключевую роль в кашлевой гиперчувствительности. При повреждении или воспалении клетки высвобождают АТФ, чтобы «предупредить» соседние клетки о происшедшем. Избыточное высвобождение АТФ из клеток может повысить чувствительность периферических афферентных нейронов, что приводит к увеличению их активации и появлению кашля [69]. Внеклеточный АТФ активирует несколько типов ионотропных P2X-рецепторов и метаботропных P2Y-пуринорецепторов, включая гомомерные P2X3 и гетеромерные P2X2/3, которые экспрессируются сенсорными нейронами дыхательных путей и участвуют в передаче сигналов, связанных с кашлем [71]. Доклинические исследования продемонстрировали, что рецепторы P2X2/3 и P2X3 участвуют в передаче сигналов во время воспаления и повреждения дыхательных путей [72], и что активация рецепторов P2X внеклеточного АТФ приводит к повышению чувствительности к капсаицину [70].

При респираторных заболеваниях, таких как ХОБЛ и БА, которые характеризуются кашлем и воспалением дыхательных путей, может повышаться уровень внеклеточного АТФ и развиваться кашлевая гиперчувствительность. Например, исследование Basoglu O.K. и соавт., в котором сравнивались пациенты с ХОБЛ, курильщики и здоровые некурящие лица, показало, что вдыхание аэрозольного АТФ вызывало более сильный кашель, уменьшало объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) на $\geq 20\%$ и усиливало одышку у пациентов с ХОБЛ и курильщиков по сравнению со здоровыми некурящими. Ингаляция АТФ вызывала кашель у 90% участников, 81% из них также жаловались на ощущение раздражения в горле, а 29% сообщали о выделении мокроты [73]. Аналогичные результаты получены и при исследовании больных БА. У них также отмечалось усиление кашля и одышки, снижение ОФВ1 по сравнению со здоровыми некурящими [74]. Кроме того, было обнаружено, что уровень внеклеточного АТФ повышается у больных ХОБЛ после воздействия дыма, а у больных БА – после контакта с аллергенами [75, 76]. У пациентов с идиопатическим кашлем также отмечается повышенная чувствительность к вдыхаемому АТФ по сравнению со здоровыми

лицами [77]. Полученные данные свидетельствуют о том, что при заболеваниях дыхательных путей АТФ играет важную роль в стимуляции кашля, однако многое о его продукции и обмене в организме больных с ХК еще предстоит выяснить.

Рецептор нейрокинина 1 (NK-1) и его лиганд, субстанция Р, также могут играть роль в развитии и поддержании кашлевой гиперчувствительности как на периферическом, так и на центральном уровне, либо косвенно, через медиаторы воспаления, либо непосредственно, стимулируя сенсорные нервные волокна [78]. В экспериментах на морских свинках обнаружено, что субстанция Р усиливает реакцию дыхательных путей на гистамин, вероятно, за счет развития воспаления в ответ на сенсорную стимуляцию [79, 80]. В исследовании Ujije Y. и соавт. ингаляция субстанции Р у морских свинок существенно увеличивала частоту кашля [81]. Кроме того, выявлено, что уровень субстанции Р повышается в носовом секрете у пациентов с кашлевой гиперчувствительностью и при ХК [82, 83]. В исследовании Норе-Gill B.D. и соавт. с участием 10 пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) и 10 здоровых добровольцев субстанция Р не вызывала кашлевой реакции у здоровых лиц, однако способствовала возникновению кашля у 70% пациентов с ИЛФ [84]. Ингибиторы АПФ увеличивают чувствительность кашлевого рефлекса, а субстанция Р, которая является субстратом АПФ, предположительно, может быть одним из механизмов, вызывающих кашель при приеме ингибиторов АПФ [85]. Эти результаты подтверждают роль воспалительных процессов дыхательных путей и субстанции Р в развитии кашля.

Воспаление может влиять и на нейропластичность сенсорных волокон п. *vagus*, включая изменения в периферических рецепторах, ионных каналах, нарушения нейрохимических процессов. Shapiro C.O. и соавт. выявили, что при ХК увеличивается плотность сенсорных нервов в эпителии дыхательных путей [86]. Кроме того, у пациентов с ХК наблюдалось примерно 30-кратное усиление кашлевой реакции на ингаляцию капсаицина, что прямо коррелировало с увеличением плотности волокон, экспрессирующих TRPV1, в биоптатах бронхов [87].

Исследования на животных также показывают, что изменения нейропластичности при бронхолегочных заболеваниях могут быть связаны с нейровоспалением в блуждающем нерве или ганглиях, характеризующимся инфильтрацией воспалительными клетками, усилением транскрипции генов воспаления и высвобождением биологически активных веществ из сенсорных нейронов и иммун-

ных клеток. Причиной данного процесса, вероятно, является реакция сенсорных волокон *p. vagus* на воспаление близлежащих тканей либо неблагоприятное воздействие персистирующих потенциалов действия, индуцированных воспалением. До конца не доказано, встречается ли данное явление у людей, однако, возможно, у некоторых пациентов данный механизм способствует возникновению кашля [88, 89].

Ионные каналы и рецепторы, экспрессируемые нейронами, также играют важную роль в формировании кашлевой гиперчувствительности. Среди них выделяют те, которые отвечают за периферическую стимуляцию кашля (например, TRPA1, TRPV1, TRPV4, TRPM8, P2X3, NaV 1,7 и 1,8), а также те, которые участвуют в передаче сигналов в центральной нервной системе (например, рецепторы NK-1, никотиновые рецепторы ацетилхолина) [78]. Каналы TRPA1 и TRPV1 регулируют кашлевую реакцию в экспериментах на мышах и морских свинках [90], при этом блокаторы натриевых каналов у морских свинок уменьшают кашель, вызванный капсаицином [91]. Кроме того, исследования на животных показали, что введение никотина уменьшает кашель у кошек, а агонисты никотиновых рецепторов $\alpha 7$ ATA-101 снижают выраженность кашля у морских свинок [92, 93]. Однако препараты, блокирующие TRP-каналы, натриевые каналы и агонисты никотиновых рецепторов (например, ATA-101), не подтвердили свою эффективность в лечении ХК в клинических исследованиях. Описанные результаты указывают на то, что механизмы ХК у людей не ограничиваются одними только периферическими рецепторами или каналами, что, в свою очередь, может затруднить перенос результатов доклинических исследований на человека в разработке препаратов от кашля [78].

Помимо этого, воспалительные заболевания респираторного тракта мобилизуют и активируют глиальные клетки в ядре солитарного тракта, что может приводить к повышению уровня биологически активных веществ в стволе мозга, включая нейротрофические факторы и интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), которые снижают порог чувствительности сенсорных волокон *p. vagus*. Ando A. и соавт. выявили, что гиперчувствительность в ответ на вдыхание капсаицина совпадала с повышенной нейронной активностью в среднем мозге, по сравнению с пациентами с нормальной кашлевой чувствительностью. Причем данная активность аналогична таковой при хроническом болевом синдроме, что позволяет предположить наличие нейробиологического сходства между кашлем и болью [94].

У морских свинок интерферон- γ (ИФН- γ), который высвобождается в ответ на вирусные инфекции, повышает кашлевую чувствительность к вдыхаемым кашлевым раздражителям за счет деполаризации сенсорных нейронов блуждающего нерва [95]. Модели на мышах дополнительно показали, что ФНО- α повышает чувствительность сенсорных нервов периферических дыхательных путей [96]. Такие изменения могут со временем повысить чувствительность периферических кашлевых рецепторов, что приводит к чрезмерному провоцированию кашля. В нижних дыхательных путях лиц с ХК также увеличена плотность сенсорных нервов эпителия дыхательных путей по сравнению со здоровыми добровольцами [86].

У пациентов с ХК гиперчувствительность проявляется в виде аллотуссии, то есть кашель возникает в ответ на безобидные раздражители, такие как разговор, прием пищи, запахи, либо в виде гипертуссии – усиленной кашлевой реакции на вдыхание дыма, холодного и/или сухого воздуха. Еще одним симптомом является наличие неконтролируемых позывов к кашлю, которые проявляются ощущениями зуда, щекотания, раздражения в груди или гортани, что может доставлять даже более выраженный дискомфорт, чем сам кашель. Обнаружение триггеров и данных симптомов позволяет предполагать наличие кашлевой гиперчувствительности. Любопытно, что у многих пациентов с ХК также может наблюдаться гиперчувствительность и дисфункция гортани, проявляющаяся дисфункцией голосовых связок, дисфонией и ощущениями кома в гортани [97, 98].

Нейровизуализирующее исследование с участием пациентов с гиперчувствительностью кашлевого рефлекса (ГКР) и здоровых добровольцев показало, что при гиперчувствительности не только наблюдалась повышенная активность в левой, правой и дорсальной областях среднего мозга после ингаляции капсаицина, но и снижение активности в областях, связанных с подавлением кашля (то есть в дорсомедиальной префронтальной коре и передней срединной поясной извилине). На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что центральные механизмы обуславливают кашлевую гиперчувствительность за счет нарушения сенсорной обработки и снижения способности подавлять кашель [94]. Исследование с участием здоровых добровольцев и пациентов с ГКР также подтверждает гипотезу о потере тормозного контроля над кашлем при СКГЧ. В данном исследовании испытуемые вдыхали капсаицин с особыми инструкциями – не кашлять во время теста. Пациенты с ГКР были менее способны подавлять кашель, вызванный капсаицином, по сравнению со здоровыми добровольцами [99]. В другом

исследовании, оценивающим влияние боли на индуцированный кашель, использовалось применение повреждающего стимула (погружение руки в холодную воду) для оценки эндогенных тормозных механизмов кашля у лиц с ГКР и здоровых лиц во время ингаляционной пробы с капсаицином. Хотя пациенты с ГКР (основная группа) и здоровые лица (контрольная группа) продемонстрировали одинаковое снижение позывов к кашлю, вызванных капсаицином, во время погружения руки в холодную воду лица из основной группы кашляли чаще, чем здоровые добровольцы, несмотря на то, что сообщали об аналогичных позывах к кашлю. Авторы предполагают, что воздействие болевого стимула может модулировать кашлевой рефлекс. У пациентов с ГКР может наблюдаться нарушение этого эндогенного тормозного механизма контроля, потенциально локализованного в периакведуктальном сером ростральном вентромедиальном мозговом веществе, nTS и Pa5 [100]. В совокупности описанные выше исследования демонстрируют, что чувствительность к кашлю может возникать из-за повышенной реакции протуссивных путей и/или снижения активности супрессивных путей кашлевого рефлекса [78] (рис. 8).

У больных с ХК отмечается повышенная чувствительность к широкому спектру кашлевых раздражителей, таких как капсаицин, лимонная кислота, маннит и гипертонический раствор хлорида натрия [101–103]. Существуют половые различия в гиперчувствительности к кашлю: женщины как с ХК, так и без него имеют более высокую кашлевую чувствительность начиная с периода полового созревания. Это, вероятно, связано с усилением центральных реакций в соматосенсорной коре [104]. Наблюдения также показывают, что женщины обращаются за медицинской помощью по поводу кашля чаще, чем мужчины (в соотношении 2:1). Роль центральной и периферической вагусной гиперчувствительности в развитии ХК требует дополнительного изучения [105]. Двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование Morice А.Н. и соавт. по изучению воздействия гефапиксанта, антагониста рецепторов P2X₃, на порог кашлевой чувствительности при провокации различными кашлевыми раздражителями (капсаицином, лимонной кислотой, АТФ, дистиллированной водой) не выявило значительного эффекта гефапиксанта на кашель при провокации капсаицином или лимонной кислотой, тогда как данный препарат значительно ингибировал кашель при провокации АТФ и дистиллированной водой. Таким образом, гефапиксанта не влиял на индуцированный и физиологический кашель, однако подавлял патологический кашель. Описан-

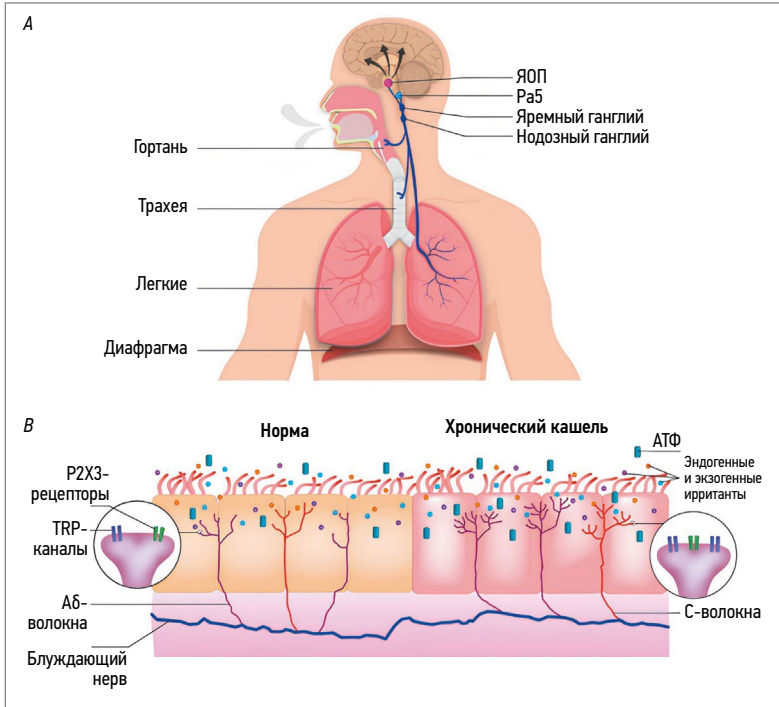


Рис. 8. Центральные и периферические механизмы кашля.

А: кашель вызывается механическими или химическими раздражителями, которые активируют периферические рецепторы сенсорных нервов дыхательных путей (Аδ- и С-волокна, исходящие из яремного или нодозного ганглиев). Сигналы с периферии затем передаются через блуждающий нерв к паратригеминальному ядру и ядру одиночного тракта, расположенному в продолговатом мозге. Кашель поддерживается распределенной центральной сетью, включающей таламус, среднюю поясную кору, островок, первичную соматосенсорную и моторную кору, заднюю теменную кору, орбитофронтальную кору и мозжечок. Кашлевые центры посылают сигналы через эфферентные пути блуждающего, диафрагмального и спинномозговых двигательных нервов, чтобы активировать диафрагму и мышцы, участвующие в кашле. Передача сигналов субстанции Р через рецепторы NK-1 в ЦНС может участвовать в индукции и поддержании кашлевой гиперчувствительности. В: эндогенные и экзогенные раздражители дыхательных путей и АТФ стимулируют кашлевые рецепторы, включая каналы TRP и рецепторы P2X3, как при физиологическом, так и при патологическом ХК. Лица с ХК, скорее всего, подвергаются большему воздействию эндогенных раздражителей по сравнению со здоровыми. Высказано предположение, что в основе ХК лежит ряд изменений в периферических дыхательных путях, включая воспаление и повышенную выработку АТФ, которые могут вызвать кашель, а также увеличение длины нервных волокон и их разветвление в эпителиальном слое дыхательных путей. Рецепторы TRPV1, по-видимому, активируются у больных с ХК по сравнению со здоровыми. При этом степень активации рецепторов P2X3 неизвестна.

Примечание. АТФ – аденозинтрифосфат; ЦНС – центральная нервная система; NK-1 – рецептор нейрокинина 1; ЯОП – ядро одиночного тракта; Pa5 – паратригеминальное ядро; TRP – временный рецепторный потенциал; TRPV1 – временный рецепторный потенциал ваниллоида 1 [78].

ные результаты позволяют предположить, что механизмы кашля, вызванного раздражителем, могут отличаться от механизмов, лежащих в основе патологической гиперчувствительности при ХК. Следовательно, появляется возможность использования более узконаправленных противокашлевых средств для регулирования патологических кашлевых реакций при сохранении физиологического кашлевого рефлекса [106, 107].

Гиперчувствительность к кашлю обусловлена как периферическими, так и центральными механизмами, а рецепторы АТФ и субстанции Р (то есть рецепторы P2X3 и NK-1 соответственно) могут играть важную роль в качестве потенциальных мишеней для целевого противокашлевого лечения.

Диагностический поиск причины кашля обязательно должен включать в себя сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, а также лабораторные и инструментальные методы исследования. В настоящий момент используются специально разработанные опросники, анкеты и аналоговые шкалы для оценки влияния кашля на качество жизни пациента.

В основу современных лечебно-диагностических алгоритмов при кашле, представленных в зарубежных и отечественных рекомендациях, положено деление кашля по продолжительности на острый (до 3 недель), подострый (4–8 недель) и хронический (более 8 недель). По наличию или отсутствию мокроты выделяют продуктивный и сухой кашель, что является краеугольным камнем при выборе стратегии лечения.

Клиническая характеристика кашля

С древних времен пациенты описывали врачам свои субъективные ощущения во время кашля, а врач, в свою очередь, пытался определить причину возникновения данного симптома, опираясь на его качественные характеристики. И в настоящее время тщательное изучение клинических особенностей кашлевого акта несет важную диагностическую и дифференциально-диагностическую ценность. У 45–50% пациентов в общей врачебной практике правильный диагноз удается поставить только на основе расспроса, у 80–85% – на основе расспроса и объективного осмотра, лишь у 15–20% необходимо проведение углубленного лабораторно-инструментального обследования [108].

Черноруцкий М.В., изучая семиотику бронхолегочных заболеваний, предложил несколько классификаций в зависимости от ритма, тембра, характера, времени появления кашля, а также от обстоятельств, сопровождающих кашель либо способствующих его появлению [109].

Классификация кашля по ритму.

1. Отдельные кашлевые толчки («покашливание») – встречается при ларингитах, трахеобронхитах, ранних формах туберкулеза, а также у курильщиков.
2. Следующие друг за другом кашлевые толчки, которые повторяются с некоторыми промежутками – легочно-бронхиальный кашель.
3. Приступообразный кашель – встречается при наличии инородного тела в дыхательных путях, коклюше, БА, легочных кавернах, поражении бронхиальных лимфоузлов.

Классификация кашля по тембру.

1. Осторожный и короткий (часто сопровождается страдальческим выражением лица) – наблюдается в начале долевой пневмонии и при сухом плеврите.
2. Лающий – наблюдается при набухании ложных голосовых связок, сдавлении трахеи, истерии, ларингите.
3. Сиплый – наблюдается при воспалении голосовых связок.
4. Беззвучный – наблюдается при изъязвлении, отеке голосовых связок, резкой общей слабости.

Продуктивный кашель часто встречается при пневмонии, абсцессе легкого, бронхоэктатической болезни, БА и др. Непродуктивный кашель встречается при некоторых формах бронхита, коклюше, туберкулезе, постковидном синдроме и др.

Классификация по времени появления кашля.

1. Утренний – при хронических воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, в особенности у алкоголиков и курильщиков. Иногда подобный кашель возникает в 5–7 часов утра и будит больного, что связано с накоплением мокроты за ночь и ее затрудненным отхождением.
2. Вечерний – при бронхитах, пневмониях; связан с повышением тонуса парасимпатической нервной системы.
3. Ночной – при хронической сердечной недостаточности (ХСН), ГЭРБ, туберкулезе легких.

Классификация кашля в зависимости от обстоятельств, сопровождающих кашель либо способствующих его появлению.

1. Кашель, связанный с изменением положения тела в пространстве – наблюдается при наличии полостей в легочной паренхиме (например, при бронхоэктазах, кавернозном туберкулезе, абсцессе или гангрене легких).

2. Кашель, связанный с приемом пищи. В мокроте будут присутствовать кусочки только что принятой пищи. Встречается при трахеопищеводных свищах, например при изъязвлении рака пищевода с перфорацией его стенки.
3. Кашель с выделением большого количества мокроты («полным ртом») – при прорыве абсцесса легкого, при бронхоэктазах.
4. Кашель, заканчивающийся рвотой – при коклюше, туберкулезе, иногда при хроническом фарингите (раздражение чувствительной слизистой оболочки зева вязкой мокротой).

В энциклопедическом словаре медицинских терминов имеются следующие описания кашля [110].

Битональный (*t. bitonalis*) – наблюдается наличие двух тонов – низкого основного и высокого дополнительного, что связано со сдавлением трахеи или крупных бронхов (при опухолезном бронхоадените).

Влажный (*t. humida*) – с выделением мокроты.

Конвульсивный (судорожный; *t. convulsiva*) – характеризуется приступообразным началом с быстро следующими друг за другом кашлевыми толчками, которые прерываются шумным вдохом (репризой). Приступ может заканчиваться рвотой. Подобный кашель характерен для коклюша.

Лающий – громкий, отрывистый сухой кашель. Часто встречается при ларинготрахеитах, сопровождается афонией или дисфонией.

Рефлекторный (*t. reflectorica*) – возникает при раздражении кашлевых рецепторов, расположенных вне дыхательных путей (в ухе, пищеводе, желчном пузыре, матке).

Спазматический (*t. spasmodica*) – упорный сухой кашель, который сопровождается спазмом гортани, чаще всего связан с раздражением *n. laryngeus inferior*.

Сухой (*t. sicca*) – без выделения мокроты.

Ушной (*t. otica*) – разновидность рефлекторного кашля, возникает при надавливании на задненижнюю стенку наружного слухового прохода; связан с раздражением *ramus auricularis n. vagi*.

Искусственный (*t. artificialis*) – эвакуация содержимого бронхов при помощи специального аппарата за счет кратковременного разряжения воздуха.

Помимо описанных в доступной литературе имеются и другие характеристики кашля [32].

Аллергический – возникает при аллергических реакциях.

Возникающий при глубоком вдохе – характерен для спастических процессов в области бифуркации трахеи.

Возникающий при глубоком выдохе (deflation cough) – возникает при выполнении экспираторных маневров при спирометрическом исследовании.

Возникающий только в положении стоя – характерен для опухолей грудной клетки, при которых растягивается диафрагма.

Глухой – встречается у больных с выраженной эмфиземой легких, либо при пролабировании трахеи.

«Гусиное гоготание» – характерно для невротического кашля.

Зависящий от приема пищи – характерен для грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, трахеопищеводных свищей, дивертикулеза пищевода.

Застойный – возникает при застойных явлениях в легких при декомпенсированной сердечной недостаточности.

Идиопатический – с неизвестной причиной.

Ирритативный – сухой, надсадный, возникает при вдыхании аэрополлютантов.

Исчезающий в положении лежа – характерен для заболеваний диафрагмы, плевры.

«Капотеновый» – возникает на фоне терапии ингибиторами АПФ, что связано с воздействием брадикинина и субстанции Р на кашлевые рецепторы дыхательных путей.

Кашель курильщика – хронический, малопродуктивный, возникающий чаще по утрам, с отделением небольшого количества вязкой мокроты.

Кашель у пожилых – слабый, может возникать при изменении метеорологических условий.

Кашлевая реприза – частые, следующие друг за другом кашлевые толчки, которые повторяются несколько раз.

Ленивый – характерен для пациентов пожилого и старческого возраста.

Маточный – иногда возникает при рефлекторном раздражении матки.

Мини-кашель – инициируется малыми легочными объемами.

Надсадный – упорный, часто сочетается с болью в горле.

Нервный – «привычка кашлять».

Несостоятельный, неэффективный – патологический кашель, не выполняющий свою физиологическую функцию, то есть очищение дыхательных путей от частиц пыли, инородных тел, секрета и т.д.

Обструктивный – при бронхообструктивных заболеваниях.

Однократный – возникает при вдыхании веществ, оказывающих ирритативное воздействие на дыхательные пути.

Персистирующий – кашель с периодически возникающими обострениями.

Плевральный – сухой, сопровождается болью в грудной клетке, например при сухом плеврите.

Постпрандиальный – возникает через 10 минут после приема пищи, так как этот промежуток времени необходим для открытия нижнего пищеводного сфинктера.

Продуктивный (то же самое, что и «влажный») – с выделением мокроты.

Психогенный – возникает при невротических расстройствах, при этом в дыхательной системе отсутствует какая-либо патология.

Резистентный к обычной терапии – упорный, мучительный, изнуряющий больных, плохо поддается купированию противокашлевыми лекарственными препаратами.

Резонирующий – возникает при наличии полостей в легочной ткани, например при кавернозном туберкулезе.

С металлическим оттенком – громкий, характерен для сдавления трахеи или п. laryngeus.

Сердечный – возникает при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Тихий – встречается на ранних стадиях долевой пневмонии, при сухом плеврите, туберкулезе легких.

Усиливающийся в положении лежа – характерен для заболеваний средостения, загрудинного зоба, аневризмы аорты, ваготонии.

Холодовый – возникает при вдыхании холодного воздуха.

Чихоточный (устар.) – слабый кашель, характерный для больных туберкулезом легких.

«Чернобыльский» – характерен для лиц, пострадавших или участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции; связан с вдыханием радиоактивной пыли.

Необходимо тщательно осуществлять сбор анамнеза, так как на основе полученных данных можно узнать возможную причину кашля и механизмы его развития. Субъективная оценка пациентом собственного кашля может варьировать от абсолютно не доставляющего дискомфорта до мучительного, изнуряющего, не поддающегося коррекции противокашлевыми средствами. Курильщики, например, существенно недооценивают возникающий по утрам кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой, однако его причиной зачастую являются ХБ или ХОБЛ. Некоторые пациенты, в особенности с невротическим типом личности, переоценивают свой кашель и даже иногда формируют «привычку кашлять» [32].

Важное диагностическое значение имеет оценка количества, характера и цвета мокроты. Как правило, продуктивный кашель лучше переносится больными. Однако он не всегда заканчивается отхождением мокроты, что характерно для повышенной вязкости отделяемого либо для бронхообструкции. Соответственно, для улучшения ее отхождения необходима терапия муколитическими, отхаркивающими или бронхолитическими средствами. При бронхоспазме для отхождения небольшого количества мокроты пациенту может потребоваться не 2–3 кашлевых толчка, а значительно больше, из-за чего кашель становится надсадным. При этом из-за выраженного напряжения у больного будет наблюдаться набухание шейных вен, покраснение кожи лица и грудной клетки, сила кашлевых толчков со временем начнет уменьшаться. Иногда затруднение отделения мокроты может быть связано с нарушением дренажной функции отводящего бронха, что будет способствовать нарастанию интоксикации и ухудшению эффекта антибактериальной терапии. Кроме того, пациенты могут заглатывать мокроту, что больше характерно для детей [32].

Характер продуктивного кашля может изменяться в зависимости от времени суток, погодных условий, положения тела, что особенно характерно для пациентов с бронхоэктазами, абсцессами легкого, плевробронхиальными свищами, заболеваниями плевры [32].

Увеличение количества мокроты характерно для обострения ХОБЛ или ХБ, а усиление ее гнуйности является показанием для назначения антибактериальной терапии. При остром бронхите суточное количество мокроты составляет около 50–70 мл, а обильное отделение мокроты (более 200 мл) характерно для абсцесса легкого или бронхоэктазов. При бронхоальвеолярном раке в сутки выделяется около 1–3 л пенистой мокроты, что называется бронхореей. Большое количество пенистой розовой мокроты характерно для пациентов с отеком легкого, обусловленного возникновением острой левожелудочковой недостаточности [111].

Характер и цвет мокроты также играют важное диагностическое значение. Например, при БА выделяется вязкая, трудноотделяемая, так называемая «стекловидная» мокрота. Для пневмонии, обострения ХБ или ХОБЛ, бронхоэктазов характерна гнойная зеленая (за счет содержания большого количества нейтрофилов) мокрота. При долевой пневмонии иногда пациенты жалуются на отделение «ржавой» мокроты, а мокрота в виде «малинового» или «смородинового» желе встречается при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Зловонная мокрота характерна для нагноительных заболеваний легких, что обусловлено наличием в ней содержимого

полостных образований легких, гнилостными процессами, связанными с деятельностью анаэробной микрофлоры. Эозинофилы окрашивают мокроту в желтый цвет, например при БА, легочных эозинофилиях [111, 112].

Наличие крови в мокроте должно вызывать у врача особую настороженность. Причем если мокрота содержит алую кровь, то говорят о гемоптозе, если отдельные прожилки крови – о гемофтизе. Выделение до 50 мл крови в сутки считается кровохарканьем, более 50 мл – легочным кровотечением. Причем 50–100 мл в сутки расценивается как легкое кровотечение, 100–500 мл в сутки – как среднее, более 500 мл – как обильное или тяжелое [111].

Довольно часто тяжелые заболевания легких не сопровождаются кашлем, что означает отсутствие вовлечения бронхов и плевры в патологический процесс.

При сборе анамнеза у пациента с кашлем необходимо выяснить следующее:

- причина возникновения кашля; связан ли он с заболеваниями дыхательной системы или с нереспираторными причинами;
- основные патогенетические механизмы возникшего кашля;
- необходимо ли проведение противокашлевой терапии; если да, то какими лекарственными препаратами.

В процессе сбора жалоб и анамнеза необходимо задать следующие вопросы:

Как давно беспокоит кашель?

Что является причиной его возникновения, по мнению пациента?

Что влияет на интенсивность и характер кашля? (аэрополлютанты, дым, запахи, аллергены, метеорологические факторы).

В какое время суток кашель возникает чаще?

Количество отделяемой мокроты за сутки и ее характер

Наличие крови в мокроте

Возникают ли хрипы в грудной клетке во время кашля?

Беспокоит ли изжога?

Есть ли выделения из носа?

Курит ли пациент? Стаж курения и количество выкуриваемых сигарет в день?

Был ли у родственников длительный кашель?

Были ли у родственников такие заболевания, как туберкулез, рак легкого, БА?

Принимает ли пациент какие-либо лекарственные препараты на постоянной основе (в особенности ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы)?

Имеются ли на работе какие-либо профессиональные вредности?

Основные проблемные симптомы и состояния, коморбидные кашлю, представлены в рекомендациях Европейского респираторного общества (ERS – European Respiratory Society) и обозначены как «красные флаги кашля» [46]:

- кашель, возникший впервые либо непрекращающийся;
- кровохарканье;
- зеленая мокрота;
- дистанционные хрипы;
- ночной кашель;
- резистентность к терапии;
- отсутствие известной причины;
- потеря массы тела.

Диагностическая программа

Диагностическая программа пациентов с кашлем зависит от наличия или отсутствия установленной причины данного симптома.

Основные диагностические мероприятия [32]:

- сбор жалоб и анамнеза;
- объективный осмотр;
- рентгенография и/или компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки;
- спирометрия;
- рентгенография придаточных пазух носа;
- консультация оториноларинголога с проведением ларингоскопии;
- бронхоскопия;
- при наличии у пациента длительного кровохарканья проведение бронхоскопического исследования является обязательным. Однако нет необходимости в проведении бронхоскопии при сочетании у пациента трех следующих факторов: возраст моложе 40 лет, отсутствие патологических изменений на рентгенограмме грудной клетки, продолжительность кровохарканья менее 1 недели);
- фиброэзофагогастродуоденоскопия;
- эзофагоманометрия + 24-часовое рН-мониторирование;
- томография трахеи;
- аллергические пробы;
- суточное мониторирование кашля.

Обязательными лабораторными исследованиями являются:

- общий анализ крови (при наличии патологических изменений необходимо повторять исследование каждые 10 дней);
- однократно:
- определение группы крови, резус-фактора;
- сывороточное железо, ферритин в сыворотке крови;
- анализ кала на скрытую кровь;
- общий анализ мочи.

Субъективные методы оценки кашля

Для субъективной оценки кашля используются различные шкалы и опросники.

Leicester Cough Questionnaire (LCQ) – короткий, простой в использовании опросник, состоящий из 19 пунктов, которые разделены на три блока: физический, психологический и социальный [113].

Cough-Specific Quality-of-Life Questionnaire (CQLQ) – анкета оценки влияния кашля на качество жизни пациента; состоит из 28 пунктов с 6 блоками: физические жалобы, крайне выраженные физические жалобы, психосоциальные аспекты, эмоциональный статус, страх за свое здоровье и функциональные возможности [114].

Chronic Cough Impact Questionnaire (CCIQ) – анкета, оценивающая влияние ХК на качество жизни пациентов; состоит из 40 пунктов, из которых 25 являются наиболее значимыми [115].

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) представляет собой шкалу длиной 10 см, где каждый 1 см соответствует 1 баллу; пациент делает отметку на данной шкале в соответствии с интенсивностью кашля [116].

Шестибалльная шкала оценки дневного и ночного кашля – пациент оценивает влияние кашля на свою повседневную активность и сон в баллах от 0 (нет кашля) до 5 (сильный кашель, не позволяющий заниматься повседневными делами, либо не позволяющий уснуть) [116].

Объективные методы оценки кашля

К объективным методам оценки кашля в настоящее время относятся:

- абдоминальная электромиография и пневмография при полисомнографическом исследовании;
- спектральная туссофонобарография (СТФБГ) – неинвазивный метод регистрации и анализа звуков кашля.

Впервые интерес к звукам кашля возник в 1950-х годах. Однако еще в 1937 году Coryllos P.N. предпринял одну из первых попыток

объективного изучения механики кашлевого рефлекса. Он измерял движения диафрагмы во время кашля, используя манометрическую регистрацию внутриплеврального давления через введенный пневмотораксный катетер [117]. На рубеже 1970–80-х годов опубликованы некоторые сообщения по анализу звуков кашля. Основным методом анализа дыхательных шумов является фонография, то есть сигнал интенсивности звука отображается во временной области, часто одновременно с сигналом воздушного потока (фонопневмография). Фонографическую запись кашля иногда еще называют тусофонографией [118].

Звуки кашля довольно легко уловить за счет их громкости и преобладания высоких частот. Одной из самых больших проблем при записи кашля является место расположения микрофона. Если он находится у рта, искажение звука кашля является неизбежным. Некоторые авторы записывали звуки в свободном поле перед ртом [119], а также при дыхании пациента через маску Беннета [120], на уровне шеи [121], рукоятки грудины [122] и в области яремной ямки [123]. Каждое из перечисленных мест записи вызывает определенные изменения в звуковом сигнале кашля. Кроме того, использование носового зажима снижает влияние верхних дыхательных путей на звуковой сигнал [124].

В первых системах регистрации звуков кашля использовались фонокардиографические микрофоны. Однако их низкие пороги интенсивности и частотные характеристики ограничивают возможности применения в анализе дыхательных звуков, хотя они могут быть пригодны для обнаружения звуков кашля при подсчете кашлевых эпизодов. Druzgalski Ch.K. и соавт. сравнили использование различных микрофонов при записи дыхательных звуков и обнаружили, что для их записи подходят конденсаторные микрофоны [125]. Микрофоны можно разделить на:

- бесконтактные, которые крепятся к одежде либо размещаются вблизи пациента; регистрируют колебания давления воздуха, которые затем преобразуются в электрические сигналы;
- контактные, которые закрепляются на поверхности кожи; представляют собой пьезоэлектрические преобразователи, воспринимающие звуковые колебания при прямом физическом контакте. Они менее чувствительны к окружающему звуковому шуму, однако при движениях тела могут возникать помехи [126].

Провокация кашля чаще всего проводится при помощи ингаляций капсаицина, лимонной кислоты и гипертонических растворов хлорида натрия. Как правило, пациенту постепенно увеличивают

концентрацию вдыхаемого раствора до момента возникновения кашля, что будет считаться кашлевым порогом [32].

Одним из основных способов изучения звуков кашля является оценка полосы интенсивности на нескольких уровнях частот. С 1970-х годов для спектрального анализа звуков кашля используется алгоритм быстрого преобразования Фурье, который представляет собой математический алгоритм, позволяющий распределить звуковой сигнал по частотам. Korpas J. и Sadlonova-Korpasova J. установили, что диапазоны частот при кашле охватывают 50–3000 Гц; также они выявили, что у пациентов с ХОБЛ и БА частотные характеристики отличаются от таковых у здоровых лиц [119]. Семенкова Г.Г. и соавт., используя СТФБГ, выявили, что для пациентов с БА характерно увеличение продолжительности (более 1000 мс во 2-й фазе кашля) и повышение частоты максимальной энергии звука кашля (выше 1500 Гц во 2-й фазе кашля). Однако данные показатели достоверно снижались через 15 минут после ингаляции 400 мкг беротека [127]. Овсянников Е.С. и соавт. при помощи СТФБГ определили, что для пациентов с ХОБЛ при наличии клинически значимого количества секрета в бронхах характерно преобладание средних (300–600 Гц) и низких (60–300 Гц) частот, а при отсутствии бронхиального секрета – средних (300–600 Гц) и высоких частот (600–1200 Гц) [128]. Будневский А.В. и соавт. при помощи спектрального анализа выявили, что у больных COVID-19 звуки кашля обладают более низкой продолжительностью и более высокой частотой максимальной энергии звука по сравнению со звуками индуцированного кашля здоровых лиц, что можно использовать в диагностике данного заболевания [129].

Иногда для анализа звуков кашля используют звуковые спектрограммы (сонограммы), в которых частота звука представлена как функция времени. Благодаря данной методике возможна визуализация звуковых явлений во время всего кашлевого акта. В частности, с помощью звуковой спектрографии можно легко различить хрипы между эпизодами кашля. Например, Peltola H. и соавт. опубликовали сонограммы звуков кашля при коклюше. Кашель четко визуализировался на сонограмме как непрерывные звуки, а после применения сальбутамола, продолжительность и частота звуковых сигналов достоверно снижалась [130, 131]. Nguyen L.H. и соавт. преобразовывали записи кашля больных COVID-19 в Log-Mel-спектрограммы, а затем извлекали из них характерные признаки, использовавшиеся для обучения нейронной сети Fruit-CoV, которая в дальнейшем на основе полученных данных была способна определять по звукам кашля наличие у пациента COVID-19 (рис. 9) [132].

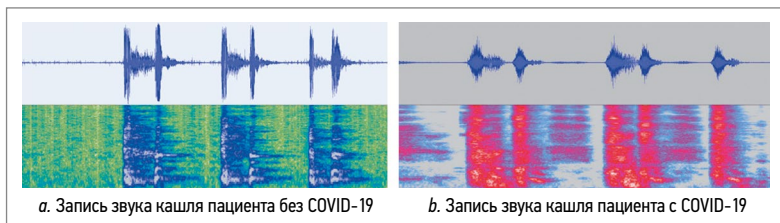


Рис. 9. Спектрограммы и сонограммы звуков кашля пациентов без COVID-19 и пациентов с COVID-19 [132].

Во всем мире начиная с 1950-х годов активно ведутся попытки создания специализированного кашлевого монитора для автоматического подсчета кашлевых эпизодов за определенный промежуток времени и их дальнейшего качественного анализа. Thomas J. и соавт. записывали звуки кашля с помощью микрофона, приложенного к передней поверхности шеи. Сигнал передавался на приемник и записывался на магнитофон. Автоматический счетчик фиксировал количество кашлевых эпизодов по записанному сигналу. Данное записывающее оборудование позволяло пациенту передвигаться в пределах 15 м [133]. Power J.T. и соавт. разработали систему, состоящую из направленного микрофона, расположенного у постели пациента и соединенного с магнитофоном [134]. Тоор L.J. и соавт. представили портативную систему для спектрального анализа звука кашля. Однако данный метод не позволял проводить амбулаторную регистрацию кашля, поскольку громоздкое оборудование едва умещалось на большой тележке [135]. Hsu J.Y. и соавт. также разработали портативный кашлевой монитор для подсчета количества кашлевых эпизодов, который состоял из портативного магнитофона, одностороннего микрофона для записи звука кашля, закрепленного на груди, и поверхностных электромиографических электродов для регистрации активности нижних дыхательных мышц, в том числе диафрагмы. Анализ сигнала осуществляется с помощью компьютера; сигнал расценивается как кашель при обнаружении быстрого выдоха, определяемого записью электромиограммы, одновременно с переходящим звуковым сигналом [136].

Один из первых кашлевых мониторов (ИКТ-1) был разработан и апробирован на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России под руководством профессора Вячеслава Михайловича Провоторова, который регистрировал эпизоды кашля при помощи микрофона по превышению заданного порога срабатывания [137]. В настоящее время все еще ведется разработка подобных

устройств. Самыми известными на данный момент являются VitaloJAK® Cough Monitor (UK), The Leicester Cough Monitor (UK) и PulmoTrack® (KarmelSonix, Israel), однако все они имеют существенные недостатки (низкую чувствительность и специфичность, необходимость обработки записей вручную и т.д.), поэтому пока не нашли широкого практического применения, используются за рубежом в исследовательской работе.

В настоящее время в медицине применяют нейронные сети, которые также могут помочь в диагностике кашля. Например, Melek Manshour N. разработал нейронную сеть, позволяющую диагностировать COVID-19, используя алгоритм быстрого преобразования Фурье и кепстральные коэффициенты мел-частоты [138]. Chung Y. и соавт. разработали алгоритм диагностики пневмонии на основе искусственного интеллекта, используя также алгоритм быстрого преобразования Фурье и метод декомпозиции эмпирического режима (empirical mode decomposition – EMD) для разделения звуков кашля на различные компоненты внутренней функции (intrinsic mode function – IMF) в соответствии с заданными частотными диапазонами [139]. Nguyen L.H. и соавт. диагностировали COVID-19 при помощи нейронных сетей, используя спектрограммы звуков кашля (краткая методика описана выше) [132].

Идеальное устройство мониторингирования и анализа кашля должно быть компактным и легким, минимально влиять на выполнение пациентом его повседневной деятельности, иметь возможность работать в непрерывном режиме в течение минимум 24 часов, чтобы учитывать суточные колебания частоты кашля. Помимо этого, прибор должен регистрировать абсолютно любой кашлевой эпизод вне зависимости от его характера, отличать его от шума и других посторонних звуков, обладать высокой чувствительностью и специфичностью. Мониторирование кашля может рассматриваться в качестве нового объективного маркера тяжести заболевания и эффективности терапии, а также использоваться в качестве скринингового метода диагностики заболеваний на ранних стадиях у лиц, не чувствующих себя больными (в особенности на ранних стадиях рака легких, туберкулеза и других респираторных инфекций) [126].

Острый кашель

Кашель длительностью до трех недель считается острым. Наиболее частыми причинами острого кашля являются [33]:

- заболевания верхних дыхательных путей (ОРВИ, в том числе грипп, COVID-19);

- острый бронхит;
- БА;
- аспирация;
- ингаляционные отравления;
- тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА);
- пневмоторакс;
- острая сердечная недостаточность.

Симптомы «тревоги» («красные флаги») при остром кашле (рис. 10) [33]:

- одышка в покое, цианоз;
 - осиплость голоса;
 - подозрение на пневмонию при лихорадке выше 38,5°C;
 - подозрение на туберкулез при проживании в странах с высокой распространенностью туберкулеза, контактах с больными туберкулезом, низком социальном статусе;
 - злокачественные новообразования в анамнезе;
 - иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия;
 - индекс курильщика >35 пачка/лет;
 - острая сердечная недостаточность;
 - острая интоксикация ингаляционными отравляющими веществами.
- Алгоритм диагностики острого кашля представлен на рис. 10.

При попадании инородного тела в дыхательные пути возникает внезапный кашель, который длится несколько секунд. Часто он сопровождается признаками асфиксии – цианоз лица, нарушение сознания, одышка, удушье, потеря голоса, стридорозное дыхание. В данной ситуации необходимо проведение неотложных лечебных мероприятий. Если предмет небольших размеров, то через некоторое время внезапный кашель может купироваться самостоятельно. Однако если предмет не обнаружен, имеются основания полагать, что он попал в бронх, и для его извлечения необходимо проведение бронхоскопии. Извлечение крупного инородного тела из ротоглотки возможно при помощи пальца. При неэффективности данного способа пациента необходимо наклонить лицом вниз и совершить несколько ритмичных толчкообразных скользящих ударов основанием ладони по межлопаточной области. Кроме того, возможно использование приема Геймлиха [140].

Острые вирусные инфекции верхних дыхательных путей

Наиболее частой причиной острого кашля является ОРВИ, которая может поражать как верхние, так и нижние дыхательные пути.

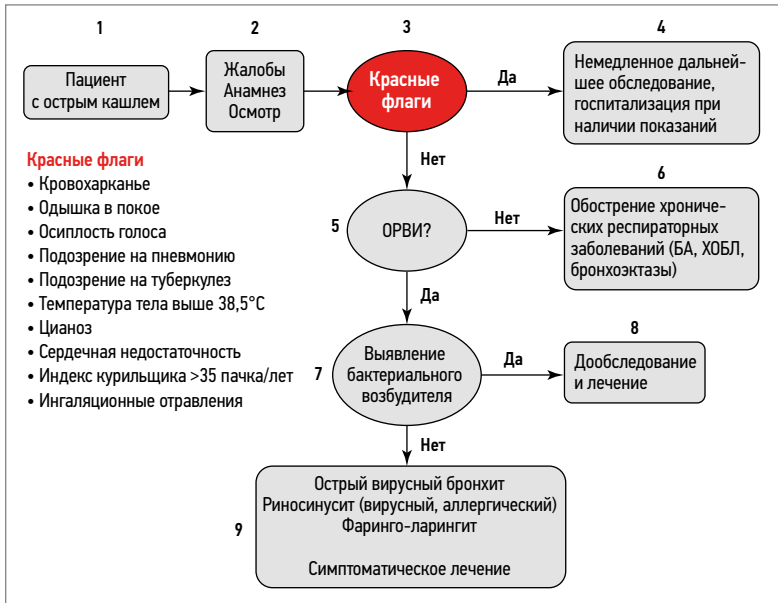


Рис. 10. Алгоритм диагностики острого кашля [33].

Помимо острого кашля пациентов также беспокоят следующие симптомы: общий дискомфорт, озноб, повышение температуры тела, боли в горле, насморк и заложенность носа, чихание. Диагноз, как правило, ставится на основании жалоб, анамнеза и физикального обследования [33].

Чаще всего пациенты с ОРВИ выздоравливают примерно через 9–12 дней. Однако острый поствирусный риносинусит может длиться до 12 недель. При типичном для классической ОРВИ анамнезе, отсутствии клинических признаков пневмонии или других тревожных сигналов, требующих незамедлительных действий, целесообразно только динамическое наблюдение (до восьми недель) до начала полной диагностической оценки кашля, поскольку в большинстве случаев дальнейших мероприятий не требуется. Типичная ОРВИ может включать в себя ринит, риносинусит, фарингит, ларингит, бронхит. Изолированное развитие острого бронхита встречается относительно редко [33].

Наиболее частыми возбудителями ОРВИ являются риновирусы (30–50% случаев), а также коронавирусы, парагрипп, респираторно-синцитиальные вирусы, грипп, аденовирусы, энтеровирусы и ме-

тапневмовирусы. Изолированный острый бактериальный бронхит чаще всего вызывается *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Bordetella pertussis*; острый бактериальный синусит – *Streptococcus haemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. По сравнению с вирусными инфекциями, бактериальные инфекции гораздо реже вызывают острый кашель, что важно при назначении адекватной антибиотикотерапии [33].

Основные характеристики кашля при ОРВИ.

1. Сухой кашель в начале заболевания: начальные этапы ОРВИ часто сопровождаются сухим кашлем, вызванным раздражением слизистой оболочки дыхательных путей.
2. Постепенное появление мокроты: с течением времени, особенно при присоединении вторичной бактериальной инфекции, кашель может сопровождаться образованием мокроты. Это связано с увеличением секреции слизи в дыхательных путях.
3. Усиление кашля в ночное время: кашель может быть более выраженным ночью, что связано с особенностями реакции организма на раздражители и горизонтальным положением тела.
4. Пароксизмальный характер: кашель при ОРВИ часто носит пароксизмальный характер, особенно у детей.
5. Длительность кашля: кашель при ОРВИ может продолжаться от нескольких дней до нескольких недель, в зависимости от индивидуальных особенностей и тяжести инфекции.
6. Сопутствующая симптоматика: кашель может сопровождаться другими симптомами ОРВИ, такими как насморк, боль в горле, слабость, повышение температуры тела и общее недомогание.

Lee K.K. и соавт. проводили оценку острого кашля, вызванного ОРВИ, продолжительностью менее 10 дней. Критериями исключения были: ХК, сопутствующие бронхолегочные заболевания, курение в анамнезе, признаки наличия бактериальной инфекции, прием ингибиторов АПФ, антигистаминных или противокашлевых препаратов. Мониторирование частоты кашля осуществляли в течение 24 часов при помощи Leicester Cough Monitor, системы амбулаторного мониторинга кашля, которая использовалась в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) терапии пациентов с ХК. Частоту кашля определяли путем подсчета всех кашлевых эпизодов по отдельности, независимо от того, возникали они изолированно или входили в состав каскадов кашля. Качество жизни у пациентов с кашлем оценивалось с помощью LCQ, опросника из 19 пунктов, где можно было набрать от 3 до 21 балла, причем чем выше балл, тем выше качество жизни. Субъективную тяжесть кашля оценива-

ли с помощью 10-сантиметровой кашлевой шкалы ВАШ. Изменение кашля между визитами (на 1, 4 и 8-й день исследования) оценивалось с помощью опросника Global Rate of Change Questionnaire. Значения данной шкалы варьировались от -7 (значительно хуже) до +7 (значительно лучше) и соответствовали следующим категориям: отсутствие изменений (-1, 0, +1), небольшое изменение (-2, -3, +2, +3), умеренное изменение (-4, -5, +4, +5) или большое изменение (-7, -6, +7, +6) [141].

В результате исследования получены следующие результаты.

1. Исходная частота кашля, объективно оцененная при помощи 24-часового мониторингирования, у больных ОРВИ была увеличена. Женщины кашляли чаще, чем мужчины.

2. На 2-й неделе исследования наблюдалось значительное снижение частоты кашля у всех испытуемых (снижение частоты кашля между первым и вторым визитами составило 41%).

3. Наблюдалось значительное улучшение состояния здоровья по данным шкал и опросников.

4. Наименьшие изменения частоты кашля, баллов по LCQ и ВАШ, которые испытуемые оценивали как значимые, составляли 54%, 2-балльное и 17-миллиметровое изменение от исходного уровня соответственно.

Следовательно, 24-часовое мониторингирование кашля, ВАШ и LCQ являются эффективными инструментами оценки острого кашля, опосредованного ОРВИ [141].

Острый бронхит

Острый бронхит – это воспалительное заболевание нижних отделов дыхательных путей, возникающее остро или подостро, чаще всего вирусного происхождения. Основным клиническим симптомом является кашель (чаще продуктивный), который длится не более двух недель и сопровождается характерными признаками инфекции нижних дыхательных путей, такими как хрипы, дискомфорт в грудной клетке и одышка, при отсутствии альтернативных причин возникновения данных симптомов, таких как пневмония, ХБ, ХОБЛ или БА [142].

Основными возбудителями острого бронхита являются респираторные вирусы, чаще всего вирусы гриппа А и В, парагрипп, а также респираторно-синцитиальные вирусы, человеческие метапневмовирусы, коронавирусы (исключая вирус SARS-CoV-2), аденовирусы и риновирусы. Примерно у 30% пациентов обнаруживается сочетанная инфекция, что обуславливает воспаление бронхиального

Симптомы	Частота встречаемости, %
1. Кашель	92
2. Выделение мокроты	62
3. Ринорея	50
4. Боль в горле	50
5. Слабость	48
6. Головная боль	46
7. Затекание слизи из носа в дыхательные пути	42
8. Одышка	42
9. Озноб	38
10. Свистящее дыхание	35
11. Гнойные выделения из носа	33
12. Мышечные боли	32
13. Лихорадка	30
14. Повышенная потливость	29
15. Боль в придаточных пазухах носа	28
16. Боль в грудной клетке	17
17. Затруднение дыхания	14

Табл. 2. Основные симптомы острого бронхита [142].

дерева в сочетании с признаками поражения верхних дыхательных путей. В 10–15% случаев острый бронхит вызывают бактерии, а именно *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* (5–7% случаев). Иногда причинами заболевания могут быть и неинфекционные агенты – аэрополлютанты, табак, аммиак и т.д. [142].

Из-за воздействия инфекционных или токсических агентов возникает отек слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, усиливается выработка слизи и нарушается мукоцилиарный клиренс. Воспалительный отек слизистой оболочки бронхов, в свою очередь, приводит к снижению их проходимости [142].

Помимо кашля, пациенты могут жаловаться на ощущения дискомфорта в грудной клетке, одышку, заложенность носа, боли в горле, ринорею, повышение температуры тела, головную боль, общую слабость и т.д. При аускультации можно выявить удлинение выдоха, диффузные сухие свистящие и жужжащие хрипы (табл. 2) [142].

Основные характеристики кашля при остром бронхите [142]:

- в первые дни заболевания кашель обычно сухой;
- через несколько дней кашель становится продуктивным, начинает выделяться мокрота, это происходит из-за увеличения секреции слизи в бронхах в ответ на воспаление;
- мокрота может быть прозрачной, белой или слегка желтоватой; если она становится зеленой или содержит кровь, это может указывать на бактериальную инфекцию или наличие более серьезного заболевания, что требует обязательной дифференциальной диагностики;
- кашель при остром бронхите обычно длится от одной до трех недель, в некоторых случаях может сохраняться дольше, несмотря на исчезновение других симптомов.

Аллергические заболевания верхних дыхательных путей

Сезонный аллергический ринит (сенная лихорадка), часто ассоциированный с синуситом, конъюнктивитом, фарингитом и ларингитом, также может привести к возникновению острого кашля [143]. Дифференциальная диагностика с вирусными инфекциями основывается на наличии текущей экспозиции аллергена, результатах аллергопроб и симптоматике, нехарактерной для вирусной инфекции, то есть зудом конъюнктивы, носа, глотки, а также длительными приступами чихания. Неаллергический (неинфекционный) или персистирующий аллергический ринит, как правило, вызывают ХК [33].

Основные характеристики кашля при аллергическом рините.

1. Ощущение сухости и першения в горле: кашель может начаться с ощущения сухости и першения в горле, что связано с воздействием аллергенов на слизистую оболочку дыхательных путей.
2. Пароксизмальный характер: кашель при аллергическом рините может иметь пароксизмальный характер, проявляясь в виде резких и частых приступов, особенно при повышенной концентрации аллергенов в воздухе.
3. Усиление кашля в ночное время: кашель часто усиливается ночью из-за увеличения концентрации аллергенов в воздухе, а также из-за изменения положения тела.
4. Сопутствующая симптоматика: кашель при аллергическом рините может сопровождаться другими симптомами, такими как насморк, заложенность носа, чихание, слезотечение, кожный зуд.

5. Продолжительность кашлевого синдрома: кашель может сохраняться в течение сезона и уменьшаться после прекращения воздействия аллергенов.

Бронхиальная астма

С одной стороны, для БА больше характерен ХК. С другой стороны, хронический сухой кашель как основной симптом часто маскирует диагноз кашлевого варианта БА. Однако обострения БА в 29,5% случаев сопровождаются возникновением острого сухого кашля [144].

Эпизоды обострения БА проявляются усилением одышки, появлением либо повышением частоты и интенсивности уже существующего кашля, свистящими хрипами, ощущением заложенности в грудной клетке, что требует коррекции обычного лечебного режима. Кроме того, характерно уменьшение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ОФВ1 [145].

Обострения могут возникать как у пациентов с уже поставленным диагнозом «бронхиальная астма», так и быть первичными проявлениями данного заболевания. Возможность развития обострений имеется у любого больного БА, независимо от степени тяжести заболевания, однако при неконтролируемой БА они возникают чаще. Скорость развития обострения БА может значительно варьировать у разных пациентов – от нескольких минут или часов до 10–14 дней, как и время, необходимое для разрешения обострения, – от 5 до 14 дней [145].

Основными триггерами, провоцирующими развитие обострений БА, являются инфекции (преимущественно вирусной природы, особенно риновирусы), воздействие аллергенов (клещи домашней пыли, эпидермальные аллергены, пыльца аллергенных растений, пищевые аллергены) и аэрополлютантов, метеорологические факторы, физическая нагрузка, прием ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств, β -блокаторов, а также стрессы и др. Помимо этого, обострение БА могут индуцировать ГЭР, беременность, неадекватное лечение или низкая приверженность терапии [145].

Основными факторами риска развития обострений БА являются [145]:

- недостаточный контроль заболевания;
- отсутствие ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в схеме лечения;
- низкая приверженность терапии;

- чрезмерное использование короткодействующих β_2 -агонистов;
- значительное снижение ОФВ1, особенно $<60\%$ от должного;
- психологические или социально-экономические проблемы;
- экзогенные воздействия (курение, воздействие аллергенов);
- наличие некоторых сопутствующих заболеваний, например, риносинусита, ГЭРБ, подтвержденной пищевой аллергии, ожирения;
- повышенное количество эозинофилов в мокроте и/или крови;
- беременность;
- наличие одного и более тяжелых обострений за последние 12 месяцев по данным анамнеза.

Острый кашель при БА обусловлен внезапным сокращением бронхиальных мышц, бронхоспазмом и повышенной секрецией слизи, что приводит к уменьшению диаметра дыхательных путей. Это, в свою очередь, усложняет свободное прохождение потока воздуха и приводит к появлению кашля. Астматический острый кашель обычно хорошо поддается терапии при правильном лечении основного заболевания, то есть БА [33].

Основные характеристики кашля при обострении БА.

1. Кашель, как правило, начинается с ощущения сухости и першения в горле.
2. Пароксизмальный характер: кашель при обострении БА может быть пароксизмальным, то есть проявляться в виде резких и интенсивных приступов, которые могут быть спровоцированы различными факторами, например воздействием аллергенов, вдыханием холодного воздуха, физической активностью и др.
3. Усиление кашля в ночное время: кашель при БА часто усиливается ночью, что может быть связано с изменением положения тела в пространстве и с биологическими ритмами.
4. Сопутствующая симптоматика: кашель может сопровождаться другими симптомами обострения БА, такими как затрудненное дыхание, свистящие хрипы, чувство тяжести в груди.
5. Улучшение самочувствия после использования бронходилататоров: использование короткодействующих бронходилататоров может привести к временному облегчению кашля.

Аспирация

Кашель при аспирации обусловлен попаданием инородных объектов в дыхательные пути. Аспирация может произойти вследствие различных факторов, таких как нарушения глотательной функции

(дисфагия), ослабление мышц глотки, неврологические расстройства и др.

Причину подобного кашля бывает трудно установить, так как инородные тела низкой радиационной плотности не распознаются на рентгенограмме. Косвенными признаками аспирации являются односторонняя гиперинфляция, уменьшение объема легких, признаки гипоперфузии. Помимо рентгенографии грудной клетки, для диагностики используются КТ грудной клетки и бронхоскопия. Однократная аспирация инородного тела в дыхательные пути или рецидивирующие аспирации могут вызывать ХК [33].

Исследования, проведенные в области неврологии и сосудистой патологии, подчеркивают связь между аспирацией и кашлем у пациентов с острой недостаточностью мозгового кровообращения. В исследовании Daniels S.K. и соавт., в котором принимали участие 55 пациентов с неврологическим дефицитом в течение 5 дней после острой недостаточности мозгового кровообращения, указывается, что у 38% испытуемых с данным заболеванием выявлялась аспирация. Из них у 33% пациентов аспирация сопровождалась выраженной клинической симптоматикой (острым кашлем), а у 67% наблюдалась скрытая аспирация, которая была выявлена при помощи видеофлюороскопического исследования акта глотания [146].

Ингаляционные отравления

Ингаляционные отравляющие вещества часто вызывают временно острый бронхит с кашлем, конъюнктивит и ринит, что может быть обусловлено как вдыханием токсических веществ, так и воздействием высокой температуры. В результате длительного воздействия также может развиваться острый респираторный дистресс-синдром. Диагноз, как правило, ставится на основе анамнеза, результатов физикального обследования, оценки функции внешнего дыхания, уровня DLCO (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide – диффузионная способность легких по монооксиду углерода) и анализа газов артериальной крови в покое и при физической нагрузке [33].

Острые ингаляционные отравления помимо вышеперечисленного могут вызывать токсический отек легких, острую интерстициальную пневмонию и бронхиолит с последующим рецидивированием кашля после бессимптомного периода в течение последующих 6–48 часов [33].

В качестве 1-й линии терапии рекомендуются высокие дозы иГКС. Интенсивность противовоспалительной терапии должна оце-

ниваться лечащим врачом в соответствии с клинической картиной и усиливаться при клиническом ухудшении [33].

Пневмония

Острый кашель при пневмонии является одним из характерных симптомов заболевания. Пневмония представляет собой воспалительный процесс в легких, обычно вызванный инфекцией бактериальной, вирусной или грибковой природы. Кашель при пневмонии является защитным механизмом, направленным на удаление слизи, микроорганизмов и продуктов воспаления из дыхательных путей [33].

Потенциальными возбудителями внебольничной пневмонии могут быть более 100 видов микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). Тем не менее основное число случаев заболевания связано с относительно ограниченным перечнем патогенов. К ним относятся *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, респираторные вирусы, энтеробактерии, *S. aureus* и *Legionella pneumophila*. На этиологическую структуру могут существенно влиять эпидемические вспышки и пандемии. Примерами являются пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, сезонные эпидемии гриппа, а также локальные эпидемические вспышки инфекций, вызванные различными возбудителями, такими как *Legionella pneumophila*, вирус MERS (Middle East respiratory syndrome) и др. [147].

В 30–50% случаев внебольничную пневмонию вызывают *S. pneumoniae*, в 20–30% случаев – *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. У пациентов с сопутствующей ХОБЛ пневмонию чаще вызывает *H. influenzae*. У пациентов с хроническими сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, ХСН, алкоголизм и цирроз печени, чаще выявляются *K. pneumoniae* и *Escherichia coli*, а *S. aureus* чаще ассоциируется с пневмонией у лиц пожилого возраста, наркоманов, особенно после гриппа. *Pseudomonas aeruginosa* ассоциируется с мукковисцидозом, бронхоэктазами, применением системных кортикостероидов и предшествующим продолжительным использованием антибиотиков [148].

Возбудители пневмонии попадают в легкие чаще воздушно-капельным путем при кашле, чихании или разговоре. После прикрепления к эпителию дыхательных путей бактерии активируют воспалительный ответ с участием макрофагов и нейтрофилов, что приводит к образованию альвеолярного выпота. В результате данных явлений происходит нарушение газообмена и снижение уровня кислорода в крови [148].

Основные характеристики кашля при пневмонии.

1. Сухой или влажный кашель: в начальной стадии пневмонии кашель может быть сухим с ощущением першения в горле, но по мере развития заболевания может стать влажным с выделением мокроты, что связано с накоплением секрета в дыхательных путях.
2. Боль в грудной клетке: кашель при пневмонии может сопровождаться болью в грудной клетке, особенно при глубоком вдохе или кашле.
3. Кратковременное облегчение после откашливания: откашливание может временно уменьшить интенсивность кашля, что обусловлено освобождением дыхательных путей от накопившегося секрета.
4. Сопутствующие симптомы: кашель при пневмонии часто сопровождается такими симптомами, как повышение температуры, одышка, слабость, боли в мышцах и усталость.

В то же время нарушенный кашлевой рефлекс часто приводит к возникновению медленно разрешающейся пневмонии, обусловленной скрытой аспирацией содержимого ротоглотки [149]. Niimi A. и соавт. оценивали мукоцилиарную функцию и кашлевую чувствительность у пациентов с медленно разрешающейся пневмонией (основная группа) и у здоровых лиц (контрольная группа). Основываясь на тесте с капсаицином, они выявили, что у первой группы кашлевая чувствительность была значительно снижена. Мукоцилиарная функция достоверно не различалась между обеими группами. Ни у одного испытуемого не было выявлено снижения иммунного статуса [150].

Обострение хронической обструктивной болезни легких

Обострение ХОБЛ – событие, характеризующееся усилением одышки и/или кашлем с мокротой, ухудшающееся в течение ≤ 14 дней. Развитие обострения часто связано с усилением местного и системного воспаления, вызванного инфекцией дыхательных путей, воздействием аэрополлютантов [151]. Данное состояние является одной из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью. Частое развитие обострений у пациентов с ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до нескольких недель) показателей функции внешнего дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, к значимому снижению качества жизни пациентов и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение. Более того, обострения ХОБЛ при-

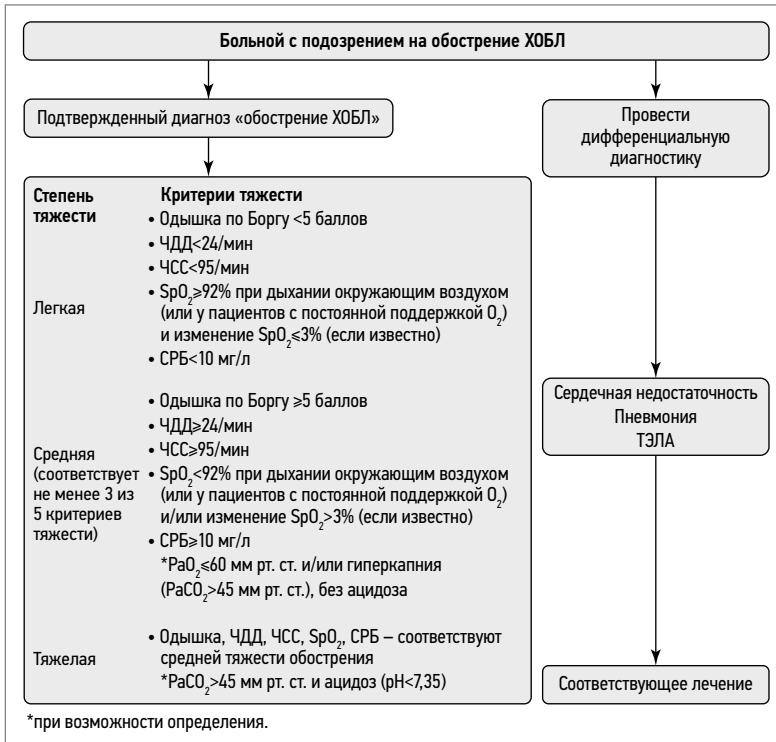


Рис. 11. Классификация тяжести обострения ХОБЛ [152].

Примечание. ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, SpO₂ – сатурация крови, СРБ – С-реактивный белок, PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови, PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови.

водят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний. Тяжелые обострения ХОБЛ являются основной причиной смерти пациентов. В первые 5 дней от начала обострения риск развития острого инфаркта миокарда повышается более чем в 2 раза. В GOLD 2024 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) предложено обновленное определение и классификация тяжести обострений ХОБЛ, получившая название Римское предложение объединенной Рабочей группы (рис. 11) [152]. Данная классификация отличается тем, что критериями тяжести являются не уровень использования ресурсов здравоохранения, а определенные клинические маркеры.

Нарушения функции легких при ХОБЛ имеют независимую связь с повышением вероятности сердечно-сосудистых событий. Исследо-

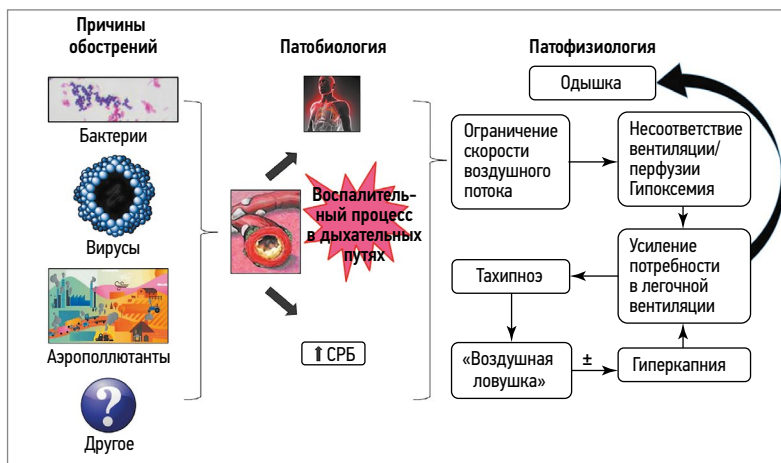


Рис. 12. Причины, патобиологические механизмы и патофизиологические последствия обострения ХОБЛ.

Примечание. СРБ – С-реактивный белок [152].

вание, проведенное в рамках Lung Health Study (более 5800 курильщиков в возрасте от 35 до 60 лет с умеренной степенью бронхиальной обструкции), выявило, что уменьшение ОФВ1 на 10% ассоциировалось с увеличением общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности – на 28%, а риск развития ишемической болезни сердца возрастал на 20% [153].

Наиболее частыми провоцирующими факторами возникновения обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные инфекции дыхательных путей, а также воздействие аэрополлютантов (рис. 12). Тем не менее, причины обострений остаются неизвестными примерно в 20–30% случаев. Развитию обострения ХОБЛ наиболее часто способствует инфицирование *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, а также грамотрицательными энтеробактериями и *P. aeruginosa*, которые часто обнаруживаются у пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ [151].

Существуют также состояния, такие как пневмония, ТЭЛА, застойная сердечная недостаточность, аритмии сердца, пневмо- и гидроторакс, которые могут имитировать обострения ХОБЛ или усложнять их течение. При их обнаружении необходимо провести тщательную дифференциальную диагностику и приступить к соответствующему лечению [151].

Основные характеристики кашля при обострении ХОБЛ.

1. Повышение интенсивности и частоты кашля: кашель может становиться более частым и интенсивным, что может быть связано с усилением обструкции дыхательных путей и увеличением воспаления.
2. Продолжительность: кашель при обострении ХОБЛ может быть достаточно длительным, иногда оставаться на протяжении нескольких недель, особенно если обострение было спровоцировано инфекцией.
3. Увеличение количества и гнойности мокроты: у пациентов с обострением ХОБЛ может увеличиваться количество мокроты, она может изменить свой характер (стать более вязкой и мутной) из-за инфекционного воспаления.
4. Усиление других симптомов: кашель может сопровождаться усилением других симптомов ХОБЛ, таких как одышка, утомляемость и общее недомогание.

Пациентов с кашлем, но без обструкции дыхательных путей GOLD относит к стадии 0 заболевания, предполагая, что эти пациенты подвержены риску развития ХОБЛ. Доказательства того, что кашель является важным предиктором будущего прогрессирования у пациентов со стадией 0, отсутствуют, однако продуктивный кашель при наличии уже установленной обструкции дыхательных путей действительно предсказывает снижение ОФВ₁. Следовательно, кашель может быть важным прогностическим фактором при выявлении пациентов с риском прогрессирующей обструкции дыхательных путей [154].

Kanemitsu Y. и соавт. в течение 12 месяцев наблюдали 68 пациентов с ХОБЛ на предмет возникновения тяжелых обострений и внебольничной пневмонии, параллельно оценивая количество нейтрофилов и эозинофилов в крови, общий уровень IgE в сыворотке, альбумин, лактатдегидрогеназу, С-реактивный белок, гликированный гемоглобин и мозговой натрийуретический пептид в плазме, фракцию выброса левого желудочка при помощи эхокардиографии, FeNO (fractional exhaled Nitric Oxide – фракция выдыхаемого азота оксида), спирометрию, КТ легких и результаты капсаицинового теста. У 3 пациентов за данный период возникло тяжелое обострение, а у 5 – внебольничная пневмония, что потребовало госпитализации. Выявлено, что у данных 8 пациентов была снижена чувствительность кашлевого рефлекса к капсаицину, а также наблюдалось высокое количество эозинофилов (≥ 300 в мкл) в крови, что является прогностическим фактором риска будущей госпитализации по поводу тяжелого обострения ХОБЛ или внебольничной пнев-

монии [155]. Некоторые другие исследования также подтверждают, что частый продуктивный кашель (кашель и выделение мокроты большую часть времени или несколько дней в неделю в течение последних 3 месяцев) у пациентов с ХОБЛ является предиктором более быстрого прогрессирования симптоматики и снижения ОФВ1, более частого возникновения тяжелых обострений, требующих госпитализации, а также значительно более высоких рисков летального исхода [156, 157].

Плеврит

Острый сухой плеврит может вызывать зависимую от дыхания боль в грудной клетке, обычно сопровождающуюся лихорадкой, сухим кашлем, шумом трения плевры и повышением биомаркеров воспаления [33].

Основные характеристики кашля при плеврите.

1. Болезненность кашля: кашель при плеврите может быть болезненным. Боль в грудной клетке усиливается при глубоком вдохе, кашле или движении.
2. Сухой или влажный кашель: в начальных стадиях плеврита кашель может быть сухим, без выделения мокроты. В дальнейшем при образовании экссудата в плевральной полости может стать влажным, с выделением мокроты.
3. Ухудшение при дыхании: кашель может усиливаться при дыхании, особенно при глубоком вдохе.
4. Другие симптомы: кашель часто сопровождается другими симптомами плеврита, такими как боль в груди, одышка, повышение температуры тела, общая слабость и потеря аппетита.

Тромбоэмболия легочной артерии

Острый кашель с кровохарканьем и без него встречается в 7,6% и 22,9% случаев подтвержденной ТЭЛА соответственно. Однако кашель не является специфическим симптомом ТЭЛА [158].

Тромбоэмболия легочной артерии – это состояние, при котором происходит обтурация кровеносных сосудов легких эмболами, чаще всего представляющими собой тромбы, образующиеся в глубоких венах нижних конечностей. Возникновение кашля при ТЭЛА обусловлено раздражением сосудистых рецепторов эмболом, развитием воспаления в легочной ткани, а также присоединением бактериальной инфекции. Основными симптомами ТЭЛА, помимо кашля (иногда с кровохарканьем), являются: резкая сильная боль или ощущение давления в груди, внезапная сильная одышка, тахикардия [159].

При возникновении ТЭЛА требуется оказание немедленной медицинской помощи. Диагностика состояния включает в себя сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определение уровня D-димера в плазме крови, коагулограмму, анализ газов артериальной крови, а также электрокардиографию, эхокардиографию, КТ легких и ультразвуковую доплерографию вен нижних конечностей. Лечение часто включает назначение антикоагулянтов для предотвращения образования тромбов в дальнейшем. При нарушениях газообмена может потребоваться респираторная поддержка или хирургическое вмешательство [159].

Пневмоторакс

Все формы пневмоторакса могут сопровождаться возникновением сухого кашля. Пневмоторакс – это состояние, при котором воздух проникает в плевральную полость, что часто приводит к частично- или полному ателектазу легкого [33].

Основные характеристики кашля при пневмотораксе.

1. Сухой кашель: кашель при пневмотораксе часто является сухим, без выделения мокроты. Это связано с тем, что функция самих легких не нарушается и нет накопления секрета в дыхательных путях.
2. Болезненность при кашле: кашель может быть болезненным из-за раздражения плевры, что приводит к возникновению характерных болей в грудной клетке.
3. Усиление кашля при физической активности: кашель может усиливаться при физической активности или глубоком вдохе из-за повышения давления в грудной полости.
4. Сопутствующие симптомы: кашель может сопровождаться другими симптомами, такими как боль в груди, одышка, учащенное сердцебиение, цианоз.

Острые сердечно-сосудистые заболевания

Острая левожелудочковая сердечная недостаточность с легочным застоем может привести к гиперреактивности бронхов, бронхиальной обструкции (ранее называемой *asthma cardiale*) и кашлю [160]. Брадикардия при атриовентрикулярной (АВ) блокаде высокой степени приводит к уменьшению минутного объема, дальнейшему застою в малом круге кровообращения и появлению кашля. Сам кашель может непосредственно вызвать АВ-блокаду II или III степени, предположительно за счет сильного ваготонического воздей-

ствия [161]. С одной стороны, полная АВ-блокада обсуждается как возможный патологический механизм кашлевого обморока [162]. С другой стороны, произвольное откашливание во время остановки сердца может поддерживать кровообращение и сознание [163].

Особенности острого кашля при некоторых других заболеваниях [140]

Грипп – характерен сухой, упорный, мучительный кашель, часто на фоне фебрильной температуры.

Парагрипп – кашель сухой и глубокий, похож на таковой при гриппе, однако температура субфебрильная, имеется выраженный насморк.

Фарингит – характерно мучительное першение, покалывание и/или боль в горле, что вынуждает пациента покашливать, как будто он пытается избавиться от «кома в горле».

Ларингит – характерен сухой, мучительный, так называемый лающий кашель, который сопровождается осиплостью голоса. Иногда возможно развитие крупа (острого сужения гортани), что будет проявляться затрудненным свистящим дыханием.

Трахеит – характерен громкий, глубокий кашель, который сопровождается болезненностью за грудиной.

Бронхит – характерен грудной, громкий, безболезненный кашель, сопровождающийся выделением слизистой, иногда гнойной мокроты. При аускультации определяется жесткое дыхание и сухие рассеянные хрипы.

Хламидийная пневмония – характерен сухой, звонкий, высокий, приступообразный кашель с незначительным повышением температуры тела.

Коклюш и паракоклюш – характер кашля зависит от стадии заболевания и иммунного статуса. У непривитых пациентов кашель сначала сухой и мучительный, возникающий к вечеру и ночью, при этом температура тела и самочувствие остаются нормальными. Затем кашель становится приступообразным, часто заканчивающимся рвотой и отхождением небольшого количества густой мокроты. Следующие друг за другом приступы отделяются судорожными вздохами. Для привитых пациентов характерно стертое течение болезни, проявляющееся длительным покашливанием. Такое течение не опасно для самого пациента, однако он является источником инфекции. Диагноз подтверждается серологически.

Аскаридоз – характерно возникновение кашля в период легочной миграции личинок аскарид. Кашель сухой, усиливающийся по но-

чам, сопровождается повышенной температурой тела и аллергическими высыпаниями на коже, иногда в мокроте могут появляться прожилки крови. В общем анализе крови будет наблюдаться выраженная эозинофилия.

Лечение острого кашля должно начинаться с выявления причины и воздействия на нее. В первую очередь необходимо четко определить, не является ли данный кашель признаком серьезного, потенциально опасного для жизни состояния – например, пневмонии, легочной эмболии, застойной сердечной недостаточности, БА, ХОБЛ, бронхоэктазов или рака легких. Однако наиболее частыми причинами острого кашля являются ОРВИ и аллергические реакции [164].

Кашель при ОРВИ, как правило, лечится симптоматически. Целесообразным является назначение смягчающих, увлажняющих средств, обильное питье теплых растворов, щелочные ингаляции. Муколитики требуются только при наличии активных жалоб на затрудненное отхождение мокроты, что особенно часто встречается у курильщиков. Если пациента беспокоит сильный надсадный кашель, нарушающий повседневную активность и сон, то используются противокашлевые средства центрального или периферического действия. При наличии подозрения на гриппозную инфекцию не рекомендуется назначение противокашлевых препаратов. Нецелесообразно одновременное назначение мукоактивных и противокашлевых средств [165].

Одной из наиболее важных проблем при ведении пациентов с острым кашлем является назначение антибиотиков. Например, острый бронхит вызывается преимущественно вирусами, поэтому назначение антибактериальных препаратов в качестве стартового лечения является ошибочным. К сожалению, частота назначения антибиотиков врачами первичного звена составляет по данным различных источников от 70 до 90%, что увеличивает стоимость лечения острого бронхита, способствует возникновению нежелательных побочных явлений и антибиотикорезистентности. Для адекватного разграничения вирусной и бактериальной этиологии острого бронхита возможно определение С-реактивного белка и прокальцитонина. Пациентам с признаками бронхообструкции назначают бронхолитические препараты [165].

При COVID-19 пациенты жалуются в основном на сухой кашель, возникающий вследствие механического раздражения С-волокон блуждающего нерва. При выраженном дискомфорте такой кашель необходимо лечить противокашлевыми средствами. Мукоактивные

препараты назначают только при наличии продуктивного компонента, что при коронавирусной инфекции встречается реже [165].

Подострый кашель

Кашель длительностью от трех до восьми недель считается подострым. Чаще всего он развивается после перенесенной ОРВИ, сопровождающейся синдромом воспаления верхних дыхательных путей. В качестве этиологического фактора необходимо учитывать и бактериальные инфекции, такие как *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp. и *B. pertussis*, при выявлении которых обязательно назначение антибактериальной терапии, а именно макролидов (азитромицин, кларитромицин) [165].

Наиболее частыми причинами подострого кашля являются:

- поствирусный риносинусит;
- постинфекционный кашель с временной бронхиальной гиперреактивностью;
- коклюшная, аденовирусная или микоплазменная пневмония;
- плеврит.

Moop J.Y. и соавт. определяли этиологию подострого кашля у 142 пациентов при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в двух мазках из носа. Данный метод одновременно выявлял инфицирование сразу несколькими бактериями: *B. pertussis*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. У 29% (n=41) пациентов с подострым кашлем ПЦР была положительной в отношении бактерий. В 13,4% (n=19) случаев в мазках выявлена *H. influenzae*, в 12,7% (n=18) – *S. pneumoniae*, в 4,9% (n=7) – *B. pertussis*, в 2,1% (n=3) – *M. pneumoniae*, в 1,4% (n=2) – *L. pneumophila*, в 0,7% (n=1) – *C. pneumoniae*. Девять пациентов имели двойной положительный результат ПЦР, причем частота была выше у курильщиков, чем у никогда не куривших или бывших курильщиков. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что в 4,9% подострый кашель был вызван *B. pertussis*, что при отсутствии соответствующего контроля может способствовать активному распространению коклюша. Более того, для вакцинированных пациентов характерно стертое течение заболевания, что затрудняет своевременную диагностику [166].

Weinberger R. и соавт. также проводили ПЦР-диагностику и/или серологическое исследование на аденовирус, *B. pertussis* и *B. paraper-tussis*, метапневмовирус человека, вирус гриппа А и риновирус, вирус парагриппа, микоплазменную пневмонию и респираторно-синци-тиальный вирус у 975 пациентов с кашлем длительностью от 4 до

11 недель (медиана – 6 недель). Положительная ПЦР обнаружена в 87 (8,9%) из 974 случаев, а положительный результат серологического анализа имел место в 383 (39,7%) из 965 случаев. Чаще всего выявляли следующие возбудители: аденовирус (15,1%), респираторно-синцитиальный вирус (7,5%), *B. pertussis* (5,6%) и вирусы гриппа (4,0%) [167].

Симптомы «тревоги» («красные флаги») при подостром кашле [168]:

- кровохарканье;
- курительщики в возрасте старше 45 лет, у которых появился кашель либо изменился его характер;
- курительщики в возрасте 55–80 лет с индексом курильщика больше 30 пачка/лет либо те, кто бросил курить менее 15 лет назад;
- выраженная одышка в покое либо по ночам;
- наличие дисфонии;
- наличие системных проявлений, таких как лихорадка, снижение массы тела, периферические отеки;
- наличие дисфагии;
- наличие рвоты;
- рецидивирующая пневмония;
- наличие патологических изменений на рентгенограмме.

Алгоритм диагностики подострого кашля представлен на рис. 13.

Поствирусный риносинусит

Независимо от возбудителя, поствирусный риносинусит с двухфазным течением (после первоначального улучшения рецидив через 3–4 недели) может длиться до 12 недель, но проходит самостоятельно (в частности, без антибиотикотерапии) [169].

Коклюш

Коклюш все чаще встречается как причина постинфекционного затяжного кашля. Инфекция *B. pertussis* обычно вызывает острое заболевание с лихорадкой и характерным «коклюшеобразным» продолжительным кашлем по типу стакато (от музыкального термина *staccato*, в переводе с итальянского – «отрывисто») в основном у невакцинированных детей. Защитный эффект вакцинации может быть утрачен до подросткового и взрослого возраста [170]. Поэтому при условии соответствующего контакта возможен даже повторный коклюш во взрослом возрасте. Время впервые возникшей коклюшной инфекции во всем мире смещается в сторону взрослого возраста. Коклюш следует подозревать у взрослых пациентов с кашлем, который заканчивается рвотой. В последнее время все чаще описывается

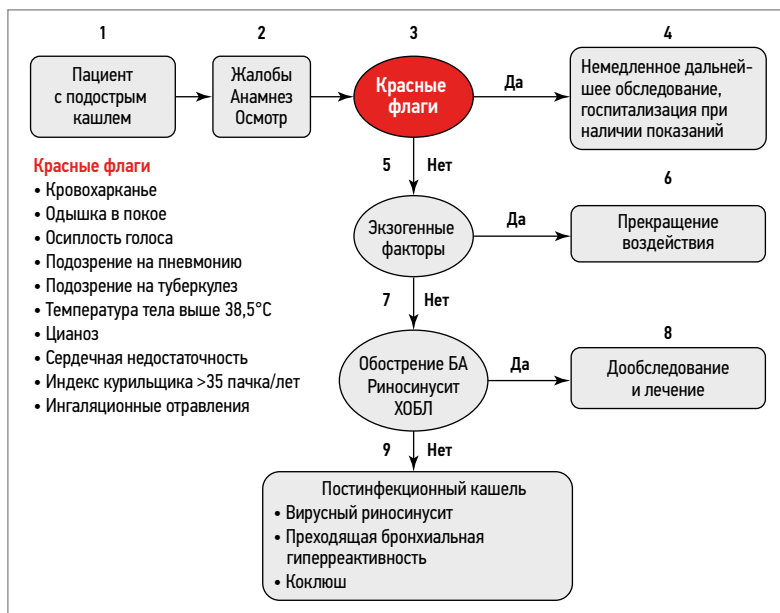


Рис. 13. Алгоритм диагностики подострого кашля [33].

коклюш как причина подострого кашля во взрослом возрасте без предшествующей острой инфекционной фазы [171]. Золотой стандарт диагностики – прямое обнаружение *B. pertussis* на агаровой пластинке после откашливания – не всегда информативен. ПЦР мазков из носоглотки более чувствительна. Информативность серологической диагностики часто зависит от выбранного метода и не всегда правильно интерпретируется (пороговое значение положительного результата, «старая» или «свежая» инфекция, увеличение титра). Поэтому коклюш как причина подострого (или хронического) кашля часто гипердиагностируется [172].

Коклюш представляет собой респираторную инфекцию, вызываемую бактериями *B. pertussis*. В первой половине XX века коклюш был основной причиной детской заболеваемости и смертности. После внедрения вакцинации число зарегистрированных случаев заболевания во всем мире значительно снизилось. К сожалению, полностью ликвидировать его так и не удалось, и вспышки заболеваемости возникают каждые 2, 3 или 5 лет. Рост случаев коклюша за последние несколько лет наблюдался даже в странах с высоким уровнем иммунизации детей раннего возраста [173].

По данным Роспотребнадзора в Российской Федерации в 2021 году выявлено 1,1 тыс. случаев заболевания, в 2022 году – 3,1 тыс., а в январе – мае 2023 года – 4,3 тыс. Крупные вспышки зарегистрированы в 2019 (14,4 тыс.), 2018 (10,4 тыс.), 2016 годах (8,2 тыс.). Коклюшем чаще болеют дети в возрасте до 18 лет – их доля среди всех заболевших за последние 10 лет составляет до 91,4% [174].

B. pertussis – это небольшая плеоморфная грамотрицательная палочка, содержащая множество антигенов (табл. 3) [175].

Входные ворота инфекции – слизистая оболочка дыхательных путей, в особенности клетки мерцательного эпителия, где *B. pertussis* активно размножается (2–3 недели), при этом не попадая в системный кровоток. В процессе размножения выделяются сильные экзотоксины, в основном коклюшный токсин и аденилатциклазный токсин. В месте инвазии возбудителя и его колонизации развивается воспалительная реакция, угнетается деятельность мерцательного эпителия, увеличивается секреция слизи, возникают очаговые изъязвления эпителия дыхательных путей с последующим некротизированием [176].

Коклюш часто называют «сто дней кашля» из-за продолжительного периода, в течение которого пациент может испытывать рецидивы и посткашлевой синдром. У взрослых пациентов кашель может быть менее характерным, однако у детей и младенцев он более интенсивный и может вызывать серьезные осложнения: апноэ, пневмонию, эмфизему средостения, коклюшную энцефалопатию, геморрагический синдром, грыжи брюшной стенки, разрывы барабанной перепонки и диафрагмы [177].

Как правило, коклюш начинается как легкая инфекция верхних дыхательных путей. Основным проявлением заболевания является кашель, который прогрессирует в течении 1–2 недель и впоследствии становится приступообразным, частым и высокоинтенсивным. Пароксизмы характеризуются серией частых кашлей без вдоха, за которыми следует характерный крик – отчаянная попытка вдохнуть воздух через суженную голосовую щель между отеками голосовыми связками. Во время пароксизма у пациента может развиваться цианоз, а в конце приступа возникнуть рвота. Иногда пароксизмы возникают подряд в течение нескольких минут, что значительно истощает пациента. Они могут вызываться такими раздражителями, как прием пищи, смех, плач. Как правило, приступы усиливаются по ночам. В межприступный период самочувствие пациента улучшается, а при объективном осмотре никаких особенностей не выявляется. По мере разрешения заболевания непароксизмальный кашель может сохра-

Антиген	Биологическая активность
Коклюшный токсин	Секретируемый экзотоксин, который индуцирует лимфоцитоз, повышает чувствительность рецепторов респираторного тракта к гистамину, активирует островковые клетки поджелудочной железы. Антитела к коклюшному токсину обеспечивают клинический иммунитет к коклюшу
Нитчатый гемагглютинин	Обеспечивает прикрепление бактерии к мерцательному респираторному эпителию. Сывороточные антитела к нитчатому гемагглютинину обнаруживаются после естественного заражения и после иммунизации
Пертактин	Белок внешней мембраны, который способствует адгезии к мерцательному респираторному эпителию. Пертактин обладает высокой иммуногенностью. Антитела к нему обнаруживаются после естественного заражения и иммунизации
Фимбрии	Участвуют в прикреплении к мерцательному респираторному эпителию. Антитела к фимбриям агглютинируют <i>B. pertussis</i> и почти всегда обнаруживаются после естественного заражения или иммунизации
Трахеальный цитотоксин	Вызывает паралич и гибель респираторного мерцательного эпителия
Аденилатциклазный токсин	Подавляет фагоцитарную активность. <i>B. pertussis</i> с дефицитом аденилатциклазного токсина реже вызывают летальную инфекцию. Не включен ни в одну из существующих бесклеточных коклюшных вакцин из-за нестабильности белка
Термолabileный (дермо-некротический) токсин	Вызывает дермальный некроз и вазоконстрикцию у животных. Обладает слабой иммуногенностью
Белок устойчивости <i>Bordetella</i> к разрушению системой комплемента	Белок внешней мембраны, участвующий в адгезии и повышающий устойчивость к разрушающему воздействию комплемента. Антитела усиливают уничтожение <i>B. pertussis</i>
Эндотоксин	Аналогичен эндотоксину других грамотрицательных микроорганизмов. Способствует повышению температуры и местным реакциям

Табл. 3. Ключевые антигены *B. pertussis*.

няться в течение многих недель, однако интеркуррентные вирусные инфекции могут спровоцировать рецидив пароксизмов [175]. По данным крупного исследования коклюша у младенцев и детей, проведенного в Германии, у 90% непривитых пациентов с подтвержденным диагнозом наблюдался приступообразный кашель, у 79% наблюдался характерный крик, у 53% – посткашлевая рвота [175].

Приступообразность возникающего кашлевого синдрома обусловлена формированием в дыхательном центре очага возбуждения по типу доминанты, что связано с постоянным механическим раздражением кашлевых рецепторов, а также воздействием на эпителий коклюшным, дермoneкротическим токсинами и продуктами жизнедеятельности *B. pertussis*. За счет данного доминантного очага в продолговатом мозге кашель может сохраняться достаточно долго, даже после полной элиминации возбудителя из организма. Более того, возбуждение из дыхательного центра может иррадиировать в другие отделы нервной системы, вызывая симптомы со стороны соответствующих систем органов (сокращение мышц лица, туловища, рвота, увеличение артериального давления и др.) [176].

В образцах трахеи у 9 младенцев в исследовании Paddock C.D. и соавт. обнаружили следующие гистопатологические изменения: повреждения слизистой оболочки с потерей ресничек, оголенным и ослабленным эпителием, а также умеренной или выраженной плоскоклеточной метаплазией. Только у 1 младенца были выраженные воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток. В образцах бронхов 11 младенцев обнаружены трансмуральные и преимущественно мононуклеарные воспалительные инфильтраты, обширно оголенный эпителий, плоскоклеточная метаплазия и подслизистые кровоизлияния. В образцах легких у 14 младенцев наблюдались мультифокальные легочные кровоизлияния и некротизирующий бронхолит, характеризующиеся частичной или полной окклюзией просвета бронхиол, терминальных бронхиол и респираторных бронхиол различными количествами некротических остатков, воспалительных клеток и оголенного эпителия (рис. 14, а). В большинстве образцов обильные коккобациллярные бактерии были расположены в ресничках респираторных эпителиальных клеток, выстилающих дыхательные пути (рис. 14, б). Примерно в 75% образцов выявлена фокальная или диффузная бронхопневмония с внутриальвеолярными скоплениями макрофагов (рис. 14, б) и грубым амфотропным, фибринозным отеком (рис. 14, с, d). Девять (64%) из 14 образцов имели гиалиновые мембраны в альвеолах, что указывает на диффузное повреждение альвеол. В легочных артериолах и артериях малого калибра примерно половины образцов выявлены частично окклюзионные фибриновые тромбы, возникающие в основном одновременно с диффузным альвеолярным повреждением. В адвентиции легочных артерий и артериол, а также в междольковых перегородках и висцеральной плевре у большинства пациентов

наблюдался выраженный отек и лимфангиоэктазии. Кроме того, в легочных артериолах, мелких артериях и венах (рис. 14, е, ф), в расширенных лимфатических сосудах в междольковых перегородках и висцеральной плевре выявлены агрегаты гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов и крупных незрелых лейкоцитов (рис. 14) [178].

Характерный кашель при коклюше проходит три стадии.

Стадия катарального периода. Начинается с появления симптомов, аналогичных простуде или гриппу, включая насморк, слабость, чихание и легкий кашель. В данный период, который длится 1–2 недели, бактерия *B. pertussis* активно размножается в верхних дыхательных путях.

Стадия пароксизмального периода. Характерной особенностью данной стадии является резкий мучительный кашель, который обычно возникает после нескольких недель болезни. Кашель может быть настолько интенсивным, что пациент испытывает трудности с дыханием между приступами, это вынуждает его делать характерные судорожные вдохи. У младенцев и детей во время пароксизма кашля может наблюдаться ретракция (втягивание) мягких тканей грудной клетки, что свидетельствует об интенсивности работы дыхательных мышц.

Стадия восстановления. Постепенно симптомы становятся менее выраженными, и интенсивность кашля уменьшается. Однако процесс полного восстановления может занять несколько недель или даже месяцев.

Осложнения коклюша делятся на три основные группы: легочные, неврологические и алиментарные. Наиболее частыми являются легочные осложнения, которые включают в себя интерстициальную и альвеолярную пневмонию, а в тяжелых случаях – дыхательную недостаточность. По результатам аутопсии в легких наблюдается фибринозный отек, значительная инфильтрация воспалительными клетками и *B. pertussis*. Иногда коклюш осложняется легочной гипертензией, которая у детей в возрасте до 6 недель довольно часто приводит к летальному исходу [178].

Приступообразный кашель и связанная с ним гипоксия могут приводить и к неврологическим осложнениям, таким как острая энцефалопатия и/или внутричерепное кровоизлияние. Olsen M. и соавт. провели исследование в Дании, в котором оценивался риск развития эпилепсии у 4700 детей в возрасте до 10 лет, госпитализированных по поводу коклюша. Кумулятивная заболеваемость эпилепсией составила 1,7% (95% доверительный интервал – ДИ 1,4–2,1%)

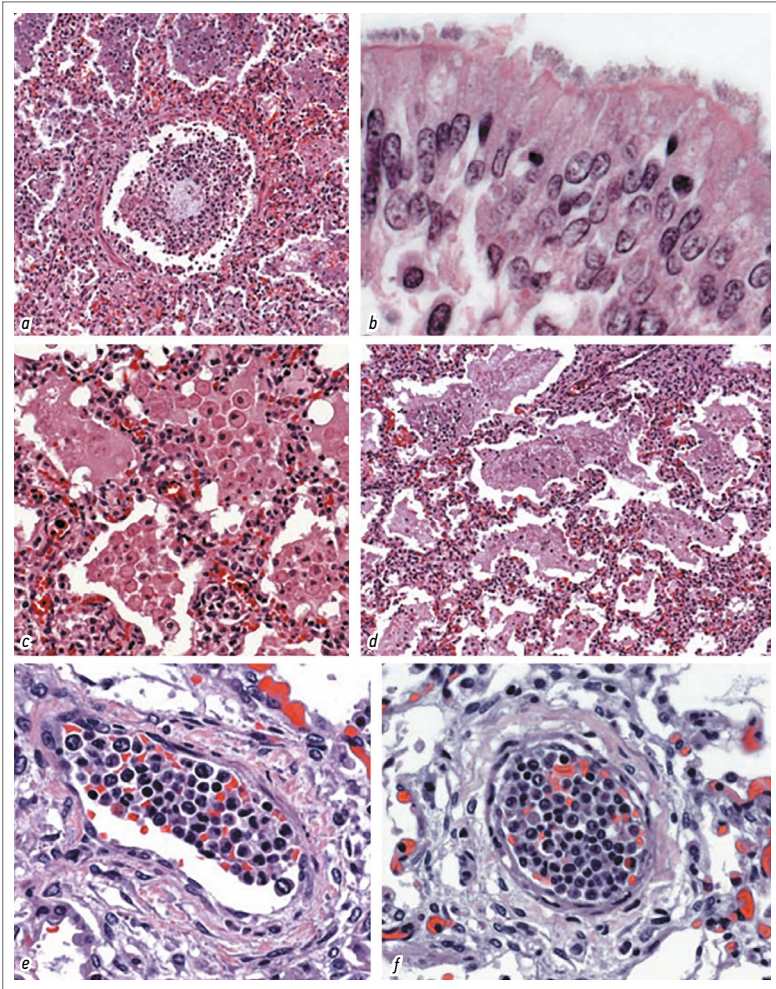


Рис. 14. Легочные гистопатологические характеристики смертельной пневмонии *B. pertussis* у младенцев (определенные с использованием окраски гематоксилином и эозином):

a – некротический бронхит и бронхопневмония (исходное увеличение 25); *b* – обильные бордетеллы в ресничках респираторных эпителиальных клеток бронхиолы (исходное увеличение 158); *c* – обилие внутриальвеолярных макрофагов и отек (исходное увеличение 50); *d* – грубый амфифильный, внутриальвеолярный отек (исходное увеличение 25); *e* и *f* – агрегаты смешанных лейкоцитов в легочных артериолах (исходное увеличение 100) [178].

у пациентов с коклюшем и 0,9% (95% ДИ 0,8–1,0%) в группе сравнения, что означало повышение риска развития данного заболевания у детей с коклюшной инфекцией. Однако абсолютный риск все равно оставался низким [179]. Центры США по контролю и профилактике заболеваний сообщили, что у 0,4% госпитализированных по поводу коклюша младенцев развивалась энцефалопатия, примерно одна треть данных пациентов умерла во время острого периода заболевания, у другой трети – развилось необратимое повреждение головного мозга [180]. Причины коклюшной энцефалопатии неясны. Возможно, это связано с аноксией вследствие пароксизмального кашля, гипогликемией, метаболическими нарушениями, точечными внутримозговыми кровоизлияниями или прямым токсическим воздействием *B. pertussis* [181].

У взрослых пациентов осложнения возникали в 23% случаев по данным исследования Lee G.M. и соавт., проведенного в США, в котором приняли участие 314 подростков (10–17 лет) и 203 взрослых пациента (>18 лет) с подтвержденным коклюшем. Данные пациенты предъявляли жалобы на приступообразный кашель (74% и 84% соответственно), проблемы со сном (77% и 84%), рвоту (56% и 54%), недержание мочи (3% и 28%) потерю веса (33% и 33%), переломы ребер (1% и 4%) и потерю сознания (1% и 6%) [182].

Другие известные осложнения коклюша у взрослых включают мигрень, расслоение сонной артерии, кашлевые обмороки и потерю памяти [183–186]. Летальный исход у подростков и взрослых встречается достаточно редко [187].

Антибиотики группы макролидов являются препаратами выбора для лечения коклюшной инфекции. Однако в конце экссудативной стадии (до 10 дней) они не оказывают должного влияния на кашель и процесс выздоровления. Кохрановский обзор не выявил эффективных препаратов для лечения коклюша [188]. Улучшить самочувствие могут противокашлевые средства центрального или периферического действия [33].

Постинфекционный кашель с временной бронхиальной гиперреактивностью

Если кашель сохраняется после острой инфекции верхних/нижних дыхательных путей дольше 2–3 недель, то можно говорить о постинфекционном кашле, который обычно длится не более 8 недель и проходит самостоятельно [189].

Патогенез постинфекционного кашля остается недостаточно изученным. В некоторых случаях предполагается, что повреждение эпи-

теля верхних и нижних дыхательных путей может привести к интенсивной экспозиции «ирритантных» рецепторов на слизистой оболочке бронхов, например при инфицировании *B. pertussis*. При обширных повреждениях эпителия кашель может сохраняться даже более 8 недель, как в случае инфицирования *M. pneumoniae*. Персистирующее воспаление также может вызывать постинфекционный кашель, который достаточно хорошо реагирует на лечение иГКС, в отличие от кашля с повреждением эпителия, как, например, при коклюшной инфекции [190].

При персистировании респираторной инфекции кашель может вызывать временное повышение реактивности бронхов – независимо от возбудителя – часто с эозинофилией, но без появления других симптомов БА [191]. Данный кашель хорошо реагирует на терапию β_2 -адреномиметиками или иГКС, которые могут сократить продолжительность подострого кашля [192]. Монтелукаст, однако, не оказал никакого эффекта у пациентов с постинфекционным кашлем, вероятно, потому, что бронхиальная гиперреактивность не проверялась и поэтому не являлась критерием включения [193].

Высокие значения FeNO являются показателем хорошего ответа на иГКС. Данное исследование также позволяет провести дифференциальную диагностику между кашлевым вариантом астмы (КВБА) с ХК и временным повышением бронхиальной гиперреактивности с подострым кашлем, с одной стороны, (высокие значения) и постинфекционным кашлем по другим причинам без бронхиальной гиперреактивности (более низкие значения) – с другой [33].

Постинфекционный кашель, как правило, проходит самостоятельно и не требует назначения медикаментозной терапии. Lin L. и соавт. оценивали продолжительность кашля у больных гриппом H1N1 (n=141). Жалобы на кашель предъявляли 97,2% пациентов, длительность его была: менее 1 недели – у 73,0%; 1–2 недели – у 7,8%; 2–3 недели – у 7,8%; более трех недель – у 8,5% (причем у 2,8% из них развился ХК) [194].

Хронический кашель

Хроническим считается кашель длительностью более 8 недель. Общая распространенность ХК у взрослых во всем мире составляет примерно 10% с региональными вариациями от 2% в Африке до 18% в Океании. Помимо различий в дизайнах исследований или определениях ХК, эти различия в распространенности, вероятно, обусловлены экологическими и социально-экономическими факторами,

такими как, например, степень ожирения или длительность стажа курения. В отличие от ХК, данные о распространенности ХРК очень ограничены, хотя одно исследование показало, что данный диагноз был поставлен 42% пациентов, направленных в клинику по лечению ХК в Великобритании ($n=100$) [6, 195].

Suresh S. и соавт. оценивали функцию внешнего дыхания и наличие сопутствующих заболеваний у 3608 участников в возрасте 53 лет из Тасманского продольного исследования здоровья, среди которых было 54,5% пациентов с ХК выясненной этиологии (БА, ХОБЛ, ГЭРБ, риносинусит) и 45,5% пациентов с «необъяснимым» ХК. Авторы обнаружили, что больные с «необъяснимым» ХК имели более низкое соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) и повышенную вероятность сопутствующих заболеваний, включая ожирение, депрессию, артериальную гипертензию, стенокардию и инфаркт миокарда, по сравнению со здоровыми лицами [196].

Хронический кашель чаще развивается у лиц среднего возраста, однако имеются и некоторые региональные различия. По данным опроса, проведенного в Великобритании, Нидерландах, Швеции, Южной Корее, Китае и США ($n=10\,032$), за медицинской помощью чаще всего обращались люди в возрасте 60–69 лет. Для Китая характерен более молодой возраст – 30–39 лет [105]. Кроме того, выявили, что у женщин ХК возникает чаще, чем у мужчин: 66–73% пациентов составляют женщины. Аналогичные результаты получены в отношении хронической боли, а также сочетания ежедневной хронической боли и ХК, что предположительно связано с наличием общих нервных путей. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии выявлены гендерные различия в «обработке» ощущений кашля в центральной нервной системе после вдыхания капсаицина [105, 197]. Любопытно, что данные различия начинают проявляться только в период полового созревания, у детей чувствительность кашлевого рефлекса одинакова [104].

Хронический кашель может сохраняться в течение многих лет. В перекрестном европейском исследовании ($n=1120$) 20% пациентов сообщили о продолжительности кашля ≥ 10 лет [198].

Из-за длительного кашля у пациентов развиваются следующие симптомы: одышка, свистящее дыхание, утомляемость, нарушения сна, речи, рвота, невозможность выполнять повседневную деятельность, недержание мочи. Последний симптом чаще встречается у женщин (55–66%), чем у мужчин (около 5%), что связано с анатомическими особенностями. Сильный кашель также может способ-

ствовать значительному повышению внутрибрюшного и внутригрудного давления, что вызывает боль в груди, а иногда и переломы ребер, грыжи. В 10% случаев кашель приводит к кашлевым обморокам, иногда с летальным исходом [6].

Основные осложнения, связанные с ХК [33]:

- недержание мочи (чаще у женщин);
- охриплость;
- резкая боль в грудной клетке;
- провокация обострений у пациентов с БА;
- конъюнктивальный экхимоз;
- эпистаксис;
- ГЭР;
- петехиальное кровоизлияние;
- перелом ребер;
- эмфизема средостения;
- кашлевой обморок (беттолепсия);
- эпилептикоподобный приступ, вызванный кашлем;
- головные боли;
- паховая грыжа;
- разрыв прямой мышцы живота.

Более того, ХК оказывает влияние и на психическое здоровье пациентов. В исследовании Kuzniar T.J. и соавт., проведенном в США (n=136), выявлено, что наиболее частыми психическими проблемами, о которых сообщали пациенты, были разочарование, гнев и тревога [199]. Британское исследование, оценивающее психологические профили пациентов с ХК (n=67; кашель с установленной этиологией – 42 пациента; ХИК – 25 пациентов) по сравнению с 22 здоровыми лицами, показало, что у пациентов с ХИК наблюдался значительно более высокий уровень тревоги, депрессии, усталость и соматические симптомы, чем у здоровых. У них также были более высокие показатели депрессии и усталости и значительно более негативные представления о болезни, чем у пациентов с кашлем выясненной этиологии. Клинические уровни тревоги чаще встречались у пациентов с ХИК (52%), чем у пациентов с кашлем выясненной этиологии (38%) [200]. Одной из причин выраженного беспокойства, как показано в исследовании, проведенном в США (n=39), является страх, что ХК вызван серьезным заболеванием [201].

Психологические и физические последствия ХК влияют на все аспекты жизни пациентов, включая повседневную деятельность, социальное взаимодействие, ведение домашнего хозяйства и т.д. Важно отметить, что у пациентов кашель довольно часто возникает

в ответ на такие раздражители, как запахи, изменения температуры воздуха, усталость/стресс или речь, которые постоянно встречаются в обычной жизни [6]. В международном европейском опросе (n=1120) 96% пациентов сообщили, что кашель влияет на качество их жизни, 94% – что он беспокоит их семью и друзей, а 81% – что он влияет на повседневную деятельность [198]. Пациенты могут избегать социальных ситуаций или чувствовать себя некомфортно из-за кашля или его последствий (например, недержания мочи, рвоты). Они боятся, что окружающие будут считать их заразными либо заядлыми курильщиками. В исследовании Everett C.F. и соавт. продемонстрировано, что 64% пациентов с ХК считали, что кашель мешает их социальной жизни [18].

Европейское респираторное общество, CHEST, Британское торакальное общество и Китайское торакальное общество для выявления причины ХК рекомендуют собирать полный анамнез, проводить объективный осмотр и диагностические тесты в соответствии с разработанными алгоритмами [46, 202–204] (рис. 15). На первом этапе диагностики необходимо выявить и исключить очевидные причины кашля, поддающиеся терапии, а также серьезные заболевания. Если причину установить не удастся, то важно акцентировать внимание на влиянии кашля на жизнь пациента и его лечении. К сожалению, терапия может быть существенно отложена из-за длительного диагностического поиска, а также отсутствия доступа к специализированным центрам по ведению пациентов с кашлем [6].

Тщательно собранный анамнез часто дает информацию о причине кашля. Например, кашель, возникающий сразу после еды или питья, может указывать на расстройство глотания с аспирацией или на наличие ГЭР. Кашель с мокротой чаще всего обусловлен ХБ или ХОБЛ у курильщиков или реже хроническим воздействием пыли (например, при работе на вредном производстве).

Наиболее частыми причинами ХК являются [33]:

- хронические заболевания верхних дыхательных путей;
- ХБ, ХОБЛ;
- БА, эозинофильный бронхит;
- злокачественные новообразования легких;
- синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна;
- хронические инфекции, например туберкулез;
- системные заболевания соединительной ткани с вовлечением легочной ткани;
- бронхоэктазы;

- муковисцидоз;
- ГЭРБ;
- прием некоторых лекарственных препаратов, например ингибиторов АПФ;
- сердечно-сосудистые заболевания с застойными явлениями в легких.

В настоящее время для объяснения механизмов развития ХК предложена концепция СКГЧ (см. соответствующий раздел выше), а ХК у больных БА, ГЭРБ, риносинуситами рекомендуют рассматривать как клинические фенотипы СКГЧ [47].

Считается, что СКГЧ нередко возникает после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей. Роль СКГЧ при респираторной (ХОБЛ, ХБ и др.) и нереспираторной патологии неравнозначна и в настоящее время является предметом научных дискуссий.

Патогенетически ХК чаще всего обусловлен снижением порога возбудимости кашлевых рецепторов. Именно поэтому он часто возникает после смеха, разговора, пения, при низкой температуре, сухом воздухе, резких запахах. Кроме этого, причиной кашля может служить постоянное образование мокроты, например, при бронхоэктазах. Иногда кашель может быть вызван раздражением ушного нерва (нерва Арнольда). Поэтому серные пробки, инородные тела, расчесывание, например, при экземе слухового прохода, опухоли и т.д. должны быть выявлены и вылечены соответствующим образом. Встречается и психогенный кашель, причиной которого является психологический дистресс. При ХИК и ХРК причина остается неизвестной [33].

Алгоритм диагностики ХК представлен на рис. 15.

Далее мы приводим характеристику кашля при наиболее часто встречающейся респираторной и нереспираторной патологии в общей врачебной практике.

Особенности кашля при респираторной и нереспираторной патологии

Бронхиальная астма

Кашель является одним из основных симптомов БА, которая помимо хронического может вызывать и острый кашель во время обострений. Постоянный сухой кашель может спровоцировать развитие обострения БА [33].

Если у пациентов с сухим кашлем наблюдается неспецифическая бронхиальная гиперреактивность, то можно предположить КВБА. Причем другие основные симптомы БА, то есть приступы удушья

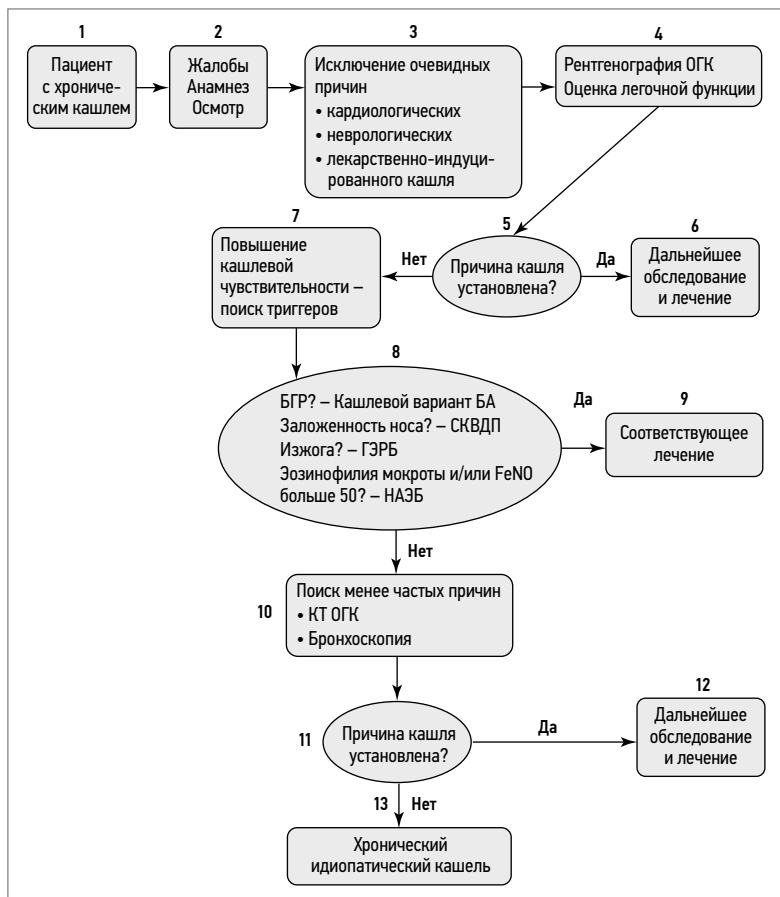


Рис. 15. Алгоритм диагностики хронического кашля [33].

Примечание. ОГК – органы грудной клетки; БГР – бронхиальная гиперреактивность; НАЭБ – неаастматический эозинофильный бронхит.

и хрипы, отсутствуют. Таким образом, КВБА не может быть диагностирован с помощью спирометрии или бодиплетизмографии по характерному признаку обратимой бронхиальной обструкции. Для диагностики требуется ингаляционный бронхопровокационный тест [33].

Кашлевой вариант БА является одним из наиболее часто встречающихся клинических фенотипов ХК [47]. С одной стороны, при выявлении бронхиальной гиперреактивности окончательный диагноз

КВБА может быть поставлен только в том случае, если он подтвержден положительным ответом на терапию БА, поскольку бессимптомная бронхиальная гиперреактивность очень распространена в общей популяции (от 25 до 30%) [205]. С другой стороны, отрицательный ингаляционный провокационный тест с метахолином с большой вероятностью исключает КВБА как причину кашля.

Ключевым патофизиологическим аспектом КВБА является гиперреактивность дыхательных путей, которая более выражена у пациентов с КВБА, чем у пациентов с классической БА. Однако ремоделирование дыхательных путей при КВБА менее выражено по сравнению с БА. Niimi A. и соавт. предположили, что ремоделирование дыхательных путей снижает бронхиальную реактивность [206]. Существенное значение в развитии КВБА имеет и эозинофильное воспаление, что подтверждается повышением уровня эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже и мокроте у данных пациентов [207].

Кроме того, проведенные исследования выявили отсутствие значительных различий в отношении эозинофильного катионного белка, ИЛ-8 и FeNO между КВБА и классической БА. Уровень бронхообструкции у пациентов с КВБА оказывается менее выраженным по сравнению с классической БА, возможно, являясь потенциальной причиной отсутствия хрипов в качестве симптома. Одним из предполагаемых механизмов данного феномена может являться медленный и ограниченный спазм бронхов. Вероятной причиной такого медленного сокращения бронхов может быть ремоделирование дыхательных путей и изменение в продукции цитокинов [208].

Оценка ПСВ не выявляет вариабельности у пациентов с КВБА, спирометрические измерения остаются в пределах нормы. Данный фенотип БА характеризуется следующими патоморфологическими изменениями: утолщением субэпителиальных клеток, гиперплазией бокаловидных клеток и пролиферацией сосудов в бронхиальном дереве. Описанные изменения, несмотря на то, что они менее выражены по сравнению с классической БА, чаще всего связаны с воспалительным процессом в дыхательных путях. В развитии кашля у пациентов с КВБА значительную роль играют медиаторы воспаления, включая гистамин, простагландины D2 и E2, лейкотриены C4, D4 и E4 [208]. Исследование Liu M. и соавт. выявило взаимосвязь между повышенной чувствительностью бронхов и уровнем воспалительных биомаркеров (ИЛ-5, ИЛ-10 и эозинофилов в индуцированной мокроте). На основании данных результатов исследователи выразили мнение о возможности предотвращения развития классической

БА у пациентов с КВБА через раннее противовоспалительное лечение [209].

При развитии бронхиальной гиперреактивности после вирусной инфекции кашель может сохраняться годами, но обычно проходит спонтанно в течение 6 недель [33].

Хронический астматический кашель обычно уменьшается после достижения контроля БА. Если кашель продолжается, несмотря на адекватную терапию, скорее всего пациент страдает ХРК, вызванным повышенной чувствительностью кашлевого рефлекса (при условии, что другие причины кашля были исключены) [33].

Эозинофильный бронхит

Эозинофильный («неастматический») бронхит впервые описан 35 лет назад Gibson P.G. и соавт., которые выявили у пациентов с ХК эозинофилию в индуцированной мокроте, при этом у них не регистрировались обструктивные нарушения по данным спирометрии, не была подтверждена бронхиальная гиперреактивность и отмечался значимый терапевтический ответ на глюкокортикостероиды (ГКС) [210].

Позднее при оценке структуры причин ХК было установлено, что эозинофильный бронхит является одной из ведущих причин кашля при заболеваниях органов дыхания, уступая по частоте только БА и ХОБЛ [211, 212].

Наиболее вероятными причинами эозинофильного бронхита считаются атопия, воздействие неблагоприятных экологических факторов, профессиональные вредности, а также прием ряда лекарственных средств.

Эозинофильный («неастматический») бронхит диагностируется при наличии эозинофилии ($>3\%$) в спонтанной или индуцированной мокроте (или в биоптате слизистой оболочки бронхов), при нормальной функции легких и отсутствии бронхиальной гиперреактивности, FeNO часто повышен. В Великобритании около 13% случаев ХК объясняется эозинофильным бронхитом.

Исчерпывающий набор критериев диагноза «эозинофильный бронхит» включает [213]:

- ХК непродуктивный или с небольшим количеством мокроты;
- нормальные спирометрические показатели;
- отсутствие обратимости бронхиальной обструкции;
- отрицательный бронхопровокационный тест с метахолином;
- эозинофилия мокроты ($>3\%$);
- терапевтический ответ на ГКС;
- исключение других причин ХК.

Эозинофильный бронхит имеет вариабельное течение, при частых рецидивах существует риск развития обструкции дыхательных путей, включая БА и ХОБЛ. Интересным является мнение, что эозинофильный бронхит может предшествовать или быть основой эозинофильного фенотипа ХОБЛ [214, 215].

При лечении эозинофильного бронхита эффективными являются ИГКС, однако остается открытым вопрос о длительности терапии [216].

Синдром кашля верхних дыхательных путей

В 2006 году Американский колледж торакальных врачей (АССР – American College of Chest Physicians) определил синдром кашля верхних дыхательных путей (СКВДП), ранее известный как синдром постназального затека, как одну из наиболее частых причин ХК. Провоцировать возникновение данного синдрома могут различные заболевания верхних дыхательных путей, включая заболевания носа и придаточных пазух [217]. По данным Pratter M.R., в 24–52% случаев ХК обусловлен СКВДП [218].

Хотя патогенез СКВДП до конца не ясен, существует несколько предположительных теорий.

Теория постназального затекания

Ранее считалось, что ХК при СКВДП является результатом постназальной механо- или хемотростимуляции афферентных нервов, иннервирующих глотку, гортань или нижние дыхательные пути. Cho Y.S. и соавт. выявили, что у некоторых пациентов, страдающих данным синдромом, кашлевая чувствительность тесно связана с реакцией экстраторакальных дыхательных путей во время теста с капсаицином. Таким образом, гиперчувствительность верхних дыхательных путей, вызванная постназальным затеканием, может быть одним из механизмов возникновения кашля [219].

Однако постназальное затекание и попадание слизистых выделений из носа и придаточных пазух в глотку или гортань являются нормальными физиологическими процессами. Bardin P.G. и соавт. в своем исследовании поместили радионуклид в гайморову пазуху больных синуситом и через 24 часа обнаружили его в гайморовой пазухе, носоглотке, пищеводе и нижних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); однако ни у одного пациента не наблюдалось его наличие в легочном аспирате. Более того, исследование включало и время сна пациента, которое теоретически является наиболее благоприятным периодом для возникновения аспирации [220]. O'Hara J. и Jones N.S.

обнаружили, что только 21% из 108 обследованных пациентов с ринитом/риносинуситом жаловались на кашель, и только у 8% больных с кашлем наблюдался постназальный затек [221]. Следовательно, кашель у пациентов с СКВДП достаточно редко обусловлен постназальным затеком, из-за чего все больше и больше ученых подвергают сомнению данную теорию. Именно поэтому начиная с 2006 года АССР используют термин СКВДП вместо синдрома постназального затека [218].

Теория воспаления дыхательных путей

Воспаление нижних дыхательных путей может быть причиной длительного ХК. Множественные медиаторы воспаления, включая гистамин и простагландины, могут повышать чувствительность кашлевых рецепторов за счет стимуляции нервных окончаний нижних дыхательных путей. Кроме того, многочисленные исследования показали, что воспаление дыхательных путей у пациентов с неастматическим ХК, в том числе у пациентов с СКВДП, обусловлено главным образом инфильтрацией тучными клетками, нейтрофилами и лимфоцитами [222]. Niimi A. в своем исследовании указал, что у пациентов с СКВДП наблюдается ремоделирование дыхательных путей, проявляющееся увеличением толщины базальной мембраны, васкуляризацией, увеличением диаметра сосудов и наличием признаков бокаловидной гиперплазии. Кроме того, подслизистая инфильтрация тучными клетками у пациентов с неастматическим кашлем отличалась от инфильтрации эозинофилами и нейтрофилами, характерной для БА. Таким образом, Niimi A. предположил, что структурные изменения или явления ремоделирования дыхательных путей являются результатом длительного воспаления [223]. Ма Н.М. и соавт. обнаружили повышение уровня нейрогенных медиаторов воспаления в мокроте пациентов с СКВДП [224]. Кроме того, некоторые исследования показали, что у пациентов с ринитом увеличено количество нейронов, способных генерировать большое количество нейрогенных медиаторов воспаления в слизистой оболочке носа [225].

Одной из возможных причин воспаления нижних дыхательных путей предположительно является постназальный затек. Хотя большая часть секрета носоглотки не попадает в нижние дыхательные пути, у пожилых людей и пациентов с цереброваскулярными заболеваниями часто наблюдается нарушение глотательного рефлекса, в связи с этим у них повышается риск возникновения аспирационной пневмонии. Поэтому нельзя исключить возможность того, что воспа-

лительный процесс в дыхательных путях, вызванный аспирацией, может привести к повышению чувствительности кашлевых рецепторов. Второй возможной причиной воспаления дыхательных путей является постоянная механическая стимуляция стекающим секретом, который может повредить слизистую оболочку дыхательных путей и либо вызвать, либо усугубить воспаление дыхательных путей [218]. Данная стимуляция может способствовать высвобождению факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста $\beta 2$, эпидермальный фактор роста и фактор роста нервов, которые напрямую коррелируют с активацией TRPV1, что снижает порог кашлевой чувствительности [226]. Hara J. и соавт. разработали модель коллапса дыхательных путей, аналогичную таковому при кашле, за счет применения быстрого снижения давления до отрицательных значений и обнаружили, что подобная механическая стимуляция приводит к увеличению количества нейтрофилов в дыхательных путях, а также к повышению чувствительности кашлевого рефлекса. Их исследование напрямую доказало, что кашель посредством механической стимуляции может вызывать нейтрофильное воспаление дыхательных путей [227].

Некоторые отоларингологи предположили, что СКВДП связан не только с заболеваниями носа, но и с хроническими воспалительными изменениями в глотке или гортани, например при хроническом фарингите или тонзиллите [222]. Воспаление может возникнуть в результате длительного контакта стенки верхних дыхательных путей с выделениями из носа или придаточных пазух. В настоящее время лишь немногие клинические данные позволяют предположить, что хроническая гипертрофия миндалин может быть связана с кашлевым синдромом, который можно облегчить или купировать путем проведения тонзиллэктомии [228]. Для подтверждения связи ХК с другими заболеваниями глотки или гортани необходимы дополнительные клинические исследования.

Теория сенсорной нейрональной гиперчувствительности

Стимуляция нервных окончаний в носовой полости и повышение кашлевой чувствительности

Ресова R. и соавт. сообщили о более высокой кашлевой чувствительности у пациентов с аллергическим ринитом без кашля по сравнению с таковой у здоровых людей. Выявленная разница была особенно заметна во время сезона аллергии на пыльцу. Лица с гиперчувствительностью легче подвергаются воздействию эндогенных и экзогенных триггеров кашля, либо у них повышается интенсивность уже существующего кашля. Таким образом, кашлевая

гиперчувствительность, наблюдаемая у пациентов с аллергическим ринитом, может быть одним из механизмов, обуславливающих ХК у пациентов с СКВДП [229].

Гистамин является одним из наиболее важных медиаторов воспаления, он способен непосредственно стимулировать сенсорные нейроны, а капсаицин активирует их посредством связывания с TRPV1 в нервных окончаниях. Хотя вдыхание гистамина или капсаицина не вызывает кашель у здоровых лиц или пациентов с аллергическим ринитом, кашлевая чувствительность может повыситься [230]. Частота и интенсивность кашля увеличились на 60–100% в группе, получавшей назальную провокацию гистамином, чего не наблюдалось в группе сравнения. Более того, наблюдалась положительная корреляционная связь между степенью воспаления слизистой оболочки носа и наличием кашля у больных ринитом [230, 231]. Описанные исследования подтверждают, что стимуляция нервных окончаний в носовой полости может быть причиной повышенной кашлевой чувствительности.

Предполагается, что раздражители окружающей среды вызывают воспаление слизистой оболочки носа, в результате чего сигналы передаются в ядро спинномозгового тройничного тракта и частично через тройничный нерв в ядро одиночного пути, что способствует подаче сигнала о возникновении нейрогенного воспаления блуждающему нерву в слизистой оболочке нижних дыхательных путей, это, в свою очередь, приводит к кашлевой гиперчувствительности [218].

Повышенная нейрональная чувствительность глотки и гортани

Постоянное затекание назального секрета может стимулировать длительное хроническое воспаление в глотке или гортани, приводящее к локальным воспалительным проявлениям, таким как покраснение и отек слизистой оболочки. Однако неизвестно, вызывает ли постназальный затек нейрональную гиперчувствительность. Yu L. и соавт. в своем исследовании выявили, что у пациентов с СКВДП, ринитом/риносинуситом без кашля и у здоровых лиц после местной анестезии нервных окончаний в глотке и гортани лидокаином достоверно снижалась кашлевая чувствительность. Однако пациенты с СКВДП по-прежнему демонстрировали более высокую кашлевую чувствительность, чем две другие группы после местной анестезии, несмотря на отсутствие различий в степени ее снижения [232].

В 1990-х годах Висса С. и соавт. предложили концепцию гиперреактивности гортани, согласно которой защитный химический

гортанный рефлекс может предотвратить попадание жидкости в нижние дыхательные пути. У здоровых взрослых данный рефлекс может вызывать кашель, а гиперреактивность гортани будет подтверждаться снижением максимальной скорости потока в середине вдоха $>25\%$ после ингаляции гистамина [233]. Другое исследование Висса С. и соавт. показало наличие данного феномена у 76% пациентов с СКВДП. Авторы предположили, что повышенная нейрональная чувствительность глотки и гортани облегчает возникновение кашля после воздействия раздражителя [234].

Синдром кашлевой гиперчувствительности

(см. раздел «Синдром кашлевой гиперчувствительности» Главы 2)

Диагностика СКВДП представляет собой сложную задачу для врачей общей практики, педиатров, терапевтов или пульмонологов. На СКВДП могут указывать следующие симптомы [33]:

- наличие постназального затека;
- першение в горле;
- хроническая или периодическая заложенность носа;
- вид «булыжной мостовой» на слизистой оболочке глотки при осмотре (лимфофолликулярная гиперплазия кольца Вальдейера);
- ощущение кома в горле;
- головная/лицевая боль;
- потеря обоняния и вкуса;
- рецидивирующая охриплость.

Гастроэзофагеальный рефлюкс

Гастроэзофагеальный рефлюкс ранее считался одной из наиболее частых причин ХК. Однако фармакологическое лечение ГЭР, несмотря на высокую эффективность в отношении типичных симптомов рефлюкса, то есть изжоги и регургитации, остается слабоэффективным или совсем неэффективным в отношении кашля, связанного с рефлюксом. На данный момент ГЭР рассматривается как один из многих пусковых факторов ХК при условии повышения чувствительности кашлевого рефлекса. Поэтому лишь небольшая часть пациентов с ГЭР страдает кашлем [33].

Smith J.A. и соавт. исследовали взаимосвязь кашля и ГЭР у пациентов с ХК при помощи объективной регистрации как кашля (акустический кашлевой монитор), так и рефлюкса (импедансное рН-зондирование пищевода). Авторы обнаружили, что пациенты с подобным кашлем имели повышенную чувствительность кашлевого рефлекса [235]. Семенова Г.Г. и соавт. определяли наличие

кашля, связанного с ГЭР, а также эффективность его лечения ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в день) в комбинации с прокинетики (домперидон 10 мг 3 раза в день) при помощи туссографии и 24-часового рН-мониторирования. Кашель считался вызванным рефлюксом, если уменьшение рН ниже 4 происходило одновременно с кашлем или в пределах 5 минут до его возникновения. Дополнительно учитывался симптомный индекс (SI), который представлял собой процентное соотношение количества эпизодов кашля, связанных с рефлюксом, к общему числу кашлевых эпизодов. О достоверной связи кашля с эпизодами рефлюкса свидетельствовал $SI > 50\%$. Связь кашля с эпизодами ГЭР наблюдалась у 87 из 107 больных с установленной ГЭРБ [236].

Обсуждаются два патогенетических механизма кашля, вызванного рефлюксом [237].

1. Рефлекторная теория. Кашель вызывается попаданием содержимого желудка вследствие ГЭР в дистальный отдел пищевода, что вызывает раздражение местных кашлевых рецепторов.

2. Аспирационная теория. Патологический ГЭР приводит к микроаспирации. Регургитация жидкости и содержимого желудка в проксимальный отдел пищевода и далее в глотку приводит к раздражению кашлевых рецепторов в верхних дыхательных путях и/или к аспирации жидкости в нижние дыхательные пути, что также будет вызывать кашель.

Хронический (необструктивный) бронхит

Клинический диагноз «хронический бронхит» основывается на определении Всемирной организации здравоохранения: кашель с мокротой, который продолжается три месяца и более в год в течение не менее двух лет подряд, при исключении других заболеваний, обуславливающих возникновение кашля. Одной из наиболее распространенных причин ХБ, сопровождающегося ХК, является курение. Однако, к сожалению, данные пациенты редко обращаются за медицинской помощью самостоятельно, поскольку считают, что кашель является вариантом нормы. Заболеваемость ХБ у курильщиков составляет около 42%. Однако следует отметить, что ХБ описан у 4–22% никогда не куривших пациентов, что позволяет предположить наличие и других факторов риска, например воздействие пыли и аэрополлютантов. Кроме того, потенциальным фактором риска ХБ является наличие ГЭР, возможно, вследствие легочной аспирации содержимого желудка, вызывающего кислотно-индуцированное повреждение с присоединением инфекции, либо нервно-опосредован-

ной рефлекторной бронхоконстрикции, вторичной по отношению к раздражению слизистой оболочки пищевода [238].

Кашель при ХБ связан как с воспалением слизистой оболочки бронхов, так и с повышенной продукцией слизи (гиперкринией), которая является механическим раздражителем кашлевых рецепторов. Если ХБ не сопровождается бронхиальной обструкцией (то есть не входит в спектр ХОБЛ), диагноз ставится только на основании анамнеза и клинической картины. При рентгенографии или КТ легких патологических изменений выявлено не будет. Таким образом, в большинстве случаев хронический (необструктивный) бронхит можно рассматривать как диагноз исключения. Идентифицируемая причина (курение, включая пассивное, профессиональные вредности) помогает сделать диагноз ХБ более вероятным [33].

Одним из основных немедикаментозных методов лечения данного заболевания является полный отказ от курения. Однако кашель может ухудшиться сразу после отказа от курения, так как сигаретный дым (и пар электронных сигарет) снижает чувствительность кашлевых рецепторов. Но через 4–8 дней интенсивность кашля уменьшается, хотя в запущенных случаях данный симптом не исчезает полностью [33].

Хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется воспалением дыхательных путей и их прогрессирующей обструкцией, причиной чего чаще всего является курение. Кашель, одышка и выделение мокроты являются основными симптомами, на которые жалуются пациенты с ХОБЛ, хотя их выраженность зависит от стадии заболевания [154]. Распространенность ХОБЛ составляет от 10 до 15% в популяции. Более того, данное заболевание является третьей причиной смерти в мире [239].

Длительный кашель достаточно часто предшествует развитию ХОБЛ, причем это достоверно увеличивается с возрастом. Распространенность кашля и продукции мокроты у больных ХОБЛ варьирует от 14 до 74%. Выявлено, что данные симптомы ассоциированы с более высоким риском обострений и госпитализаций, быстрым снижением легочной функции и ухудшением качества жизни [154]. Von Hertzen L. и соавт. в своем исследовании определили, что пациенты с легкой и умеренной обструкцией дыхательных путей чаще жалуются на кашель и выделение мокроты, чем пациенты с тяжелым течением заболевания [240]. Однако по мере накопления данных о том, что степень обструкции дыхательных путей прямо propor-

циональна риску смерти, основное внимание у пациентов с более поздней стадией заболевания уделяется одышке, а значение кашля уменьшается [241].

В то же время продуктивный кашель при наличии уже установленной обструкции дыхательных путей действительно предшествует снижению ОФВ1. Следовательно, длительный кашель в анамнезе может помочь врачу выявить пациентов с риском возникновения прогрессирующей обструкции дыхательных путей. В исследовании Van Schayck С.Р. и соавт., по данным врачей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, возраст и кашель были наиболее значимыми предикторами обструкции дыхательных путей, выявленной при спирометрии [242]. Кроме того, длительный кашель при ХОБЛ может привести к экспираторным стенозам трахеи и бронхов, то есть к трахеобронхиальной дискинезии [32].

Существует ряд причин, по которым пациенты с ХОБЛ кашляют. Важное значение имеет воспаление дыхательных путей. У пациентов с ХОБЛ, используя такие методы, как бронхоальвеолярный лаваж, анализ спонтанной и индуцированной мокроты, а также конденсатов выдыхаемого воздуха, удалось идентифицировать многочисленные медиаторы воспаления и клеточные компоненты воспаления дыхательных путей. Известно, что некоторые медиаторы воспаления являются кашлевыми триггерами, например простагландины, или косвенно участвуют в активации кашлевого рефлекса и секреции слизи, например тахикинины. Окончательно не выяснено, могут ли данные биологически активные вещества участвовать в стимуляции кашля или повышении чувствительности кашлевого рефлекса при ХОБЛ [154].

Doherty M.J. и соавт. исследовали чувствительность кашлевого рефлекса к капсаицину у больных ХОБЛ и БА по сравнению со здоровыми добровольцами. Выявлено, что среди амбулаторных пациентов с ХОБЛ со средним ОФВ1 равным 42% от должного 81% испытываемых активно предъявляли жалобы на кашель. Порог кашлевой чувствительности был равнозначно снижен у пациентов с ХОБЛ и БА по сравнению со здоровыми лицами [243]. По результатам исследования Smith J. и соавт. пациенты с ХОБЛ кашляли гораздо чаще днем (в среднем 12,3 секунды кашля в час, кс/час), чем ночью (1,63 кс/час). При этом частота кашля не была связана с ОФВ1 и была умеренно связана с порогом провокации кашля в тесте с лимонной кислотой [154].

Немалое значение имеет механическое удаление мокроты при помощи кашля. Nogg J.C. и соавт. продемонстрировали, что накопление

воспалительной слизи в мелких дыхательных путях тесно связано с прогрессированием заболевания. Гиперсекреция слизи и нарушение работы мукоцилиарного клиренса механически провоцируют возникновение кашлевого рефлекса [244].

Основным фактором риска развития ХОБЛ является курение. Хронический бронхит, то есть кашель и выделение мокроты без обструкции дыхательных путей, развивается у 50% курильщиков, а при отказе от курения у большинства пациентов прекращается спустя 1,5 года. ХОБЛ развивается примерно у 10–20% курильщиков. Прекращение курения у пациентов с ХОБЛ снизило распространенность ХК более чем на 80% через 5 лет. Вполне вероятно, что влияние курения на кашель обусловлено воспалением дыхательных путей, гиперсекрецией слизи и дисфункцией реснитчатого эпителия. Влияние курения на чувствительность кашлевого рефлекса при ХОБЛ неизвестно. Однако у здоровых курильщиков чувствительность к капсаицину ниже, чем у здоровых некурящих добровольцев [154].

Кроме того, ХОБЛ часто сочетается с другими заболеваниями, которые могут оказывать влияние на частоту и интенсивность ХК. В исследовании Patel I.S. и соавт. у 50% пациентов с ХОБЛ выявлены скрытые бронхоэктазы, способствующие увеличению объема выделяемой мокроты [245].

Непродуктивный кашель, как правило, усиливает уже имеющуюся одышку, а отделение мокроты, наоборот, облегчает. Если после приступа кашля возникает одышка, высока вероятность что у пациента имеется эмфизема легких [32].

Больные ХОБЛ нередко отмечают усиление симптомов, в том числе кашля, в положении лежа, что можно объяснить следующими причинами [32]:

- ухудшение дренажа мокроты, а также ее затекание из мелких бронхов в более крупные;
- повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что может вызвать бронхоконстрикцию;
- повышение внутрибрюшного давления;
- рефлекторная реакция на холодное постельное белье.

Кашель у больных ХОБЛ может изменяться в зависимости от погодных условий. Например, в холодную и сырую погоду он может усиливаться, а в теплую и сухую, наоборот, практически полностью исчезать. Некоторых пациентов кашель беспокоит только во время обострения заболевания, а в период ремиссии может полностью отсутствовать. При прогрессировании заболевания кашель, постепенно усиливаясь, беспокоит в течение всего дня, а также но-

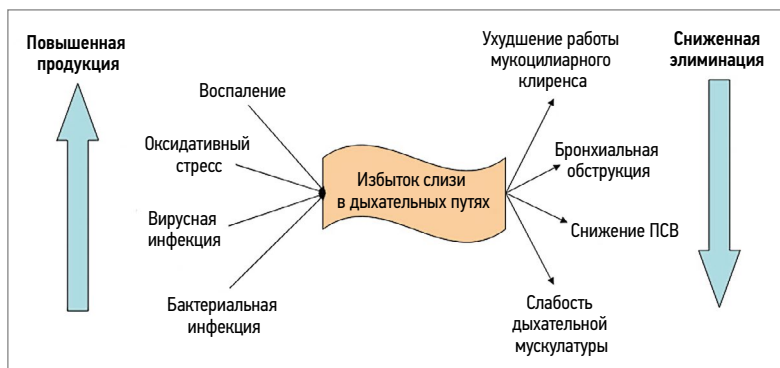


Рис. 16. Причины избытка слизи в дыхательных путях при ХОБЛ [238].

чью. В запущенных случаях, особенно при наличии тяжелой дыхательной недостаточности, кашель может быть неэффективным даже при наличии обильного выделения гнойной мокроты и развитии бронхоэктазов, что требует назначения препаратов для стимуляции кашлевого рефлекса, а также проведения постурального дренажа [32].

Среднее количество вязкой, слизистой мокроты, выделяемое при стабильном течении ХОБЛ, составляет около 50 мл в сутки. Причины чрезмерного образования мокроты представлены на рис. 16. Увеличение ее количества и степени гнойности является диагностическим критерием обострения ХОБЛ. При эффективности проводимого лечения количество мокроты будет заметно уменьшаться. Однако иногда выраженная бронхоконстрикция может затруднять отхаркивание, что требует коррекции бронхолитической терапии [32].

Коо Н.К. и соавт. в своем исследовании предположили, что ХК может быть рассмотрен как новый фенотип ХОБЛ. В когорте ХОБЛ, включавшей 1613 пациентов, авторы сравнивали группы пациентов только с ХК, пациентов только с мокротой и пациентов без кашля и мокроты по выраженности одышки, функции легких, качеству жизни и риску обострений ХОБЛ. Частота ХК, хронического отделения мокроты и того и другого составила 23,4%, 32,4% и 18,2% соответственно. По сравнению с остальными пациентами, у больных только с ХК наблюдались меньшие ОФВ₁ и DLCO, более частые обострения ХОБЛ, более тяжелая одышка и более низкое качество жизни. Легочная функция, выраженность одышки и качество жизни ухудшались в следующем порядке: группа пациентов без кашля и мокроты, группа пациентов только с мокротой, группа пациентов

только с кашлем. Многофакторный анализ показал, что ХК является независимым фактором риска снижения функции легких, более тяжелой одышки и низкого качества жизни. Более того, риск развития обострения ХОБЛ в будущем был значимо связан с ХК, но не с хроническим отделением мокроты [246]. Возможно, выявленные феномены связаны с тем, что ХК и ХОБЛ могут иметь общий патофизиологический механизм – воспаление дыхательных путей, который в одном случае будет способствовать развитию ХК при ХОБЛ, а в другом – ХК станет предпосылкой для развития ХОБЛ. Кроме того, при окислительном стрессе, воспалении, гипоксии и механическом раздражении дыхательных путей изменяется функция TRP-каналов (в особенности TRPV1), что способствует снижению порога чувствительности для возникновения кашлевого рефлекса [246].

Cho P.S.P. и соавт. оценивали наличие гиперчувствительности кашлевого рефлекса и способность подавлять кашель у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами с ХПК и здоровыми лицами, используя тест с капсаицином. Среди больных ХОБЛ у пациентов с ХК (n=16) чувствительность к кашлевому рефлексу была достоверно выше по сравнению с больными ХОБЛ без ХК. У пациентов с ХПК также выявили более высокую чувствительность к кашлевому рефлексу по сравнению со здоровыми лицами. Пациенты с ХОБЛ могли подавлять кашель, индуцированный капсаицином, независимо от наличия или отсутствия ХК, что также характерно и для здоровых лиц. Однако пациенты с ХПК не могли подавлять подобный кашель, что подразумевает различия в механизмах кашля у пациентов с ХОБЛ и ХПК [247].

Бронхоэктазы

Бронхоэктазы – это необратимо расширенные бронхи с воспалительным утолщением стенок. Расширение может быть цилиндрическим, варикозным или кистозным [33]. Одним из основных клинических проявлений данного заболевания является кашель с выделением мокроты, причем при цилиндрических бронхоэктазах она будет выделяться без каких-либо затруднений, а при варикозных и кистозных – с трудом [32].

Количество выделяемой мокроты зависит от степени активности воспалительного процесса и тяжести заболевания. При тяжелом течении ее количество может увеличиваться до 300 мл, в редких случаях до 1 л в сутки, причем она приобретает гнойный характер. Во время ремиссии мокрота – слизисто-гнойная, а ее количество уменьшается до 30 мл в сутки [32].

При ухудшении бронхиального дренажа мокрота может заставаться в дыхательных путях, и у пациента будет развиваться интоксикационный синдром. При улучшении дренажа и эффективном отделении большого количества мокроты самочувствие пациента улучшится. В трети случаев у больных с бронхоэктазами может развиваться кровохарканье, а иногда и легочное кровотечение [32].

Диффузные интерстициальные заболевания легких

Клиническая картина интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), включая ИЛФ, характеризуется наличием ХК и одышки при физической нагрузке. При физикальном обследовании рано обнаруживаются хрипы по типу «треск целлофана». Заболеваемость увеличивается с возрастом (чаще в 60–70 лет). Многие факторы (воздействие пыли, аллергены, инфекции, лекарства, аутоиммунные заболевания) могут провоцировать возникновение ИЗЛ как у детей, так и у взрослых. Иногда провоцирующий фактор остается неизвестным. Успешная, специфическая для данного заболевания терапия нередко, но не всегда, приводит к уменьшению частоты и интенсивности кашля [248]. Недавно опубликованный метаанализ не выявил специфического лекарственного лечения рефрактерного кашля при ИЗЛ; рекомендовалась только симптоматическая терапия. Кроме того, не получено доказательств эффективности в отношении кашля ранее рекомендованной терапии иГКС при саркоидозе [249].

Кашель, вызванный ИЛФ, обычно описывается как сухой, плохо поддающийся противокашлевой терапии. Как правило, тяжесть кашля при ИЛФ выше, чем при других ИЗЛ. Значительное повышение интенсивности кашля часто предшествует летальному исходу. При 24-часовом объективном мониторинговании частоты кашля наблюдается некая суточная вариабельность. Среднее количество кашлевых толчков в дневное время составляет 14,6–25 в час по сравнению с 1,9–9 в час в ночное время, однако существуют широкие индивидуальные различия. Данные суточные колебания, возможно, связаны с торможением кашля корковыми путями в ночное время [47].

Признаками повреждения паренхимы легких при ИЛФ являются изменения архитектоники легких с потерей объема и тракционные бронхоэктазы. Существует ряд теорий относительно того, как данные изменения могут привести к развитию кашля при ИЛФ, однако ни одна из них окончательно не доказана. Одной из причин кашля при ИЛФ может быть механическое воздействие фиброзной ткани на мелкие дыхательные пути, что обеспечивает снижение порога кашля. Было высказано предположение, что уменьшение объема

здоровой легочной ткани может способствовать разрушению тормозных нервов, что также приводит к снижению порога кашлевой чувствительности. Кроме того, было продемонстрировано, что наружная перкуссия грудной стенки вызывает кашель у пациентов с ИЛФ, особенно при перкуссии в проекции основания легких, области, наиболее поражаемой при ИЛФ. Общее количество кашлевых толчков в ответ на механическую стимуляцию коррелировало с субъективными показателями тяжести кашля, включая ВАШ, LCQ. Аналогичным образом вибрация, вызванная разговором, также может усилить механическую стимуляцию сенсорных рецепторов у пациентов с ИЛФ [47].

Существует предположение, что кашель способствует усилению фиброзного процесса. Механическое растяжение тканей активирует трансформирующий фактор роста- $\beta 1$, ключевой профибротический цитокин, который участвует в развитии легочного фиброза. Другими словами, кашель может порождать кашель, превращаясь в самосохраняющийся порочный круг. Если данная гипотеза будет доказана, это может объяснить, почему кашель обеспечивает прогрессирование заболевания при ИЛФ [47].

Туберкулез легких

Кашель является одним из наиболее характерных симптомов туберкулеза легких. Он существенно влияет на качество жизни пациентов как в физическом, так и в психологическом плане. Более того, кашляющий больной туберкулезом часто является источником инфекции, что может привести к стигматизации и социальной изоляции данного пациента. Во всем мире туберкулез продолжает оставаться серьезной проблемой общественного здравоохранения: на 100 тыс. населения мира приходится около 140 новых случаев, только в 2021 году по всему миру зарегистрировано около 1,6 млн летальных исходов (в том числе 187 тыс. человек с ВИЧ-инфекцией) [250].

При ранних формах туберкулеза кашель напоминает поперхивание. У больных неосложненным туберкулезом кашель, как правило, легкий, чаще по утрам, с эффективным отделением мокроты. При гематогенно-диссеминированной форме он непрерывный, сухой, часто сочетается с выраженной одышкой. При уменьшении просвета бронхов из-за их воспалительной инфильтрации, рубцовом сужении, изъязвлениях на слизистой оболочке, сдавлении крупных бронхов лимфоузлами кашель становится мучительным и надсадным. Изменение тональности звуков кашля, а также его приступообраз-

ность могут вызвать растянутые туберкулезные каверны [32]. Нет четкой взаимосвязи между выраженностью кашлевого синдрома и объемом поражения легочной ткани по данным КТ или рентгенографии. При очаговом, инфильтративном и диссеминированном туберкулезе может наблюдаться только незначительное покашливание по утрам, а при запущенных тяжелых формах заболевания кашель и вовсе может отсутствовать [32].

Как правило, кашель при туберкулезе легких имеет продуктивный характер, но иногда довольно длительно может оставаться сухим. Количество мокроты небольшое – около 20 мл в сутки, она имеет слизисто-гнойный характер, а при кавернозном туберкулезе может приобретать монетообразный вид [32].

Туберкулез легких является одной из самых частых причин кровохарканья и легочного кровотечения, выраженность которых напрямую не связана с активностью процесса. Кровохарканье может провоцироваться инсоляцией и физиотерапевтическими процедурами. В настоящее время данный симптом встречается достаточно редко, что связано с активным применением антибактериальных препаратов [32].

Патогенез кашля при туберкулезе связан как с присутствием производимых микобактериями веществ в совокупности с продуктами иммунного ответа носителя (например, простагландином E₂), снижающими порог кашлевого рефлекса, так и с непосредственным влиянием *Mycobacterium tuberculosis* на афференты блуждающего нерва [251].

Передача *M. tuberculosis* осуществляется путем выделения зараженным аэрозоля с инфицированными капельными ядрами, которые наиболее эффективно образуются при кашле. Инфекционность зависит как от скорости образования капельных ядер, так и от концентрации микобактерий в дыхательном секрете [252].

Кашлевой синдром при туберкулезе легких может играть решающее значение в диагностике и контроле назначенного лечения. Проаño А. и соавт. провели исследование, в котором оценивалась связь между частотой кашля в течение суток и микобактериальной нагрузкой. Самая высокая частота кашля отмечалась с 13:00 до 14:00, а самая низкая – с 1:00 до 2:00, причем она была выше среди больных, у которых выявили более высокую концентрацию туберкулезных микобактерий в мокроте. Медианное число эпизодов кашля в час до начала лечения составило 2,3, через 14 дней лечения данный показатель снизился до 0,48, а в конце исследования составил менее 0,18, причем на 14-й день лечения вероятность конверсии культуры

оказалась равной 29%, что свидетельствовало о снижении микобактериальной нагрузки [253].

Более того, Proaño A. и соавт. оценивали связь между частотой кашля и объемом туберкулезной каверны, а также близость поражения к дыхательным путям. Полости считались малыми при объеме менее 7 мм и большими – при объеме более 7 мм. Они расценивались как близко расположенные к бронхам при расстоянии менее 10 мм. Авторы выяснили, что частота кашля была в два раза выше у пациентов с большими объемами полостей и кавернами, расположенными близко к дыхательным путям. Любопытен тот факт, что у больных с малыми кавернозными полостями и дальним расположением от дыхательных путей кашлевой синдром разрешался в два раза быстрее на фоне проводимой терапии [254].

Lee G.O. и соавт. оценивали динамику изменения характеристик звуков кашля при лечении туберкулеза легких (n=358). В исследовании при помощи адаптированного монитора кашля SayCaMo с твердотельным пьезоэлектрическим датчиком вибрации оценивались следующие параметры: средняя продолжительность звука, средняя пиковая амплитуда, средняя мощность кашлевого эпизода, общее время кашля в течение 1 часа, общая мощность, затраченная на кашлевое усилие в течение 1 часа, частота эпизодов кашля в час [255]. Авторы выявили, что чем выше бактериовыделение, тем больше средняя продолжительность звука кашля. Общее время кашля в течение 1 часа (параметр, сочетающий в себе частоту эпизодов кашля и их продолжительность) оказалось гораздо более важным прогностическим фактором выделения *M. tuberculosis*, чем любой другой параметр в отдельности. Напротив, средняя пиковая амплитуда и средняя мощность эпизодов кашля не были связаны с наличием бактериовыделения и не менялись с течением времени. Кроме того, было отмечено, что пациенты с высокоинтенсивным кашлем с большей вероятностью оказывались бактериовыделителями. Однако не был определен порог частоты возникновения кашлевых эпизодов, при котором пациент всегда оказывался бы бактериовыделителем [255]. Авторы установили ряд факторов, влияющих на силу, частоту возникновения и продолжительность эпизодов кашля при туберкулезе легких. Например, курение увеличивало продолжительность кашля, что может быть связано также с сопутствующей ХОБЛ. Пациенты, которые ранее переносили туберкулез легких, кашляли чаще, чем заболевшие впервые. Возможно, это связано с более обширным поражением легких или с патофизиологически-

ми изменениями в легочной паренхиме. Более того, пациенты с сопутствующим сахарным диабетом кашляли чаще, чем пациенты без данного заболевания [255]. Достоверная связь между коинфекцией с ВИЧ или туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и особенностями кашля не обнаружена. Можно было бы ожидать, что у пациентов с ВИЧ будет более мягкий кашель из-за снижения уровня воспалительного ответа, однако данная гипотеза не подтвердилась. У пациентов с МЛУ частота кашлевых эпизодов была абсолютно такой же, как у пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом, и к 14-му дню лечения такая же доля больных достигла клинического улучшения кашля, хотя большинство из них (7/8) получали препараты первой линии. Вероятно, это объясняется тем, что большинство штаммов МЛУ-туберкулеза чувствительны хотя бы к одному препарату первой линии, вводимого эмпирически [255].

Рак легкого

У 80–90% пациентов центральный рак легких дебютирует ХК, поэтому появление данного симптома у лиц старше 40 лет, а также изменение характера уже существующего кашля должны насторожить врача [32].

На ранних стадиях заболевания возникновение кашля связано с воспалительными изменениями слизистой оболочки бронхов. Поначалу он сухой, иногда надсадный, сопровождающийся изменением тембра голоса, беспокоит пациента постоянно, иногда может уменьшаться в зависимости от положения тела в пространстве. Индуцировать кашлевой синдром может и метастатическое поражение паратрахеальных лимфоузлов, которые будут давить на бифуркацию трахеи. При прогрессировании заболевания кашель будет обусловлен стенозом бронха, ателектазом, распадом легочной ткани и параканкротической пневмонией. На последних стадиях заболевания кашель мучительный и сочетается с выраженной одышкой, которая встречается в 21–76% случаев. Имеется также термин «одышка конца жизни» (Dyspnea at End-of Life), что означает надвигающуюся гибель вследствие онкологического процесса [32].

Дисфункция голосовых связок

Дисфункция голосовых связок (ДГС) – это синдром, при котором голосовые связки произвольно сводятся во время вдоха. При нормальном дыхании они отводятся во время вдоха и слегка сводятся во время выдоха. Подробное описание ДГС предоставлено

Christopher K.L. и соавт., которые сообщили о пяти случаях неконтролируемой БА. После обследования у данных пациентов были обнаружены нормальные показатели функции легких и отсутствие гиперреактивности бронхов. Однако во время данных эпизодов наблюдалось заметное ограничение потока вдоха и почти полное приведение истинных голосовых связок с выраженным ромбовидным сужением голосовой щели [256] (рис. 17).

Дисфункция голосовых связок впервые клинически описана в 1842 году как дисфункция мышц гортани, иногда наблюдаемая у женщин с истерией. Данное состояние впервые визуализировано Мореллом Маккензи при помощи ларингоскопии в 1869 году. В 1902 году сэр Уильям Ослер в учебнике «Принципы и практика медицины» описал ДГС как расстройство, затрагивающее фазы вдоха и выдоха. В следующий раз ДГС была описана в медицинской литературе 72 года спустя, в 1974 году, Р. Паттерсоном и его коллегами у 33-летней женщины, которую госпитализировали 15 раз по поводу так называемого стридора Мюнхгаузена. С тех пор для описания аномального движения истинных голосовых связок использовалось более 70 терминов. Сегодня в медицинской литературе наиболее часто встречаются два термина: парадоксальное движение голосовых связок и ДГС [257].

Истинная частота возникновения ДГС неизвестна, но ее, вероятно, недооценивают в клинической практике. Первоначально считалось, что ДГС существует только в контексте психического расстройства, например истерии. Однако за последние несколько десятилетий было признано, что она затрагивает более широкую группу пациентов [258]. В исследовании Brugman S. участвовало 1530 пациентов с ДГС, 65% из них составили взрослые старше 19 лет. Общий возрастной диапазон был от 0,2 до 82 лет. Средний возраст составил 36,5 года у взрослых и 14 лет у детей. Кроме того, автор исследования выявил, что ДГС в три раза чаще возникает у женщин [259].

Клинические проявления ДГС широко варьируются от бессимптомного течения или легкой одышки до острого респираторного дистресс-синдрома, который может имитировать приступ БА [260]. При ДГС наблюдаются следующие клинические проявления [261]:

- одышка;
- экспираторный стридор;
- хрипы;
- сухой кашель;
- удушье;
- напряженность мышц шеи;

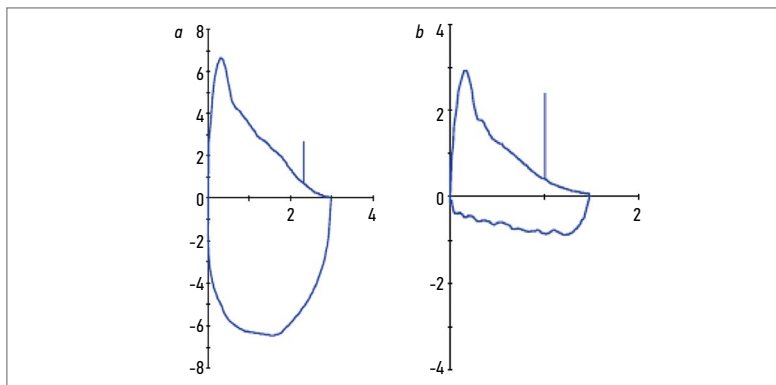


Рис. 17. Инспираторный участок петли «поток-объем» у пациента с ДГС:

a – нормальная петля «поток-объем»; *b* – пример уплощения, раннего усеечения и пилообразности инспираторного участка петли «поток-объем» [257].

- дисфония/афония;
- першение в горле;
- ощущение «кома в горле».

Пациентам с ДГС часто ошибочно ставят диагноз «рефрактерная БА». Исследование, проведенное Newman К.В. и соавт., включало 95 пациентов с ДГС, которым в среднем 4,8 года назад неверно поставили диагноз БА. В течение данного периода пациенты получали лечение тяжелой БА, включая иногда ежедневный прием преднизолона. Некоторые из них достаточно часто вызывали скорую помощь, некоторых госпитализировали по данному поводу, а у 28% испытуемых даже проводилась интубация трахеи [262]. Traister R. и соавт. провели исследование, которое включало в себя 59 пациентов с БА, 43 пациента с БА и ДГС, а также 89 пациентов только с ДГС. Оказалось, что у 42,4% пациентов с ДГС в течение последних 9 лет неверно диагностировали БА. Пациенты с сочетанием ДГС и БА или только БА чаще обращались за медицинской помощью по сравнению с пациентами, страдающими только ДГС. Любопытно, что пациенты с изолированной ДГС, у которых был ошибочно поставлен диагноз БА, чаще пользовались бронхолитиками и обращались за медицинской помощью по сравнению с пациентами с ДГС, у которых ранее не был поставлен данный диагноз, что подчеркивает способность ДГС имитировать симптомы БА [263].

Осмотр пациента может помочь дифференцировать ДГС и БА. При описании респираторных симптомов больные часто указывают

на шею. Они также часто сообщают, что вместо облегчения симптомов дозированные или порошковые ингаляторы могут спровоцировать или усугубить их, тогда как небулайзерная терапия, наоборот, оказывается эффективной. Во время острого приступа ДГС часто проявляется стридором, учащенным дыханием, охриплостью голоса, дисфонией, кашлем, подергиванием мышц шеи или верхней части груди, тревогой или дистрессом [257].

Эпизоды ДГС часто начинаются и заканчиваются внезапно, поэтому конкретные триггеры не всегда идентифицируются. Наиболее распространенными триггерами, о которых сообщают сами пациенты, являются: инфекции верхних дыхательных путей, профессиональные вредности, разговор, смех, пение, ГЭР, кашель, прием пищи, физическая нагрузка, постназальный затек, метеорологические условия, стрессы, запахи. Некоторые пациенты даже сообщают о прайминг-эффекте, то есть изначально у них был один триггер, однако со временем возникло множество других, которые ранее были индифферентными [257].

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Одной из причин ХК может быть синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, при котором кашель может встречаться в 33% случаев. Он чаще возникает у женщин, при наличии ночного ГЭР и ринита. Как правило, данный кашель является непродуктивным, в основном беспокоит пациентов по ночам. Предполагается, что данный феномен обусловлен фактическим совпадением зоны фарингеального коллапса с зоной ирритантных глоточных кашлевых рецепторов [32].

Хронические заболевания уха

На задней стенке наружного слухового прохода также имеются кашлевые рецепторы, происходящие из так называемого нерва Арнольда, который является ветвью блуждающего нерва. Механическое раздражение данных рецепторов, например, при наличии серных пробок или инородных тел, при кожных заболеваниях наружного слухового прохода, при отите может вызывать кашель [32]. Нерв Арнольда также опосредует ушно-небный, ушно-слезный, ушно-сердечный и ушно-рвотный рефлекс, но они встречаются не так часто [264].

Discipinigitis P.V. и соавт. оценивали наличие рефлекса Арнольда путем стимуляции наружного слухового прохода ватным аппликатором у 100 пациентов с ХК и у 100 здоровых добровольцев. Ка-

шель, возникший в течение 10 секунд после стимуляции, считался вызванным данным вмешательством. Было выявлено, что рефлекс Арнольда присутствовал у 25,5% взрослых и 3% детей с ХК. Распространенность рефлекса среди здоровых взрослых и детей составила 2%. У взрослых с ХК рефлекс Арнольда наблюдался чаще у женщин (31,6%), чем у мужчин (12,5%), и у большинства пациентов (90,2%) был односторонним [265].

Maï Y. и соавт. в своем исследовании описали распространенность данного рефлекса среди пациентов с различными заболеваниями. Рефлекс Арнольда наблюдался у 14,8% пациентов с КВБА, у 11,1% пациентов с СКВДП, у 15,4% пациентов с ГЭР, у 4,8% пациентов с эозинофильным бронхитом и у 26,9% пациентов с кашлем неизвестной этиологии. У здоровых лиц из контрольной группы не обнаружили наличия рефлекса Арнольда или позывов к кашлю. Авторы предположили, что данный рефлекс, по-видимому, является признаком вагусной гиперчувствительности [266].

Хроническая сердечная недостаточность

Кашель встречается не только при бронхолегочных заболеваниях, но и при сердечно-сосудистых, в основном при сердечной недостаточности. Предполагается два основных механизма, способствующих возникновению «сердечного кашля».

Первый механизм связан с рефлекторными взаимодействиями между афферентными нервами сердца и нервными путями кашлевого рефлекса. Поскольку сердце и дыхательные пути имеют общую иннервацию блуждающим нервом, была выдвинута гипотеза, что стимуляция окончаний n. vagus сердца может усиливать уже имеющийся кашель путем взаимодействия с импульсами от дыхательных путей или на центральном уровне в области ядра солитарного тракта. Причем афференты дыхательных путей могут активироваться как за счет воздействий на нервные окончания самого сердца, так и легочных сосудов, например при возникновении застойных явлений. Не исключено также раздражение диафрагмального нерва, обусловленное его анатомической близостью [267].

Rachon J.C. и соавт. выявили, что парасимпатические афферентные волокна присутствуют в устье коронарного синуса, терминальном гребне и межпредсердной перегородке. Интересно, что у некоторых пациентов с АВ-узловой re-entry тахикардией во время инвазивных электрофизиологических исследований одновременно могут индуцироваться как тахиаритмии, так и эпизоды кашля, которые купируются после проведения радиочастотной абляции. Ав-

торы предположили, что радиочастотная абляция приводит к изменениям вегетативной иннервации сердца и снижению активности парасимпатических нервов, а разрушение эпикардиальных постганглионарных клеток блуждающего нерва приводит к исчезновению кашля, вызванного аритмией [268].

Кроме того, «сердечный кашель» может возникать при раздражении диафрагмального нерва. Правый диафрагмальный нерв расположен в непосредственной близости как от предсердий, так и от легочных вен. Его близость к сердечным структурам, а также тот факт, что он иннервирует перикард, могут объяснить стимуляцию диафрагмального нерва, например, сокращениями предсердий или транскатетерными электрофизиологическими вмешательствами в области предсердий или вокруг легочных вен. С одной стороны, во время катетерной абляции происходит резкое сокращение диафрагмы, что у некоторых пациентов сопровождается кашлем. С другой стороны, кашель может быть одним из симптомов повреждения диафрагмального нерва во время данной процедуры [161].

Stec S. и соавт. обнаружили, что у пациентов с кашлем, вызванным желудочковой экстрасистолией, кашель появлялся не только сразу после возникновения желудочковых экстрасистол, но и после изменения частоты сердечных сокращений. Следовательно, изменения симпатического и парасимпатического тонуса следует рассматривать как потенциальный механизм запуска кашля [269].

Следует подчеркнуть тот факт, что дыхательный, кашлевой и сердечно-сосудистый центры в продолговатом мозге расположены достаточно близко друг к другу, что может predispose к центрально-опосредованным взаимодействиям между нейронными цепями данных областей. Интересно, что патологические изменения в этой зоне, например медуллярный инфаркт, могут вызывать одновременно кашель, брадикардию и обмороки [270].

Второй механизм возникновения «сердечного кашля» основан на гемодинамических изменениях легочного кровообращения, вызванных сердечной недостаточностью. Возникающие застойные явления в малом круге кровообращения способствуют увеличению сопротивления в дистальных отделах дыхательных путей за счет отека слизистой бронхов. Это ведет к активации β -адренорецепторов и повышению чувствительности к бронхоконстрикторным стимулам вегетативной нервной системы через ионно-кальциевый механизм, объясняя патогенетические аспекты кашля при ХСН [271].

Задержку жидкости в малом круге кровообращения можно представить как рестриктивные дыхательные расстройства, проявляю-

щиеся уменьшением эластических свойств легочной ткани за счет отека интерстициального пространства и изменения легочных объемов. При повышении интерстициального давления на первом этапе компенсации происходит стимуляция юктакапиллярных рецепторов (J-рецепторов) с увеличением объема вентиляции, что способствует увеличению лимфоотока и, как следствие, снижает риск прогрессирующего отека легких. При дальнейшем нарастании интерстициального давления, стимуляция J-рецепторов, вероятно, провоцирует возникновение «сердечного кашля» [272].

Кроме этого, предложен дополнительный механизм кашля, связанный с кардиомегалией или увеличением левого предсердия. По данным исследований на животных, кардиомегалия с выраженной дилатацией левого предсердия может вызывать сдавление главного бронха, что приводит к стимуляции кашлевых рецепторов и «сердечному кашлю». Тем не менее было высказано предположение, что дилатации и давления левого предсердия может быть недостаточно, чтобы вызвать кашель вследствие сдавления трахеи и главных бронхов без сопутствующего трахеобронхиального заболевания, например при ХБ [273].

«Сердечный кашель» чаще всего является сухим и низкоинтенсивным, однако он может сохраняться в течение суток, приводя к нарушению сна. Он усиливается при физических нагрузках, в положении лежа, часто сопровождается цианозом губ, лица и других частей тела, болью в сердце и сердцебиением, набуханием шейных вен, одышкой. Пациенты описывают кашель как рефлекторную незапную потребность кашлять, которой предшествует ощущение щекотания в горле или «стук» в груди. Иногда он напоминает рефлекс выдоха – быстрое изгнание воздуха из легких без предварительного вдоха [161].

Семенкова Г.Г. и Кокорева Л.В. проводили спектральный анализ звука кашля у больных ХСН. По данным аналоговой записи звука кашля в 1-й день у пациентов выявлялось наличие двух фаз: 1-я – быстрое открытие голосовой щели, 2-я – форсированный выдох. Исходно наблюдалась низкая амплитуда звука. Точка максимальной амплитуды регистрировалась в начале 1-й фазы, а амплитуда 2-й фазы была минимальна. Частота максимальной энергии звука кашля (F_{max}) составляла не более 470 Гц. Вторая фаза была монотонной, представленной множеством осцилляций с минимальной амплитудой во всех областях спектра. На 14-й день после проведенного лечения было отмечено увеличение амплитуды звука, появление 3-й фазы (закрытие голосовой щели), а также некоторое увели-

чение продолжительности кашля (от 380 мс до 430 мс), что может быть обусловлено уменьшением рестриктивных нарушений [271].

Лекарственно-индуцированный кашель

Кашель, вызванный приемом лекарственных средств, встречается достаточно редко. Согласно Руководству по диагностике и лечению хронического кашля в Китае, при наличии ХК необходимо в первую очередь исключить в качестве причины побочную реакцию на прием лекарственных средств. Таким образом, данный симптом можно купировать отменой соответствующего лекарственного средства, избежать проведения сложных обследований и назначения дополнительных лекарственных препаратов. Как правило, полное разрешение лекарственно-индуцированного кашля наступает спустя 1–4 недели после отмены препарата, хотя может сохраняться до 3 месяцев [274].

Существует несколько патофизиологических механизмов, обуславливающих возникновение лекарственно-индуцированного кашля.

1. Накопление брадикинина и субстанции Р, способствующих повышению возбудимости блуждающего нерва (например, ингибиторы АПФ).
2. Накопление внутриклеточного кальция в гладкой мускулатуре бронхов вследствие активации фосфоинозитол-3-киназного пути (например, каптоприл).
3. Непрямое воздействие на кашлевые рецепторы за счет снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера (например, блокаторы кальциевых каналов).
4. Стимуляция простагландин-синтазы, которая увеличивает образование простагландина (например, статины).
5. Экспрессия эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), что увеличивает выработку оксида азота, который повышает реактивность кашлевого рефлекса (например, статины).
6. Подавление симпатической нервной системы и активация парасимпатической, что может вызывать бронхоконстрикцию и кашель (например, опиоиды).
7. Возникновение легочного хеморефлекса (например, опиоиды).
8. Возникновение мышечной ригидности, которая приводит к внезапному смыканию голосовых связок и бронхообструкции, вызванной слабостью мышц ротоглотки (например, опиоиды).
9. Стимуляция выработки гистамина, повышающего возбудимость быстро адаптирующихся кашлевых рецепторов (например, морфин).

10. Усиление выраженности постназального затека или развитие ГЭР (например, рибавирин).
11. Непосредственная активация TRPV1 и TRPA1-рецепторов (например, рибавирин).

Основными факторами риска возникновения лекарственно-индуцированного кашля являются пожилой возраст, этническая принадлежность (Юго-Восточная Азия), женский пол, повышенная масса тела, отсутствие анамнеза курения, наличие сопутствующих заболеваний (БА, хронический ринит, ГЭРБ) [275]. Помимо этого, на возникновение кашля влияет и индивидуальная предрасположенность, обусловленная полиморфизмом некоторых генов (например, *RBFOX3*, *GABRG2*, *SH2B1*, *MBOAT1*) [276].

Как правило, лекарственно-индуцированный кашель сухой, сопровождающийся ощущением раздражения или зуда в горле. При наличии сопутствующих заболеваний препарат-индуктор способен усиливать уже имеющийся кашель, например продуктивный кашель при ХОБЛ [140].

Препараты, наиболее часто провоцирующие кашель, представлены в табл. 4.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Лекарственно-индуцированный кашель, обусловленный приемом ингибиторов АПФ, встречается до 44% случаев. Ding H. и соавт. выявили, что у 3–9% из 940 пациентов ХК, вызванный ингибиторами АПФ, продолжался в течение 5 лет подряд. У пожилых пациентов он возникает гораздо чаще, чем у молодых, так как ХСН, инфаркт миокарда, цереброваскулярные расстройства, хроническая болезнь почек, при которых назначаются ингибиторы АПФ, больше характерны для пожилого возраста [274].

Omboni S. и соавт. ретроспективно проанализировали 23 исследования с участием 5794 пациентов с гипертонической болезнью, из которых 1455 пациентов имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. Испытуемые принимали зофеноприл в дозах от 7,5 до 60 мг 1 раз в день. Авторы выявили, что частота возникновения кашля прямо пропорциональна дозировке ингибитора АПФ [297]. Sato A. и соавт. в своем исследовании обнаружили, что кашель возникал у 35 (20%) пациентов из 176 с гипертонической болезнью на фоне приема ингибиторов АПФ, причем у женщин чаще, чем у мужчин. У 26 из них кашель разрешался самостоятельно, после чего пациенты могли продолжить прием препарата. У 5,1% лечение ингибиторами АПФ было прекращено из-за мучи-

Лекарственный препарат	Комментарий
Ингибиторы АПФ	Возникновение кашля обусловлено накоплением брадикинина и субстанции P, которые повышают возбудимость n. vagus [277]
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Имеются сообщения о возникновении кашля через 3 дня после начала приема препарата с последующим его прекращением через 1 неделю, но это единичные случаи [278]
Блокаторы кальциевых каналов	Опосредованно вызывают кашель путем снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера [279]
Статины	Предположительными механизмами провокации кашля являются: индукция простаглицлин-синтазы, стабилизация мРНК эндотелиальной синтазы NO [280]
Опиоиды	Частота возникновения кашля составляет примерно 28–66%. Предположительно связан с активацией n. vagus [281]
Глиптины	Имеется несколько сообщений о возникновении кашля. Предположительно это связано с тем, что дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) может расщеплять ряд биологически активных веществ, таких как хемокин, нейропептид Y, субстанция P, пептиды, полученные из хромогранина B и др., а ситаглиптин ингибирует ее активность [282]
Простагландины	Латанопрост – это сложнэфирное пролекарство простагландина F_{2a} . В дыхательных путях имеются рецепторы к простагландину F_{2a} , взаимодействие с которыми способствует повышению кашлевой чувствительности (подтверждается пробой с капсаицином) [283]
Ингибиторы протонной помпы	Описан всего 1 случай [284]
Топирамат	Описано всего 4 случая [285, 286]
Фенитоин	Описано всего 2 случая [287, 288]
Метотрексат, блеомицин, митомицин-С, бусульфан, ингибиторы контрольных точек иммунитета	Препараты для химио- и иммунотерапии, обладающие пульмотоксичностью, также повышают восприимчивость к инфекциям [289, 33]
Лефлуномид	Одним из побочных эффектов препарата является кашель (3%). Факт непосредственной индукции кашля данным лекарственным препаратом окончательно не установлен [290]
Амиодарон	Может вызывать альвеолит (так называемое амиодароновое легкое), одним из симптомов которого будет кашель [291]

Табл. 4. Лекарственные средства, напрямую или косвенно вызывающие кашель.

Лекарственный препарат	Комментарий
β -блокаторы	Могут вызывать бронхоконстрикцию, особенно неселективные [292]
Ингаляционные глюкокортикостероиды	При БА после наступления эффекта ИГКС кашель, вызванный ингаляцией, может уменьшиться. Некоторые пациенты отвечают только на системную стероидную терапию из-за прокашлевого эффекта ИГКС [293]
Другие ингаляционные препараты: β_2 -агонисты, ипратропиум, тиотропиум, недокромил, динатрийкромогликат, пентамидин, секретолитики, занамивир	Ингаляции порошкообразных форм ЛС, которые используются в лечении ХОБЛ и БА, иногда могут вызывать рефлекторный кашель [32]
Муколитики	Могут вызывать кашель за счет бронхоконстрикции и увеличения объема выделяемой мокроты [294]
Интерфероны α -2b и α -2a, рибавирин	Сухой кашель у пациентов, получающих монотерапию ИФН- α , может быть результатом не прямых иммунологических эффектов препарата, например повышения уровней нерастворимых рецепторов ИЛ-2 [295]
Микофенолата мофетил	Сухой кашель и/или одышка не зарегистрированы как побочные эффекты, связанные с препаратом. Однако в одном исследовании сообщалось, что 5,2% пациентов были вынуждены прекратить прием препарата из-за неинфекционных респираторных побочных эффектов [296]

Табл. 4 (Окончание). Лекарственные средства, напрямую или косвенно вызывающие кашель.

тельного сухого кашля. Кашель возникал реже при одновременном применении антагонистов кальция или диуретиков, чем при монотерапии ингибиторами АПФ. Если лекарственный препарат принимался перед сном, кашлевой синдром возникал достаточно редко [298].

Возникновение кашля при приеме ингибиторов АПФ обусловлено накоплением брадикинина и субстанции Р, которые стимулируют блуждающий нерв. Каптоприл также значительно усиливает ацетилхолин-индуцированное сокращение мускулатуры бронхов по фосфоинозитол-3-киназному пути, в результате чего из эндоплазматического ретикула выделяется большое количество ионов кальция, запускающего сокращение гладких мышц [277].

Cialdai С. и соавт. обнаружили, что снижение порога кашлевой чувствительности во время провокационного теста с лимонной кислотой, вызванное приемом рамиприла, было купировано антагонистом рецепторов брадикинина B2 MEN16132 [299]. Tomaki М. и соавт. выявили, что после приема эналаприла концентрация субстанции Р в мокроте у пациентов с кашлем была значительно выше, чем у лиц без кашля [300]. Кашель, вызванный лизиноприлом, купировался антагонистами рецепторов брадикинина B2 и NK-1 [301]. Введение каптоприла морским свинкам в течение двух недель приводило к усилению кашлевой реакции при ингаляции лимонной кислоты, что можно было предотвратить одновременным приемом икатибанта, антагониста рецепторов брадикинина. В электрофизиологических исследованиях, проведенных *in vitro*, ответы одиночных С-волокон блуждающего нерва на капсаицин также были заметно усилены после введения брадикинина в трахею [63].

Данный побочный эффект ингибиторов АПФ возникает только у лиц с индивидуальной предрасположенностью. Mosley J.D. и соавт. провели обширное полногеномное исследование (genome-wide association study, GWAS) у 7080 пациентов с кашлем, индуцированным ингибиторами АПФ. Судя по результатам, различия в интронах белка 4, которые взаимодействуют с вольтаж-зависимыми калиевыми каналами (KCNIP 4 – Kv channel interacting protein 4), могут влиять на риск возникновения кашля [302]. Himes В.Е. и соавт. связали KCNIP 4 с гиперреактивностью дыхательных путей, что было в дальнейшем подтверждено в исследованиях у пациентов с БА [303]. Определенную роль в возникновении кашля, индуцированного ингибиторами АПФ, играет полиморфизм генов в системе АВО, что подтверждается исследованием Luo J.Q. и соавт., в котором приняли участие 450 пациентов с артериальной гипертензией, получавших эналаприл по 5 мг 2 раза в день. Пациенты были генотипированы на предмет генетического полиморфизма АВО с использованием метода прямого секвенирования. У носителей rs495828 риск возникновения кашля был значительно повышен по сравнению с контрольной группой. То же касается rs8176740, однако результаты были статистически значимыми только у женщин [304].

Несмотря на то что ингибиторы АПФ проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), они воздействуют только на периферические кашлевые рецепторы [305]. В неопубликованных систематических обзорах РКИ относительный риск возникновения кашля достоверно не различался в зависимости от степени проникновения препарата через ГЭБ.

По данным исследования, проведенного Mue S. и соавт., чаще всего кашель возникал на фоне приема эналаприла (47,2%). Частота возникновения данного побочного эффекта на фоне приема каптоприла составила 22,7%, лизиноприла – 18,7%, рамиприла – 11,4%. Факторами риска являлись высокий индекс массы тела, курение и большая продолжительность приема препарата [306]. Наиболее низкой вероятностью возникновения кашля обладал периндоприл (до 0,8%) даже при его применении в максимальной дозе [307].

Для того чтобы определить, что причиной ХК является прием ингибитора АПФ, необходимо отменить данный лекарственный препарат. Диагноз подтверждается прекращением кашля обычно в течение 1–4 недель после элиминации провоцирующего фактора. Однако иногда разрешение кашля может быть отсрочено на срок до 3 месяцев. В таком случае пациент переводится на терапию блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА). Если прекращение терапии ингибиторами АПФ недопустимо, то возможно назначение противокашлевых препаратов [308].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Пациентам, у которых прием ингибиторов АПФ был прекращен из-за сухого кашля, как правило, назначаются БРА. Выявлено, что частота прекращения лечения артериальной гипертензии из-за возникновения побочных эффектов оказалась ниже при терапии БРА по сравнению с ингибиторами АПФ (отношение рисков – ОР 0,83, 95% ДИ от 0,74 до 0,93) [309]. По данным Caldeira D. и соавт., частота отмены БРА из-за возникшего кашля (ОР 0,99; 95% ДИ от 0,84 до 1,17) была аналогична таковой при приеме плацебо [310]. В первые дни приема БРА из-за сниженного метаболизма АПФ и нейтральной эндопептидазы иногда повышается уровень брадикинина, что может вызывать кашель, хоть и достаточно редко. В исследовании Brugts J.J. и соавт., в котором приняли участие 27 492 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, было указано, что 1076 (3,9%) из них прекратили прием ингибитора АПФ именно из-за кашля, а частота перехода на БРА в качестве альтернативного препарата составила 4% [311]. Однако имеются сообщения о возникновении кашля через 3 дня после начала приема препарата с последующим его прекращением через 1 неделю на фоне замены БРА на ингибитор АПФ (эналаприл) [278].

Телмисартан является одним из самых известных и широко изученных представителей БРА. По результатам проспективного мультицентрового исследования ON TIME (n=13 647) фиксированные комбинации телмисартан + амлодипин и телмисартан +

гидрохлортиазид продемонстрировали высокие уровни эффективности и безопасности. Целевого уровня артериального давления (<140/90 мм рт. ст.) независимо от степени артериальной гипертензии и сопутствующей патологии достигли 95% пациентов из 122 годовых Российской Федерации. Только у четырех пациентов возник сухой кашель [312].

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов не вызывают кашель напрямую, однако они могут снижать тонус нижнего пищеводного сфинктера, что может провоцировать кашель у некоторых пациентов за счет возникновения желудочно-пищеводного рефлюкса. Такой кашель, как правило, усиливается после еды и при наклоне туловища вперед, диспепсический синдром может отсутствовать [279]. Hughes J. и соавт. провели обсервационное исследование, в котором принял участие 371 пациент, принимавший антагонисты кальция. Из 130 пациентов с ранее существовавшими заболеваниями ЖКТ 59 (45,4%) сообщили об ухудшении симптомов рефлюкса во время лечения. Увеличение частоты и тяжести симптомов было наиболее частым среди пациентов, принимавших амлодипин (61,3%; $p \leq 0,0001$), и наименее частым среди пациентов, принимавших дилтиазем (12,5%). Симптомы рефлюкса развились и у 85 (35,3%) пациентов из 241, у которых ранее не было подобной симптоматики. В данной ситуации чаще всего симптомы рефлюкса провоцировал верапамил (39,1%), реже всего – дилтиазем (30,7%) [313].

При подозрении на рефлюксный кашель рекомендуется прекратить прием блокатора кальциевых каналов на срок до 3 месяцев. За это время частота и интенсивность лекарственно-индуцированного кашля должна уменьшиться [314].

Статины

Терапия ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А-редуктазы (статины) способствует эффективному снижению липопротеидов низкой плотности и общего холестерина, статистически значимо снижает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности. Спектр прямых антиатерогенных свойств статинов включает: поддержание функции эндотелия, противовоспалительное действие и перmissive действие на пролиферацию гладкомышечных клеток, что позволяет синтезировать белки внеклеточного матрикса, участвующие в репаративном ответе. Кроме стабилизации атеросклеротических бляшек статины влияют

на свертывающую систему крови посредством ингибирующего действия на адгезию и агрегацию тромбоцитов, факторы свертывания крови, реологию и фибринолиз [315]. Однако у некоторых пациентов одним из побочных эффектов терапии статинами является кашель, который купируется самостоятельно спустя 7–15 дней после отмены препарата у 91,7% [316].

Существует два предположительных патофизиологических механизма кашля, индуцированного приемом статинов. Первый связан с индукцией простаглицлин-синтазы, которая увеличивает выработку простаглицлинов, снижающих порог чувствительности кашлевых рецепторов. Второй механизм связан с тем, что статины способны стабилизировать мРНК эндотелиальной синтазы NO, который, в свою очередь, также повышает чувствительность кашлевого рефлекса [280].

Kim S.Y. и соавт. описали случай, когда у пациента на фоне 4-недельного лечения розувастатином внезапно появились лихорадка, кашель и одышка. Эти симптомы усугублялись, несмотря на эмпирическое лечение антибиотиками. Все инфекционные возбудители были исключены на основании результатов посева и ПЦР бронхоскопических смывов. Рентгенография грудной клетки показала диффузные изменения по типу «матового стекла» в обоих легких, а также несколько субплевральных очагов затемнения по типу «матового стекла». Авторы предположили повреждение легких, вызванное розувастатином, прекратили его прием и назначили преднизолон в дозе 1 мг/кг. После начала стероидной терапии самочувствие пациента и рентгенологические данные значительно улучшились [317]. Однако, согласно трем основным международным базам данных нежелательных явлений, у 88% пациентов с кашлем, вызванным статинами, не было патологии со стороны легочной ткани, что позволяет предположить, что механизм, лежащий в основе кашля, вызванного статинами, не связан с повреждением легких [280].

Существует гипотеза, что данный кашель обусловлен бронхиальной гиперчувствительностью, вызванной ингибированием 3-гидроксиг-3-метилглутарил-коэнзима А-редуктазы, но для ее подтверждения необходимы дальнейшие исследования [274].

Liesmaa I. и соавт. также выявили, что ловастатин индуцирует экспрессию рецепторов брадикинина B2 в культивируемых эндотелиальных клетках коронарной артерии человека посредством неизвестного ранее холестерин-независимого плейотропного механизма, который включает ингибирование Rho-ассоциированной протеинкиназы и активацию циклооксигеназы-2 [318]. Возможно, этим можно обосновать более частое возникновение лекарствен-

но-индуцированного кашля на фоне совместного применения статинов и ингибиторов АПФ.

Опиоиды

Кашель является одним из наиболее частых осложнений приема опиоидов. Частота его возникновения составляет примерно 28–66%, хотя лидокаин, пропофол и другие могут частично ингибировать данный побочный эффект [319, 320].

Предполагается три основных механизма возникновения кашля на фоне приема опиоидов. Первый связан с активацией парасимпатической нервной системы, стимуляцией п. *vagus*, вследствие чего повышается тонус гладкой мускулатуры бронхов с последующим возникновением кашля [281]. Второй механизм связан с запуском легочного хеморефлекса с J-рецепторов, который активирует С-волокна п. *vagus*, способствуя возникновению поверхностного дыхания и бронхоконстрикции. Некоторые исследования также показали, что фентанил и морфин могут вызывать кашель за счет избыточного высвобождения гистамина, который повышает возбудимость быстро адаптирующихся кашлевых рецепторов [321]. Третий механизм, вероятно, связан с тем, что опиоидные рецепторы также находятся в слизистой оболочке верхних отделов респираторного тракта, и кашель возникает из-за индуцированного опиоидами сокращения гладкой мускулатуры трахеи и бронхов. Морфин вызывал двухфазную реакцию, сначала стимулируя расширение трахеи, а затем ее сужение [322]. Кроме того, опиоиды вызывают мышечную ригидность, что может приводить к внезапному смыканию голосовых связок и/или надгортанной обструкции дыхательных путей мягкими тканями. Механизм заключается в активации μ -рецепторов на интернейронах хвостатого ядра, что сопровождается усилением деградации дофамина в центральном полосатом теле [323].

В большинстве случаев «опиоидный» кашель является преходящим, характеризуется низкой частотой и интенсивностью, как правило, разрешается самостоятельно. Однако не у всех пациентов он протекает доброкачественно. Как известно, кашель способствует повышению внутричерепного, внутриглазного и внутрибрюшного давления. Более того, тяжелый «опиоидный» кашель может приводить к множественным конъюнктивальным и периорбитальным петехиям или даже вызвать обструкцию верхних дыхательных путей. Поэтому необходимо принимать меры профилактики «опиоидного» кашля в клинических условиях [320].

В многочисленных исследованиях сообщалось о различных способах профилактики «опиоидного» кашля: замедление скорости инъекции, уменьшение концентрации и/или дозы препарата, использование периферического места инъекции, проверка надлежащего порядка введения лекарств и инструктирование пациентов о маневре вдоха. К сожалению, некоторые из данных стратегий недостаточно эффективны или ограничены в клиническом применении [320].

Shuying L. и соавт. по трем базам данных (Кохрановский центральный регистр контролируемых исследований, англ.: Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL; Pubmed; Embase) в рамках метаанализа провели поиск РКИ, в которых исследовались меры профилактики кашля, индуцированного приемом опиоидов, в основном фентанилом, суфентанилом и ремифентанилом. Авторы проанализировали 34 исследования, включающие 9906 пациентов. По данным метаанализа, лидокаин, кетамин, дексмететомидин, пропופол, дезоцин, дексаметазон, декстрометорфан, сульфат магния и прайминг фентанила (дробное введение малых доз препарата через относительно короткие промежутки времени) показали значительную эффективность по сравнению с контролем. В отношении клонидина, пентазоцина, рокурония, тербуталина, кромогликата натрия, беклометазона и эфедрина проведено недостаточное количество исследований. Сальбутамол, трамадол, мидазолам и атропин оказались неэффективными в профилактике кашля, индуцированного опиоидами [320].

Ситаглиптин

Ситаглиптин – это высокоселективный ингибитор ДПП-4, основным показанием для его применения является сахарный диабет 2-го типа. Ингибиторы ДПП-4 повышают активность инкретиновых гормонов, в особенности глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулиотропного пептида, которые способствуют высвобождению инсулина при повышении уровня глюкозы в крови. Ситаглиптин блокирует их инактивацию ДПП-4, тем самым усиливая инкретиновую активность [324].

Charbonnel B. и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании, в котором оценивалась эффективность и безопасность ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне постоянного приема метформина, выявили, что кашель у пациентов, принимавших ситаглиптин, возникал чаще, чем в контрольной группе [324]. В исследовании Baraniuk J.N. и соавт. описывается 15 случаев не-

переносимости ситаглиптина, когда зарегистрировали ринорею, кашель, одышку и утомляемость. Симптомы обычно развивались в течение 1–8 недель после начала лечения и исчезали в течение 1 недели после прекращения приема препарата. У 8 пациентов, прекративших прием ситаглиптина, ПСВ увеличилась на 34%. У 4 из 5 пациентов, возобновивших прием препарата, кашель возник снова. Любопытно, что у пациентов с развившимся кашлем в анамнезе имелись указания на аллергический ринит, и, наоборот, частота возникновения аллергического ринита была достоверно выше у пациентов с кашлем, возникшим в качестве нежелательного побочного эффекта [325].

Возможно, возникновение кашля связано с тем, что ДПП-4 может расщеплять ряд биологически активных веществ, таких как хемокин, нейропептид Y, субстанция P, пептиды, полученные из хромогранина B и др., а ситаглиптин ингибирует активность ДПП-4 [282]. В других плацебо-контролируемых исследованиях не выявлено повышение риска развития лекарственно-индуцированного кашля на фоне приема ситаглиптина, а также линаглиптина, саксаглиптина и видаглиптина. Следовательно, патофизиологические механизмы возникновения данного побочного эффекта при применении ингибиторов ДПП-4 требуют дальнейшего изучения [274].

Латанопрост

Простагландины одобрены рекомендациями Европейского общества глаукомы в качестве терапии первой линии при глаукоме. Наиболее распространенным представителем данной группы является латанопрост, сложноэфирное пролекарство простагландина $F_{2\alpha}$, который применяется местно (в виде глазных капель) [326]. В дыхательных путях также имеются рецепторы к простагландину $F_{2\alpha}$, при ингаляции которого повышается чувствительность кашлевых рецепторов, что подтверждается пробой с капсаицином. Fahim A. и Morice A.H. описали клинический случай возникновения ХК на фоне местного применения латанопроста у 51-летней женщины с глаукомой. Пациентке провели пробу с лимонной кислотой во время терапии и после отмены препарата. Чувствительность кашлевого рефлекса оказалась повышенной во время лечения, через 10 дней после отмены латанопроста она значительно снизилась. Описанный клинический случай подтверждает важность оценки фармакологического анамнеза у пациентов с кашлем, даже местное применение препаратов способно индуцировать данный побочный эффект [283].

Ингибиторы протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы – лекарственные средства, блокирующие H^+-K^+-ATP азу на апикальной мембране париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Таким образом снижается синтез и секреция соляной кислоты. Основными показаниями для их применения являются: гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ГЭРБ [327].

Несмотря на то что ИПП используются для лечения ХК у больных с кислотным рефлюксом, имеются данные, что ИПП в редких случаях вызывают кашель, однако точный патофизиологический механизм остается неизвестным. Howaizi M. и соавт. описали случай возникновения кашля у 42-летней женщины с ГЭРБ на фоне терапии омепразолом. Кашель был постоянным, сухим, изнурительным, усиливался по ночам. Терапию омепразолом продолжали в течение 4 месяцев, поскольку считалось, что кашель связан с ГЭР. Кашель прекратился самостоятельно после отмены препарата [284].

Топирамат

Топирамат является противоэpileптическим препаратом нового поколения, относящимся к классу сульфат-замещенных моносахаридов, который широко используется и для профилактики мигрени. Он блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение вторичных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона, также повышает активность γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), в том числе активность самих ГАМК-рецепторов [298, 328]. В исследовании Maggioni F. и соавт. описывается три случая возникновения кашля на фоне лечения топираматом у пациентов с мигренью, у которых после отмены препарата лекарственно-индуцированный кашель прекратился самостоятельно [285]. Tosun E. и соавт. описали клинический случай, в котором женщине в возрасте 43 лет для профилактики приступов мигрени был назначен топирамат, дозу постепенно увеличивали до 100 мг/сут. В этот период пациентка жаловалась на сухой кашель. Патогенетическая и симптоматическая терапия не улучшала состояние, и пациентка была госпитализирована в пульмонологическое отделение через 3 недели после начала приема препарата. При лабораторном и инструментальном обследовании никаких патологических изменений не выявили. Из-за возникшей выраженной седации при продолжающихся приступах мигрени топирамат был отменен, после чего кашель прекратился [286]. В других опубликованных РКИ не сообщалось о данном побочном эффекте.

Фенитоин

Фенитоин является противоэпилептическим средством из группы производных гидантоина. Сообщалось о случае возникновения сухого кашля преимущественно по ночам у пациента с четырехлетним анамнезом дискогнитивных припадков сразу после начала приема фенитоина. При обследовании не выявлено патологических изменений. Согласно шкале вероятности побочных реакций на лекарства, его кашель был классифицирован как вероятно связанный с применением данного противоэпилептического препарата (оценка +6) [287]. Кроме того, был зарегистрирован случай возникновения сухого кашля и бронхоспазма после быстрого внутривенного введения фенитоина, что подчеркивает важность медленного введения препарата, поскольку кашель у послеоперационных нейрохирургических больных может вызывать повышение внутричерепного давления и внутричерепное кровоизлияние. Предположительным механизмом индукции кашля является повышение тонуса парасимпатической нервной системы [288].

Метотрексат

Метотрексат – это цитостатическое средство из группы антиметаболитов, аналогов фолиевой кислоты, часто используется для лечения ревматоидного артрита. На фоне лечения метотрексатом нередко возникает устойчивый кашель, что может быть проявлением начинающегося пневмонита. Однако Schnabel A. и соавт. выявили, что такой кашель не всегда обусловлен интерстициальным поражением легких, он является следствием раздражающего воздействия препарата на дыхательные пути. Интенсивность кашлевого синдрома заметно уменьшалась при симптоматическом лечении с временной отменой метотрексата [289].

Лефлуномид

Лефлуномид – это базисный антиревматический препарат, обладающий иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. На фоне его приема довольно часто возникают побочные эффекты со стороны дыхательной системы: инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (15%), бронхит (7%), бронхоспазм и кашель (3%), фарингит (3%), пневмония (2%), ринит (2%), синусит (2%). Иммуносупрессия может провоцировать возникновение серьезных инфекционных заболеваний, например туберкулеза, который также будет проявляться кашлем. Факт непосредственной индукции кашля данным лекарственным препаратом окончательно не установлен [290, 329].

Амиодарон

Амиодарон – это антиаритмический препарат III класса. Среди побочных эффектов иногда встречается так называемое амиодароновое легкое, которое характеризуется возникновением интерстициальных или паренхиматозных изменений. Одним из основных проявлений данного синдрома является непродуктивный кашель, однако он не обусловлен непосредственной провокацией лекарственным препаратом [291].

β -блокаторы

β -блокаторы играют ключевую роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, однако блокада β_2 -рецепторов дыхательных путей может вызвать тяжелую, а иногда и фатальную бронхоконстрикцию у пациентов, страдающих БА. Хотя кардиоселективные β_1 -блокаторы являются более безопасными по сравнению с неселективными β -блокаторами, они все равно остаются относительно противопоказанными. Bennett M. и соавт., проанализировав опубликованные данные, сообщили, что применение кардиоселективных β_1 -блокаторов не связано с увеличением частоты обострений БА [292].

Рибавирин и интерферон- α

Комбинация пегилированного ИФН и рибавирина является стандартной схемой терапии хронического гепатита С. Сухой кашель у пациентов, получающих монотерапию ИФН- α , может быть результатом не прямых иммунологических эффектов препарата, например повышения уровней нерастворимых рецепторов ИЛ-2 [295]. Dispinigaitis P.V. и соавт. обнаружили, что у четырех пациентов без предшествующих респираторных симптомов в анамнезе развился ХК, имеющий временную связь с началом терапии пегилированным ИФН и рибавирином, который прекратился после завершения лечения. Кроме того, они выявили повышенную чувствительность кашлевого рефлекса во время лечения, что подтверждалось пробой с капсаицином [330]. Некоторые исследования демонстрируют, что кашель чаще возникает у пациентов, получающих комбинацию ИФН и рибавирина, по сравнению с теми, кто получает только ИФН [331]. Патофизиологический механизм возникновения кашлевого синдрома на фоне терапии рибавирином остается предметом споров. Однако предполагается, что рибавирин усиливает выраженность постназального затека или провоцирует возникновение ГЭР. Возможно, данный препарат напрямую активирует рецепторы TRPV1 и/или TRPA1 [332].

Микофенолата мофетил

Микофенолата мофетил (ММФ) – это иммуносупрессор, 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты, которая является мощным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, подавляющим синтез гуанозиновых нуклеотидов *de novo* [333]. Сухой кашель и/или одышка не зарегистрированы как побочные эффекты, связанные с препаратом. Однако в исследовании с применением ММФ сообщалось, что 5,2% пациентов были вынуждены прекратить прием препарата из-за неинфекционных респираторных побочных эффектов [296]. Eli A. и соавт. выявили, что у 5 (11,1%) из 45 реципиентов трупной почки спустя 36–84 дня лечения ММФ развился сухой кашель, который прекратился после отмены препарата [334].

Порошковые ингаляторы

Ингаляции порошкообразных форм лекарственных средств, которые используются в лечении ХОБЛ и БА, иногда могут вызывать рефлекторный кашель, что, вероятно, обусловлено раздражающим воздействием лактозы на кашлевые рецепторы дыхательных путей [32].

Психогенный кашель

Психогенный кашель обычно рассматривается как респираторный тик, может быть вызван различными эмоциональными стимулами, представляет собой соматическое проявление широкого спектра психологических проблем. У детей с данным расстройством обнаружены фобии, синдром дефицита внимания и гиперактивности или тревожность [335]. Verman В.А., описывая нескольких пациентов, у которых не обнаружили явных психологических отклонений, указывал, что кашель в этих случаях является привычкой, сформировавшейся после предыдущих респираторных заболеваний [336]. Следует отметить, что у 27% пациентов кашлю предшествовала инфекция верхних дыхательных путей [335].

Согласно рекомендациям психиатров, термин психогенный кашель должен быть заменен термином соматический кашлевой синдром, так как психологический дистресс соматизируется в виде физического симптома – кашля. Соматический кашлевой синдром имеет место быть, если кашель значительно влияет на жизнь пациента, который придает кашлю чрезмерное значение, испытывает тревогу и справляется с кашлем нерационально [33].

Кашель психогенного происхождения имеет четко определенные клинические характеристики. Он напоминает кашель при кру-

пе – лающий, приступообразный, исчезает во время сна, устойчив к противокашлевым препаратам. Однако терапия транквилизаторами и психотерапия часто оказываются успешными. У некоторых пациентов можно заметить типичную позу «подбородок на груди» с прижатой к шее рукой во время кашля. Физикальное обследование дыхательной системы, а также рутинные лабораторные исследования, всесторонние микробиологические и рентгенографические исследования, оценка функции легких не выявляют никаких патологических изменений [335].

Хронический рефрактерный и хронический идиопатический кашель

В клинических исследованиях, проведенных у пациентов с ХК, у 46% причина кашля оставалась неясной, независимо от выполнения всех диагностических мероприятий [202]. Большинство респираторных и некоторых нереспираторных заболеваний, проявляющихся кашлем, временно или хронически сопровождаются повышением чувствительности кашлевого рефлекса. Она может самопроизвольно снизиться до исходного уровня через 14 дней в случае ОРВИ, после прекращения приема ингибиторов АПФ, при достижении контроля над БА, уменьшении воспаления верхних дыхательных путей или лечении ГЭР. Кашель с постоянно повышенной чувствительностью кашлевого рефлекса при неэффективности проводимого лечения называется хроническим рефрактерным, при неизвестной этиологии – хроническим идиопатическим кашлем [33].

Если терапия основного заболевания улучшает самочувствие пациента (заболевания верхних дыхательных путей, БА, ГЭРБ), но кашель сохраняется, данное состояние также расценивается как ХРК. Если кашель вызван двумя или более заболеваниями (например, хроническим риносинуситом и ГЭРБ), то он может сохраняться достаточно длительно, даже несмотря на адекватную диагностику и терапию данных патологий [33].

Если причина не была выявлена, несмотря на выполнение алгоритма диагностики ХК, то пациенты страдают от ХИК, который связан с необъяснимым повышением чувствительности кашлевого рефлекса. В рекомендациях ERS по борьбе с кашлем используется только термин «хронический рефрактерный кашель» и не описываются различия между хроническим рефрактерным и идиопатическим кашлем. Это различие возможно только после тщательной диагностики и исключения всех потенциальных причин [33].

Большинство пациентов с ХРК и ХИК – женщины (особенно после менопаузы), соотношение женщин и мужчин составляет 2:1. Часто пациенты сообщают, что причиной их жалоб было ОРВИ, возникшее много лет назад. По сравнению с пациентами с установленной причиной ХК, которые реагируют на соответствующую терапию, продолжительность симптомов у пациентов с ХИК значительно дольше, FeNO ниже, а чувствительность к капсаицину выше [196]. Гистологически в исследовании Macedo P. и соавт. обнаружено утолщение базальной мембраны, но без увеличения выработки слизи или воспаления [337]. ХИК и ХРК, вызванные афферентной гиперчувствительностью кашлевого рефлекса, можно рассматривать как невропатию кашлевого рефлекса, сравнимую с невропатией болевого рефлекса. Невропатия может быть вызвана воспалительными, инфекционными или аллергическими заболеваниями. Часто поражаются отделы верхних дыхательных путей, особенно гортани [338, 339].

Хронический идиопатический кашель – это диагноз исключения. Для его постановки диагностические алгоритмы должны быть полностью выполнены. Для диагностики можно использовать методы, оценивающие чувствительность кашлевого рефлекса, например провокационные тесты с капсаицином или лимонной кислотой [33].

Для облегчения состояния проводится симптоматическая терапия. Некоторым пациентам могут помочь низкие дозы морфина с замедленным действием или ингаляции местных анестетиков в качестве лечения off-label. Кроме того, может быть эффективным лечение противосудорожными средствами (габапентином, прегабалином) и антидепрессантами (амитриптилином). Облегчения кашля также могут добиться логопеды с помощью своих методов лечения [340]. В стадии III фазы клинических испытаний находятся блокаторы рецепторов P2X3, которые могут быть эффективными в терапии ХИК и ХРК [33].

Кашель является защитным безусловным рефлексом, обеспечивающим очищение дыхательных путей от мокроты и инородных частиц. Ослабление данного рефлекса может провоцировать развитие аспирации, в то время как продолжительный и сильный кашель, мешающий нормальному сну и обычной активности, часто изматывает пациента и может способствовать возникновению осложнений. Поэтому врачу необходимо индивидуально подходить к каждому случаю: иногда подавлять излишний кашлевой рефлекс, иногда – наоборот – улучшать легочный клиренс. Таким образом, с позиции управления (модификации) кашлевым рефлексом нам представляется более удачным использование термина «менеджмент кашля», введенного в лексикон специалистов респираторной медицины профессором В.Н. Абросимовым и академиком Российской академии наук А.Г. Чучалиным. Тем не менее в дальнейшем мы будем использовать привычный термин «терапия (лечение) кашля».

Эффективное лечение кашля начинается с точного определения причины заболевания и анализа различных характеристик кашля, таких как вид мокроты, ее консистенция, цвет, количество, наличие примесей и другие. Учитывается сила (легкий, умеренный, сильный) и продолжительность кашлевых приступов (кратковременные, эпизодические или постоянные), их влияние на общее состояние и сон пациента, а также наличие затруднений дыхания. При выборе стратегии лечения основополагающей является классификация кашля по его продолжительности (острый – до 3 недель, подострый – от 4 до 8 недель и хронический – более 8 недель).

Прежде всего, эффективное лечение кашля требует целенаправленного воздействия на его основные причины. Это может включать в себя применение антибактериальных средств при пневмонии, бронходилатацию и назначение ГКС при обострении БА, компенсацию ХСН, прекращение приема лекарств, вызывающих кашель, минимизацию контакта с аллергенами и др.

Поскольку ХК является мультидисциплинарной проблемой, доставляющей пациенту значительный дискомфорт, от врачей требуется достаточно высокий уровень диагностического мастерства и врачебного опыта. Для установления истинной причины требуется, как правило, большой объем лабораторных и инструментальных исследований. Именно поэтому по всему миру создаются так называемые клиники кашля [32], имеющие множество очевидных преимуществ:

- высококачественную диагностику причин кашля, способствующую уменьшению необоснованного назначения лекарственных препаратов;
- высокую эффективность проводимого лечения;
- наличие специализированных образовательных программ, повышающих квалификацию врачей и медицинских сестер;
- проведение клинических исследований, направленных на углубленное изучение патофизиологии кашля, а также разработку и оценку новых противокашлевых средств.

Лечение кашля включает два основных подхода: немедикаментозную и медикаментозную терапию. В некоторых случаях улучшения состояния можно достичь без использования лекарств. Среди немедикаментозных методов следует отметить отказ от курения, что может уменьшить кашель у курильщиков и пациентов с ХОБЛ, увеличение употребления жидкости, особенно при ОРВИ, поддержание оптимального уровня влажности в помещении и прекращение приема лекарственных препаратов, которые могут вызывать кашель (например, ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов, амиодарона, метотрексата) [5].

К немедикаментозным методам лечения кашля относятся:

- просветительская работа с пациентом
борьба с курением;
- нефармакологические средства
агенты растительного происхождения;
- физиотерапия
контролируемый кашель,
постуральный дренаж,
массаж грудной клетки,
аппаратное улучшение легочного клиренса
механический инсuffлятор/экссuffлятор,
перкуSSIONная внутрилегочная вентиляция,
высокочастотная экстраторакальная перкуссия грудной клетки,
дыхание с положительным давлением на выдохе,

вакуумная техника,
комбинированные аппаратные методы.

К медикаментозным методам лечения кашля относится назначение лекарственных препаратов, перечисленных ниже:

- противокашлевые средства центрального действия (наркотические и ненаркотические), периферического действия, новые противокашлевые средства для лечения ХРК (агонисты каннабиноидных рецепторов, антагонисты P2X₃, P2X_{2/3} и др.), другие противокашлевые препараты (биологические лекарственные средства, полученные на основе градуальной технологии);
- экспекторанты (отхаркивающие средства);
- мукоактивные средства;
- многокомпонентные лекарственные средства;
- бронходилататоры;
- ингаляционные глюкокортикостероиды.

Немедикаментозная терапия

Просветительская работа с пациентом

Просветительская работа является одним из важных звеньев достижения комплаенса между пациентом и врачом, что необходимо для четкого следования врачебным рекомендациям. Врач обязательно должен разъяснять целесообразность выполнения тех или иных диагностических и лечебных мероприятий. Особое внимание следует уделять правилам приема ЛС, обучению пользования ингаляторами, а также методикам кинезитерапии. При наличии у пациента ХК важно разъяснять необходимость проведения так называемого утреннего туалета бронхов. А при периодическом возникновении бронхообструкции, как, например, при БА, пациент должен быть обучен правилам самоконтроля, включая самостоятельное проведение пикфлоуметрии [32].

Борьба с курением

Большинство пациентов с кашлем – это курильщики, поэтому одной из основных проблем просветительской работы является борьба с курением [32].

Табак был неотъемлемой частью человеческой жизни с доисторических времен: выращивание табака в Америке датируется 6000 годом до нашей эры. Об опасности курения табака стало известно к середине XX века, однако формальные меры по прекращению курения

внедрялись и принимались достаточно медленно. Любопытно, что примерно в то время, когда был основан Королевский австралийский колледж врачей общей практики (RACGP – The Royal Australian College of General Practitioners), врачи пропагандировали курение среди пациентов. Даже известный врач общей практики и бывший президент RACGP курил сигареты, иногда во время консультаций [341].

Тем не менее именно в Австралии меры по борьбе с курением были одними из наиболее эффективных: стандартизированный по возрасту уровень ежедневного курения упал с 25,6% (1989–1990 годы) до 14,7% (2014–2015 годы). Однако все еще остается высоким уровень курения среди аборигенов и жителей островов Торрессова пролива, несмотря на снижение с 50% (2004–2005 годы) до 40% (2018–2019 годы) [342].

Курильщики подвергаются риску преждевременной смерти (в среднем на 10 лет раньше, чем некурящие) в результате употребления табака. По данным Всемирной организации здравоохранения, за 2018 год в России распространенность курения составила 41% среди мужчин и 18% среди женщин [343]. Начиная со среднего возраста, курильщики теряют около трех месяцев своей жизни на каждый дополнительный год потребления табака. По этой причине для курильщиков жизненно важно бросить курить как можно раньше, полностью и навсегда [344].

Решающими факторами, поддерживающими регулярное употребление табака, являются, с одной стороны, поведенческие механизмы, с другой стороны – воздействие никотина на дофаминергическую, серотонинергическую и норадренергическую системы, а также нейроадаптацию, связанную с активацией никотиновых холинорецепторов (также известных как α -4, β -2) [345].

В течение первых двух или более недель после попытки бросить курить у курильщиков возникают симптомы абстиненции, сопровождающейся повышенной раздражительностью, агрессивностью и нервозностью. Кроме того, пациентов беспокоит снижение концентрации внимания, нарушения сна и вынужденная тяга к курению. Попытки бросить курить без посторонней помощи заканчиваются неудачно в течение 12 месяцев в 95% случаев. Доступность табака и низкий порог толерантности к симптомам абстиненции, которые воспринимаются как отталкивающие, способствуют раннему возобновлению курения. Низкие ожидания преодоления трудностей и высокая степень негативного аффекта являются отрицательными предикторами отказа от курения. Плохие социально-экономические

условия снижают шансы на успешное прекращение курения, вероятно, в контексте более высокой его распространенности в данной социальной группе [344].

Для отказа от курения рекомендуется психотерапевтическая поддержка, включающая личные или поведенческие консультации (например, психотерапевтические консультации по телефону, интенсивная поведенческая групповая или индивидуальная терапия и др.), а также назначение специализированных никотинзамещающих ЛС.

Комбинация обоих компонентов – фармакотерапии и поведенческих вмешательств – наиболее эффективна в поддержке отказа от курения. Например, в недавнем РКИ уровень воздержания от курения составил более 25% через 12 месяцев у курильщиков, находящихся на лечении в учреждениях первичной медико-санитарной помощи [346]. Курильщики используют многочисленные дополнительные стратегии, чтобы помочь себе в попытке бросить курить, например иглоукалывание, разнообразные консультационные услуги через Интернет и приложения, но доказательства их эффективности неясны. Кроме того, курильщики прибегают к электронным сигаретам, однако это не безопасно [347].

В настоящее время все большую популярность набирает вейпинг. Обычное курение сигарет, долгое время являвшееся основной формой употребления никотина, сокращалось на протяжении десятилетий во многом из-за изменения отношения к курению у новых поколений. С появлением вейп-ручек тенденции в употреблении никотина изменились, и за последние два десятилетия наблюдается устойчивый рост популярности вейпинга среди никогда не куривших лиц молодого возраста. Miech R. и соавт. в своем исследовании выявили, что каждый пятый школьник в США курит вейпы [348]. Однако относительно мало известно о последствиях постоянного использования вейп-ручек для здоровья. Изначально вейпинг считался более безопасной альтернативой курению сигарет, но токсичные вещества, обнаруженные в аэрозолях для вейпов, подняли новые вопросы о долгосрочной безопасности данной формы потребления никотина [349].

В конце 2019 года в США зафиксирована эпидемия нового заболевания, связанного с вейпингом и получившего название «болезнь вейперов», или EVALI (electronic cigarette, or vaping use-associated lung injury). Это заболевание поразило тысячи пользователей электронных сигарет, в основном мужчин в возрасте от 13 до 34 лет, вызывая респираторные, желудочно-кишечные и системные симптомы. При анализе жидкостей для вейпинга и образцов из дыхательных

путей пострадавших были обнаружены ацетат витамина Е и тетрагидроканнабинол, которые представляют собой вязкие маслянистые растворы. Данные вещества накапливаются в легких при использовании вейпа. Под нагревом ацетат витамина Е разлагается на высокотоксичный газ кетен. Эксперименты на животных подтвердили, что этот газ, вдыхаемый в составе аэрозолей электронных сигарет, вызывает острое повреждение легких, что подтверждает его роль в развитии EVALI [350].

Основными симптомами «болезни вейперов» являются одышка, кашель, боль в груди, диарея, боль в животе, лихорадка и усталость. По данным лабораторных исследований у пациентов отмечается лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка и трансаминаз [350].

Критерии, «подтверждающие» диагноз EVALI [350]:

- длительность курения вейпа в течение 90 дней до появления симптомов;
- двусторонние легочные инфильтраты на рентгенограмме;
- отсутствие подтвержденной инфекции;
- исключение другой вероятной патологии.

Случаи «вероятного» EVALI имеют схожие критерии, за исключением отсутствия инфекции, однако лечащий врач должен быть уверен в том, что она не является причиной возникновения респираторного заболевания данного пациента [350].

При поддержке пациента в решении бросить курить важно учитывать несколько ключевых факторов [32]:

- отказ от курения внезапно и полностью обычно оказывается более успешным, чем попытка постепенно уменьшить количество сигарет;
- важно помочь пациенту сформировать сильное желание прекратить курить, так как это повышает вероятность успеха;
- необходимо поддерживать регулярный контакт пациента с врачом и обеспечить психологическую поддержку во время процесса отказа от курения;
- использование никотинзамещающих средств, таких как никотиновые пластыри или жевательные резинки, является важной частью борьбы с табачной зависимостью;
- пациентам, которые прекратили курение, более эффективно помогают ингаляционные кортикостероиды и бронходилататоры.

Сильная зависимость от никотина является основной причиной, по которой курильщики продолжают употреблять табак. Однако

многие курильщики, особенно женщины, не могут отказаться от курения из-за возможного увеличения массы тела в первые месяцы после отказа. По данным некоторых исследований выявлено, что средний курильщик весил на 4–5 кг меньше, чем некурящие. Однако после прекращения курения они набирали в среднем 4,5 кг в течение 6–12 месяцев. Набор массы тела у бывших курильщиков может длиться до 10 лет. Среднее увеличение потребления калорий составило 227 калорий в день у тех, кто бросил курить, что объясняет до 69% массы тела, набранной через 3 месяца после прекращения курения. Из тех, кто бросил курить, 13% набирали более 10 кг в год, причем наибольший прирост приходится на первые несколько месяцев после прекращения курения и продолжает увеличиваться в течение ≥ 6 месяцев [351].

Предложено несколько теорий, объясняющих увеличение потребления пищи после отказа от курения. Одна из теорий состоит в том, что никотин способен подавлять аппетит. Другим механизмом является подкрепление замещения, при котором «вознаграждение» в виде сигарет заменяется «вознаграждением» в виде еды, ценность которой при отсутствии никотина увеличивается. Схемы «вознаграждения» в мозге, аналогичные тем, которые активируются при курении, активируются при повышенном потреблении пищи с высоким содержанием сахара и жира. Более того, отказ от никотина приводит к повышению порога «вознаграждения», что может заставить людей чаще делать перекусы с высоким содержанием углеводов. Кроме того, никотин и/или курение помогают контролировать компульсивное переедание [352–354].

Интересное исследование, опубликованное в 2013 году, показало, что отказ от курения приводит к заметным изменениям в составе кишечной микробиоты. Состав микробиоты курильщиков, прекративших курить, сравнивали с таковым у лиц контрольной группы (действующих курильщиков и некурящих) с использованием анализа полиморфизма длины терминального рестрикционного фрагмента и высокопроизводительного секвенирования. У курильщиков, прекративших курить, выявили изменения в составе кишечной микробиоты по сравнению с таковым у лиц контрольной группы, а именно: более высокую долю *Firmicutes* и *Actinobacteria* и более низкую долю *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Данный феномен позволяет предположить, что курение влияет на состав микробиоты кишечника человека [355].

Discipinigitis P.V. оценил чувствительность кашлевого рефлекса у курящих и некурящих с использованием капсаицинового теста.

Чувствительность кашлевого рефлекса оказалась значительно снижена у молодых здоровых курящих мужчин по сравнению с аналогичной группой некурящих. Механизм подавления кашля у курильщиков остается дискуссионным, однако предположительно связан с долговременной десенсибилизацией кашлевых рецепторов в эпителии дыхательных путей, вызванной табачным дымом [356].

Cummings К.М. и соавт. в 1985 году опубликовали результаты наблюдения за 33 курильщиками в течение 21 дня воздержания от курения. Симптомы отмены курения включали в себя: раздражительность, сонливость, бессонницу, головокружение, кашель, стеснение в груди, запор, изъязвления слизистой оболочки ротовой полости и тягу к курению. Шесть из девяти симптомов: раздражительность, сонливость, головокружение, кашель, стеснение в груди, тяга к курению – последовательно уменьшались в течение нескольких дней воздержания. Большинство симптомов резко уменьшилось в течение первых нескольких дней после прекращения курения, после чего последовало продолжающееся, но более медленное снижение на второй и третьей неделе. У заядлых курильщиков симптомы абстиненции были более выраженными. Кроме того, необходимо отметить, что в первый месяц отказа от курения кашель может усиливаться, что связано со снижением порога чувствительности кашлевого рефлекса у лиц, отказавшихся от курения, вследствие отсроченного противокашлевого центрального эффекта никотина [357].

Нефармакологические средства

Агенты растительного происхождения

Мёд благодаря своей высокой вязкости прилипает к раздраженной слизистой оболочке, формируя защитную пленку, которая снижает кашлевую чувствительность, обеспечивает адекватный уровень гидратации, а также обладает успокаивающим эффектом. Мёд также обладает противовоспалительной, антиоксидантной, антибактериальной и метаболической активностью. Прополис (смолистая смесь, которую медоносные пчелы производят путем смешивания слюны и пчелиного воска с экссудатом, собранным из почек деревьев, соков или других растительных источников) также оказывает бактерицидное и дезинфицирующее действие, модулирует иммунный ответ и широко используется при инфекциях верхних дыхательных путей [358].

Глицерин – бесцветная вязкая жидкость без запаха, естественным образом встречающаяся во всех клетках в форме триглицеридов и присутствующая в большинстве продуктов ферментации. Благо-

даря своим смазывающим и смягчающим свойствам, а также сладкому вкусу, глицерин может определять до 85% пользы сиропов от кашля. Увлажняющие свойства глицерина обусловлены наличием в его химической структуре трех гидрофильных спиртовых групп, способных притягивать и связывать молекулы воды, а также оказывать пластифицирующее действие, предотвращая пересыхание слизистой оболочки. Примечательно, что применение глицерина не было связано с побочными эффектами, за исключением случаев использования очень высоких концентраций, когда проявляется обезвоживающий эффект. Интересно, что Всемирная организация здравоохранения и Британское агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения поддерживают использование сиропов от кашля, содержащих глицерин. Вполне вероятно, что эффективность глицерина в облегчении острого кашля объясняется механизмами, аналогичными действию мёда, так как оба соединения обладают соответствующей успокаивающей активностью [358].

Ментол – это циклический монотерпеновый спирт с бальзамическими, обезболивающими, противогрибковыми, противозудными, противовоспалительными, противокашлевыми, противовирусными и инсектицидными свойствами. Он оказывает противокашлевой эффект, действуя как агонист TRPM8, поэтому часто содержится в средствах для облегчения кашля [358].

Рецепторы к ментолу, известные как TRPM8, представляют собой ионные каналы, которые играют ключевую роль в восприятии охлаждения и ментолового ощущения. Эти рецепторы активируются при понижении температуры ниже 28°C и при воздействии ментола, а также других химических соединений, таких как эвкалиптол и некоторые терпеновые соединения. При активации TRPM8-рецепторы позволяют ионам кальция (Ca^{2+}) и натрия (Na^{+}) проникать в клетку, что ведет к деполяризации клеточной мембраны и генерации нервного импульса, передающего ощущение холода или ментолового эффекта [359].

TRPM8-рецепторы широко представлены на окончаниях сенсорных нервов, особенно в коже, слизистых оболочках и других органах чувств. Данные рецепторы также обнаружены в дыхательных путях, пищеварительном тракте и даже в предстательной железе. Они играют ключевую роль в восприятии холода и ментоловых ощущений, помогая организму различать температуру и обеспечивая ощущение свежести при воздействии ментола [359].

Ментол и другие активаторы TRPM8 используются в ряде ЛС и косметических продуктов для создания охлаждающего эффекта,

облегчения зуда, боли и дискомфорта. Эти рецепторы могут влиять на дыхательные пути, уменьшая чувство затрудненного дыхания, ощущения зуда в горле, предшествующего желанию кашлять, также участвуют в регуляции питания, влияя на восприятие вкуса и аппетит. Ментол применяется в медицинских препаратах, таких как мази, кремы и ингаляторы, для облегчения боли, воспаления и кашлевого синдрома [359].

Эвкалиптол – это циклический эфир и монотерпеноид. Он обладает бальзамическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Эвкалиптол широко используется в препаратах для облегчения кашля, так как воздействует на TRP-рецепторы [358].

Тимол является основным монотерпеновым фенолом, содержащимся в эфирных маслах растений семейства Яснотковые, главным образом в *Thymus vulgaris* (чабрец обыкновенный). Тимол используется для облегчения кашля благодаря своим бальзамическим, антиоксидантным, противовоспалительным, местноанестезирующим и антисептическим свойствам [358].

Мирра – это натуральная смола, получаемая из растения рода *Commiphora*. Она богата танинами, смолами, полисахаридами и флавоноидами. Мирра обладает обезболивающим и противокашлевым эффектом, поэтому часто используется в медицине. Ее химические свойства (смола) также применяются для связывания растительных экстрактов в некоторых комплексных натуральных продуктах [358].

Ресвератрол – это нефлавоноидный фенол и фитоалексин, который естественным образом вырабатывается многими растениями в ответ на атаки патогенов, таких как бактерии или грибы. Он обладает противовоспалительной, антиоксидантной и противовирусной активностью. Два исследования показали, что ресвератрол эффективно облегчает кашель у детей с ОРВИ и рецидивирующими респираторными инфекциями [360, 361].

Гиалуроновая кислота (ГК) является основным компонентом внеклеточного матрикса и играет важную роль в регенерации тканей и воспалительной реакции [362]. ГК является обычным составляющим выделений дыхательных путей. Она присутствует на границе мерцательного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей и в их секрете. Вязкоэластичные свойства ГК, ее способность к увлажнению и смазыванию зависят от ее молекулярной массы. Кроме того, благодаря своей высокой гигроскопичности ГК играет важную роль в регулировании поверхностного осмотического баланса [363].

В целом основные действия ГК, особенно высокой молекулярной массы, можно разделить на:

- 1) увлажнение (благодаря своим гигроскопическим и смазывающим свойствам ГК помогает сохранять гидратацию носовой слизистой оболочки, что необходимо для увлажнения и очистки вдыхаемого воздуха);
- 2) восстановление (ГК оказывает смягчающее и успокаивающее действие, которое облегчает симптомы, вызванные раздражением или воспалением, одновременно способствуя процессам восстановления слизистой оболочки дыхательных путей);
- 3) защита (ГК способствует поддержанию защитного барьера против экзогенных раздражителей и патогенов);
- 4) иммунологическое действие (ГК взаимодействует с рецептором CD44, который участвует в механизмах адгезии и миграции иммуноактивных и воспалительных клеток, а также модулирует активность калликреина-1) [358].

Гиалуроновая кислота часто используется в различных растворах для небулайзеров или назальных спреев. Два исследования показали, что ингаляция ГК значительно улучшила респираторные симптомы, включая кашель, у детей с ОРВИ [364, 365].

Физиотерапия

Пациентам с кашлем необходимо регулярно проводить «туалет бронхов», что означает очищение трахеобронхиального дерева от скопившегося секрета. В настоящее время существуют следующие физиотерапевтические технологии, обеспечивающие улучшение легочного клиренса [32]:

- контролируемый кашель;
- постуральный дренаж;
- массаж грудной клетки;
- аппаратная поддержка легочного клиренса.

Помимо этого, имеются физиотерапевтические процедуры, обеспечивающие противокашлевой эффект: отвлекающие средства, массаж, иглорефлексотерапия, релаксирующая дыхательная гимнастика, прогревания, речевая терапия и др.

В настоящее время имеется специализированное устройство, снижающее громкость кашлевых толчков, – SILENCER (Ellington and Rush Hunting Products Inc.), представляющее собой карманную муфту [32].

Контролируемый кашель

Контролируемый кашель гораздо эффективнее, чем спонтанный, поэтому пациентов с ХК нужно обучать данной технике. Контролируемый кашель имеет пять последовательных фаз. В первой фазе

необходимо совершить медленный и глубокий вдох через слегка приоткрытые губы, похожий на вдыхание через трубочку, после чего следует спокойный выдох. Во второй фазе необходимо задерживать дыхание на 2–4 секунды. Третья фаза включает выполнение двух резких кашлевых движений. Первый кашель помогает отделить слизь от стенок бронхов, а второй – сдвинуть ее к выходу из дыхательных путей. Затем опять следует задержка дыхания на 2–4 секунды (четвертая фаза), после чего упражнение заканчивается неглубоким и спокойным вдохом (пятая фаза) [32].

У пациентов с бронхоэктазами данная техника не будет достаточно эффективной, так как при нахождении бронхоэктазов выше точки сужения бронха мокрота отделяться не будет из-за превышения внутрибронхиального давления над перибронхиальным. Им рекомендуется проведение хаффинга. Хаффинг (huffing) в переводе с английского языка означает «пыхтение» или «шумный выдох», то есть форсированный выдох при открытой голосовой щели. Можно также применить дыхательный маневр с форсированным выдохом, который впервые был предложен Pryor J. в 1993 году. Этот метод заключается в ускоренном выдыхании, что способствует более эффективному удалению слизи из дыхательных путей за счет увеличения скорости потока воздуха в трахеобронхиальном дереве [32, 366].

Постуральный дренаж

Постуральный дренаж был одним из первых методов улучшения легочного клиренса. В основе данной методики лежит использование гравитационных сил, обеспечивающих облегчение скольжения секрета от периферии к центру дыхательных путей, после чего его можно удалить при помощи кашля, форсированного выдоха или бронхиальной аспирации [367].

В литературе существуют противоречивые мнения по поводу данной методики. В нескольких исследованиях использовался радиоактивный аэрозоль для маркировки слизи и оценки ее выведения во время постурального дренажа, однако ни одно из них не подтвердило то, что сама по себе сила тяжести может способствовать смещению слизи [367]. В 2002 году Fink J.B. определил, что сила тяжести сама по себе не является физиологическим механизмом транспортировки слизи, однако она может улучшать вентиляцию, перфузию и лимфодренаж легких [368].

Показаниями для проведения постурального дренажа являются: количество мокроты более 30 мл в сутки, наличие бронхоэктазов

и проксимальный бронхит. Предварительно рекомендуется прием отхаркивающих средств, а при бронхообструкции – ингаляция бронходилататора за 30 минут до начала процедуры постурального дренажа. Пассивное дренажное положение означает наклон грудной клетки на 20–30 градусов вниз от горизонтального уровня. Это достигается различными техническими методами, такими как поднятие ножного конца кровати в положение Тренделенбурга, использование угла деревянного щита на кровати или подкладывание подушек. Пациент самостоятельно выбирает подходящую позицию для облегчения выделения мокроты, в которой он должен находиться как минимум 5–15 минут и выполнять данную процедуру 1–4 раза в день в зависимости от характера и количества секрета [32].

Еще одна стратегия очистки, не требующая специального устройства или оборудования, – это аутогенный дренаж. Разработанная в 1960-х годах в Бельгии методика имеет три последовательных этапа: «отделение слизи (unsticking)», «сбор слизи в средних и крупных бронхах (collecting)» и «эвакуация (evacuation)». Каждый этап состоит из серии дыхательных актов, в ходе которых мобилизуется определенный объем легких: наибольший – на этапе эвакуации, средний – на этапе сбора, наименьший – на этапе отделения слизи. За счет потока выдыхаемого воздуха генерируются силы сдвига, которые уменьшают прилипание слизи, отделяют секрет от бронхиальных стенок и транспортируют его из дистальных дыхательных путей в проксимальные. Каждый этап занимает, как правило, 2–3 минуты, а полный цикл – 6–9 минут. Важно подчеркнуть, что описанная методика достаточно сложна в исполнении, поэтому может вызывать трудности у некоторых пациентов [367].

Массаж грудной клетки

Наиболее эффективными и часто используемыми методиками являются [367].

Перкуссия (поколачивание): ритмичная последовательность быстрых и легких ударов, выполняемых сложенными ладонями по грудной стенке пациента. Техника применяется к конкретному сегменту, подлежащему лечению, в то время как пациент спокойно дышит. Сила перкуссии должна основываться на самочувствии пациента во время процедуры (не должна вызывать боль или дискомфорт). Используемая частота варьируется от 4,6 до 8,5 Гц.

Вибрация: применение на протяжении всей фазы выдоха мелких колебательных движений в сочетании со сжатием грудной клетки. Силы, которую использует терапевт, должно быть достаточно, чтобы

сжать грудную клетку и увеличить поток выдоха, но в то же время она не должна создавать ощутимого дискомфорта. Оптимальной частотой вибрации, повышающей транспорт слизи, является 12–17 Гц.

Во время массажа на грудную стенку оказывается прерывистое положительное давление, которое затем передается на дыхательные пути, вызывая колебание воздушного потока и увеличение потока выдоха. Основными противопоказаниями являются: пожилой возраст, длительный прием ГКС, остеопороз [367].

Аппаратное улучшение легочного клиренса

Механический инсуффлятор/экссуффлятор

Механический инсуффлятор/экссуффлятор – это устройство, изменяющее воздушный поток в трахеобронхиальном дереве, что способствует повышению эффективности кашля. Данную методику применяют преимущественно у больных с нервно-мышечной патологией или недостаточностью дыхательной мускулатуры, имеющих неэффективный кашель. У этих пациентов возникает задержка секрета, хроническое воспаление с присоединением бактериальной инфекции, повышение сопротивления дыхательных путей, снижение растяжимости легких и формирование дыхательной недостаточности. Cesario A. и соавт. выявили, что даже единичная процедура приводит к кратковременному уменьшению одышки у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна [369]. Кроме того, механический инсуффлятор/экссуффлятор повышает пиковую скорость кашля и, следовательно, его эффективность [370].

ПеркуSSIONная внутрилегочная вентиляция

Аппараты для перкуSSIONной внутрилегочной вентиляции впервые разработаны Форрестом Бердом в 1979 году. Они состоят из генератора воздушного потока высокого давления и клапана остановки данного потока. Пока пациент дышит нормально, устройство подает ему высокочастотные мини-порывы воздуха (50–550 циклов в минуту), создавая тем самым внутреннюю вибрацию (или перкуSSION) в легких, улучшая легочный клиренс. Частота осцилляций составляет от 11 до 30 Гц (от 660 до 1800 циклов в минуту). Устройства также могут снабжаться небулайзерными распылителями лекарственных средств [32, 367].

Высокочастотная экстраторакальная перкуSSION грудной клетки

Высокочастотная экстраторакальная перкуSSION грудной клетки – это методика удаления бронхиального секрета, основанная на

использовании специального надувного жилета, подключенного к компрессору, который обеспечивает быстрое надувание и сдувание жилета. Через грудную стенку на трахеобронхиальное дерево подаются осцилляции частотой 5–25 Гц, которые способствуют усилению взаимодействия между потоком воздуха и слизью, уменьшая таким образом вязкость бронхиального секрета, а также повышая активность цилиарного транспорта [367].

Дыхание с положительным давлением на выдохе

Одним из аппаратов, обеспечивающих дыхание с положительным давлением на выдохе, является устройство нового поколения Uniko-TPEP®. В начале фазы выдоха пациента данное устройство подает пульсирующий поток (около 42 Гц), противоположный выдыхаемому воздуху, что приводит к возникновению слабоположительного давления (около 1 см вод. ст.). Воздействие пульсирующим воздушным потоком прекращается до окончания выдоха для того, чтобы он был спонтанным, без какой-либо поддержки давлением, причем данный поток настолько мал, что не создает чрезмерной нагрузки на пациента. Прекращение сопротивления в конце выдоха обеспечивает формирование градиента давления, который способствует снижению давления в дыхательных путях, тем самым улучшая эластичность легких и, следовательно, вызывая уменьшение чрезмерного перерастяжения. Вибрация, создаваемая импульсным потоком, передается по всем дыхательным путям, ее эффект заключается в откреплении секрета от стенок бронхов. Характерная форма мундштuka вынуждает пациента осуществлять активный нефорсированный выдох. Возникающий в результате «открытый голосовой выдох» помимо удлинения фазы выдоха приводит к ускорению воздушного потока. Uniko-TPEP® является эффективным устройством, улучшающим выделение бронхопульмонального секрета [367].

Вакуумная техника

Существует устройство, применяющее вакуумную технику для очистки дыхательных путей, – Free Aspire®. В данном устройстве используется технология Expiratory Flow Accelerator (EFA®), которая ускоряет поток выдыхаемого воздуха, способствуя дренажу и удалению бронхопульмонального секрета без оказания давления на дыхательные пути у пациентов с неэффективным кашлем, либо при его полном отсутствии. Бронхиальный секрет легко достигает верхних дыхательных путей [367].

Ускорение потока выдоха достигается за счет эффекта Вентури, его величина пропорциональна потоку выдыхаемого воздуха. Движение воз-

духа над слоем слизи создает режущую силу на поверхности. Когда сила сдвига превышает поверхностное натяжение в слизистом слое, слизь начинает перемещаться в направлении потока воздуха, и бронхиальный секрет переносится из дистальных бронхов в проксимальные [367].

Комбинированные аппаратные методы

В последние годы появляются новые комбинированные устройства, которые объединяют в себе различные методы воздействия. Основная цель данных устройств заключается в улучшении удаления избыточного секрета. Например, в настоящее время доступно устройство, которое комбинирует применение вакуума с методами инсуффляции/экссуффляции [367].

Медикаментозная терапия

К медикаментозным подходам для лечения кашля относится рациональное использование следующих групп лекарственных препаратов:

- противокашлевые средства центрального действия – наркотические и ненаркотические, периферического действия, новые противокашлевые средства для лечения ХРК – агонисты каннабиноидных рецепторов, антагонисты P2X3, P2X2/3 и др., другие противокашлевые препараты (биологические лекарственные средства, полученные на основе градуальной технологии);
- экспекторанты (отхаркивающие средства);
- мукоактивные средства;
- многокомпонентные лекарственные средства;
- бронходилататоры;
- ингаляционные глюкокортикостероиды.

В классификацию наиболее часто используемых групп медикаментозных средств мы не включили ряд лекарственных препаратов, использование которых для терапии кашля (в основном хронического) является дискуссионным и не имеет достаточной доказательной базы. Информация о них представлена в соответствующих разделах, освещающих вопросы лечения подострого и ХК.

Противокашлевая терапия

Противокашлевые средства центрального действия

Препараты центрального действия делятся на наркотические (опиаты) и ненаркотические. Данные лекарственные средства на-

прямую подавляют кашлевой рефлекс, угнетая кашлевой центр в продолговатом мозге.

К наркотическим противокашлевым средствам относятся этилморфина гидрохлорид, кодеин (3-метилморфин). Данные препараты по свойствам близки к морфину, однако их анальгезирующий эффект выражен гораздо слабее. Прямое воздействие на кашлевой центр обеспечивает ослабление кашлевого рефлекса, причем при применении препаратов в терапевтических дозах угнетения дыхательного центра, как правило, не наблюдается.

Кодеин (3-метилморфин) – представитель наркотических противокашлевых средств, воздействует на μ -опиатные рецепторы в кашлевом центре продолговатого мозга, что приводит к подавлению высвобождения нескольких нейротрансмиттеров, таких как субстанция Р, дофамин, ацетилхолин и норадреналин. Кроме того, он вызывает открытие калиевых каналов GIRK (G protein-coupled inwardly rectifying potassium channels – G-белок-связанные калиевые каналы внутреннего выпрямления), связанных с G-белком, и блокирует кальциевые каналы N-типа, что приводит к гиперполяризации и снижению возбудимости нейронов. Следует учитывать, что кодеин является пролекарством и превращается в морфин в печени под действием фермента CYP2D6 (cytochrome P450 2D6 – цитохром P450 2D6). Изоформы этого фермента CYP2D6 имеют генетический полиморфизм, что затрудняет прогнозирование степени опиатного воздействия и побочных эффектов при первом применении препарата [371].

У лиц, в печени которых кодеин сверхбыстро метаболизируется в морфин, может скопиться большое количество морфина, что может привести к серьезным осложнениям, таким как остановка дыхания и смерть. В большинстве случаев сложно прогнозировать, как быстро пациент, принимающий кодеин, перерабатывает его в морфин, потому следует обратить внимание на общие симптомы: затруднение дыхания, головокружение, повышенную сонливость, дезориентацию [371].

Данный препарат особенно опасен для детей, так как их метаболизм быстрее, чем у взрослых, из-за чего возникают опасные уровни седации и угнетения дыхания при его приеме [372]. В связи с этим имеются существенные противопоказания и ограничения к его использованию в педиатрической практике. Побочными эффектами кодеина могут быть также сонливость, запоры, головные боли. При длительном применении могут возникнуть привыкание и лекарственная зависимость, что существенно ограничивает его использование [32].

Lee S.P. и соавт. провели исследование, в котором оценивались эффективность и безопасность кодеина в сравнении с противокашлевым препаратом периферического действия леводропропином. Одной группе пациентов с ХК назначили кодеин в дозировке 60 мг в сутки, другой – леводропропин в дозировке 180 мг в сутки в течение двух недель. Изменения по ВАШ были более выраженными на фоне приема кодеина в сравнении с леводропропином ($35,11 \pm 20,74$ против $19,77 \pm 24,83$; $p=0,002$), также как и по шкалам Cough Symptom Score ($2,96 \pm 2,35$ против $1,26 \pm 1,89$; $p<0,001$) и LCQ ($3,28 \pm 3,36$ против $1,61 \pm 3,53$; $p=0,025$). Нежелательные явления, связанные с лечением, включая сонливость, запор и головные боли, чаще наблюдались при приеме кодеина, чем леводропропина. Однако существенных различий в отношении нежелательных явлений, приводящих к прекращению лечения, не наблюдалось [373].

К ненаркотическим противокашлевым препаратам центрального действия относятся декстрометорфан, бутамират, глауцин, окселадин, пентоксиверин. Ненаркотические противокашлевые препараты избирательно подавляют функцию кашлевого центра продолговатого мозга или связанных с ним структур, не вызывая лекарственной зависимости, не обладают седативным эффектом, не влияют на моторику ЖКТ.

Декстрометорфан – это синтетическое противокашлевое средство, которое по своей химической структуре и механизму действия напоминает опиаты. Оно подавляет кашлевой центр и блокирует N-метил-D-аспартат-рецепторы головного мозга. Эффективность декстрометорфана сопоставима с кодеином. Однако, в отличие от опиатов, у него нет анальгезирующего и седативного эффекта. Кроме того, его использование не вызывает побочных эффектов, характерных для опиатов, таких как выраженное угнетение дыхания или запоры. Декстрометорфан не вызывает зависимости и не требует увеличения дозы при длительном применении. В терапевтических дозах он не воздействует на мукоцилиарный клиренс, однако в очень высоких дозах может оказывать влияние на дыхательный центр. В последнее время его также используют для лечения некоторых неврологических и психических расстройств, таких как псевдобульбарные расстройства и депрессия [374].

Бутамират – это противокашлевое средство центрального действия, которое не относится к опиоидам. В отличие от кодеина, бутамират не вызывает зависимости и не обладает седативным эффектом, что делает его более безопасным для длительного применения. Фармакологическое действие бутамирата заключается в снижении

возбудимости кашлевого центра, что ведет к уменьшению частоты и интенсивности кашля. Он также обладает бронхолитическим эффектом, способствуя расширению бронхов и облегчению дыхания. Это делает бутамират особенно полезным при лечении сухого непродуктивного кашля, который часто сопровождается ОРВИ, бронхит и другие воспалительные заболевания дыхательных путей. Бутамират быстро абсорбируется в ЖКТ после приема внутрь и достигает максимальной концентрации в крови через 1–2 часа. Метаболизм препарата происходит в печени, и его метаболиты выводятся из организма преимущественно через почки. Препарат хорошо переносится пациентами и имеет минимальное количество побочных эффектов, среди которых наиболее частыми являются легкие желудочно-кишечные расстройства и аллергические реакции. Бутамират может применяться у детей и взрослых, а также у пациентов с противопоказаниями к приему опиоидных противокашлевых средств. Принимается в дозе 15 мл (22,5 мг) 4 раза в сутки, максимальная суточная доза составляет 60 мл (90 мг) [375].

К неопиоидным противокашлевым средствам центрального действия также относится *глауцин*. Он является алкалоидом и производится из растения *Glaucium flavum*, также известного как мачок желтый. Его механизм действия, как и у бутамирата, заключается в подавлении кашлевого центра, однако глауцин может влиять на различные нейротрансмиттерные системы, что может приводить к дополнительным эффектам, таким как уменьшение воспаления и защита клеток от окислительного стресса [376].

Еще одним представителем ненаркотических центральных противокашлевых средств является *окселадин*. Окселадин не оказывает седативного эффекта и не подавляет дыхательный центр, что делает его особенно полезным для пациентов, у которых необходимо избежать угнетения дыхания. Окселадин быстро всасывается в ЖКТ после приема внутрь и достигает максимальной концентрации в крови через 1–2 часа. Он метаболизируется в печени и выводится из организма преимущественно через почки. Препарат хорошо переносится пациентами, побочные эффекты встречаются редко. Наиболее распространенные из них включают легкие желудочно-кишечные расстройства и аллергические реакции [377].

Пентоксиверин – центральное неопиоидное противокашлевое средство. Точный механизм его действия до конца неизвестен, однако считается, что препарат представляет собой антагонист мускариновых рецепторов (подтип M1) и агонист σ -рецепторов (подтип $\sigma 1$). За счет антихолинергических свойств он может купировать брон-

хоспазм и вагус-опосредованные механизмы формирования кашля. Кроме того, описаны спазмолитические и местноанестезирующие свойства пентоксиверина. Однако клиническая значимость этих механизмов сомнительна. О его клинической эффективности имеется очень мало сведений, полученных из давно проведенных клинических исследований с неподходящим дизайном более чем 50-летней давности [378].

Противокашлевые средства периферического действия

Противокашлевые препараты периферического действия подавляют кашлевой рефлекс за счет снижения чувствительности рецепторов блуждающего нерва. Некоторые из них также обладают местным обезболивающим эффектом: они выделяются на слизистую бронхов, уменьшая раздражение кашлевых рецепторов и препятствуя передаче нервных импульсов по С-волокам. Это приводит к уменьшению частоты и силы приступов кашля. Однако стоит отметить, что такие препараты, как правило, менее эффективны, чем противокашлевые средства, воздействующие на центральную нервную систему [379]. К противокашлевым препаратам периферического действия относятся леводропропизин, преноксдиазин.

Леводропропизин проявляет свою сильную противокашлевую активность благодаря воздействию на периферические структуры трахеобронхального дерева. Его механизм действия заключается в замедлении передачи нервных импульсов по С-волокам, что приводит к подавлению высвобождения из них нейропептидов. Леводропропизин не подавляет дыхательный центр и не влияет на мукоцилиарный клиренс. У пациентов с хронической дыхательной недостаточностью он не оказывает существенного влияния на дыхательную систему в условиях как спонтанного дыхания, так и гиперкапнической вентиляции. Основной механизм действия леводропропизина заключается в торможении высвобождения нейропептидов и гистамина в дыхательных путях. Это приводит к уменьшению интенсивности и частоты кашля. Таким образом, леводропропизин нарушает патологический цикл кашля, способствуя восстановлению нормальной работы физиологических защитных механизмов организма [116].

Эффективность и безопасность леводропропизина, включая взрослых и детей, подтверждены многими клиническими исследованиями, опыт применения препарата насчитывает более 30 лет [380]. Так, например, Будневским А.В. и соавт. проводилась оценка эффективности и безопасности леводропропизина у пациентов с постин-

фекционным кашлем. На фоне приема данного препарата в дозировке 10 мл (60 мг) 3 раза в сутки в течение 7 дней у 37% участников кашель полностью разрешился в сравнении с 4% не принимавших леводропропизин. Ни у одного из 134 пациентов не было выявлено нежелательных побочных реакций [116].

Преноксдиазин является противокашлевым средством, действующим на периферическом уровне. Он блокирует различные звенья кашлевого рефлекса благодаря нескольким механизмам. Во-первых, он обладает местным анестезирующим эффектом, который повышает порог чувствительности периферических кашлевых рецепторов в дыхательных путях. Во-вторых, преноксдиазин обладает бронходилатирующим действием. Важно отметить, что препарат оказывает незначительное снижение активности дыхательного центра без угнетения дыхания, что делает его безопасным для использования. Противокашлевой эффект преноксдиазина сравним с эффектом кодеина. Однако, в отличие от него, преноксдиазин не вызывает лекарственной зависимости или привыкания. При ХБ также отмечается противовоспалительное действие препарата, что способствует снижению воспаления в дыхательных путях [381].

Новые противокашлевые средства для лечения хронического рефрактерного кашля

Один из перспективных подходов к разработке противокашлевых препаратов – это создание *блокаторов TRPV1-рецепторов*. Например, Leung S.Y. и соавт. оценивали эффективность аналога пиридазинилпиперазина [N-(4-трет-бутилфенил)-4-(3-хлорпиридин-2-ил) тетрагидропиразин-1(2H)-карбоксиамида (V112220)] при помощи тестов с лимонной кислотой и капсаицином у морских свинок. Прием V112220 значительно снижал частоту кашля, вызванного лимонной кислотой, по сравнению с контролем (0,4–5,6 кашля/10 мин против 5,2–14,0 кашля/10 мин; $p < 0,01$). Прием V112220 также значительно уменьшал количество кашлевых толчков, вызванных капсаицином, по сравнению с контролем (0,3–4,9 кашля/10 мин против 6,7–10,5 кашля/10 мин; $p < 0,05$). Препарат V112220 уменьшал частоту кашля, вызванного лимонной кислотой, на $73 \pm 11\%$, тогда как частота кашля, вызванного капсаицином, снижалась на $70 \pm 9,4\%$ [382].

Другим подходом является попытка создания противокашлевых препаратов на основе *каннабиноидов*. Patel H.J. и соавт. выявили, что каннабиноиды оказывают ингибирующее действие на деполяризацию сенсорных нервов, опосредованную капсаицином, гипертоническим раствором хлорида натрия и простагландинами E2. Авторы

оценивали эффективность агонистов каннабиноидных рецепторов (CB – cannabinoid) на примере селективного агониста CB₂-рецепторов – JWH-133 и неселективного агониста CB-рецепторов – CP 55940 *in vitro* на изолированных препаратах блуждающего нерва морских свинок и человека, а также *in vivo* используя модель кашля на морских свинках, которым внутривентрикулярно вводили 10 мг/кг JWH-133. Было выявлено, что введение JWH-133 за 20 минут до ингаляции лимонной кислоты значительно уменьшало кашель у находящихся в сознании морских свинок ($0,94 \pm 0,24$ кашля в минуту), по сравнению с группой контроля ($2,05 \pm 0,24$ кашля в минуту). У морских свинок, получавших JWH-133, не наблюдалось седативного эффекта. Таким образом, результаты демонстрируют, что активация подтипа CB₂-рецепторов ингибирует активацию сенсорных волокон блуждающего нерва морской свинки и человека, а также кашлевой рефлекс у морских свинок, что позволяет предположить, что разработка агонистов CB₂-рецепторов, лишенных CB₁-опосредованных центральных эффектов, предоставит новое и безопасное противокашлевое средство для лечения ХК [383].

Кроме того, одним их потенциальных методов лечения ХРК являются *антагонисты рецепторов P2X₃ и P2X_{2/3}*: гефапиксанта, а также недавно разработанные элиапиксанта (BAY 1817080), филапиксанта (BAY 1902607), BLU-5937 и сивопиксанта (S-600918). В РККИ было обнаружено, что *гефапиксанта* снижает чувствительность кашлевого рефлекса, частоту и тяжесть кашля по сравнению с плацебо у пациентов с ХРК. Кроме того, выявлено, что он уменьшает кашель, вызванный АТФ и дистиллированной водой, но не рефлексорный индуцированный кашель, вызванный лимонной кислотой или капсаицином, что доказывает участие периферических мишеней – АТФ-активируемых рецепторов P2X₃ – в патофизиологии ХК. У 69% пациентов, принимавших гефапиксанта в дозе 45 мг 2 раза в день в исследованиях III фазы, наблюдалась дисгевзия в качестве нежелательной побочной реакции. Гефапиксанта обладает незначительной селективностью в отношении P2X₃ по сравнению с рецепторами P2X_{2/3}. Считается, что наблюдаемые нарушения вкуса отражают нецелевой эффект на гетеротримеры P2X_{2/3}, расположенные во вкусовых сосочках [6].

В исследовании Smith J. и соавт. использование *орвепитанта* у пациентов с трудноизлечимым ХРК продемонстрировало уменьшение частоты кашля, а также улучшение качества жизни. Тринадцать пациентов с частотой дневного кашля от 3 до 250 кашля/ч принимали орвепитанта в дозе 30 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель. Объективная частота кашля до лечения измерялась в течение 24 ч,

затем через 1, 4 и 8 недель. Первичной конечной точкой было изменение частоты дневного кашля по сравнению с исходным уровнем на 4-й неделе. Вторичные конечные точки включали оценку тяжести кашля по ВАШ, изменения частоты и тяжести кашля, а также качество жизни по данным опросника. После 1-й недели лечения частота кашля снизилась на 38% по сравнению с исходной, на 4-й неделе – на 26%. Данный эффект сохранялся и на 8-й неделе исследования, то есть через 4 недели после отмены препарата. Более того, орвепитант хорошо переносился пациентами. Орвепитант является многообещающим препаратом для лечения ХРК, так как может модулировать гиперчувствительность кашлевого рефлекса, блокируя рецепторы NK-1 в центральной нервной системе [384].

Другие противокашлевые лекарственные средства

Первым лекарственным препаратом для лечения кашля, созданным с использованием градуальных технологий, является препарат *ренгалин*, содержащий технологически обработанные антитела к гистамину, морфину и брадикинину в высоких разведениях.

В клинических исследованиях препарат продемонстрировал хорошую эффективность, сравнимую с действием кодеинсодержащих препаратов [385]. В то же время, оказывая модулирующее действие на кашель, препарат не приводит к снижению мукоцилиарного клиренса, что позволяет использовать его более широко у больных с острым кашлем. Помимо собственно противокашлевого эффекта ренгалин оказывает комплексное противовоспалительное, бронхолитическое, противоотечное и анальгетическое действие.

Ренгалин выпускается в двух формах: таблетки для рассасывания, расфасованные по 20 штук в упаковке, и раствор для приема внутрь во флаконе объемом 100 мл. Состав активных компонентов у обеих форм идентичен, отличаются вспомогательные вещества. И раствор, и таблетки показаны при лечении сухого, влажного и постинфекционного кашля. Взрослым назначается по 1–2 таблетки (держать во рту до полного растворения) 3 раза в сутки вне приема пищи. В зависимости от тяжести состояния в первые три дня частота приема может быть увеличена до 4–6 раз в сутки [385].

Еще одним препаратом с противовоспалительной активностью является *N-[2-(1H-имидазол-4-ил)-этил]-6-оксо-δ-лактам*. По данным исследования Поляковой Е.А. и соавт. препарат продемонстрировал высокую эффективность в лечении кашля на фоне ОРВИ. Время до клинического излечения оказалось на 2 суток меньше у больных, принимавших данный препарат, в сравнении с группой

плацебо. Препарат эффективно снижает частоту (на 50% и более) и выраженность (более чем на 3,5 балла) кашля, а также обладает высоким профилем безопасности [386].

Отхаркивающие средства (экспекторанты)

Экспекторанты – это препараты, улучшающие отхаркивание бронхопульмонального секрета. Включают в себя местные регидранты и секреторетики, предназначенные для повышения содержания воды в люминальных выделениях (например, гипертонические солевые растворы или маннитол); прямые стимуляторы бронхиальных желез (например, калия и натрия йодиды, гвайфенезин, терпингидрат, мукалтин, корень алтея, трава фиалки, листья мать-и-мачехи, корень подорожника), а также препараты непрямого рефлекторного действия, улучшающие отхаркивание мокроты путем активации мукокинетического вагусного гастропульмонального рефлекса [387] (табл. 5):

- содержащие сапонины (корень солодки, корень и корневища синюхи, корень первоцвета, листья плюща, корень и корневища девясила);
- содержащие эфирные масла (трава тимьяна, листья шалфея, листья эвкалипта, плоды и семена аниса, побеги багульника, листья мяты, трава душицы);
- содержащие эметины (трава термопсиса).

Мукокинетический вагусный гастропульмональный рефлекс – это защитный механизм, который активируется при раздражении слизистой оболочки желудка. Сигнал от рецепторов передается в рвотный центр продолговатого мозга, что приводит к увеличению выработки слизи в бронхиальных железах и усилению сокращений мышц бронхов. Более того, некоторые растительные препараты содержат полисахариды, похожие на слизь, которые обладают свойством обволакивать слизистую и уменьшать воспаление [5].

Некоторые комбинированные лекарственные препараты включают в себя два ключевых растительных компонента: *плющ* и *тимьян*, которые представлены в форме сиропа, а также *первоцвет* и *тимьян*, содержащиеся в таблетках. Одной из главных особенностей данных препаратов является использование специально отобранного сорта тимьяна с высоким содержанием тимола, который обеспечивает эффект «внутренней ингаляции», то есть выделение его в просвет бронхов, что обеспечивает дополнительное терапевтическое воздействие на бронхиальную стенку [388]. Исследования, проведенные в Германии, подтверждают, что данные препараты эффективны в ле-

Препараты прямого действия		Препараты непрямого (рефлекторного) действия		
Местные регидранты и секреторе- тики	Стимуляторы бронхиальных желез			
	Действующие непосредствен- но на бронхи- альные железы	Действующие через мукокинетический вагусный гастропульмональный рефлекс		
		содержащие эметины	содержащие сапонины	содержащие эфирные масла
Раствор натрия гидрокарбоната (1–5%) Гипертониче- ские (3–7%) растворы NaCl Натрия бензоат Аммония хлорид	Калия йодид Натрия йодид Гвайфенезен Терпингидрат Аммония Мукалтин Алтея корни Фиалки трава Мать-и-мачехи листья Подорожника корни	Термопсиса трава	Солодки корни Синюхи корне- вища и корни Первоцвета корень Плюща листья Девясила корневище с корнями	Тимьяна трава Шалфея листья Эвкалипта листья Аниса плоды и семена Багульник побеги Мята листья Душицы трава
Комбинированные препараты				
Алтея корней экстракт + солодки корней экстракт + натрия бензоат + + натрия гидрокарбонат + аммония хлорид Термопсиса травы экстракт + солодки корней экстракт + натрия бензоат + + натрия гидрокарбонат + аммония хлорид Термопсиса травы экстракт + солодки корней экстракт + калия бромид + аммония хлорид Термопсиса трава + натрия гидрокарбонат Первоцвета корней экстракт + тимьяна травы экстракт Плюща листьев экстракт + тимьяна травы экстракт Аниса плоды + багульника побеги + солодки корни + фиалки трава + + подорожника листья + тимьяна трава + шалфея листья				

Табл. 5. Экспекторанты прямого и рефлекторного действия [5].

чении как острых, так и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем и образованием мокроты. Препараты способствуют ее разжижению и улучшению отхождения, обладают противовоспалительным и противовирусным эффектом, что приводит к значительному облегчению течения заболевания, сокращению продолжительности кашля, хрипов и затрудненного дыхания [32].

Гвайфенезин, или *глицерилгваяколат*, – это соединение гваякола и глицерина, которое обладает свойствами как экспекторанта, так и мукокинетика. Он стимулирует работу секреторных клеток слизи-

стой оболочки бронхиального дерева, способствуя выработке нейтральных полисахаридов и разрушению кислых мукополисахаридов. Это приводит к улучшению свойств слизи: она становится менее вязкой, увеличивается ее объем, что снижает поверхностное натяжение и предотвращает скопление слизи на внутренней поверхности бронхиальной стенки. Кроме того, гвайфенезин стимулирует работу цилиарного аппарата бронхов, что способствует более эффективно удалению мокроты. В России гвайфенезин широко используется, особенно в составе комбинированных препаратов, которые могут включать в себя сальбутамол, бромгексин или амброксол [5].

Описанные средства, помимо отхаркивающего эффекта, могут оказывать и дозозависимый муколитический эффект, так как они улучшают реологические свойства мокроты, а также мукокинетический эффект за счет улучшения работы мукоцилиарного аппарата.

Гипертонический (7%) раствор натрия хлорида увеличивает образование жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей и участвующей в мукоцилиарном клиренсе, и таким образом облегчает удаление секрета из дыхательных путей. Ранее гипертонический раствор нередко использовался в противотуберкулезных лечебных учреждениях для получения мокроты для последующего микробиологического исследования. Стоит заметить, что данный метод в ряде стран, например в Китае, до настоящего времени рассматривается в ряду рекомендуемых методов индукции мокроты для последующего исследования. Однако в Российской Федерации, учитывая плохую переносимость ингаляций гипертоническим раствором с целью получения мокроты для исследования, данный метод не используется. Кроме того, у пациентов с подозрением на специфический процесс индукция мокроты может послужить дополнительным фактором обсеменения окружающей среды микобактериями туберкулеза.

В то же время эффективность гипертонического раствора была установлена в нескольких исследованиях у больных муковисцидозом, у которых ингаляции препарата вызвали улучшение качества жизни и снижение частоты обострений. Ингаляции гипертонического раствора могут вызывать кашель и бронхообструкцию, для профилактики которой рекомендуют применять ингаляционный бронходилататор перед началом ингаляции. Для улучшения переносимости гипертонического раствора предложено использовать ГК, которая усиливает гидратирующий эффект, предупреждает бронхоконстрикцию, стимулирует движения ресничек и уменьшает неприятный вкус раствора. Поэтому в настоящее время 7% гиперто-

нический раствор натрия хлорида активно применяют для лечения бронхоэктазов, в том числе у больных с муковисцидозом.

Муколитики, мукокинетики, мукорегуляторы

Современная классификация мукоактивных препаратов, основанная на их влиянии на мукоцилиарный клиренс и состав бронхиального секрета представлена на рис. 18.

Муколитики разжижают мокроту и уменьшают ее вязкость путем расщепления дисульфидных связей в молекулах респираторных муцинов. Данные связи обеспечивают формирование длинной нитевидной структуры зрелых муцинов, которые обеспечивают переход золя в гель. К муколитикам относятся химические вещества, имеющие сульфгидрильную (SH) группу, которая обладает описанными свойствами. Наиболее известными представителями являются N-ацетилцистеин и эрдостеин. Существуют и другие химические вещества, такие как дорназа-α и протеолитические ферменты, которые также могут разжижать слизь, воздействуя на ее молекулярную структуру.

Мукокинетики помогают перемещать слизь по дыхательным путям, повышая эффективность кашля. Агонисты β₂-адренорецепторов и другие бронходилататоры, например, увеличивают скорость воздушного потока и частоту биения ресничек эпителия. Сурфактант уменьшает прилипание слизи к дыхательным путям и облегчает ее удаление. Некоторые препараты, такие как амброксол, стимулируют продукцию сурфактанта, улучшая его мукокинетический эффект.

Мукорегуляторы – это лекарственные средства, которые непосредственно не оказывают большого влияния на уже сформировавшийся бронхиальный секрет, однако могут уменьшить его секрецию либо за счет своей противовоспалительной активности, либо за счет ингибирования определенного этапа синтеза и секреции. Классическим представителем этого класса препаратов является карбоцистеин, сочетающий в себе свойства муколитика и мукорегулятора.

Следует отметить, что многие мукоактивные препараты обладают и дополнительными свойствами (например, антиоксидантной активностью) [389].

Представитель тиолсодержащих соединений *N*-ацетилцистеин является муколитическим соединением, наиболее часто упоминаемым в фармакопеех всего мира. Он уже много лет используется для улучшения отхождения мокроты у пациентов с различными острыми и хроническими респираторными заболеваниями. Действие препарата основывается на наличии в его молекуле SH-групп, которые

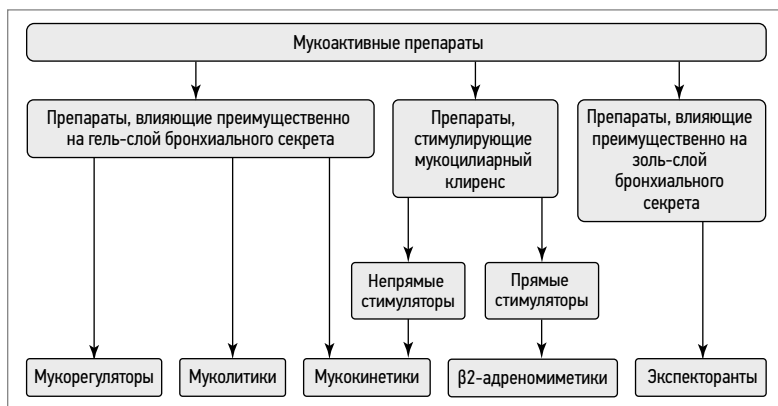


Рис. 18. Классификация мукоактивных препаратов по влиянию на мукоцилиарный клиренс и состав бронхиального секрета [5].

разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой. Считается, что N-ацетилцистеин обладает выраженными антиоксидантными свойствами, поскольку содержит свободные тиоловые группы [389].

Фармакокинетика N-ацетилцистеина зависит от способа его введения. При ингаляциях в виде аэрозоля N-ацетилцистеин расщепляет дисульфидные связи муцина, снижая вязкость мокроты. Напротив, пероральный N-ацетилцистеин обладает низкой биодоступностью и деацетируется до цистеина, тиоловая группа которого обладает восстанавливающими и антиоксидантными свойствами. N-ацетилцистеин не обнаруживается в плазме или бронхоальвеолярном лаваже после перорального приема в течение 14 дней, однако имеются сообщения о повышении концентрации цистеина в плазме. Цистеин является субстратом для биосинтеза глутатиона, важного внутриклеточного и внеклеточного антиоксиданта. Следовательно, за повышением уровня цистеина в плазме крови должно следовать сопутствующее повышение концентрации глутатиона. Лечение N-ацетилцистеином также связано с уменьшением бактериальной нагрузки в дыхательных путях, возможно, из-за снижения способности бактерий к адгезии к эпителию бронхов. В экспериментальной модели ХБ пероральный N-ацетилцистеин ингибировал гиперплазию кубических клеток, вызванную повреждающим воздействием табачного дыма, и связанную с этим гиперсекрецию слизи [389].

Муколитиком нового поколения со многими плеiotропными свойствами, имеющим значимую доказательную базу и уверенно за-

нявшим достойное место в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях и руководствах, является *эрдостеин*.

N-(карбоксиметилтиоацетил)-гомоцистеин тиолактон, известный как эрдостеин (Эльмуцин®), является тиоловым препаратом, который относится к муколитическим средствам. Тиолы – это серо-содержащие аналоги спиртов, в составе которых есть SH-группы. Эти группы помогают стабилизировать третичную и четвертичную структуры белков за счет образования внутримолекулярных и межмолекулярных дисульфидных связей (S-S). Тиолы играют важную роль в метаболических процессах и поддержании гомеостаза, а также участвуют в ряде физиологических и патологических процессов. Эрдостеин содержит два атома серы: один находится в составе тиоэфира в алифатической боковой цепи, а другой – в гетероциклическом кольце (тиолактон). Хотя эти SH-группы заблокированы, в печени эрдостеин метаболизируется с раскрытием кольца и превращается в метаболит M1 (MET-1) или ($\pm$)-N-(2-карбоксиметилтиоацетил) гомоцистеина, который содержит свободную и активную фармакологическую SH-группу [390]. Механизм действия на очистительную функцию мукоцилиарного транспорта осуществляется за счет нескольких факторов, включая снижение вязкости мокроты путем разрыва дисульфидных мостиков, увеличение выделительной функции эпителия дыхательных путей и стимуляцию моторной активности [391]. В среднем через 7–10 дней от начала терапии эрдостеином объем мокроты снижается на 35–78% [392].

Помимо муколитической активности, эрдостеин также привлекает внимание научного сообщества своими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Его антиоксидантное действие связано с MET-1, который оказывает влияние на нейтрофилы и эозинофилы. Исследования показали, что MET-1 значительно и дозозависимо подавляет окислительные процессы в нейтрофилах человека. Кроме того, MET-1 предотвращает перекисное окисление липидов и повреждение ДНК в клетках аденокарциномы легкого, устраняя внутриклеточные активные формы кислорода. Установлено, что SH-группа MET-1 снижает количество N-центрированных радикалов, что объясняет антиоксидантный эффект эрдостеина. Кроме того, в экспериментах на малых лабораторных животных были выявлены противовоспалительные свойства эрдостеина, выражающиеся в снижении синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-1 β [390]. Важно отметить, что антиоксидантная активность эрдостеина значительно выше, чем у других тиоловых муколитиков. Это свойство также помогает защитить

бронхиальную стенку от воздействия сигаретного дыма, который нейтрализует действие $\alpha 1$ -антитрипсина, регулирующего активность эластазы, вырабатываемой нейтрофилами в процессе воспаления. Его дефицит может привести к разрушению межальвеолярных перегородок и развитию эмфиземы [392, 393]. В исследовании Strizzi S. и соавт. также описывается, что активный метаболит эрдостеина MET-1 (N-тиодигликолилгомоцистеин) способен значительно снижать выработку провоспалительных цитокинов в клетках, *in vitro* инфицированных SARS-CoV-2. В клетки до и после инфицирования SARS-CoV-2 вводились эрдостеин и MET-1 в дозах 100 нг/мл и 1000 нг/мл соответственно, после чего оценивалась степень репликации вируса через 48 часов при помощи ПЦР. Продукцию про- и противовоспалительных цитокинов/хемокинов оценивали при помощи мультитеплексного иммуноанализа. В результате выявили статистически значимый противовирусный эффект MET-1, а также значительное снижение уровня ИЛ-8, ИФН- γ , MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1) и MIP-1beta (Macrophage Inflammatory Protein 1 Beta) [394].

Не менее важным открытием стали антибактериальные свойства эрдостеина. Способность бактерий прикрепляться к клеткам слизистой оболочки обусловлена бактериальными поверхностными молекулами, называемыми фимбриями. Фимбрии представляют собой спиральные структуры, состоящие из белка пилина, который содержит дисульфидные связи. Эрдостеин и его MET-1 оказывают антибактериальное действие, разрушая целостность молекул пилина. Взаимодействие между SH-группами MET-1 и дисульфидными связями пилинов приводит к морфологическим изменениям структуры пилина, препятствуя прикреплению бактериальных фимбрий к рецепторам [390, 392, 395]. Исследования Braga P. и его коллег 1999 года показали, что MET-1 значительно снижает адгезию *S. aureus* и *E. coli* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки человека путем ингибирования на уровне фимбрий [395].

Добавление MET-1 к кларитромицину усиливало подавление адгезии *S. aureus* к клеткам слизистой оболочки человека по сравнению с монотерапией кларитромицином. Аналогично комбинация MET-1 и ципрофлоксацина увеличивала ингибирование адгезии *S. aureus* и *E. coli* к клеткам слизистой оболочки человека по сравнению с применением одного ципрофлоксацина [390]. В исследовании Ricevuti G. и соавт. изучалось проникновение амоксициллина в мокроту после однократного и многократного введения антибиотика как в чистом виде, так и в комбинации с эрдостеином. Установлено, что у пациен-

тов с ХБ в фазе обострения, которые получали эрдостеин, наблюдалось значительное повышение концентрации амоксициллина в мокроте. Этот эффект объясняется способностью эрдостеина снижать вязкость бронхиального секрета. Эрдостеин разрушает дисульфидные связи, удерживающие гликопротеиновые волокна слизи вместе, что не только ускоряет мукоцилиарный транспорт, но и способствует лучшему проникновению антибиотика в бронхиальный секрет. Это приводит к более высоким локальным концентрациям антибиотиков и увеличению клинической эффективности [396].

Как показало клиническое исследование, опубликованное Marchioni C.F. и соавт. в 1995 году, эрдостеин (Эльмуцин®) улучшает эффективность амоксициллина при лечении ХБ, не ухудшая его переносимость. В этом двойном слепом исследовании пациенты, получавшие антибактериальную терапию амоксициллином, были разделены на две группы: одна получала эрдостеин, а другая – плацебо. Лечение длилось от 7 до 10 дней. В группе, принимавшей эрдостеин, улучшение состояния пациентов происходило быстрее, а безопасность терапии была выше по сравнению с группой, получавшей плацебо [397].

В сравнении с эрдостеином N-ацетилцистеин, например, не только ингибирует действие пенициллина и цефалоспоринов, но также способен инактивировать тетрациклин и два антибиотика из класса аминогликозидов – неомицин и паромомицин. В исследовании, опубликованном Goswami M. и соавт. в 2010 году, было проанализировано влияние N-ацетилцистеина на эффективность различных антибиотиков в отношении штаммов бактерий, вызывающих респираторные заболевания. Результаты показали, что присутствие N-ацетилцистеина может снижать антибактериальную активность таких антибиотиков, как аминогликозиды, фторхинолоны и эритромицин [398]. В других исследованиях было обнаружено, что N-ацетилцистеин может вызывать химическую нестабильность карбапенемов (в частности, имипенема и в меньшей степени меропенема и эртапенема) [399]. Эти данные свидетельствуют о том, что применение N-ацетилцистеина в сочетании с некоторыми антибиотиками может быть нежелательным, так как это может снизить их эффективность. В отличие от N-ацетилцистеина, эрдостеин не оказывает такого негативного влияния на антибиотики, что делает его более предпочтительным для совместного применения [390].

Кроме того, эрдостеин (Эльмуцин®) имеет высокий уровень безопасности, так как, будучи пролекарством, он стабилен в кислой среде и не оказывает прямого воздействия на слизистую оболочку желуд-

ка. Некоторые исследования показали, что у пожилых пациентов с умеренной почечной и/или печеночной недостаточностью эрдостеин также обладает высоким уровнем безопасности. Однако при значительном снижении скорости клубочковой фильтрации (менее 25 мл/мин) и при тяжелой печеночной недостаточности рекомендуется уменьшить дозу препарата вдвое [400, 294].

В исследовании EQUALIFE оценивалась эффективность 8-месячного курса перорального лечения эрдостеином в дозировке 300 мг дважды в день у 155 пациентов с ХОБЛ. В сравнении с плацебо, эрдостеин значительно снижал число обострений ХОБЛ и количество дней госпитализации. Кроме того, улучшилось качество жизни пациентов, а средняя общая стоимость лечения оказалась ниже [401]. По данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы RESTORE, в котором приняли участие пациенты с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения из 47 пульмонологических клиник 10 стран Европы, было продемонстрировано снижение частоты (19,4%) и продолжительности (24,6%) обострений на фоне лечения эрдостеином. Частота применения короткодействующих бронходилататоров по потребности увеличилась только у 10,2% больных, получавших эрдостеин, по сравнению с 33,7% пациентов из группы плацебо. Необходимо отметить, что данное исследование продолжалось в течение 12 месяцев, однако при длительном приеме эрдостеина не было выявлено достоверных различий по частоте нежелательных побочных явлений по сравнению с плацебо. Поскольку увеличение потребности в бронходилататорах короткого действия связано с увеличением вероятности обострений, эрдостеин является перспективным препаратом для плановой поддерживающей терапии ХОБЛ [392].

Зайцев А.А. и соавт. оценивали эффективность и безопасность применения эрдостеина у взрослых пациентов с острым бронхитом в сравнении со стандартной терапией в реальной клинической практике. Первая группа, включавшая 50 пациентов с острым бронхитом, получала эрдостеин, вторая группа, состоявшая также из 50 пациентов с острым бронхитом – N-ацетилцистеин, бромгексин и другие муколитические средства. Оценивались следующие параметры: интенсивность кашля, средняя продолжительность ночного и дневного кашля, удовлетворенность терапией, FeNO, уровень C-реактивного белка и ИЛ-6. В первой группе, принимавшей эрдостеин, среднее время разрешения дневного кашля составило $3,7 \pm 0,46$ дня, а ночного – $1,14 \pm 0,94$ дня. Во второй группе с аналогичными симптомами полное разрешение дневного кашля происходило за $3,8 \pm 0,4$ дня,

а ночного – за $1,08 \pm 0,7$ дня. Длительность мукоактивной терапии оказалась значительно меньше в основной группе ($5,32 \pm 0,82$ дня), чем в группе сравнения ($8,5 \pm 1,4$ дня). Число пациентов со значительным улучшением симптомов (1 балл по шкале) на 6-й день лечения составило 64% в первой группе и 54% во второй. Пациенты первой группы чаще всего выражали свое удовлетворение результатами лечения, отмечая «очень удовлетворены» в 37 случаях, в то время как во второй группе таких пациентов было 25. Таким образом, использование эрдостеина в лечении острого бронхита демонстрирует значительное сокращение продолжительности и выраженности симптомов по сравнению с альтернативной терапией [402].

Zanasi A. и соавт. провели двойное слепое контролируемое исследование, в котором оценивали эффективность и безопасность эрдостеина в сравнении с N-ацетилцистеином в лечении обострений ХОБЛ. Они выявили, что эрдостеин эффективнее уменьшает объем и вязкость выделяемой мокроты, количество хрипов по данным аускультации, частоту и интенсивность кашля, а также улучшает спирометрические показатели и показатели газового состава крови. Более того, ни у одного испытуемого, принимавшего эрдостеин, не было зарегистрировано ни одного нежелательного побочного явления, в отличие от N-ацетилцистеина, при приеме которого у 8% больных возникла тошнота, у 16% больных – изжога, у 28% пациентов – неприятный привкус во рту [403].

Moretti M. сравнивал эффективность эрдостеина и амброксола у пациентов с обострением ХОБЛ. Выявлено, что отхождение мокроты при приеме эрдостеина возникает быстрее в сравнении с амброксолом (ко 2-му дню лечения – у 59,3% больных, принимавших эрдостеин, в сравнении с 28,1% больных, принимавших амброксол; к 5-му дню – у 88,9% больных, принимавших эрдостеин, в сравнении с 56,3% больных, принимавших амброксол). Вязкость и эластичность мокроты ко 2-му дню исследования улучшилась у 37,5% пациентов, принимавших эрдостеин, в сравнении с 15,8% пациентов, принимавших амброксол, а к 5-му дню – у 52,5% пациентов, принимавших эрдостеин, в сравнении с 36,8% пациентов, принимавших амброксол. В обеих группах наблюдалось улучшение мукоцилиарного транспорта. Однако динамика показателей изменялась достоверно у 74,6% пациентов, принимавших эрдостеин, в сравнении с 57,5% больных, принимавших амброксол [394].

Кроме этого, эрдостеин может быть эффективен в лечении среднего отита. Li T. и соавт. в исследовании, проведенном на крысах, выявили снижение уровней миелопероксидазы, металлопротеиназы,

ФНО- β и количества клеток воспаления в выпоте среднего уха на фоне терапии эрдостеином. Предполагается, что данный противовоспалительный эффект эрдостеина обусловлен подавлением сигнального пути Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) [404].

Mutneja E. и соавт. выявили, что эрдостеин в дозе 80 мг/кг способен снижать уровень изопротенерола, усиливающего окислительный стресс и воспаление в патогенезе некроза миокарда, у самцов белых крыс. Помимо этого, эрдостеин проявлял противовоспалительную, антиапоптотическую и антиоксидантную активность за счет ингибирования сигнальных путей MAPK (mitogen-activated protein kinase – активируемая митогеном протеинкиназа) и Nrf-2/HO-1 (nuclear factor erythroid 2-related factor / hemooxxygenase-1 – ядерный фактор, связанный с эритроидом 2 через гемооксигеназу-1) [405].

На нормализацию процессов образования бронхального секрета влияют мукокинетики-вазициноиды, такие как бромгексин и амброксол, а также мукорегулятор и муколитик карбоцистеин.

Мукокинетики-вазициноиды обладают не только муколитическим, но и секретолитическим эффектом. Эти препараты активируют работу лизосом бокаловидных клеток в эпителии дыхательных путей, что приводит к высвобождению лизосомальных ферментов, которые, в свою очередь, разлагают мукопротеиды и мукополисахариды, что улучшает реологические свойства слизи. Одним из ключевых результатов действия вазициноидов является восстановление мукоцилиарного клиренса, что достигается за счет увеличения выработки нейтральных полисахаридов и сурфактанта, в конечном итоге это способствует более эффективному удалению секрета из дыхательных путей. Таким образом, механизм действия указанных препаратов не только направлен на снижение вязкости слизи, но и на активацию важных физиологических процессов, обеспечивающих нормальное функционирование дыхательной системы [5, 406].

Бромгексин представляет собой муколитический препарат, механизм действия которого направлен на улучшение процессов образования и выведения слизи из дыхательных путей. Его воздействие основано на нескольких ключевых моментах. В первую очередь бромгексин стимулирует деятельность бокаловидных клеток, которые являются частью эпителия дыхательных путей, что, в свою очередь, приводит к увеличению объема выделяемой слизи. Дополнительно бромгексин улучшает состав и структуру мукозных компонентов, снижая их вязкость, что делает слизь менее густой. Еще одним важным аспектом механизма действия препарата является

его мукокинетическое действие. Бромгексин способствует более эффективному движению слизи вдоль дыхательных путей, включая активацию цилиарного аппарата бронхиального эпителия. Кроме того, он может стимулировать секрецию сурфактанта. Таким образом, бромгексин оказывает комплексное воздействие на процессы, связанные с образованием и выведением слизи, что способствует более эффективной работе дыхательной системы [407].

Практически все исследователи отмечают более низкий фармакологический эффект бромгексина по сравнению с препаратом нового поколения, являющимся активным метаболитом бромгексина – *амброксола гидрохлоридом*. Амброксол обладает более сильным мукоактивным воздействием. Его биодоступность достигает 70–80%, что значительно превышает данный показатель бромгексина (20%). При пероральном приеме амброксол начинает действовать через 30 минут и сохраняет эффективность в течение 6–12 часов. В случае ингаляционного применения эффект наступает также через 30 минут и сохраняется в течение 6–12 часов. Максимальная эффективность достигается уже на вторые сутки [408].

Амброксол воздействует на синтез бронхиального секрета, разжижая его за счет расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, что способствует улучшению выделения секрета. Кроме того, амброксол обладает противовоспалительным действием, активируя местный иммунитет через стимуляцию тканевых макрофагов и увеличение продукции секреторного IgA. Его использование также может усилить действие антибиотиков, способствуя повышению их концентрации в очаге инфекции [408].

Malerba M. и соавт. провели анализ базы данных, охватывающей более 40 лет исследований в области фармакологии и клинических исследований. В результате выяснилось, что амброксол обладает несколькими видами активности: 1) секретолитической – способствует растворению слизи, облегчает отхаркивание и смягчает продуктивный кашель; 2) противовоспалительной и антиоксидантной; 3) местной анальгетической, блокируя натриевые каналы клеточной мембраны [409].

Silveira C.R.A. и соавт. предположили, что амброксол может снизить степень прогрессирования деменции у пациентов с болезнью Паркинсона. Одним из ведущих генетических факторов риска болезни Паркинсона является носительство гена β -глюкоцереброзидазы (GCase). Исследования на клеточных культурах и моделях животных продемонстрировали, что повышение уровня GCase может снизить уровень α -синуклеина, который уменьшает экзоцитоз дофамина,

обеспечивая прогрессирование заболевания. Амброксол является фармакологическим шапероном GCase и способен повышать уровень GCase, следовательно, в дальнейшем может использоваться для лечения болезни Паркинсона [410].

Wang Z. и соавт. выявили, что амброксол может затруднить вход в клетку SARS-CoV-2, связываясь с нейропилином-1. Амброксол также может взаимодействовать с несколькими воспалительными факторами и сигнальными путями, особенно с ядром нуклеарного фактора каппа-би (NF- κ B), встраиваясь в каскад цитокинов, активируемый внедрением SARS-CoV-2 [411].

Мукорегулятор с выраженными муколитическими свойствами *карбоцистеин* обладает множеством механизмов действия, которые делают его эффективным в лечении заболеваний дыхательных путей. Важнейшим из них является его способность нормализовать секреторную функцию железистых клеток, расположенных в слизистой оболочке бронхов. Он изменяет активность сиаловой трансферазы бокаловидных клеток, что ведет к восстановлению баланса между кислыми и нейтральными муцинами в бронхиальном секрете, улучшению его вязкости и эластичности. Карбоцистеин также способствует регенерации слизистой оболочки дыхательных путей, уменьшает количество бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, что приводит к снижению продукции слизи. Важным аспектом его действия является активизация работы реснитчатого эпителия, что ускоряет мукоцилиарный клиренс и помогает снизить воспаление. Препарат обладает как мукорегулирующим эффектом, который нормализует свойства слизи на этапе ее образования, так и муколитическим эффектом, способным уменьшать вязкость уже образовавшегося в просвете бронхов патологически вязкого секрета. Кроме того, карбоцистеин оказывает влияние на секрецию иммунологически активного IgA и содержание SH-групп, что усиливает неспецифическую и специфическую защиту организма. Его противовоспалительная активность проявляется в снижении миграции воспалительных клеток и выработке важных противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины. Карбоцистеин также обладает антиоксидантным действием, которое способствует повышению эффективности стандартной терапии ХОБЛ и уменьшению частоты обострений заболевания [412].

В ходе экспериментов на животных было выявлено, что карбоцистеин способствует увеличению транспорта хлоридов через эпителий дыхательных путей, что ведет к усилению транспорта воды и, как следствие, к разжижению слизистого секрета [413]. Кроме того,

в ходе исследований установлено, что карбоцистеин снижает бронхиальную гиперреактивность, уменьшает количество эозинофилов в дыхательных путях и ограничивает метаплазию бокаловидных клеток. В сравнительных клинических исследованиях у пациентов с муковисцидозом терапия карбоцистеином приводила к улучшению реологических свойств мокроты, снижению степени дыхательной недостаточности и увеличению дыхательного объема [414]. Кроме того, исследования с участием пациентов с БА показали, что после курса карбоцистеина уровень порога кашлевой чувствительности был выше, чем после лечения амброксолом или плацебо [415].

Эффекты карбоцистеина проявляются на различных уровнях дыхательного тракта, включая бронхи, бронхиолы, носоглотку, носовые пазухи и внутреннее ухо, что делает его важным компонентом лечения заболеваний верхних и нижних дыхательных путей [412].

Ферментные препараты действуют путем расщепления мукопротеинов или нуклеиновых кислот, что уменьшает вязкость мокроты. Использование таких препаратов, например трипсина или химотрипсина, может вызывать аллергические реакции, усиливать бронхиальную обструкцию и увеличивать разрушение межальвеолярных перегородок при дефиците $\alpha 1$ -антитрипсина, что способствует развитию центриацинарной эмфиземы легких при ХОБЛ [5]. Поэтому в настоящее время применение этих препаратов считается нецелесообразным, за исключением *дорназы альфа*. Фермент дорназа- α используется для разрушения внеклеточной ДНК в густом бронхиальном секрете у пациентов с муковисцидозом, что помогает снизить риск инфекционных осложнений. Кроме того, она применяется у пациентов с бронхоэктазами [416].

Общие закономерности, которые необходимо учесть врачу при назначении мукоактивных препаратов:

- лечебный эффект при использовании мукоактивных препаратов наступает только на 2–4-й день лечения, а полная его стабилизация – спустя 7 дней;
- эффективность мукоактивных средств вариабельна и зависит от тяжести и характера респираторного заболевания;
- отхаркивание мокроты значительно ухудшается при наличии бронхообструкции. В таком случае к лечению мукоактивными средствами необходимо добавить бронходилататоры.

Многокомпонентные лекарственные средства

При повреждении трахеобронхиального дерева происходят значительные изменения, затрагивающие формирование и свойства

бронхиального секрета (включая его количество, вязкость и адгезивность), нарушаются механизмы очищения бронхов, возникают специфические изменения в тканях (воспаление, повреждение эпителия, нарушение нервной регуляции и увеличение сопротивления дыхательных путей). Данные изменения приводят к нарушению воздушного потока в бронхах, возможности обратного движения секрета в легкие, образованию препятствий для нормального прохождения воздуха и ухудшению работы мукоцилиарного клиренса. Описанная совокупность изменений подчеркивает необходимость использования комбинированной терапии, нацеленной на фармакологическую коррекцию разнообразных и многофакторных звеньев патогенеза. Такой подход направлен на обеспечение всестороннего воздействия на патологические процессы, происходящие в трахеобронхиальном дереве, и считается эффективным в условиях мультифакторной патологии дыхательной системы [417].

При выборе оптимальной комбинированной мукоактивной терапии, где применяется несколько лекарств с различными механизмами действия и часто разными точками приложения, необходимо учитывать несколько ключевых аспектов [417].

1. Количество активных компонентов в препарате не должно превышать трех из разных фармакологических групп, а также не более одного вещества из каждой отдельной фармакологической группы.
2. Каждый активный компонент должен быть представлен в оптимальной и безопасной дозировке, чтобы обеспечивать аддитивный эффект.
3. Выбранный препарат должен соответствовать клиническому профилю и тяжести симптомов, которые требуется устранить.
4. Необходимо избегать увеличения риска побочных эффектов, что требует тщательного соблюдения дозировок и совместимости компонентов.

Такой подход позволяет эффективно и безопасно достигать целей терапии, минимизируя потенциальные риски для пациентов. Наиболее оптимальными считаются фиксированные комбинации лекарств, включающие не более трех компонентов из различных групп фармакологических средств [417]:

- комбинация, включающая мукокинетик прямого действия (например, β_2 -адреномиметики), мукокинетик непрямого действия и экспекторант резорбтивного действия, наиболее эффективно воздействует на мукоцилиарный клиренс, сохраняя при этом влияние на объем мокроты и ее качественные характеристики;

- комбинация, включающая мукокинетик непрямого действия и экспекторант резорбтивного и рефлекторного действия, оказывает влияние на увеличение объема и степени гидратации мокроты при сохранении способности поддерживать мукоцилиарный клиренс;
- комбинация, включающая экспекторант резорбтивного и экспекторант рефлекторного действия, оказывает основное влияние на объем и гидратацию мокроты, также стимулирует мукоцилиарный клиренс в качестве вторичного эффекта.

Использование таких комбинаций, где разные фармакологические компоненты одновременно воздействуют на мукоцилиарный клиренс, тонус гладких мышц бронхов и характеристики бронхиального секрета, позволяет значительно снизить дозировки лекарств и тем самым повысить безопасность и эффективность комбинированной терапии по сравнению с использованием отдельных препаратов [417].

В состав одного из подобных многокомпонентных препаратов входят амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, которые воздействуют на несколько механизмов патогенеза заболевания, такие как мукостаз и бронхообструкция. Данные явления характерны для обострений хронических заболеваний дыхательных путей, включая бронхоэктазы, ХБ, ХОБЛ и БА. Бронхиальная обструкция влияет на скорость и качество отхождения мокроты, а вязкая мокрота, в свою очередь, усугубляет бронхообструкцию, создавая порочный круг. Только комбинация бронхолитических и муколитических компонентов может эффективно разорвать этот круг и облегчить состояние пациента [418].

Эффективность и безопасность комбинации салбутамола, амброксола и гвайфенезина была изучена Заплатниковым А.Л. и соавт. у детей от 1 до 5 лет с острым обструктивным бронхитом. К 5-му дню лечения полное разрешение бронхообструкции наблюдалось у 96,3% детей, а интенсивность кашлевого синдрома снижалась на 45,4% по сравнению с изначальным уровнем. Полное купирование кашля к 7-му дню терапии наблюдалось у 87,2% детей [419].

В состав другого комбинированного препарата входят амброксол, экстракт травы термопсиса, натрия глицирризинат и натрия гидрокарбонат. Он уменьшает вязкость мокроты и облегчает ее отхождение, что способствует быстрому выздоровлению при влажном кашле. Однако прием препарата может сопровождаться некоторыми побочными эффектами, такими как тошнота, рвота, диарея или аллергические реакции. В открытом РКИ III фазы по сравнительно-

му изучению эффективности и безопасности применения данного препарата и амброксола в составе комплексной терапии пациентов с обострением ХБ были выявлены следующие его преимущества по сравнению с амброксолом: более выраженное снижение длительности и интенсивности кашлевого синдрома; более выраженное противовоспалительное действие по данным цитологического анализа мокроты, рН и перекиси водорода в выдыхаемом воздухе; более высокие субъективные оценки самими пациентами эффективности проведенного лечения [420].

Многокомпонентные препараты помогают снизить воспаление и отхаркивание слизи, улучшая проходимость дыхательных путей и облегчая дыхание. Они также могут повысить эффективность лечения и ускорить выздоровление пациента. Такие препараты обычно содержат в себе несколько активных компонентов, которые действуют синергетически, усиливая действие друг друга. Например, комбинация муколитического и мукоурегулирующего препаратов может помочь эффективнее расщеплять и выводить слизь из дыхательных путей. Важно проконсультироваться с врачом перед началом приема комбинированных препаратов, чтобы подобрать оптимальную схему лечения и избежать возможных побочных эффектов.

Бронходилататоры

Иногда кашель является проявлением бронхообструктивного синдрома, который эффективно поддается терапии бронхолитиками. Более того, данные препараты положительно влияют на мукоцилиарный клиренс, облегчая выведение мокроты [5]. β_2 -агонисты активируют β_2 -адренорецепторы в мукосекретирующих клетках, стимулируя выработку секрета. Они оказывают влияние и на реснитчатые клетки, улучшая их колебания и содействуя удалению секрета. Кроме того, известны противовоспалительные свойства β_2 -агонистов. Антихолинергические препараты (М-холинолитики) тормозят железистую секрецию. Возможно использование метилксантинов, однако их применение ограничено из-за их непредсказуемой фармакокинетики и узкого «терапевтического окна» [32].

β_2 -агонисты

β_2 -агонисты представляют собой класс лекарственных средств, действие которых направлено на β_2 -адренорецепторы, расположенные на поверхности гладких мышц бронхов. Данные вещества структурно схожи с естественными агонистами адренорецепторов, такими как адреналин и норадреналин. После связывания с рецеп-

торами инициируется активация G-белка, который, в свою очередь, стимулирует аденилатциклазу, преобразуя молекулу АТФ в циклический аденозинмонофосфат, который активирует белок-киназу А. Под воздействием данного белка происходит фосфорилирование ряда белковых молекул, что приводит к расслаблению гладких мышц бронхов, в результате чего происходит расширение дыхательных путей. β_2 -адреномиметики также могут уменьшать высвобождение воспалительных медиаторов, таких как гистамин, из тучных клеток, что способствует уменьшению воспаления в дыхательных путях [421].

β_2 -агонисты уменьшают бронхообструкцию, следовательно, они могут использоваться для лечения кашля при остром бронхите при наличии ограничения скорости воздушного потока и снижения ОФВ1 менее 80%. Считается, что этот эффект не связан с прямым влиянием на кашлевой рефлекс, скорее он достигается улучшением мукоцилиарного клиренса и расслаблением гладкой мускулатуры бронхов. При нормальной бронхиальной проходимости β_2 -агонисты назначаются крайне редко в связи с их низкой эффективностью и риском развития побочных эффектов [422].

У детей старше двух лет без сопутствующих заболеваний дыхательной системы при приеме альбутерола не было выявлено статистически значимых различий в изменении выраженности дневного и ночного кашля, общего самочувствия и продукции мокроты в сравнении с детьми, принимавшими плацебо. У взрослых наблюдалась тенденция к улучшению данных показателей, однако достоверных различий также не было выявлено [422]. При сравнении группы пациентов, принимавших β_2 -агонисты, с группой больных, принимавших антибиотики, также не наблюдалось статистически значимых различий [422]. Более того, β_2 -агонисты в 35–67% случаев провоцировали возникновение таких побочных эффектов, как тремор и тревога. Поэтому перед назначением данных препаратов необходимо оценить риск и пользу их применения. Эффективность их в отношении кашля доказана только у пациентов с бронхиальной обструкцией [422].

М-холинолитики

Механизм действия антихолинэргических препаратов связан с блокировкой мускариновых холинорецепторов, с которыми связывается ацетилхолин. В бронхиальном дереве данные рецепторы представлены тремя подтипами – М1, М2 и М3. После связывания ацетилхолина с М1 и М3-рецепторами происходит активация вну-

триклеточных сигнальных путей через G-белок. Активированный G-белок запускает каскад реакций, который приводит к сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей, их ремоделированию, секреции слизи и воспалению, в то время как активация M2-холинорецепторов обеспечивает уменьшение вагусзависимой бронхоконстрикции. Блокада мускариновых рецепторов антихолинэргическими препаратами приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и уменьшению секреции слизи, а идеальное M-холинолитическое средство должно селективно блокировать M1 и M3-холинорецепторы. Более того, подавление активности п. vagus через инактивацию M-холинорецепторов обеспечивает снижение чувствительности кашлевого рефлекса. Следовательно, M-холинолитики обладают некоторым противокашлевым эффектом. К короткодействующим M-холинолитикам относится ипратропия бромид, к длительно действующим – тиотропия бромид, умеклидиния бромид, гликопиррония бромид, аклидиния бромид [32, 423].

Обнаружено, что тиотропия бромид снижает сверхэкспрессию MUC5AC, обеспечивающего избыточную продукцию слизи и гипертрофию слизистых желез у морских свинок [424], а также подавляет индуцируемую эластазой метаплазию бокаловидных клеток у мышей, предотвращая синтез муцина [425]. В исследовании Тагауа Е. и соавт. описывается, что после 8-недельной терапии тиотропия бромидом выявлено достоверное улучшение отхождения мокроты и улучшение качества жизни у пациентов с кашлем по данным опросников, сократилось время назального мукоцилиарного клиренса с 34,2 до 21,6 минуты, количество твердых компонентов в мокроте с 3,40 до 2,63%, а также содержание муцина с 78,0 до 45,0 мг/мл [426]. D'Urzo А. и соавт. выявили, что лечение тиотропия бромидом в течение 12 недель (-0,09 балла), 26 недель (-0,08 балла) и 52 недель (-0,09 балла) достоверно улучшает отхождение мокроты у пациентов с ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени, что предположительно связано с ингибированием гиперсекреции слизи в дыхательных путях и повышением скорости мукоцилиарного клиренса [427]. Hasani А. и соавт. определили, что лечение тиотропия бромидом в течение трех недель обеспечивает снижение частоты возникновения кашля за 6-часовой период наблюдения в сравнении с группой плацебо, в которой наблюдалось увеличение частоты кашля [428].

Beier J. и соавт. выявили, что 6-недельное лечение аклидиния бромидом достоверно снижает выраженность утреннего кашля у пациентов с ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени [429]. При лечении

аклидиния бромидом в течение 24 недель обнаружили достоверное уменьшение количества дней с затруднением отхождения мокроты по сравнению с плацебо (-8,6%). Кроме того, аклидиния бромид достоверно снижал степень образования мокроты в ночное время по сравнению с плацебо (-0,37 балла против 0,05 балла) [430]. В исследовании Marth K. и соавт. аклидиния бромид способствовал статистически значимому улучшению отхождения мокроты по данным САТ-теста (COPD-assessment test), причем как у пациентов с недавно диагностированной ХОБЛ, так и у пациентов с длительным анамнезом данного заболевания [431]. При использовании аклидиния бромида отмечалось достоверное улучшение показателей по шкале E-RS (EXACT-Respiratory Symptoms) в отношении кашля и степени отхождения мокроты в сравнении с приемом плацебо в общей популяции пациентов с ХОБЛ (-0,70 балла против -0,31 балла), в группе GOLD A+C (-0,44 балла против -0,01 балла) и в группе GOLD B+D (-0,68 балла против -0,33 балла) [432].

По данным исследования D'Urzo A. и соавт. гликопиррония бромид достоверно облегчал отхождение мокроты по сравнению с исходным уровнем в течение 12 недель (-0,06 балла), 26 недель (-0,08 балла) и 52 недель (-0,11 балла) лечения, а также снижал частоту кашля (12-я неделя: -0,03 балла; 26-я неделя: -0,04 балла; 52-я неделя: -0,03 балла) у пациентов с ХОБЛ. Однако в настоящее время отсутствуют какие-либо другие исследования влияния гликопиррония бромида на тяжесть кашля и отделение мокроты [427].

В крупных и средних бронхах слизь вырабатывается как бокаловидными клетками, так и подслизистыми железами, в мелких дыхательных путях единственным источником слизи являются бокаловидные клетки. Ацетилхолин, вырабатываемый блуждающим нервом, вызывает секрецию слизи преимущественно через М3-холинорецепторы, экспрессируемые в подслизистых железах, в то время как секреция электролитов и воды регулируется через М1 и М3-холинорецепторы. Кроме того, бокаловидные клетки выделяют слизь в ответ на прямое воздействие ацетилхолина, который является не только классическим парасимпатическим нейромедиатором, но и гормоном, синтезируемым и выделяемым эпителиальными клетками дыхательных путей, фибробластами и воспалительными клетками. ХОБЛ характеризуется увеличением количества бокаловидных клеток, что способствует избыточному накоплению слизи в просвете мелких дыхательных путей. Длительно действующие М-холинолитики не только препятствуют бронхоконстрикции, вызванной ацетилхолином, но и, по-видимому, ограничивают вы-

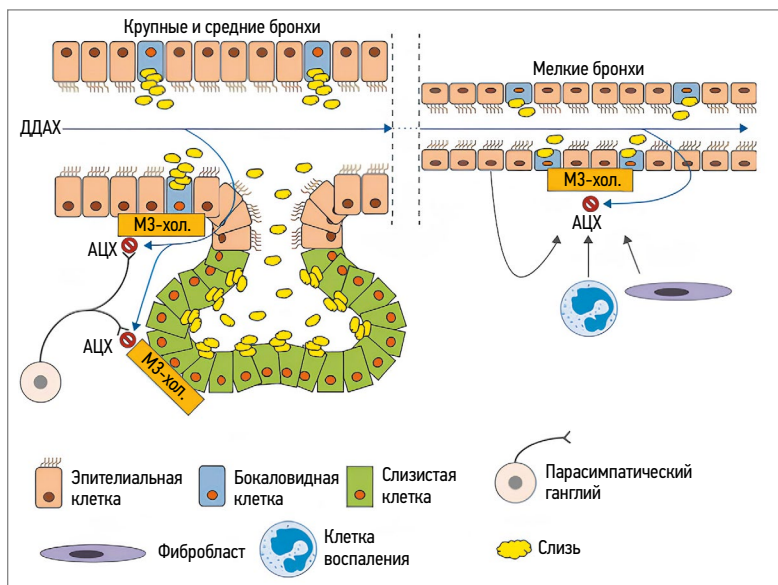


Рис. 19. Механизмы влияния длительно действующих М-холинолитиков на гиперсекрецию слизи в крупных и средних бронхах, а также в мелких дыхательных путях при использовании ингаляторов, эффективно доставляющих препарат в бронхи малого калибра.

Примечание. ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты; М3-хол. – М3-холинорецепторы; АЦХ – ацетилхолин [423].

работку слизи, выделяемой бокаловидными клетками дыхательных путей и/или подслизистыми железами. (рис. 19) [423].

Метилксантины

Механизм действия метилксантинов, таких как теофиллин и аминofilлин, включает несколько важных аспектов, которые способствуют улучшению дыхательной функции у пациентов с различными заболеваниями дыхательной системы. В первую очередь метилксантины действуют как антагонисты аденозина, блокируя его воздействие на аденозиновые рецепторы. Аденозин обычно вызывает бронхоконстрикцию, увеличивая бронхиальное сопротивление, что способствует обструкции дыхательных путей. Блокировка аденозиновых рецепторов метилксантинами приводит к расширению дыхательных путей. Дополнительно метилксантины ингибируют фосфодиэстеразу, фермент, ответственный за разрушение циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфа-

та. Это приводит к увеличению уровней этих веществ в клетках, что способствует расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Кроме того, данные препараты улучшают мукоцилиарный клиренс за счет увеличения частоты колебаний ресничек мерцательного эпителия, повышения секреции воды и слизи. Помимо описанных эффектов, метилксантины улучшают работу дыхательной мускулатуры, уменьшают давление в легочной артерии и стимулируют дыхание путем воздействия на дыхательный центр [32, 332].

Селективное ингибирование фосфодиэстеразы 4-го типа обеспечивает рофлумиласт, используемый для терапии ХОБЛ у пациентов с ОФВ1 < 50% от должного, бронхитическим фенотипом и частыми обострениями. В 6-месячном исследовании у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени рофлумиласт в дозе 250 и 500 мкг достоверно улучшал легочную функцию и уменьшал частоту обострений. Среднее количество обострений в пересчете на одного пациента составило 1,13, 1,03 и 0,75 при применении плацебо, рофлумиласта 250 мкг и рофлумиласта 500 мкг соответственно [433]. В исследовании Rennard S.I. и соавт. лечение рофлумиластом привело к статистически значимому повышению пребронходилатационных значений ОФВ1 по сравнению с плацебо. Через 52 недели лечения ОФВ1 при приеме рофлумиласта повысился на 51 мл по сравнению с приемом плацебо ($p < 0,0001$). В группе пациентов с ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, смешанным фенотипом, а также у пациентов, получавших иГКС, наблюдалось более выраженное улучшение спирометрических показателей при применении рофлумиласта по сравнению с приемом плацебо. Частота обострений ХОБЛ снизилась на 14,3% по сравнению с приемом плацебо. Кроме того, у данных пациентов наблюдалось достоверное снижение выраженности кашля на 20,9%, отхождение мокроты улучшилось на 17,8% [434].

В то же время влияние рофлумиласта на качество жизни и симптомы выражено слабо. Препарат вызывает значимые нежелательные эффекты, наиболее частыми из которых являются желудочно-кишечные нарушения и головная боль, а также снижение массы тела [435].

Таким образом, наибольшим модифицирующим кашель эффектом среди бронходилататоров обладают М-холинолитики, непосредственно снижающие влияние вагусной импульсации на кашлевые рецепторы и ограничивающие выработку слизи, выделяемой бокаловидными клетками дыхательных путей и подслизистыми железами дыхательных путей.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Системные и ингаляционные глюкокортикостероиды относятся к мукоактивным средствам непрямого действия, однако их использование в этом качестве считается нецелесообразным [32, 408].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям ERS иГКС наряду с антилейкотриеновыми средствами являются препаратами выбора для лечения кашлевого варианта БА, поскольку они облегчают кашель и снижают гиперреактивность бронхов за счет ингибирующего действия на клетки воспаления и их медиаторы, включая продукцию цитокинов, вмешательство в метаболизм арахидоновой кислоты, синтез лейкотриенов и простагландинов, а также предотвращение миграции и активации клеток воспаления.

Stanković I. и соавт. в своем исследовании оценили эффективность использования комбинации иГКС с β 2-агонистами у 40 пациентов с кашлевым вариантом БА в сравнении с монотерапией β 2-агонистами у 15 пациентов с кашлевым вариантом БА. Выявлено, что иГКС достоверно снижают интенсивность кашля. У 90% пациентов, лечившихся комбинацией иГКС с β 2-агонистами, кашель полностью разрешился, в то время как у 80% пациентов, лечившихся только β 2-агонистами, кашель остался неизменным [436].

Лечение острого кашля

Несмотря на то что острый кашель встречается достаточно часто и проходит самостоятельно, иногда он может быть проявлением серьезных заболеваний, таких как злокачественные новообразования, туберкулез, аспирация инородного тела, анафилаксия, ИЗЛ. Однако у большинства таких пациентов помимо кашля имеются и другие симптомы, например: кровохарканье, одышка, лихорадка, боли в грудной клетке, снижение массы тела, что требует обязательного проведения рентгенографии. При наличии в анамнезе указаний на аспирацию инородного тела или кровохарканье необходимо провести фибробронхоскопию [203].

При возникновении острого кашля в сочетании с постепенно нарастающей одышкой, необходима дифференциальная диагностика с БА. Если кашель сопровождается лихорадкой, выделением гнойной мокроты и общим недомоганием, это может указывать на острые инфекционные заболевания легких [203].

Во время объективного осмотра в случае ОРВИ можно обнаружить ринит, фарингит, иногда отит. При выполнении КТ придаточных пазух можно выявить риносинусит, при котором кашель самопроизвольно разрешается после элиминации инфекционного очага. В случае пневмонии у пациентов при перкуссии может определяться локальное притупление перкуторного звука, при аускультации – бронхиальное или ослабленное везикулярное дыхание на стороне поражения, а также крепитация или влажные мелкопузырчатые хрипы над очагом воспаления [203].

В большинстве случаев острый кашель является доброкачественным и не требует противокашлевой терапии. Однако иногда он затягивается, перестает выполнять свою защитную функцию, становясь патологическим, в результате чего могут возникнуть различные осложнения [203].

Существует множество безрецептурных препаратов, которые могут приносить облегчение пациентам с острым кашлем, однако их

фармакологический эффект не всегда имеет полноценную доказательную базу. Эффективными могут быть и «домашние» средства лечения кашля, например мед и лимон. В случае влажного кашля назначаются муколитики, мукокинетики и отхаркивающие средства, в случае сухого – противокашлевые препараты центрального и периферического действия [203].

При вирусных инфекционных заболеваниях назначаются противовирусные средства, при бактериальных – антибиотики. Не рекомендуется рутинное назначение антибактериальных средств пациентам с острым бронхитом, так как чаще всего он вызывается вирусными агентами. Курильщикам рекомендуется отказ от курения, так как в данном случае разрешение кашля и других респираторных симптомов наступает медленнее. Не рекомендуется проведение паровых ингаляций, так как они оказывают раздражающее воздействие на кашлевые рецепторы дыхательных путей [437].

Не стоит забывать, что острый кашель может быть проявлением обострения БА. При явлениях бронхиальной обструкции пациентам показано назначение бронходилататоров и ГКС, предпочтительнее ингаляционных [437].

Одной из наиболее частых причин острого кашля является острый бронхит. Большой проблемой для практического здравоохранения стало неоправданное назначение антибиотиков. При остром бронхите антибактериальная терапия показана только при выделении гнойной мокроты в сочетании с выраженной интоксикацией, лейкоцитозе более $12,0 \times 10^9/\text{л}$, уровне С-реактивного белка $>50 \text{ мг/л}$, а также при подозрении на инфицирование *B. pertussis*. Рутинное применение бронходилататоров и ИГКС у данных пациентов также не рекомендовано. Поскольку чаще всего кашель при остром бронхите является продуктивным, пациентам рекомендовано применение мукоактивных средств для разжижения мокроты и облегчения ее выведения. Кроме того, для данных целей могут использоваться такие методы удаления бронхиального секрета, как постуральный дренаж и виброакустическая терапия [142].

Лечение подострого кашля

Переход от острого кашля к подострому может быть обусловлен постоянным постназальным затеком, раздражением верхних дыхательных путей, накоплением слизи в бронхах из-за ее избыточной выработки или нарушения мукоцилиарного клиренса, а также брон-

химальной гиперреактивностью, которая может быть временной или возникать при обострении БА [437].

Лечение подострого кашля зависит от его причины и симптомов, которые его сопровождают. Во-первых, важно определить основное заболевание, вызвавшее кашель, так как лечение будет направлено на устранение этой причины. Это может быть ОРВИ, БА, аллергия или инфекция верхних дыхательных путей [437].

Для облегчения подострого кашля возможно назначение ипратропия бромид. В случае неэффективности такого подхода возможно назначение иГКС, в исключительных случаях при тяжелых пароксизмах кашля – системных ГКС коротким курсом (преднизолон 30–40 мг). В случае неэффективности всех указанных препаратов возможно назначение противокашлевых средств центрального действия.

Противокашлевые препараты могут быть эффективны в лечении сухого и раздражающего кашля, помогая снизить его частоту. Однако их следует использовать с осторожностью, так как они могут подавлять защитный кашлевой рефлекс. Если кашель сопровождается отхаркиванием мокроты, рекомендованы муколитические препараты, которые помогают разжижить мокроту и облегчить ее откашливание. Важно поддерживать хорошую гидратацию, пить достаточное количество воды, чтобы увлажнить слизистые оболочки дыхательных путей и снизить вязкость мокроты [437].

Избегание раздражителей, таких как дым, загрязненный воздух или аллергены, также может помочь уменьшить кашель. Использование увлажнителей воздуха в помещениях может предотвратить раздражение слизистых оболочек. Отдых и хороший ночной сон также важны для ослабления кашля и восстановления организма. В случае сопутствующих симптомов, таких как боль в груди, лихорадка или одышка, важно обратиться к врачу для диагностики и лечения основного заболевания [437].

Несмотря на то что подострый кашель часто связан с инфекциями верхних или нижних дыхательных путей, важно провести дифференциальную диагностику с коклюшем. При коклюше эффективность антибиотиков обычно ограничена первой неделей с момента появления симптомов. Результаты антибиотикотерапии зависят от стадии коклюша, на которой начата терапия. В первые три недели (катаральная стадия) антибиотики наиболее эффективны. Однако в настоящее время нет подтвержденных методов лечения, способных уменьшить тяжесть болезни и снизить частоту симптомов на пароксизмальной стадии и стадии выздоровления. Тем не менее

противомикробные препараты по-прежнему рекомендуются для снижения риска передачи *B. pertussis* [438].

Макролиды, такие как эритромицин, кларитромицин или азитромицин, являются основой терапии для пациентов с коклюшем, а также применяются для профилактики заболевания после контакта с больным. Для предотвращения рецидива предпочтительно проводить длительную антибиотикотерапию продолжительностью 2 недели. В 2007 году Altunaiji S. и соавт. провели обзор 13 клинических исследований, в которых участвовало более 2000 человек, с целью оценить риски и преимущества применения антибиотиков для профилактики коклюша у детей и взрослых. Они пришли к выводу, что краткосрочные курсы применения антибиотиков (такие как азитромицин в течение 3–5 дней или кларитромицин и эритромицин в течение 7 дней) так же эффективны, как и длительный курс эритромицина (10–14 дней) для эрадикации *B. pertussis* из носоглотки [438, 439].

Лечение хронического кашля

Наличие у пациента ХК всегда требует проведения углубленного лабораторно-инструментального обследования для установления его причины. Лечение такого кашля должно быть в первую очередь этиотропным. Однако даже после тщательного диагностического поиска не всегда удастся определить, какие причины с наибольшей вероятностью лежат в основе ХК. Пациенты могут по-разному реагировать на различные методы лечения. ERS предложило алгоритм ведения пациентов с ХК, который представлен на рис. 20. ERS рекомендует проводить поочередную оценку терапевтической эффективности каждого лекарственного препарата в определенной последовательности. При этом, если не наблюдается ответа, прекратить терапию и попробовать другое лекарственное средство. Продолжительность пробного лечения зависит от фармакокинетики препарата. Ответ на морфин наступает в течение одной недели (в РФ такой подход не применим), на иГКС – иногда в течение месяца. Группа экспертов ERS полагает, что в случае успеха лечение можно продолжать в течение нескольких месяцев, чтобы снизить гиперчувствительность кашлевых рецепторов. После этого лечение следует прекратить и определить, наступила ли ремиссия [46].

Немедикаментозное лечение

Как упоминалось выше, кашель – это внезапное изгнание воздуха из легких через верхние дыхательные пути при открытых голосовых

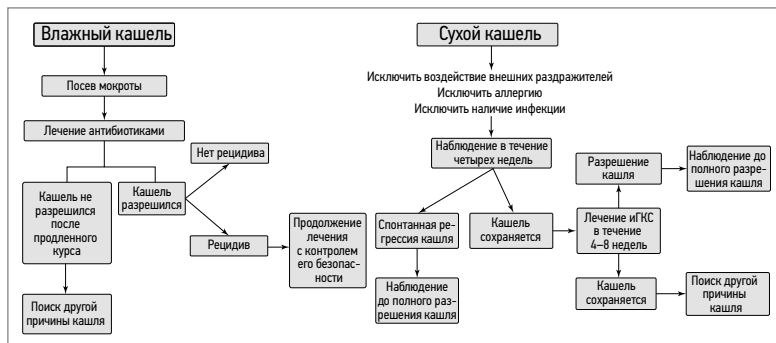


Рис. 20. Алгоритм ведения пациентов с хроническим кашлем по рекомендациям ERS [46].

связках. Повышенное напряжение гортани влияет на фонацию, дыхательную функцию и глотание, при этом двигательная дисфункция гортани может привести к дисфонии и вызвать ХК. Проблемы с голосом и нарушение моторики голосовых связок наблюдаются у 40% взрослых с ХК. Пение, разговор и крик – действия, которые чаще всего связаны с повышенным напряжением гортани и могут быть идентифицированы как триггер ХК. Фонация может быть также связана со снижением тонуса нижнего пищеводного сфинктера, что, в свою очередь, может способствовать возникновению ГЭР и стимуляции рецепторов давления в гортани, что приводит к ХК [440].

Наиболее распространенной моторной дисфункцией гортани является ДГС, которая заключается в непроизвольном приведении голосовых складок во время вдоха. В связи с этим при лечении ХК обосновано использование логопедии, дыхательных упражнений и специальных методик подавления кашля. Систематический обзор Chamberlain S. и соавт., в котором сообщалось о пяти исследованиях описанных выше методик, продемонстрировал уменьшение тяжести и снижение частоты кашля, хотя не во всех исследованиях использовались валидизированные методы его оценки [441]. Идентификация конкретных компонентов данного нефармакологического подхода и его эффективности при ХК была описана Vertigan A.E. и соавт. в простом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Девяносто семь пациентов с ХПК были случайным образом распределены для лечения патологии речи или плацебо. Вмешательство состояло из четырех сеансов с квалифицированным логопедом в течение двухмесячного периода. Компонентами лечения речевой патологии были обучение, гигиена голоса, стратегии

подавления кашля и психопедагогическое консультирование. Авторы пришли к выводу, что логопедия является эффективным методом лечения ХК, она может стать альтернативой для пациентов, не реагирующих на медикаментозное лечение [340]. Chamberlain Mitchell S.A. и соавт. провели многоцентровое РКИ с участием 75 пациентов с ХПК и наблюдали улучшение качества жизни, связанного с кашлем, по данным LCQ и частоты кашля по данным мониторингирования при помощи Leicester Cough Monitor в результате применения комбинированного физиотерапевтического и логопедического вмешательства [442].

Образовательный компонент при консультировании должен определить причины кашля и обозначить возможные негативные последствия продолжающегося ХК. Пациенты должны понимать цели терапии, которые заключаются в подавлении кашля, несмотря на вызывающее его ощущение першения в горле, и в обучении самих пациентов самостоятельно контролировать кашель. Их учат использовать конкурирующие методики, такие как техника отвлечения внимания, глотание для подавления кашля или расслабленное горловое дыхание, чтобы уменьшить сужение гортани. Психобразовательное консультирование должно поддерживать пациентов и их контроль над кашлем, подчеркивая, что кашель – это реакция на раздражители, а не явление, находящееся вне их контроля. Обучение гигиене голоса направлено на уменьшение или предотвращение раздражения гортани путем отказа от курения, дыхания через рот и поведенческого контроля над ГЭР. Solomon N.P. и соавт. обнаружили благотворное влияние на гортань адекватной гидратации, включая ослабление или задержку повышения фонаторного порогового давления [443]. Кроме того, Vertigan A.E. и соавт. определили, что логопедия является эффективной с точки зрения общей клинической оценки, качества жизни и параметров голоса [340].

В несравнительном исследовании Ryan N.M. и соавт. оценивали наличие ДГС среди пациентов, а также эффективность лечения речевой патологии у больных с ДГС и ХПК. Испытуемые с ДГС получали лечение речевой патологии на сеансах у логопеда каждые четыре недели, включая специализированное обучение, гигиену голоса, стратегии подавления кашля, методы расслабленного горлового дыхания и психобразовательное консультирование [444].

Patel A.S. и соавт. оценили эффективность амбулаторной физиотерапии кашля в пилотном проспективном обсервационном исследовании, по итогам которого сообщалось о значительном снижении частоты кашля и улучшении качества жизни благодаря логопедиче-

скому вмешательству, которое включало в себя обучение, консультирование, контроль кашля, дыхательные упражнения и гигиену голоса [445].

Согласно действующим рекомендациям ERS, многокомпонентные физиотерапевтические/речевые и языковые вмешательства следует рассматривать для пациентов с ХПК в качестве альтернативы медикаментозному лечению [46].

Несмотря на эффективность и преимущества логопедического вмешательства, в литературе имеется ограниченное количество рекомендаций относительно того, когда пациентов следует направлять на данное лечение. Пациентами, подходящими для логопедического вмешательства, являются те, у кого кашель сохраняется, несмотря на медикаментозное лечение. Оно также может быть особенно полезным для пациентов с сопутствующими заболеваниями гортани, такими как ДГС или индуцируемая обструкция гортани [256, 446].

Противокашлевые средства

Противокашлевые препараты назначаются для лечения кашля в случаях, когда воздействие на основную причину не приносит должного облегчения. Однако следует заметить, что существующие противокашлевые лекарства не всегда достаточно эффективны и до конца не определена длительность терапии [447].

Ингаляционные глюкокортикостероиды

В настоящее время проведено более 10 РКИ по изучению эффективности терапии ИГКС у взрослых, но они довольно неоднородны по характеристикам пациентов, исходам и ответу на лечение.

По мнению экспертов ERS, эффективность ИГКС у взрослых больных с ХК гетерогенна. Вариабельность ответа на лечение обусловлена определенными характеристиками, в частности эозинофильным воспалением. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что высокие дозы ИГКС в качестве пробной терапии могут быть эффективнее низких/средних доз. Ответ на лечение обычно наблюдался в течение 2–4 недель, поэтому эмпирическую терапию следует прекращать при отсутствии ответа в течение данного периода [46].

В двух исследованиях у пациентов с ХК (не отобранных по гиперреактивности дыхательных путей или эозинофилии мокроты) на фоне 2-недельного лечения высокими дозами ИГКС выявлено более выраженное снижение тяжести и субъективной частоты кашля по сравнению с плацебо [448]. Однако в исследовании пациентов с ХК

и, по крайней мере, одним дополнительным респираторным симптомом, но с нормальной функцией легких, 8-недельное лечение иГКС в средней дозе не привело к значительному улучшению оценки тяжести кашля по сравнению с плацебо. В двух исследованиях пациентов с неастматическим ХК (отрицательный бронхопровокационный тест с метахолином) лечение иГКС не превосходило плацебо в уменьшении кашля [449, 450].

Эксперты ERS объясняют недостаточную эффективность иГКС при кашлевом варианте БА и эозинофильном бронхите тем, что воспаление в дыхательных путях у этих больных может развиваться с участием других механизмов, например системы врожденного иммунитета [451]. Этим также можно объяснить высокую эффективность при астматическом кашле системных антагонистов лейкотриеновых рецепторов, таких как монтелукаст [452].

В отношении системных ГКС есть данные исследования 30-летней давности, показавшего, что у взрослых короткий курс (1 неделя) преднизолона per os может вызвать резкое уменьшение кашля [453].

Возможно назначение на короткий срок (2–4 недели) эмпирической терапии комбинацией иГКС и длительно действующего бронходилататора у взрослых с ХК и фиксированной обструкцией дыхательных путей (подразумевается, по-видимому, что диагноз ХОБЛ на момент назначения терапии не являлся верифицированным) [46].

По данным РКИ, у курящих больных ХОБЛ с ХК, имеющих не менее одного обострения за предшествующий год, оценивалось применение салметерола, флутиказона и их комбинаций. При использовании комбинации салметерола и флутиказона 50/500 мкг 2 раза в сутки значительно снижалась тяжесть кашля по сравнению с плацебо, тогда как при монотерапии салметеролом или флутиказоном достоверной положительной динамики выявлено не было [454].

В исследованиях пациентов с ХБ или ХОБЛ монотерапия иГКС не приводила к значительному улучшению субъективных показателей кашля по сравнению с плацебо [455, 456].

Бронходилататоры

Лечение бронходилататорами оказалось эффективным у пациентов с КВБА, однако ERS не рекомендует использовать монотерапию бронходилататорами в качестве поддерживающего лечения кашля у пациентов с БА [46]. Действующее руководство GINA 2024 (Global Strategy for Asthma Management and Prevention Initiative of Asthma) рекомендует использовать низкие дозы иГКС-формотерола или низкие дозы иГКС [457].

Антилейкотриеновые препараты

Пациентам с ХК, ассоциированным с клиническими фенотипами БА, эксперты ERS считают возможным назначение краткосрочного лечения антилейкотриеновыми препаратами (2–4 недели). В целом рекомендации сходны с таковыми при использовании ИГКС [46].

В двух клинических исследованиях у взрослых с КВБА, которые в течение 2–4 недель принимали антилейкотриеновые препараты, было выявлено достоверное снижение частоты и тяжести кашля по сравнению с плацебо [458, 459].

Однако в исследовании Kita T. и соавт. у взрослых с atopическим кашлем (определяемым как ХК с повышенной чувствительностью к капсаицину и atopической конституцией, но без гиперреактивности бронхов) не выявлено статистически значимых различий в эффективности 2-недельного приема монтелукаста и плацебо в отношении субъективной тяжести кашля [460]. Общая эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов у пациентов с неспецифическим ХК остается неопределенной [46].

Ингибиторы протонной помпы

Эксперты ERS не рекомендуют рутинное назначение ИПП пациентам с ХК, кроме тех, у кого кашель достоверно обусловлен кислотным рефлюксом, подтвержденным инструментальными методами обследования [46]. При назначении ИПП эффективно блокируется выработка соляной кислоты в желудке и облегчаются симптомы, связанные с кислотностью, но они оказывают незначительное влияние на выраженность рефлюкса, его частоту и объем. Предполагается ограниченная роль заброса соляной кислоты в дыхательные пути и, соответственно, в этиологии ХК.

По данным систематического обзора Kahrilas P.J. и соавт., не обнаружено существенных преимуществ ИПП по сравнению с плацебо у взрослых пациентов без кислотного рефлюкса. Авторы продемонстрировали лишь умеренные преимущества этих препаратов даже у пациентов с кислотным рефлюксом [461].

В настоящее время считается, что этиологическим фактором ХК может быть некислотный рефлюкс – как жидкий, так и газообразный [462]. Подтвердить его наличие в рутинной практике не представляется возможным, и его диагноз может основываться лишь на данных, полученных с помощью опросника Халла (HARQ – Hull Airway Reflux Questionnaire) [463, 464]. К тому же высокая распространенность нарушений моторики пищевода у больных с ХК указывает на то, что основной проблемой у этого кон-

тингента пациентов может быть пищеводно-глоточный рефлюкс, а не ГЭРБ [465, 466].

Несмотря на то что ИПП часто считают безопасными, в наблюдательных исследованиях были показаны потенциальные риски дефицита железа, витамина B₁₂, гипомagneмии, диареи, вызванной *Clostridium difficile*, переломов костей, связанных с остеопорозом, деменции и пневмонии [467].

Прокинетики

Алгоритм обследования пациентов с ХК также предусматривает возможность назначения при некислотном рефлюксе прокинетиических препаратов, таких как метоклопрамид, баклофен, домперидон, несмотря на то, что РКИ по изучению их эффективности к настоящему времени не проводились [46].

Баклофен является агонистом рецептора ГАМК типа В. В прошлом его использовали для лечения спастических мышечных заболеваний, однако он также применяется для лечения рефрактерной ГЭРБ. Его механизм действия заключается в модуляции временного расслабления нижнего пищеводного сфинктера, опосредованного путем активации рецепторов ГАМК типа В. Помимо ингибирования транзиторного расслабления нижнего пищеводного сфинктера, баклофен обладает неспецифической противокашлевой активностью.

Имеются некоторые данные, свидетельствующие об эффективности баклофена при кашле, вызванном ингибиторами АПФ и ХРК. Уменьшение частоты и интенсивности кашля после лечения баклофеном впервые продемонстрировано у трех пациентов с ГЭРБ, также наблюдалось значительное улучшение симптомов у 37 из 103 пациентов с подозрением на рефрактерную ГЭРБ. Однако баклофен снижает, но не устраняет транзиторное расслабление нижнего пищеводного сфинктера, поэтому остаточный рефлюкс может продолжать вызывать кашель, стимулируя рецепторы слизистой оболочки пищевода [468]. Недавнее исследование Zhu Y. и соавт. показало, что измерение давления нижнего пищеводного сфинктера может использоваться для скрининга пациентов с рефрактерной ГЭРБ для лечения баклофеном [469].

Yu L. и соавт. разработали трехэтапную схему эмпирической терапии ХК, включающую метоксифенамин на первом этапе, глюкокортикоиды (сначала пероральные, затем ингаляционные) на втором этапе и ИПП+домперидон на третьем этапе. Терапию прекращали, если кашель не улучшался после 8-недельного курса третьего этапа

лечения. Показатель успешности лечения кашля составил 38,7% для терапии первого этапа, 32,3% для терапии второго этапа и 20,0% для терапии третьего этапа [470].

Помимо классических прокинетики для лечения ХК в последние годы зарубежными исследователями применяются макролидные антибиотики. Установлено, что макролиды обладают прокинетиическим эффектом, то есть способностью стимулировать моторику ЖКТ, поскольку они являются агонистами мотилиновых рецепторов, имитируя действие физиологического регулятора гастродуоденального мигрирующего моторного комплекса.

Тем не менее недостаточно данных в пользу рутинной терапии макролидами при ХК. При кашле на фоне ХБ, резистентного к другой терапии, рекомендациями ERS предусмотрена возможность эмпирической терапии макролидами с учетом региональной ситуации по антибиотикорезистентности [471].

В исследовании Berkhof F.F. и соавт. проводилась оценка эффективности 12-недельного курса азитромицина в низких дозах (250 мг 3 раза в неделю) у пациентов с ХОБЛ и хроническим продуктивным кашлем в сравнении с приемом плацебо. По данным опросника LCQ, выявлено значительное снижение интенсивности и выраженности кашля у пациентов основной группы, принимавших азитромицин. Нежелательные побочные явления были сопоставимы в обеих группах. В основной группе три пациента с нежелательными явлениями прекратили прием исследуемого препарата: у двух пациентов возникла диарея и у одного пациента возникло нарушение вкуса. В группе сравнения один пациент прекратил прием исследуемого препарата из-за нарушения вкуса [472].

В двух других исследованиях у пациентов с ХИК или ХРК лечение низкими дозами макролидов (эритромицин 250 мг ежедневно в течение 12 недель или азитромицин 250 мг 3 раза в неделю в течение 8 недель) не дало значительных преимуществ по сравнению с плацебо в отношении частоты, тяжести кашля, а также качества жизни у данных пациентов [473, 474].

В настоящее время недостаточно данных для рекомендации регулярного применения макролидов при ХК. Однако, по мнению экспертов ERS, можно рассмотреть проведение месячного курса лечения данными антибиотиками при кашле, сопровождающем ХБ и не поддающемся другим методам лечения, с учетом местных рекомендаций по использованию антимикробных препаратов [46].

Опиаты

Пациентам с ХПК эксперты ERS рекомендуют проведение пробного курса медленно высвобождающегося морфина в низких дозах (5–10 мг дважды в день) [46].

В РКИ Morice A.H. и соавт. выявлена более высокая эффективность морфина в низких дозах (5–10 мг дважды в день) у взрослых пациентов с ХПК по сравнению с плацебо в снижении частоты и интенсивности кашля, а также улучшении качества жизни по данным LCQ. Наиболее частыми побочными эффектами морфина в данном клиническом исследовании указаны запоры и сонливость [475].

В Российской Федерации такой подход не применим, существенные ограничения имеются и в отношении такого известного противокашлевого лекарственного средства центрального действия, как кодеин, особенно в детском возрасте.

Нейромодуляторы

Пациентам с ХПК эксперты ERS рекомендуют провести пробный курс лечения противосудорожными лекарственными средствами – габапентином или прегабалином [46].

В РКИ Ryan N.M. и соавт. пациентам с ХПК назначался габапентин. Авторы выявили более высокую эффективность терапии данным препаратом по сравнению с плацебо по результатам LCQ, а также частоты (за 1 час наблюдения) и тяжести кашля (по ВАШ) [476].

Vertigan A.E. и соавт. оценивали эффективность применения прегабалина в дозе 300 мг у пациентов с ХПК в сочетании с посещением логопеда. Выявлено улучшение качества жизни по данным LCQ и уменьшение выраженности кашлевого синдрома по ВАШ по сравнению с приемом плацебо в сочетании с логопедией. Однако значительного снижения частоты кашля не наблюдалось [477]. Плацебо-контролируемых исследований противокашлевого эффекта прегабалина не проводилось. Объяснением отсутствия эффекта на частоту кашля может служить то, что центрально действующие лекарственные средства могут изменять восприятие кашля, а не иметь истинно противокашлевого эффекта.

Основными побочными эффектами габапентина и прегабалина являются головокружение, усталость, изменения когнитивных функций, тошнота [46]. Систематический обзор Zaccara G. и соавт. показал, что риск отмены данных препаратов из-за побочных эффектов в 2,3 раза выше, чем при приеме плацебо [478].

В целом препараты, непосредственно снижающие чувствительность кашлевого рефлекса, являются многообещающей стратегией

для лечения ХК. Доказана высокая эффективность нейромодуляторов в отношении ХК, однако они достаточно часто вызывают нежелательные реакции, появления которых можно избежать за счет использования более низких доз [46].

Будущие направления в лечении кашля

В настоящее время исследуются несколько новых подходов к лечению кашля. Возможно, наиболее многообещающими препаратами являются антагонисты TRPV1, селективные агонисты CB2-рецепторов, агонисты калиевых каналов и антагонисты P2X3. Новые методы лечения кашля могут быть нацелены на снижение чувствительности нервных волокон дыхательных путей и иметь ингаляционную форму для минимизации системных эффектов. Понимание межклеточных сигнальных путей, участвующих в ноцицепции, может привести к появлению новых препаратов для лечения кашля в будущем, например, таких как ингибиторы киназы митоген-активируемого протеина (MAP – mitogen-activated protein) p38 [447].

На данный момент активно разрабатываются блокаторы ноцицепторов, особенно TRP-рецепторов, которые отвечают за ощущение раздражения, приводящего к характерному «першению в горле», которое часто предшествует кашлю. Антагонист субстанции P, орвепитант, продемонстрировал умеренную эффективность в лечении кашля во II фазе исследований [479].

При повреждении клеток высвобождается АТФ и воздействует на афферентные сенсорные нервы через пуринергические рецепторы P2X3. Новые таргетные методы лечения, которые в настоящее время разрабатываются для лечения ХК, включают антагонисты P2X3 гефапиксант, BLU-5937 и сивопиксант (S-600918), а также антагонист рецепторов NK-1 орвепитант. Данные препараты продемонстрировали некоторую эффективность в снижении объективной частоты кашля в дневное время, улучшении по ВАШ и LCQ у пациентов с ХК в клинических исследованиях фазы II и III. Из этих препаратов гефапиксант находится на самой дальней стадии клинической разработки. Однако Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами) отклонило заявку на новое лекарственное средство гефапиксант в начале 2022 года, запросив дополнительную информацию, связанную с оценкой эффективности.

Дополнительное исследование фазы II BAY 1817080 (элиапиксант), еще одного антагониста рецептора P2X3, который продемон-

стрировал некоторые первоначальные перспективы для лечения ХК в исследовании фазы IIa, остановлено производителем из-за неблагоприятного общего профиля соотношения пользы и риска [480].

В неопубликованном исследовании VOLANO-2 описаны побочные эффекты, которые чаще возникали при приеме антагониста рецептора NK-1 орвепитанта, чем при приеме плацебо. Они включали боль в спине, головную боль, головокружение и боль в ротоглотке.

В исследованиях антагонистов P2X₃ сообщалось об изменениях вкуса, однако большинство участников не прекратили лечение из-за данного побочного эффекта. Побочные эффекты в виде нарушения вкуса чаще отмечались при приеме гефапиксанта, включая агевзию (4,9% против 6,5%), дисгевзию (16,2% против 21,1%), гипергевзию (0,4% против 0,5%), гипогевзию (2,6% против 6,1%) и расстройство вкуса (3,8% против 3,5%) соответственно. В исследовании RELIEF дисгевзия (8,2%) и гипогевзия (3,3%) наблюдались у участников, получавших BLU-5937, тогда как у лиц, получавших сивопиксиксант дисгевзия и гипогевзия наблюдались у 3,2% пациентов [480].

Орвепитант является представителем антагонистов рецепторов NK-1, блокирующим выработку субстанции P. Vincenzi B. и соавт. оценивали эффективность и безопасность орвепитанта в качестве средства для лечения сильного зуда, вызванного ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста у пациентов со злокачественными новообразованиями. Препарат обладал высоким профилем безопасности, чаще всего у пациентов наблюдались: астения, головокружение, сухость во рту, гипергидроз. К сожалению, статистически значимых различий между основными группами и плацебо в плане эффективности не наблюдалось. Предположительно, это можно объяснить эффектом плацебо и наличием других патологических механизмов возникновения кожного зуда на фоне приема ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста [481]. Несмотря на это, данный лекарственный препарат все еще может быть эффективным в качестве противокашлевого средства, однако требуются дальнейшие исследования.

Лечение кашля требует от врача многогранного подхода, включающего различные стратегии в зависимости от типа и причины кашля. Противокашлевые препараты, такие как леводропропизин и бутамират, блокируют кашлевой рефлекс на различных уровнях, снижая частоту и интенсивность кашля. Однако их использование ограничено в основном клиническими ситуациями с острым продуктивным кашлем.

Мукоактивная терапия вносит значимый вклад в лечение как хронических, так и острых заболеваний органов дыхания, сопровождающихся продуктивным кашлем. Особое место в данной терапии занимает муколитик эрдостеин (Эльмуцин®) из-за его многочисленных плеiotропных эффектов (противовоспалительного, антиоксидантного, антитоксического и др.), накопленной значимой доказательной базы, доступности и хорошей переносимости.

Многокомпонентные лекарственные средства, содержащие рационально подобранные фармакологические комбинации, одновременно воздействуют на мукоцилиарный клиренс, тонус гладких мышц бронхов и характеристики бронхиального секрета, что позволяет значительно снизить дозировки лекарств и тем самым повысить безопасность и эффективность терапии.

Комплексный подход к лечению кашля включает не только фармакотерапию, но и устранение основной причины (например, инфекции или аллергии), поддержание оптимального режима питья и влажности воздуха, а также рекомендации по изменению образа жизни. Важно индивидуализировать подход к каждому пациенту, учитывая особенности заболевания и соответствующие факторы риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lundbäck B, Nyström L, Rosenhall L, Stjernberg N. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey // *Eur Respir J*. 1991. Vol. 4, N. 3. P. 257-66.
2. Holt KJ, Smith JA. How often do healthy people cough? // *Respir Res*. 2023. Vol. 24, N. 1. P. 275. DOI:10.1186/s12931-023-02585-1
3. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey // *Eur Respir J*. 2001. Vol. 18, N 4. P. 647-54. DOI:10.1183/09031936.01.00098701
4. Зайцев А.А. Кашель: по страницам международных рекомендаций // *Эффективная фармакотерапия*. 2019. Т. 27, № 15. С. 38-48.
5. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель: методические рекомендации для врачей. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2021. 84 с.
6. Morice A, Dicpinigaitis P, McGarvey L, Birring SS. Chronic cough: new insights and future prospects // *Eur Respir Rev*. 2021. Vol. 30, N. 162. P. 210127. DOI:10.1183/16000617.0127-2021
7. Чучалин А.Г., Халтаев Н.Г., Абросимов В.Н., Котляров С.Н., Мартынов А.В. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний // *Пульмонология*. 2010. № 2. С. 56-61. DOI:10.18093/0869-0189-2010-2-56-61
8. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis // *Eur Respir J*. 2015. Vol. 45, N 5. P. 1479-81. DOI:10.1183/09031936.00218714
9. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шкатова Я.С., Резова Н.В. Кашель: эволюция взглядов и современные подходы к объективной оценке // *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91, № 3. С. 71-5. DOI:10.26442/00403660.2019.03.000111
10. Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Morice AH. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms // *Thorax*. 2006. Vol. 61, N 11. P. 975-9. DOI:10.1136/thx.2006.060087

11. Dicpinigaitis PV, Allusson VR, Baldanti A, et al. Ethnic and gender differences in cough reflex sensitivity // *Respiration*. 2001. N. 68. P. 480-2. DOI:10.1159/000050554
12. Song WJ, Morice AH, Kim MH, et al. Cough in the elderly population: relationships with multiple comorbidity // *PLoS One*. 2013. N. 8. P. e78081. DOI:10.1371/journal.pone.0078081
13. Holden SE, Morice A, Birring SS, et al. Cough presentation in primary care and the identification of chronic cough: a need for diagnostic clarity? // *Curr Med Res Opin*. 2020. N. 36. P. 139-50. DOI:10.1080/03007995.2019.1673716
14. Millqvist E, Bende M. Capsaicin cough sensitivity is decreased in smokers // *Respir Med*. 2001. Vol. 1, N. 95. P. 19-21. DOI:10.1053/rmed.2000.0965
15. Dicpinigaitis PV, Sitkauskienė B, Stravinskaitė K, et al. Effect of smoking cessation on cough reflex sensitivity // *Eur Respir J*. 2006. Vol. 28, N. 4. P. 786-90.
16. Butler LM, Koh WP, Lee HP, et al. Dietary fiber and reduced cough with phlegm: a cohort study in Singapore // *Am J Respir Crit Care Med*. 2004. Vol. 170, N. 3. P. 279-87. DOI:10.1164/rccm.200306-789OC
17. Wang G, Hallberg J, Um Bergström P, et al. Assessment of chronic bronchitis and risk factors in young adults: results from BAMSE // *Eur Respir J*. 2021. Vol. 57, N. 3. P. 2002120. DOI:10.1183/13993003.02120-2020
18. Everett CF, Kastelik JA, Thompson RH, et al. Chronic persistent cough in the community: a questionnaire survey // *Cough*. 2007. N. 3. P. 5. DOI:10.1186/1745-9974-3-5
19. Koskela HO, Lähti AM, Pekkanen J. The impacts of cough: a cross-sectional study in a Finnish adult employee population // *ERJ Open Res*. 2018. N. 4. P. 00113-2018. DOI:10.1183/23120541.00113-2018
20. Lähti AM, Pekkanen J, Koskela HO. Persistence of chronic cough in a community-based population // *ERJ Open Res*. 2020. N. 6. P. 00229-2019. DOI:10.1183/23120541.00229-2019
21. Yousaf N, Montinero W, Birring SS, et al. The long-term outcome of patients with unexplained chronic cough // *Respir Med*. 2013. N. 107. P. 408-12. DOI:10.1016/j.rmed.2012.11.018
22. Livraghi A, Randell SH. Cystic fibrosis and other respiratory diseases of impaired mucus clearance // *Toxicol Pathol*. 2007. N. 35. P. 116-29. DOI:10.1080/01926230601060025
23. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction // *N Engl J Med*. 2010. N. 363. P. 2233-47. DOI:10.1056/NEJMr0910061
24. Marthin JK, Mortensen J, Pressler T, Nielsen KG. Pulmonary radio-aerosol mucociliary clearance in diagnosis of primary ciliary dyskinesia // *Chest*. 2007. N. 132. P. 966-76. DOI:10.1378/chest.06-2951

25. Munkholm M, Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects // *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014. Vol. 34, N. 3. P. 171-7. DOI:10.1111/cpf.12085
26. Davenport PW. Urge-to-cough: what can it teach us about cough? // *Lung*. 2008. Vol. 186, Suppl. 1. P. S107-11. DOI:10.1007/s00408-007-9045-7
27. Eccles R. Central mechanisms IV: conscious control of cough and the placebo effect // *Handb Exp Pharmacol*. 2009. N. 187. P. 241-62. DOI:10.1007/978-3-540-79842-2_12
28. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report // *Chest*. 2014. Vol. 146, N. 6. P. 1633-48. DOI:10.1378/chest.14-1481
29. Widdicombe J. Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs) // *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2003. N. 270. P. 2-10. DOI:10.1002/ar.a.10003
30. Bonvini SJ, Birrell MA, Smith JA, Belvisi MG. Targeting TRP channels for chronic cough: from bench to bedside // *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2015. N. 388. P. 401-20. DOI:10.1007/s00210-014-1082-1
31. Chung KF, McGarvey L, Song WJ, et al. Cough hypersensitivity and chronic cough // *Nat Rev Dis Primers*. 2022. Vol. 8, N. 1. P. 45. DOI:10.1038/s41572-022-00370-w
32. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. 4-е изд., пер. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 152 с.
33. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH, et al. German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough // *Respir Med*. 2020. N. 170. P. 105939. DOI:10.1016/j.rmed.2020.105939
34. Shannon R, Baekey DM, Morris KF, Lindsey BG. Brainstem respiratory networks and cough // *Pulm Pharmacol*. 1996. Vol. 9, N. 5-6. P. 343-7. DOI:10.1016/j.pupt.2015.10.012
35. McGovern AE, Davis-Poynter N, Farrell MJ, Mazzone SB. Trans-neuronal tracing of airways-related sensory circuitry using herpes simplex virus 1, strain H129 // *Neuroscience*. 2012. N. 207. P. 148-66. DOI:10.1016/j.neuroscience.2012.01.029
36. Shannon R, Baekey DM, Morris KF, et al. Production of reflex cough by brainstem respiratory networks // *Pulm Pharmacol Ther*. 2004. Vol. 17, N. 6. P. 369-76. DOI:10.1016/j.pupt.2004.09.022
37. May AJ, Widdicombe JG. Depression of the cough reflex by pentobarbitone and some opium derivatives // *Br Pharmacol Chemother*. 1954. Vol. 9, N 3. P. 335-40.
38. Bolser DC, Hey JA, Chapman RW. Influence of central antitussive drugs on the cough motor pattern // *J Appl Physiol* (1985). 1999. Vol. 86, N. 3. P. 1017-24. DOI:10.1152/jappl.1999.86.3.1017

39. Poliacek I, Wang C, Corrie LW, et al. Microinjection of codeine into the region of the caudal ventral respiratory column suppresses cough in anesthetized cats // *J Appl Physiol* (1985). 2010. Vol. 108, N. 4. P. 858-65. DOI:10.1152/japplphysiol.00783.2009
40. Poliacek I, Corrie LW, Rose MJ, et al. Influence of microinjections of D, L-homocysteic acid into the Botzinger complex area on the cough reflex in the cat // *J Physiol Pharmacol*. 2008. Vol. 59, Suppl. 6. P. 585-96.
41. Poliacek I, Corrie LW, Wang C, et al. Microinjection of DLH into the region of the caudal ventral respiratory column in the cat: evidence for an endogenous cough-suppressant mechanism // *J Appl Physiol* (1985). 2007. Vol. 102, N. 3. P. 1014-21. DOI:10.1152/japplphysiol.00616.2006
42. Mutolo D, Bongiani F, Cinelli E, et al. Modulation of the cough reflex by antitussive agents within the caudal aspect of the nucleus tractus solitarius in the rabbit // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008. Vol. 295, N. 1. P. R243-51. DOI:10.1152/ajpregu.00184.2008
43. Vertigan AE, Gibson PG. Chronic refractory cough as a sensory neuropathy: evidence from a reinterpretation of cough triggers // *J Voice*. 2011. Vol. 25, N. 5. P. 596-601. DOI:10.1016/j.jvoice.2010.07.009
44. Vertigan AE, Gibson PG. The role of speech pathology in the management of patients with chronic refractory cough // *Lung*. 2012. Vol. 190, N. 1. P. 35-40. DOI:10.1007/s00408-011-9333-0
45. Irwin RS, Glomb WB, Chang AB. Habit cough, tic cough, and psychogenic cough in adult and pediatric populations: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*. 2006. Vol. 129, Suppl. 1. P. 174S-9S. DOI:10.1378/chest.129.1_suppl.174S
46. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children // *Eur Respir J*. 2020. Vol. 55, N. 1. P. 1901136. DOI:10.1183/13993003.01136-2019
47. Mann J, Goh NSL, Holland AE, Khor YH. Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis // *Front Rehabil Sci*. 2021. N. 2. P. 751798. DOI:10.3389/freesc.2021.751798
48. Lee KK, Davenport PW, Smith JA, et al. Global Physiology and Pathophysiology of Cough: Part 1: Cough Phenomenology – CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest*. 2021. Vol. 159, N. 1. P. 282-93. DOI:10.1016/j.chest.2020.08.2086
49. Hill DB, Button B, Rubinstein M, Boucher RC. Physiology and pathophysiology of human airway mucus // *Physiol Rev*. 2022. Vol. 102, N. 4. P. 1757-836. DOI:10.1152/physrev.00004.2021
50. Bermbach S, Weinhold K, Roeder T, et al. Mechanisms of cilia-driven transport in the airways in the absence of mucus // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014. Vol. 51, N. 1. P. 56-67. DOI:10.1165/rcmb.2012-0530OC

51. Hussong J, Lindken R, Faulhammer P, et al. Cilia-driven particle and fluid transport over mucus-free mice tracheae // *J Biomech.* 2013. Vol. 46, N. 3. P. 593-8. DOI:10.1016/j.jbiomech.2012.08.020
52. Morgan KT, Jiang XZ, Patterson DL, Gross EA. The nasal mucociliary apparatus. Correlation of structure and function in the rat // *Am Rev Respir Dis.* 1984. Vol. 130, N. 2. P. 275-81. DOI:10.1164/arrd.1984.130.2.275
53. Sturgess JM. The mucous lining of major bronchi in the rabbit lung // *Am Rev Respir Dis.* 1977. Vol. 115, N. 5. P. 819-27. DOI:10.1164/arrd.1977.115.5.819
54. Iravani J, As van A. Mucus transport in the tracheobronchial tree of normal and bronchitic rats // *J Pathol.* 1972. Vol. 106, N. 2. P. 81-93. DOI:10.1002/path.1711060204
55. Bennett WD, Wu J, Fuller F, et al. Duration of action of hypertonic saline on mucociliary clearance in the normal lung // *J Appl Physiol* (1985). 2015. Vol. 118, N. 12. P. 1483-90. DOI:10.1152/japplphysiol.00404.2014
56. Ermund A, Meiss LN, Dolan B, et al. The mucus bundles responsible for airway cleaning are retained in cystic fibrosis and by cholinergic stimulation // *Eur Respir J.* 2018. Vol. 52, N. 2. P. 1800457. DOI:10.1183/13993003.00457-2018
57. Ermund A, Trillo-Muyo S, Hansson GC. Assembly, Release, and Transport of Airway Mucins in Pigs and Humans // *Ann Am Thorac Soc.* 2018. Vol. 15, Suppl. 3. P. S159-63. DOI:10.1513/AnnalsATS.201804-238AW
58. Gsell S, Loiseau E, D'Ortona U, et al. Hydrodynamic model of directional ciliary-beat organization in human airways // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10, N. 1. P. 8405. DOI:10.1038/s41598-020-64695-w
59. Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus // *Annu Rev Physiol.* 2008. N. 70. P. 459-86. DOI:10.1146/annurev.physiol.70.113006.100702
60. Anderson WH, Coakley RD, Button B, et al. The Relationship of Mucus Concentration (Hydration) to Mucus Osmotic Pressure and Transport in Chronic Bronchitis // *Am J Respir Crit Care Med.* 2015. Vol. 192, N. 2. P. 182-90. DOI:10.1164/rccm.201412-2230OC
61. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, et al. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis // *N Engl J Med.* 2017. Vol. 377, N. 10. P. 911-22. DOI:10.1056/NEJMoa1701632
62. Knowles MR, Robinson JM, Wood RE, et al. Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease-control subjects [published correction appears in *J Clin Invest.* 1998. Vol. 101, N. 1. P. 285] // *J Clin Invest.* 1997. Vol. 100, N. 10. P. 2588-95. DOI:10.1172/JCI119802

63. Fox AJ, Lalloo UG, Belvisi MG, et al. Bradykinin-evoked sensitization of airway sensory nerves: a mechanism for ACE-inhibitor cough // *Nat Med*. 1996. Vol. 2, N. 7. P. 814-7. DOI:10.1038/nm0796-814
64. Mazzone SB, McGarvey L. Mechanisms and Rationale for Targeted Therapies in Refractory and Unexplained Chronic Cough // *Clin Pharmacol Ther*. 2021. Vol. 109, N. 3. P. 619-36. DOI:10.1002/cpt.2003
65. Choudry NB, Fuller RW, Pride NB. Sensitivity of the human cough reflex: effect of inflammatory mediators prostaglandin E₂, bradykinin, and histamine // *Am Rev Respir Dis*. 1989. Vol. 140, N. 1. P. 137-41. DOI:10.1164/ajrccm/140.1.137
66. Hewitt MM, Adams GJr, Mazzone SB, et al. Pharmacology of Bradykinin-Evoked Coughing in Guinea Pigs // *J Pharmacol Exp Ther*. 2016. Vol. 357, N. 3. P. 620-8. DOI:10.1124/jpet.115.230383
67. Lee LY, Kwong K, Lin YS, Gu Q. Hypersensitivity of bronchopulmonary C-fibers induced by airway mucosal inflammation: cellular mechanisms // *Pulm Pharmacol Ther*. 2002. Vol. 15, N. 3. P. 199-204. DOI:10.1006/pupt.2002.0338
68. Al-Kandery AA, Rao MS, El-Hashim AZ. Prostaglandin E₂ sensitizes the cough reflex centrally via EP3 receptor-dependent activation of NaV 1.8 channels // *Respir Res*. 2021. Vol. 22, N. 1. P. 296. DOI:10.1186/s12931-021-01889-4
69. Ford AP, Undem BJ. The therapeutic promise of ATP antagonism at P2X3 receptors in respiratory and urological disorders // *Front Cell Neurosci*. 2013. N. 7. P. 267. DOI:10.3389/fncel.2013.00267
70. Kamei J, Takahashi Y. Involvement of ionotropic purinergic receptors in the histamine-induced enhancement of the cough reflex sensitivity in guinea pigs // *Eur J Pharmacol*. 2006. Vol. 547, N. 1-3. P. 160-4. DOI:10.1016/j.ejphar.2006.07.034
71. Mazzone SB, Undem BJ. Vagal Afferent Innervation of the Airways in Health and Disease // *Physiol Rev*. 2016. Vol. 96, N. 3. P. 975-1024. DOI:10.1152/physrev.00039.2015
72. Cockayne DA, Dunn PM, Zhong Y, et al. P2X2 knockout mice and P2X2/P2X3 double knockout mice reveal a role for the P2X2 receptor subunit in mediating multiple sensory effects of ATP // *J Physiol*. 2005. Vol. 567, Pt. 2. P. 621-39. DOI:10.1113/jphysiol.2005.088435
73. Basoglu OK, Barnes PJ, Kharitonov SA, Pelleg A. Effects of Aerosolized Adenosine 5'-Triphosphate in Smokers and Patients With COPD // *Chest*. 2015. Vol. 148, N. 2. P. 430-5. DOI:10.1378/chest.14-2285
74. Basoglu OK, Pelleg A, Essilfie-Quaye S, et al. Effects of aerosolized adenosine 5'-triphosphate vs adenosine 5'-monophosphate on dyspnea and airway caliber in healthy nonsmokers and patients with asthma // *Chest*. 2005. Vol. 128, N. 4. P. 1905-9. DOI:10.1378/chest.128.4.1905
75. Lommatzsch M, Cicko S, Müller T, et al. Extracellular adenosine triphosphate and chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Re-*

- spir Crit Care Med. 2010. Vol. 181, N. 9. P. 928-34. DOI:10.1164/rccm.200910-1506OC
76. Idzko M, Hammad H, van Nimwegen M, et al. Extracellular ATP triggers and maintains asthmatic airway inflammation by activating dendritic cells // Nat Med. 2007. Vol. 13, N. 8. P. 913-9. DOI:10.1038/nm1617
77. Fowles HE, Rowland T, Wright C, Morice A. Tussive challenge with ATP and AMP: does it reveal cough hypersensitivity? // Eur Respir J. 2017. Vol. 49, N. 2. P. 1601452. DOI:10.1183/13993003.01452-2016
78. Drake MG, McGarvey LP, Morice AH. From bench to bedside: The role of cough hypersensitivity in chronic cough // Clin Transl Med. 2023. Vol. 13, N. 8. P. e1343. DOI:10.1002/ctm2.1343
79. Umeno E, Hirose T, Nishima S. Pretreatment with aerosolized capsaicin potentiates histamine-induced bronchoconstriction in guinea pigs // Am Rev Respir Dis. 1992. Vol. 146, N. 1. P. 159-62. DOI:10.1164/ajrccm/146.1.159
80. Costello RW, Fryer AD, Belmonte KE, Jacoby DB. Effects of tachykinin NK1 receptor antagonists on vagal hyperreactivity and neuronal M2 muscarinic receptor function in antigen challenged guinea-pigs // Br J Pharmacol. 1998. Vol. 124, N. 2. P. 267-76. DOI:10.1038/sj.bjp.0701822
81. Ujiie Y, Sekizawa K, Aikawa T, Sasaki H. Evidence for substance P as an endogenous substance causing cough in guinea pigs // Am Rev Respir Dis. 1993. Vol. 148, N. 6, Pt. 1. P. 1628-32. DOI:10.1164/ajrccm/148.6_Pt_1.1628
82. Cho YS, Park SY, Lee CK, et al. Elevated substance P levels in nasal lavage fluids from patients with chronic nonproductive cough and increased cough sensitivity to inhaled capsaicin // J Allergy Clin Immunol. 2003. Vol. 112, N. 4. P. 695-701. DOI:10.1016/s0091-6749(03)01784-6
83. Lim KG, Rank MA, Kita H, et al. Neuropeptide levels in nasal secretions from patients with and without chronic cough // Ann Allergy Asthma Immunol. 2011. Vol. 107, N. 4. P. 360-3. DOI:10.1016/j.anai.2011.07.010
84. Hope-Gill BD, Hilldrup S, Davies C, et al. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis // Am J Respir Crit Care Med. 2003. Vol. 168, N. 8. P. 995-1002. DOI:10.1164/rccm.200304-597OC
85. Morice AH, Lowry R, Brown MJ, Higenbottam T. Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex // Lancet. 1987. Vol. 2, N. 8568. P. 1116-8. DOI:10.1016/s0140-6736(87)91547-9
86. Shapiro CO, Proskocil BJ, Oppedard LJ, et al. Airway Sensory Nerve Density Is Increased in Chronic Cough // Am J Respir Crit Care Med. 2021. Vol. 203, N. 3. P. 348-55. DOI:10.1164/rccm.201912-2347OC
87. Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chron-

- ic cough // *Am J Respir Crit Care Med*. 2004. N. 170. P. 1276-80. DOI:10.1164/rccm.200402-174OC
88. Verzele NAI, Chua BY, Law CW, et al. The impact of influenza pulmonary infection and inflammation on vagal bronchopulmonary sensory neurons // *FASEB J*. 2021. Vol. 35, N. 3. P. e21320. DOI:10.1096/fj.202001509R
89. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder // *Lancet Respir Med*. 2013. Vol. 1, N. 5. P. 414-22. DOI:10.1016/S2213-2600(13)70043-2
90. Grace M, Birrell MA, Dubuis E, et al. Transient receptor potential channels mediate the tussive response to prostaglandin E2 and bradykinin // *Thorax*. 2012. Vol. 67, N. 10. P. 891-900. DOI:10.1136/thoraxjnl-2011-201443
91. Brozmanova M, Svajdova S, Pavelkova N, et al. The voltage-gated sodium channel NaV1.8 blocker A-803467 inhibits cough in the guinea pig // *Respir Physiol Neurobiol*. 2019. N. 270. P. 103267. DOI:10.1016/j.resp.2019.103267
92. Poliacsek I, Rose MJ, Pitts TE, et al. Central administration of nicotine suppresses tracheobronchial cough in anesthetized cats // *J Appl Physiol* (1985). 2015. Vol. 118, N. 3. P. 265-72. DOI:10.1152/japplphysiol.00075.2014
93. Canning BJ, Liu Q, Tao M, et al. Evidence for Alpha7 Nicotinic Receptor Activation During the Cough Suppressing Effects Induced by Nicotine and Identification of ATA-101 as a Potential Novel Therapy for the Treatment of Chronic Cough // *J Pharmacol Exp Ther*. 2022. Vol. 380, N. 2. P. 94-103. DOI:10.1124/jpet.121.000641
94. Ando A, Smallwood D, McMahon M, et al. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control // *Thorax*. 2016. Vol. 71, N. 4. P. 323-9. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-207425
95. Deng Z, Zhou W, Sun J, et al. IFN- γ Enhances the Cough Reflex Sensitivity via Calcium Influx in Vagal Sensory Neurons // *Am J Respir Crit Care Med*. 2018. Vol. 198, N. 7. P. 868-79. DOI:10.1164/rccm.201709-1813OC
96. Lin RL, Gu Q, Lee LY. Hypersensitivity of Vagal Pulmonary Afferents Induced by Tumor Necrosis Factor Alpha in Mice // *Front Physiol*. 2017. N. 8. P. 411. DOI:10.3389/fphys.2017.00411
97. Won HK, Kang SY, Kang Y, et al. Cough-Related Laryngeal Sensations and Triggers in Adults With Chronic Cough: Symptom Profile and Impact // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019. Vol. 11, N. 5. P. 622-31. DOI:10.4168/air.2019.11.5.622
98. Sundar KM, Stark AC, Hu N, Barkmeier-Kraemer J. Is laryngeal hypersensitivity the basis of unexplained or refractory chronic cough? // *ERJ Open Res*. 2021. Vol. 7, N. 1. P. 00793-2020. DOI:10.1183/23120541.00793-2020

99. Cho PSP, Fletcher HV, Turner RD, et al. Impaired cough suppression in chronic refractory cough // *Eur Respir J*. 2019. Vol. 53, N. 5. P. 1802203. DOI:10.1183/13993003.02203-2018
100. Hilton E, Satia I, Holt K, et al. The Effect of Pain Conditioning on Experimentally Evoked Cough: Evidence of Impaired Endogenous Inhibitory Control Mechanisms in Refractory Chronic Cough // *Eur Respir J*. 2020. P. 2001387. DOI:10.1183/13993003.01387-2020
101. Choudry NB, Fuller RW. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough // *Eur Respir J*. 1992. Vol. 5, N. 3. P. 296-300.
102. Nurmi HM, Lätti AM, Brannan JD, Koskela HO. Comparison of mannitol and citric acid cough provocation tests // *Respir Med*. 2019. N. 158. P. 14-20. DOI:10.1016/j.rmed.2019.09.011
103. Koskela HO, Purokivi MK, Kontra KM, et al. Hypertonic saline cough provocation test with salbutamol pre-treatment: evidence for sensorineural dysfunction in asthma // *Clin Exp Allergy*. 2008. Vol. 38, N. 7. P. 1100-7. DOI:10.1111/j.1365-2222.2008.02996.x
104. Varechova S, Plevkova J, Hanacek J, Tatar M. Role of gender and pubertal stage on cough sensitivity in childhood and adolescence // *J Physiol Pharmacol*. 2008. Vol. 59, Suppl. 6. P. 719-26.
105. Morice AH, Jakes AD, Faruqi S, et al. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response // *Eur Respir J*. 2014. Vol. 44, N. 5. P. 1149-55. DOI:10.1183/09031936.00217813
106. Morice AH, Kitt MM, Ford AP, et al. The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: a randomised placebo-controlled study // *Eur Respir J*. 2019. Vol. 54, N. 1. P. 1900439. DOI:10.1183/13993003.00439-2019
107. McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials // *Lancet*. 2022. Vol. 399, N. 10328. P. 909-23. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02348-5
108. Мовшович Б.Л. Амбулаторная медицина. М.: МедИнформ-Агентство, 2010. 1064 с.
109. Черноуцкий М.В. Диагностика внутренних болезней. Л.: Медгиз, 1954. С. 273-6.
110. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Т. 2. М.: Советская энциклопедия, 1983. С. 24-5.
111. Орлова Н.В. Кашель в обзоре современных рекомендаций // *Медицинский совет*. 2019. № 6. С. 74-81.
112. Чучалин А.Г., Анаев Э.Х. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии // *Пульмонология*. 2012. № 4. С. 106-15.
113. Nguyen AM, Schelfhout J, Muccino D, et al. Leicester Cough Questionnaire validation and clinically important thresholds for change in

- refractory or unexplained chronic cough // *Ther Adv Respir Dis*. 2022. N. 16. P. 17534666221099737. DOI:10.1177/17534666221099737
114. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire // *Chest*. 2002. Vol. 121, N. 4. P. 1123-31. DOI:10.1378/chest.121.4.1123
115. Baiardini I, Braido F, Fassio O, et al. A new tool to assess and monitor the burden of chronic cough on quality of life: Chronic Cough Impact Questionnaire // *Allergy*. 2005. Vol. 60, N. 4. P. 482-8. DOI:10.1111/j.1398-9995.2005.00743.x
116. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Исследование эффективности Левопронта в лечении непродуктивного кашля // *Практическая пульмонология*. 2021. № 2. P. 65-74. DOI:10.24412/2409-6636-2021-12693
117. Coryllos PN. Action of the diaphragm in cough: experimental and clinical study in the human // *Am J Med Sci*. 1937. N. 194. P. 523-35.
118. Piirilä P, Sovijärvi A.R. Objective assessment of cough // *Eur Respir J*. 1995. Vol. 8, N. 11. P. 1949-56. DOI:10.1183/09031936.95.08111949
119. Korpas J, Sadlonova-Korpasova J. Cough sound registration in men // *Folia Medica Martiniana*. 1984. Vol. 10, N. 1. P. 167-93.
120. Bickerman HA, Cohen BM, German E, Itkin SE. The cough response of normal human subjects stimulated experimentally by citric acid aerosol: alterations produced by antitussive agents // *Am J Med Sci*. 1956. N. 232. P. 57-65.
121. Sevelius H, Colmore JP. Objective assessment of antitussive agents in patients with chronic cough // *J New Drugs*. 1966. N. 6. P. 216-23.
122. Piirilä P, Sovijärvi ARA. Differences in acoustic and dynamic characteristics of spontaneous cough in pulmonary diseases // *Chest*. 1989. N. 96. P. 46-53. DOI:10.1378/chest.96.1.46
123. Kelemen SA, Cseri T. Die Phonetik des willkürlichen Hustens // *Atemw Lungenkr*. 1981. N. 7. P. 222-5.
124. Debrezeni LA, Korpas J, Salat D. Spectral analysis of cough sounds recorded with and without a noseclip // *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1987. Vol. 23, Suppl. 10. P. 57s-61s.
125. Druzgalski ChK, Donnerberg RL, Campbell RM. Techniques of recording respiratory sounds // *J Clin Engin*. 1980. N. 5. P. 321-30.
126. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С. Диагностика кашля: настоящее и будущее // *Туберкулез и болезни легких*. 2021. Т. 11, № 99. С. 56-65. DOI:10.21292/2075-1230-2021-99-11-56-64
127. Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Сычев В.В., и др. Спектральная туссофонобарография – метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой // *Пульмонология*. 2003. № 6. С. 32-6.

128. Овсянников Е.С., Стасюк О.Н. Оценка продуктивности кашля у больных хронической обструктивной болезнью легких и вентральными грыжами с применением спектральной туссофонобарографии // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 7, № 1. С. 99.
129. Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., и др. Спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19 // Пульмонология. 2022. Т. 32, № 6. С. 834-41. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-6-834-841
130. Peltola H, Michelsson K. Efficacy of salbutamol in treatment of infant pertussis demonstrated by sound spectrum analysis // Lancet. 1982. Vol. 1, N. 8267. P. 310-2. DOI:10.1016/s0140-6736(82)91570-7
131. Peltola H, Rinne A. Sonography (sound spectrography) as a measurement of larynx spasm in severe adenovirus infection and pertussis of infants // Infection. 1984. N. 12. P. 102-3. DOI:10.1007/BF01641682
132. Nguyen LH, Pham NT, Do VH, et al. Fruit-CoV: An efficient vision-based framework for speedy detection and diagnosis of SARS-CoV-2 infections through recorded cough sounds // Expert Syst Appl. 2023. N. 213. P. 119212. DOI:10.1016/j.eswa.2022.119212
133. Thomas J, Heurich AE, Shepherd DA, Sanzari NP. A system for the clinical assessment of the antitussive activity of caramiphen // Curr Ther Resp. 1974. N. 10. P. 1082-90.
134. Power JT, Stewart IC, Connaughton JJ, et al. Nocturnal cough in patients with chronic bronchitis and emphysema // Am Rev Respir Dis. 1984. N. 130. P. 999-1001. DOI:10.1164/arrd.1984.130.6.999
135. Toop LJ, Dawson KP, Thorpe CW. A portable system for the spectral analysis of cough sounds in asthma // J Asthma. 1990. Vol. 27, N. 6. P. 393-7. DOI:10.3109/02770909009073356
136. Hsu JY, Stone RA, Logan-Sinclair RB, et al. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder // Eur Respir J. 1994. N. 7. P. 1246-53. DOI:10.1183/09031936.94.07071246
137. Провоторов В.М., Литвинов Е.В., Демьяшкина И.В. Метод спектрографии кашля // Медицинская техника. 1998. № 4. С. 15-20.
138. Melek Manshouri N. Identifying COVID-19 by using spectral analysis of cough recordings: a distinctive classification study // Cogn Neurodyn. 2022. Vol. 16, N. 1. P. 239-53. DOI:10.1007/s11571-021-09695-w
139. Chung Y, Jin J, Jo HI, et al. Diagnosis of Pneumonia by Cough Sounds Analyzed with Statistical Features and AI // Sensors (Basel). 2021. Vol. 21, N. 21. P. 7036. DOI:10.3390/s21217036
140. Руководство для врачей общей практики. Кашель. 2015. URL: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-9/88994-kashel_2015.pdf (дата обращения: 01.11.2023).

141. Lee KK, Matos S, Evans DH, et al. A longitudinal assessment of acute cough // *Am J Respir Crit Care Med*. 2013. Vol. 187, N. 9. P. 991-7. DOI:10.1164/rccm.201209-1686OC
142. Острый бронхит. Клинические рекомендации. 2022. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/OB_2022.pdf (дата обращения: 03.05.2024).
143. Wang DY, Ghoshal AG, Razak Bin Abdul MA, et al. Cough as a key symptom in asthma, allergic rhinitis, copd and rhinosinusitis and its impact in Asia // *Value Health*. 2014. Vol 17, N. 7. P. A776-7. DOI:10.1016/j.jval.2014.08.351
144. Buhl R, Bals R, Baur X, et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma – Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology] // *Pneumologie*. 2017. N. 71. P. e2.
145. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. 2021. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf (дата обращения: 09.02.2024).
146. Daniels SK, Brailey K, Priestly DH, et al. Aspiration in patients with acute stroke // *Arch Phys Med Rehabil*. 1998. Vol. 79, N. 1. P. 14-9. DOI:10.1016/s0003-9993(98)90200-3
147. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods // *Clin Infect Dis*. 2010. Vol. 50, N. 2. P. 202-9. DOI:10.1086/648678
148. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. 2021. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia_2021.pdf (дата обращения: 09.02.2024).
149. Barber CM, Curran AD, Fishwick D. Impaired cough reflex in patients with recurrent pneumonia // *Thorax*. 2003. Vol. 58, N. 7. P. 645-6. DOI:10.1136/thorax.58.7.645-b
150. Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, et al. Impaired cough reflex in patients with recurrent pneumonia // *Thorax*. 2003. Vol. 58, N. 2. P. 152-3. DOI:10.1136/thorax.58.2.152
151. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD report 2024. URL: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> (дата обращения: 09.02.2024).
152. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal // *Am J Respir Crit Care Med*. 2021. Vol. 204, N. 11. P. 1251-8. DOI:10.1164/rccm.202108-1819PP
153. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung

- Health Study // *Am J Respir Crit Care Med*. 2002. Vol. 166, N. 3. P. 333-9. DOI:10.1164/rccm.2110093
154. Smith J, Woodcock A. Cough and its importance in COPD // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006. Vol. 1, N. 3. P. 305-14. DOI:10.2147/copd.2006.1.3.305
155. Kanemitsu Y, Kurokawa R, Akamatsu T, et al. Decreased capsaicin cough reflex sensitivity predicts hospitalisation due to COPD // *BMJ Open Respir Res*. 2023. Vol. 10, N. 1. P. e001283. DOI:10.1136/bmjresp-2022-001283
156. Hughes R, Rapsomaniki E, Janson C, et al. Frequent productive cough: Symptom burden and future exacerbation risk among patients with asthma and/or COPD in the NOVELTY study // *Respir Med*. 2022. N. 200. P. 106921. DOI:10.1016/j.rmed.2022.106921
157. Lindberg A, Sawalha S, Hedman L, et al. Subjects with COPD and productive cough have an increased risk for exacerbations and death // *Respir Med*. 2015. Vol. 109, N. 1. P. 88-95. DOI:10.1016/j.rmed.2014.12.001
158. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry) // *J Am Coll Cardiol*. 2011. N. 57. P. 700-6. DOI:10.1016/j.jacc.2010.05.071
159. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020) // *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2021. № 1. С. 6-43. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43
160. Brunnee T, Graf K, Kastens B, et al. Bronchial hyperreactivity in patients with moderate pulmonary circulation overload // *Chest*. 1993. N. 103. P. 1477-81. DOI:10.1378/chest.103.5.1477
161. Brandon N. Premature atrial contraction as an etiology for cough // *Chest*. 2008. Vol. 133, N. 3. P. 828. DOI:10.1378/chest.07-2059
162. Baron SB, Huang SK. Cough syncope presenting as Mobitz type II atrioventricular block – an electrophysiologic correlation // *Pacing Clin Electrophysiol*. 1987. Vol. 10, N. 1, Pt. 1. P. 65-9. DOI:10.1111/j.1540-8159.1987.tb05925.x
163. Mitton M. Paroxysmal atrioventricular block in a healthy patient receiving spinal anesthesia: a case report // *AANA J*. 1993. Vol. 61, N. 6. P. 605-9.
164. Dicipinigaitis PV, Colice GL, Goolsby MJ, et al. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge // *Cough*. 2009. N. 5. P. 11. DOI:10.1186/1745-9974-5-11
165. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения // *Практическая пульмонология*. 2020. № 2. С. 78-86.

166. Moon JY, Lee H, Kim MH, et al. Bacterial Etiology in Subacute Cough // *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023. Vol. 15, N. 5. P. 673-81. DOI:10.4168/aaair.2023.15.5.673
167. Weinberger R, Riffelmann M, Kennerknecht N, et al. Long-lasting cough in an adult German population: incidence, symptoms, and related pathogens // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018. Vol. 37, N. 4. P. 665-72. DOI:10.1007/s10096-017-3158-6
168. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW; CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest.* 2018. Vol. 153, N. 1. P. 196-209. DOI:10.1016/j.chest.2017.10.016
169. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists // *Rhinology.* 2012. Vol. 50, N. 1. P. 1-12. DOI:10.4193/Rhino12.000
170. Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, et al. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study // *BMJ.* 2013. N. 347. P. f4249. DOI:10.1136/bmj.f4249
171. Birkebaek NH, Kristiansen M, Seefeldt T, et al. Bordetella pertussis and chronic cough in adults // *Clin Infect Dis.* 1999. Vol. 29, N. 5. P. 1239-42. DOI:10.1086/313448
172. Miyashita N, Kawai Y, Yamaguchi T, Ouchi K. Evaluation of serological tests for diagnosis of Bordetella pertussis infection in adolescents and adults // *Respirology.* 2011. Vol. 16, N. 8. P. 1189-95. DOI:10.1111/j.1440-1843.2011.02024.x
173. Nieves DJ, Heininger U. Bordetella pertussis // *Microbiol Spectr.* 2016. Vol. 4, N. 3. DOI:10.1128/microbiolspec.E110-0008-2015
174. Рекомендации гражданам: О профилактике коклюша. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/recommendations/details.php?ELEMENT_ID=23401 (дата обращения: 09.02.2024).
175. Decker MD, Edwards KM. Pertussis (Whooping Cough) // *J Infect Dis.* 2021. Vol. 224, N. 12, Suppl. 2. P. S310-20. DOI:10.1093/infdis/jiaa469
176. Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г. Коклюш: эпидемиология, биологические свойства Bordetella pertussis, принципы лабораторной диагностики и специфической профилактики // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2014. № 4. С. 50-9.
177. Коклюш у детей. Клинические рекомендации. 2019. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf> (дата обращения: 09.02.2024).

178. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants // *Clin Infect Dis*. 2008. N. 47. P. 328-38. DOI:10.1086/589753
179. Olsen M, Thygesen SK, Østergaard JR, et al. Hospital-Diagnosed Pertussis Infection in Children and Long-term Risk of Epilepsy // *JAMA*. 2015. Vol. 314, N. 17. P. 1844-9. DOI:10.1001/jama.2015.13971
180. Zellweger H. Pertussis encephalopathy // *Arch Pediatr*. 1959. N. 76. P. 381-6.
181. Grant CC, McKay EJ, Simpson A, et al. Pertussis encephalopathy with high cerebrospinal fluid antibody titers to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin // *Pediatrics*. 1998. Vol. 102, N. 4, Pt. 1. P. 986-90.
182. Lee GM, Lett S, Schauer S, et al. Societal costs and morbidity of pertussis in adolescents and adults // *Clin Infect Dis*. 2004. Vol. 39, N. 11. P. 1572-80. DOI:10.1086/425006
183. Eidlitz-Markus T, Zeharia A. *Bordetella pertussis* as a trigger of migraine without aura // *Pediatr Neurol*. 2005. N. 33. P. 283-4. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2005.04.014
184. Skowronski DM, Buxton JA, Hestrin M, et al. Carotid artery dissection as a possible severe complication of pertussis in an adult: clinical case report and review // *Clin Infect Dis*. 2003. N. 36. P. e1-4. DOI:10.1086/344776
185. Jenkins P, Clarke SW. Cough syncope: a complication of adult whooping cough // *Br J Dis Chest*. 1981. N. 75. P. 311-3. DOI:10.1016/0007-0971(81)90012-7
186. Halperin SA, Marrie TJ. Pertussis encephalopathy in an adult: case report and review // *Rev Infect Dis*. 1991. N. 13. P. 1043-7. DOI:10.1093/clinids/13.6.1043
187. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal case of unsuspected pertussis diagnosed from a blood culture: Minnesota, 2003 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004. N. 53. P. 131-2.
188. Wang K, Bettiol S, Thompson MJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Vol. 2014, N. 9. P. CD003257. DOI:10.1002/14651858.CD003257.pub5
189. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*. 2006. Suppl. 1, N. 129. P. 95S-103S. DOI:10.1378/chest.129.1_suppl.95S
190. Gillissen A, Richter A, Oster H. Clinical efficacy of short-term treatment with extra-fine HFA beclomethasone dipropionate in patients with post-infectious persistent cough // *J Physiol Pharmacol*. 2007. Vol. 58, Suppl. 5, Pt. 1. P. 223-32.

191. Lai K, Lin L, Liu B, et al. Eosinophilic airway inflammation is common in subacute cough following acute upper respiratory tract infection // *Respirology*. 2016. Vol. 21, N. 4. P. 683-8. DOI:10.1111/resp.12748
192. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy // *Am Rev Respir Dis*. 1990. Vol. 141, N. 3. P. 640-7. DOI:10.1164/ajrccm/141.3.640
193. Wang K, Birring SS, Taylor K, et al. Montelukast for postinfectious cough in adults: a double-blind randomised placebo-controlled trial // *Lancet Respir Med*. 2014. Vol. 2, N. 1. P. 35-43. DOI:10.1016/S2213-2600(13)70245-5
194. Lin L, Yang ZF, Zhan YQ, et al. The duration of cough in patients with H1N1 influenza // *Clin Respir J*. 2017. Vol. 11, N. 6. P. 733-8. DOI:10.1111/crj.12409
195. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? // *Chest*. 2005. N. 127. P. 1710-3. DOI:10.1378/chest.127.5.1710
196. Suresh S, Perret JL, Walters EH, et al. Disease burden, comorbidities and antecedents of chronic cough phenotypes in Australian adults // *Pulmonology*. 2023. S2531-0437(23)00154-X. DOI:10.1016/j.pulmoe.2023.08.003
197. Arinze JT, Verhamme KMC, Luik AI, et al. The interrelatedness of chronic cough and chronic pain // *Eur Respir J*. 2020. N. 57. P. 2002651. DOI:10.1183/13993003.02651-2020
198. Chamberlain SA, Garrod R, Douiri A, et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey // *Lung*. 2015. N. 193. P. 401-8. DOI:10.1007/s00408-015-9701-2
199. Kuzniar TJ, Morgenthaler TI, Afessa B, et al. Chronic cough from the patient's perspective // *Mayo Clin Proc*. 2007. N. 82. P. 56-60. DOI:10.1016/S0025-6196(11)60967-1
200. Hulme K, Deary V, Dogan S, et al. Psychological profile of individuals presenting with chronic cough // *ERJ Open Res*. 2017. N. 3. P. 00099-2016. DOI:10.1183/23120541.00099-2016
201. French CL, Irwin RS, Curley FJ, et al. Impact of chronic cough on quality of life // *Arch Intern Med*. 1998. N. 158. P. 1657-61. DOI:10.1001/archinte.158.15.1657
202. Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report // *Chest*. 2016. N. 149. P. 27-44. DOI:10.1378/chest.15-1496
203. Morice AH, McGarvey L, Pavord I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults // *Thorax*. 2006. N. 61, Suppl. 1. P. i1-24. DOI:10.1136/thx.2006.065144

204. Lai K, Shen H, Zhou X, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of cough-Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium // *J Thorac Dis.* 2018. N. 10. P. 6314-51. DOI:10.21037/jtd.2018.09.153
205. Sears MR, Jones DT, Holdaway MD, et al. Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children // *Thorax.* 1986. N. 41. P. 283-9.
206. Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, et al. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma // *Am J Respir Crit Care Med.* 2003. Vol. 168, N. 8. P. 983-8. DOI:10.1164/rccm.200211-1268OC
207. Niimi A. Cough and asthma // *Cur Respir Med Rev.* 2011. Vol. 7, N. 1. 47-54. DOI:10.2174/15733981179410932
208. Урясьев О.М., Пономарева И.Б., Бхар М.Ф., Глотов С.И. Кашлевой вариант бронхиальной астмы // *Терапевтический архив.* 2020. Т. 92, № 3. С. 98-101. DOI:10.26442/00403660.2020.03.000404
209. Liu M, Liu K, Zhu N, et al. Inflammatory mediators in induced sputum and airway hyperresponsiveness in cough variant asthma during longterm inhaled corticosteroid treatment // *Mediat Inflamm.* 2012. N. 2012. P. 403868. DOI:10.1155/2012/403868
210. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma // *The Lancet.* 1989. Vol. 1, N. 8651. P. 1346-8. DOI:10.1016/s0140-6736(89)92801-8
211. Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1999. Vol. 160, N. 2. P. 406-10. DOI:10.1164/ajrccm.160.2.9810100
212. Cho J, Choi SM, Lee J, et al. Clinical outcome of eosinophilic airway inflammation in chronic airway diseases including nonasthmatic eosinophilic bronchitis // *Scientific Reports.* 2018. Vol. 8, N. 1. P. 146. DOI:10.1038/s41598-017-18265-2
213. Черняк БА, Трофименко ИН, Воржева ИИ. Эозинофильный бронхит как причина хронического кашля: диагностика и лечение // *Практическая пульмонология.* 2023. № 2. С. 56-63. DOI:10.24412/2409-6636-2023-12879
214. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and shortterm response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *The Lancet.* 2000. Vol. 356, N. 9240. P. 1480-5. DOI:10.1016/S0140-6736(00)02872-5
215. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1998. Vol. 158, N. 5, Pt. 1. P. 1511-7. DOI:10.1164/ajrccm.158.5.9804028

216. Brightling CE. Cough due to asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis // *Lung*. 2010. Vol. 188, Suppl. 1. P. S13-7. DOI:10.1007/s00408-009-9163-5
217. Yu L, Xu X, Lv H, Qiu Z. Advances in upper airway cough syndrome // *Kaohsiung J Med Sci*. 2015. Vol. 31, N. 5. P. 223-8. DOI:10.1016/j.kjms.2015.01.005
218. Pratt MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*. 2006. Vol. 129, Suppl. 1. P. 63S-71S. DOI:10.1378/chest.129.1_suppl.63S
219. Cho YS, Lee CK, Yoo B, Moon HB. Cough sensitivity and extrathoracic airway responsiveness to inhaled capsaicin in chronic cough patients // *J Korean Med Sci*. 2002. Vol. 17, N. 5. P. 616-20. DOI:10.3346/jkms.2002.17.5.616
220. Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis // *J Allergy Clin Immunol*. 1990. Vol. 86, N. 1. P. 82-8. DOI:10.1016/s0091-6749(05)80126-5
221. O'Hara J, Jones NS. «Post-nasal drip syndrome»: most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough // *Rhinology*. 2006. Vol. 44, N. 4. P. 270-3.
222. Shi CQ, Yu L, Wei WL, et al. Effect of airway inflammation on pathogenesis of upper airway cough syndrome // *Chin J Resp Crit Care Med*. 2009. N. 8. P. 256-8.
223. Niimi A. Structural changes in the airways: cause or effect of chronic cough? // *Pulm Pharmacol Ther*. 2011. Vol. 24, N. 3. P. 328-33. DOI:10.1016/j.pupt.2011.01.011
224. Ma HM, Liu SM, Lin MJ, Liu XY. Role of sensory neuropeptide in the chronic cough induced by postnasal drip syndrome // *Chin J Pract Intern Med*. 2007. N. 27. P. 531-2.
225. O'Hanlon S, Facer P, Simpson KD, et al. Neuronal markers in allergic rhinitis: expression and correlation with sensory testing // *Laryngoscope*. 2007. Vol. 117, N. 9. P. 1519-27. DOI:10.1097/MLG.0b013e-3180ca7846
226. Irwin RS, Ownbey R, Cagle PT, et al. Interpreting the histopathology of chronic cough: a prospective, controlled, comparative study // *Chest*. 2006. Vol. 130, N. 2. P. 362-70. DOI:10.1378/chest.130.2.362
227. Hara J, Fujimura M, Ueda A, et al. Effect of pressure stress applied to the airway on cough-reflex sensitivity in Guinea pigs // *Am J Respir Crit Care Med*. 2008. Vol. 177, N. 6. P. 585-92. DOI:10.1164/rccm.200703-457OC
228. Birring SS, Passant C, Patel RB, et al. Chronic tonsillar enlargement and cough: preliminary evidence of a novel and treatable cause of

- chronic cough // *Eur Respir J*. 2004. Vol. 23, N. 2. P. 199-201. DOI:10.1183/09031936.03.00066403
229. Pecova R, Zucha J, Pec M, et al. Cough reflex sensitivity testing in seasonal allergic rhinitis patients and healthy volunteers // *J Physiol Pharmacol*. 2008. Vol. 59, Suppl. 6. P. 557-64.
230. Tatar M, Plevkova J, Brozmanova M, et al. Mechanisms of the cough associated with rhinosinusitis // *Pulm Pharmacol Ther*. 2009. Vol. 22, N. 2. P. 121-6. DOI:10.1016/j.pupt.2008.11.014
231. Brozmanova M, Bartos V, Plank L, Tatar M. Experimental allergic rhinitis-related cough // *Journal of physiology and pharmacology*. 2007. Vol. 58, N. 5. P. 57-65.
232. Yu L, Xu X, Wang L, et al. Capsaicin-sensitive cough receptors in lower airway are responsible for cough hypersensitivity in patients with upper airway cough syndrome // *Med Sci Monit*. 2013. N. 19. P. 1095-101. DOI:10.12659/MSM.889118
233. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, et al. Histamine hyperresponsiveness of the extrathoracic airway in patients with asthmatic symptoms // *Allergy*. 1991. Vol. 46, N. 2. P. 147-53. DOI:10.1111/j.1398-9995.1991.tb00559.x
234. Bucca CB, Bugiani M, Culla B, et al. Chronic cough and irritable larynx // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 127, N. 2. P. 412-9. DOI:10.1016/j.jaci.2010.10.038
235. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 139, N. 3. P. 754-62. DOI:10.1053/j.gastro.2010.06.050
236. Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Овсянников Е.С. Исследование кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением методов туссографии и спектральной туссофонобарографии // *Пульмонология*. 2006. № 6. С. 56-61. DOI:10.18093/0869-0189-2006-6-56-61
237. Kahrilas PJ, Smith JA, Dicpinigaitis PV. A causal relationship between cough and gastroesophageal reflux disease (GERD) has been established: a pro/con debate // *Lung*. 2014. Vol. 192, N. 1. P. 39-46. DOI:10.1007/s00408-013-9528-7
238. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2013. Vol. 187, N. 3. P. 228-37. DOI:10.1164/rccm.201210-1843CI
239. Patalano F, Hache C, Pethe A, et al. Performance of the Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q) in COPD: Evidence from Clinical and Online Patient Interaction Studies // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022. N. 17. P. 3087-96. DOI:10.2147/COPD.S381131
240. Von Hertzen L, Reunanen A, Impivaara O, et al. Airway obstruction in relation to symptoms in chronic respiratory disease-a nationally

- representative population study // *Respir Med*. 2000. N. 94. P. 356-63. DOI:10.1053/rmed.1999.0715
241. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction // *Br Med J*. 1977. N. 1. P. 1645-8.
242. Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, et al. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study // *BMJ*. 2002. N. 324. P. 1370-5.
243. Doherty MJ, Mister R, Pearson MG, et al. Capsaicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2000. N. 55. P. 643-9.
244. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med*. 2004. N. 350. P. 2645-53.
245. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2004. N. 170. P. 400-7.
246. Koo HK, Park SW, Park JW, et al. Chronic cough as a novel phenotype of chronic obstructive pulmonary disease // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018. N. 13. P. 1793-801. DOI:10.2147/COPD.S153821
247. Cho PSP, Fletcher HV, Patel IS, et al. Cough hypersensitivity and suppression in COPD // *Eur Respir J*. 2021. Vol. 57, N. 5. P. 2003569. DOI:10.1183/13993003.03569-2020
248. Behr J, Günther A, Bonella F, et al. German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis – Update on Pharmacological Therapies 2017 // *Pneumologie*. 2018. Vol. 72, N. 2. P. 155-68. DOI:10.1055/s-0043-123035
249. Birring SS, Kavanagh JE, Irwin RS, et al. Treatment of Interstitial Lung Disease associated cough: CHEST guideline and expert panel report // *Chest*. 2018. Vol. 154, N. 4. P. 904-17. DOI:10.1016/j.chest.2018.06.038
250. Paz-Soldán VA, Alban RE, Jones CD, Oberhelman RA. The provision of and need for social support among adult and pediatric patients with tuberculosis in Lima, Peru: a qualitative study // *BMC Health Serv Res*. 2013. N. 13. P. 290. DOI:10.1186/1472-6963-13-290
251. Rangel Moreno J, Estrada García I, De La Luz García Hernández M, et al. The role of prostaglandin E2 in the immunopathogenesis of experimental pulmonary tuberculosis // *Immunology*. 2002. Vol. 106, N. 2. P. 257-66. DOI:10.1046/j.1365-2567.2002.01403.x
252. Esmail H, Dodd PJ, Houben RMGJ. Tuberculosis transmission during the subclinical period: could unrelated cough play a part? // *Lancet Respir Med*. 2018. Vol. 6, N. 4. P. 244-6. DOI:10.1016/S2213-2600(18)30105-X

253. Proaño A, Bravard MA, López JW, et al. Dynamics of Cough Frequency in Adults Undergoing Treatment for Pulmonary Tuberculosis // *Clin Infect Dis*. 2017. Vol. 64, N. 9. P. 1174-81. DOI:10.1093/cid/cix039
254. Proaño A, Bui DP, López JW, et al. Cough Frequency During Treatment Associated With Baseline Cavitory Volume and Proximity to the Airway in Pulmonary TB // *Chest*. 2018. Vol. 153, N. 6. P. 1358-67. DOI:10.1016/j.chest.2018.03.006
255. Lee GO, Comina G, Hernandez-Cordova G, et al. Cough dynamics in adults receiving tuberculosis treatment // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, N. 6. P. e0231167. DOI:10.1371/journal.pone.0231167
256. Christopher KL, Wood RP, Eckert RC, et al. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma // *N Engl J Med*. 1983. Vol. 308, N. 26. P. 1566-70. DOI:10.1056/NEJM198306303082605
257. Dunn NM, Katial RK, Hoyte FCL. Vocal cord dysfunction: a review // *Asthma Res Pract*. 2015. N. 1. P. 9. DOI:10.1186/s40733-015-0009-z
258. Hoyte FC. Vocal cord dysfunction // *Immunol Allergy Clin N Am*. 2013. Vol. 33, N. 1. P. 1-22. DOI:10.1016/j.iac.2012.10.010
259. Brugman S. The many faces of vocal cord dysfunction: what 36 years of literature tell us // *Am J Respir Crit Care Med*. 2003. Vol. 167, N. 7. P. A588.
260. Maillard I, Schweizer V, Broccard A, et al. Use of botulinum toxin type A to avoid tracheal intubation or tracheostomy in severe paradoxical vocal cord movement // *Chest*. 2000. Vol. 118, N. 3. P. 874-7. DOI:10.1378/chest.118.3.874
261. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. The relationship between chronic cough and paradoxical vocal fold movement: a review of the literature // *J Voice*. 2006. Vol. 20, N. 3. P. 466-80. DOI:10.1016/j.jvoice.2005.08.001
262. Newman KB, Mason UG, 3rd, Schmalig KB. Clinical features of vocal cord dysfunction // *Am J Respir Crit Care Med*. 1995. Vol. 152, N. 4, Pt. 1. P. 1382-6. DOI:10.1164/ajrccm.152.4.7551399
263. Traister RS, Fajt ML, Whitman-Purves E, et al. A retrospective analysis comparing subjects with isolated and coexistent vocal cord dysfunction and asthma // *Allergy Asthma Proc*. Vol. 34, N. 4. P. 349-355. DOI:10.2500/aap.2013.34.3673
264. Gupta D, Verma S, Vishwakarma SK. Anatomic basis of Arnold's ear-cough reflex // *Surg Radiol Anat*. 1986. Vol. 8, N. 4. P. 217-20. DOI:10.1007/BF02425070
265. Dicipinigaitis PV, Kantar A, Enilari O, Paravati F. Prevalence of Arnold Nerve Reflex in Adults and Children With Chronic Cough // *Chest*. 2018. Vol. 153, N. 3. P. 675-9. DOI:10.1016/j.chest.2017.11.019

266. Mai Y, Zhan C, Zhang S, et al. Arnold Nerve Reflex: Vagal Hypersensitivity in Chronic Cough With Various Causes // *Chest*. 2020. Vol. 158, N. 1. P. 264-71. DOI:10.1016/j.chest.2019.11.041
267. Grabczak EM, Stec S, Dabrowska M, et al. Cough as a Cause and Consequence of Heart Dysfunction – Current State of Art // *Physiol Res*. 2020. Vol. 69, Suppl. 1. P. S105-21. DOI:10.33549/physiolres.934408
268. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, et al. «Cardioneuroablation» – new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation // *Europace*. 2005. Vol. 7, N. 1. P. 1-13. DOI:10.1016/j.eupc.2004.10.003
269. Stec S, Dabrowska M, Zaborska B, et al. Premature ventricular complex-induced chronic cough and cough syncope // *Eur Respir J*. 2007. Vol. 30, N. 2. P. 391-4. DOI:10.1183/09031936.00062606
270. Takazawa T, Ikeda K, Kano O, et al. A case of sinus arrest and post-hiccup cough syncope in medullary infarction // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014. Vol. 23, N. 3. P. 566-71. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.04.016
271. Семенкова Г.Г., Кокорева Л.В. К вопросу о диагностике и оценке кашля у больных хронической сердечной недостаточностью // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2008. № 32. С. 45-8.
272. Шилов А.М., Мельник М.В., Чубаров М.В., и др. Нарушения функции внешнего дыхания у больных с хронической сердечной недостаточностью // *РМЖ*. 2004. № 15. С. 912.
273. Ferasin L, Linney C. Coughing in dogs: what is the evidence for and against a cardiac cough? // *J Small Anim Pract*. 2019. Vol. 60, N. 3. P. 139-45. DOI:10.1111/jsap.12976
274. Ding H, Shi C, Xu X, Yu L. Drug-induced chronic cough and the possible mechanism of action // *Ann Palliat Med*. 2020. Vol. 9, N. 5. P. 3562-70. DOI:10.21037/apm-20-819
275. Yilmaz İ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough // *Turk Thorac J*. 2019. Vol. 20, N. 1. P. 36-42. DOI:10.5152/TurkThoracJ.2018.18014
276. Li YF, Zhu XM, Liu F, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism and ACE inhibitor-related cough: a meta-analysis // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N. 6. P. e37396. DOI:10.1371/journal.pone.0037396
277. Agrawal N, Akella A, Deshpande SB. Captopril augments acetylcholine-induced bronchial smooth muscle contractions in vitro via kinin-dependent mechanisms // *Indian J Exp Biol*. 2016. Vol. 54, N. 6. P. 365-9.
278. Dashti-Khavidaki S, Faghihi T, Ahmadi F, Khalili H. Cough induced by losartan with resolution after substitution with enalapril // *Clin Ther*. 2008. Vol. 30, N. 3. P. 548-51. DOI:10.1016/j.clinthera.2008.03.003

279. Shim JS, Song WJ, Morice AH. Drug-Induced Cough // *Physiol Res*. 2020. Vol. 69, Suppl. 1. P. S81-92. DOI:10.33549/physiolres.934406
280. Carnovale C, Pellegrino P, Perrone V, et al. Establishing the correlation between statins and cough: case series report and analysis of adverse drug reactions in the international databases // *Eur J Clin Pharmacol*. 2014. N. 70. P. 1529-31. DOI:10.1007/s00228-014-1757-z
281. Kim JE, Min S, Chae Y, et al. Pharmacological and nonpharmacological prevention of fentanyl-induced cough: a meta-analysis // *J Anesth*. 2014. N. 28. P. 257-66. DOI:10.1007/s00540-013-1695-4
282. Shiobara T, Chibana K, Watanabe T, et al. Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and it increases cell proliferation along with fibronectin production in airway constitutive cells // *Respir Res*. 2016. N. 17. P. 28. DOI:10.1186/s12931-016-0342-7
283. Fahim A, Morice AH. Heightened cough sensitivity secondary to latanoprost // *Chest*. 2009. Vol. 136, N. 5. P. 1406-7. DOI:10.1378/chest.09-0070
284. Howaizi M, Delafosse C. Omeprazole-induced intractable cough // *Ann Pharmacother*. 2003. Vol. 37, N. 11. P. 1607-9. DOI:10.1345/aph.1D185
285. Maggioni F, Mampreso E, Mainardi F, et al. Topiramate-induced intractable cough during migraine prophylaxis // *Headache*. 2010. Vol. 50, N. 2. P. 301-4. DOI:10.1111/j.1526-4610.2009.01515.x
286. Tosun E, Topaloglu O, Akkalyoncu B. As a rare cause of drug-induced cough: topiramate // *Acta Neurol Belg*. 2012. Vol. 112, N. 2. P. 217-20. DOI:10.1007/s13760-012-0016-2
287. Nascimento FA, Takeshita BT, Kowacs PA. Phenytoin-induced isolated chronic, nocturnal dry cough // *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016. N. 5. P. 44-5. DOI:10.1016/j.ebcr.2016.03.002
288. Dube SK, Rath GP. Cough and bronchospasm after rapid intravenous administration of phenytoin // *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012. Vol. 24, N. 3. P. 239-40. DOI:10.1097/ANA.0b013e318259b46a
289. Schnabel A, Dalhoff K, Bauerfeind S, et al. Sustained cough in methotrexate therapy for rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol*. 1996. Vol. 15, N. 3. P. 277-82. DOI:10.1007/BF02229707
290. Yoo HG, Yu HM, Jun JB, et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide // *Mod Rheumatol*. 2013. N. 23. P. 709-15.
291. Mitrofan CE, Cretu A, Mitrofan C, et al. Amiodarone induced lung disease // *Arch Clin Cases*. 2022. Vol. 9, N. 3. P. 126-32. DOI:10.22551/2022.36.0903.10217
292. Bennett M, Chang CL, Tatley M, et al. The safety of cardioselective β 1-blockers in asthma: literature review and search of global phar-

- macovigilance safety reports // *ERJ Open Res.* 2021. Vol. 7, N. 1. P. 00801-2020. DOI:10.1183/23120541.00801-2020
293. Dicpinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* 2006. Vol. 129, Suppl. 1. P. 75S-9S. DOI:10.1378/chest.129.1_suppl.75S
294. Balsamo R, Lanata I, Egan CG. Mucoactive drugs // *Eur Respir Rev.* 2010. Vol. 19, N. 116. P. 127-33. DOI:10.1183/09059180.00003510
295. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C // *N Engl J Med.* 2006. N. 355. P. 2444-51.
296. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group // *Transplantation.* 1996. Vol. 61, N. 5. P. 722-9.
297. Omboni S, Borghi C. Zofenopril and incidence of cough: a review of published and unpublished data // *Ther Clin Risk Manag.* 2011. N. 7. P. 459-71. DOI:10.2147/TCRM.S25976
298. Sato A, Fukuda S. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment // *Clin Exp Hypertens.* 2015. Vol. 37, N. 7. P. 563-8. DOI:10.3109/10641963.2015.1026040
299. Cialdai C, Giuliani S, Valenti C, et al. Differences between zofenopril and ramipril, two ACE inhibitors, on cough induced by citric acid in guinea pigs: role of bradykinin and PGE2 // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2010. Vol. 382, N. 5-6. P. 455-61. DOI:10.1007/s00210-010-0563-0
300. Tomaki M, Ichinose M, Miura M, et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor-induced cough and substance P // *Thorax.* 1996. Vol. 51, N. 2. P. 199-201. DOI:10.1136/thx.51.2.199
301. Cinelli E, Bongianini F, Pantaleo T, Mutolo D. The cough reflex is up-regulated by lisinopril microinjected into the caudal nucleus tractus solitarius of the rabbit // *Respir Physiol Neurobiol.* 2015. N. 219. P. 9-17. DOI:10.1016/j.resp.2015.07.013
302. Mosley JD, Shaffer CM, Van Driest SL, et al. A genome-wide association study identifies variants in KCNIP4 associated with ACE inhibitor-induced cough // *Pharmacogenomics J.* 2016. Vol. 16, N. 3. P. 231-7. DOI:10.1038/tpj.2015.51
303. Himes BE, Sheppard K, Berndt A, et al. Integration of mouse and human genome-wide association data identifies KCNIP4 as an asthma gene // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N. 2. P. e56179. DOI:10.1371/journal.pone.0056179
304. Luo JQ, He FZ, Luo ZY, et al. Rs495828 polymorphism of the ABO gene is a predictor of enalapril-induced cough in Chinese patients with essential hypertension // *Pharmacogenet Genomics.* 2014. Vol. 24, N. 6. P. 306-13. DOI:10.1097/FPC.0000000000000050

305. Fazal K, Perera G, Khondoker M, et al. Associations of centrally acting ACE inhibitors with cognitive decline and survival in Alzheimer's disease // *BJPsych Open*. 2017. Vol. 3, N. 4. P. 158-64. DOI:10.1192/bjpo.bp.116.004184
306. Mue S, Tamura G, Yamauchi K, et al. Bronchial responses to enalapril in asthmatic, hypertensive patients // *Clin Ther*. 1990. Vol. 12, N. 4. P. 335-43.
307. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study // *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009. Vol. 9, N. 3. P. 135-42. DOI:10.1007/BF03256570
308. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*. 2006. Vol. 129, Suppl. 1. P. 169S-73S. DOI:10.1378/chest.129.1_suppl.169S
309. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Vol. 2014, N. 8. P. CD009096. DOI:10.1002/14651858.CD009096.pub2
310. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis // *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012. Vol. 12, N. 4. P. 263-77. DOI:10.1007/BF03261835
311. Brugts JJ, Arima H, Remme W, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease // *Int J Cardiol*. 2014. Vol. 176, N. 3. P. 718-23. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.07.108
312. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. Клиническая эффективность и переносимость антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией в клинической практике по данным наблюдательного исследования ON TIME // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022. Т. 18, № 6. С. 638-647.
313. Hughes J, Lockhart J, Joyce A. Do calcium antagonists contribute to gastro-oesophageal reflux disease and concomitant noncardiac chest pain? // *Br J Clin Pharmacol*. 2007. Vol. 64, N. 1. P. 83-9. DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02851.x
314. Medford AR. A 54 year-old man with a chronic cough – Chronic cough: don't forget drug-induced causes // *Prim Care Respir J*. 2012. N. 21. P. 347-8. DOI:10.4104/pcrj.2012.00078
315. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction // *JAMA*. 1998. Vol. 279, N. 20. P. 1643-50. DOI:10.1001/jama.279.20.1643

316. Pascual Cruz M, Chimenos Küstner E, García Vicente JA, et al. Adverse side effects of statins in the oral cavity // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008. Vol. 13, N. 2. P. E98-101.
317. Kim SY, Kim SJ, Yoon D, et al. A Case of Statin-Induced Interstitial Pneumonitis due to Rosuvastatin // *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015. Vol. 78, N. 3. P. 281-5. DOI:10.4046/trd.2015.78.3.281
318. Liesmaa I, Kokkonen JO, Kovanen PT, Lindstedt KA. Lovastatin induces the expression of bradykinin type 2 receptors in cultured human coronary artery endothelial cells // *J Mol Cell Cardiol*. 2007. Vol. 43, N. 5. P. 593-600. DOI:10.1016/j.yjmcc.2007.08.007
319. Firouzian A, Emadi S, Baradari A, et al. Can low dose of propofol effectively suppress fentanyl-induced cough during induction of anaesthesia? A double blind randomized controlled trial // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015. N. 31. P. 522-5. DOI:10.4103/0970-9185.169082
320. Shuying L, Ping L, Juan N, et al. Different interventions in preventing opioid-induced cough: a meta-analysis // *J Clin Anesth*. 2016. N. 34. P. 440-7. DOI:10.1016/j.jclinane.2016.05.034
321. Withington DE, Patrick JA, Reynolds F. Histamine Release by Morphine and Diamorphine in Man // *Anaesthesia*. 1993. N. 48. P. 26-9. DOI:10.1111/j.1365-2044.1993.tb06785.x
322. Yasuda I, Hirano T, Yusa T, Satoh M. Tracheal constriction by morphine and by fentanyl in man // *Anesthesiology*. 1978. Vol. 49, N. 2. P. 117-9. DOI:10.1097/00000542-197808000-00012
323. Phua WT, Teh BT, Jong W, et al. Tussive effect of a fentanyl bolus // *Can J Anaesth*. 1991. Vol. 38, N. 3. P. 330-4. DOI:10.1007/BF03007623
324. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29, N. 12. P. 2638-43. DOI:10.2337/dc06-0706
325. Baraniuk JN, Jamieson MJ. Rhinorrhea, cough and fatigue in patients taking sitagliptin // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010. Vol. 6, N. 1. P. 8. DOI:10.1186/1710-1492-6-8
326. Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma // *Clin Ophthalmol*. 2014. N. 8. P. 1967-85. DOI:10.2147/OPTH.S59162
327. Плюснин С.В. Ингибиторы протонной помпы – это близкие или дальние родственники? (Лекция) // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021. Т. 5, № 6. С. 398-403. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-6-398-403
328. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Топирамат. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=66faace6-f469-4c97-838e-698f74ccd2ed (дата обращения: 09.02.2024).

329. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лефлуномид. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0dc83844-7891-4d2c-9daf-09c3e5b0dca4 (дата обращения: 09.02.2024).
330. Dicpinigaitis PV, Weiner F. Chronic cough associated with interferon/ribavirin therapy for hepatitis C // *J Clin Pharm Ther.* 2011. N. 36. P. 416-8. DOI:10.1111/j.1365-2710.2010.01182.x
331. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Arch Intern Med.* 2005. N. 165. P. 2206-12. DOI:10.1001/archinte.165.19.2206
332. Irwin RS, Baumann M, Bolser D, et al. Diagnosis and Management of Cough Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2006. N. 129. P. 1S-23S.
333. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Микофенолата мофетил. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d0fda84d-e426-465a-be28-f66ff2c67ece (дата обращения: 09.02.2024).
334. Elli A, Aroldi A, Montagnino G, et al. Mycophenolate mofetil and cough // *Transplantation.* 1998. Vol. 66, N. 3. P. 409. DOI:10.1097/00007890-199808150-00026
335. Shuper A, Mukamel M, Mimouni M, et al. Psychogenic cough // *Arch Dis Child.* 1983. Vol. 58, N. 9. P. 745-7. DOI:10.1136/adc.58.9.745
336. Berman BA. Habit cough in adolescent children // *Ann Allergy.* 1966. Vol. 24, N. 1. P. 43-6.
337. Macedo P, Zhang Q, Saito J, et al. Analysis of bronchial biopsies in chronic cough // *Respir Med.* 2017. N. 127. P. 40-4. DOI:10.1016/j.rmed.2017.04.001
338. Chung KF. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome // *J Thorac Dis.* 2014. N. 6. P. S699-707. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.41
339. Vertigan AE, Bone SL, Gibson PG. Laryngeal sensory dysfunction in laryngeal hypersensitivity syndrome // *Respirology.* 2013. N. 18. P. 948-56. DOI:10.1111/resp.12103
340. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy // *Thorax.* 2006. Vol. 61, N. 12. P. 1065-9. DOI:10.1136/thx.2006.064337
341. Margolis SA. Editorial: Smoking cessation // *Aust J Gen Pract.* 2020. Vol. 49, N. 8. P. 461. DOI:10.31128/AJGP-08-20-1234e

342. Brady M. Historical and cultural roots of tobacco use among Aboriginal and Torres Strait Islander people // *Aust N Z J Public Health*. 2002. Vol. 26, N. 2. P. 120-4. DOI:10.1111/j.1467-842x.2002.tb00903.x
343. Аполлонова А.Д. Курение как социально-экономическая проблема в России и Китае // *Историческая социология и современное социальное развитие в России и Китае: Сборник статей XVIII российско-китайской социологической конференции, Санкт-Петербург, 13–14 мая 2022 года*. Санкт-Петербург: Центр научно-производственных технологий «Астерион», 2022. С. 278–9.
344. Kotz D, Batra A, Kastaun S. Smoking Cessation Attempts and Common Strategies Employed // *Dtsch Arztebl Int*. 2020. Vol. 117, N. 1-2. P. 7-13. DOI:10.3238/arztebl.2020.0007
345. Schmidt HD, Rupprecht LE, Addy NA. Neurobiological and neurophysiological mechanisms underlying nicotine seeking and smoking relapse // *Mol Neuropsychiatry*. 2018. N. 4. P. 169-89. DOI:10.1159/000494799
346. Van Rossem C, Spigt M, Viechtbauer W, et al. Effectiveness of intensive practice nurse counselling versus brief general practitioner advice, both combined with varenicline, for smoking cessation: a randomized pragmatic trial in primary care // *Addiction (Abingdon, England)*. 2017. N. 112. P. 2237-47. DOI:10.1111/add.13927
347. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States // *New Engl J Med*. 2013. N. 368. P. 341-50. DOI:10.1056/NEJMsa1211128
348. Miech R, Leventhal A, Johnston L, et al. Trends in Use and Perceptions of Nicotine Vaping Among US Youth From 2017 to 2020 // *JAMA Pediatr*. 2021. Vol. 175, N. 2. P. 185-90. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.5667
349. Jonas A. Impact of vaping on respiratory health // *BMJ*. 2022. N. 378. P. e065997. DOI:10.1136/bmj-2021-065997
350. Smith ML, Gotway MB, Crotty Alexander LE, Hariri LP. Vaping-related lung injury // *Virchows Arch*. 2021. Vol. 478, N. 1. P. 81-8. DOI:10.1007/s00428-020-02943-0
351. Harris KK, Zopey M, Friedman TC. Metabolic effects of smoking cessation // *Nat Rev Endocrinol*. 2016. Vol. 12, N. 5. P. 299-308. DOI:10.1038/nrendo.2016.32
352. Lerman C, Berrettini W, Pinto A, et al. Changes in food reward following smoking cessation: a pharmacogenetic investigation // *Psychopharmacology (Berl.)* 2004. Vol. 174, N. 4. P. 571-7. DOI:10.1007/s00213-004-1823-9
353. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology // *Phil Trans R Soc B*. 2008. Vol. 363, N. 1507. P. 3191-200. DOI:10.1098/rstb.2008.0107

354. Johnson PM, Hollander JA, Kenny PJ. Decreased brain reward function during nicotine withdrawal in C57BL6 mice: evidence from intracranial self-stimulation (ICSS) studies // *Pharmacol Biochem Behav.* 2008. Vol. 90, N. 3. P. 409-15. DOI:10.1016/j.pbb.2008.03.024
355. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans // *PloS One.* 2013. Vol. 8, N. 3. P. e59260. DOI:10.1371/journal.pone.0059260
356. Dicipinigaitis PV. Cough reflex sensitivity in cigarette smokers // *Chest.* 2003. Vol. 123, N. 3. P. 685-8. DOI:10.1378/chest.123.3.685
357. Cummings KM, Giovino G, Jaén CR, Emrich LJ. Reports of smoking withdrawal symptoms over a 21 day period of abstinence // *Addict Behav.* 1985. Vol. 10, N. 4. P. 373-81. DOI:10.1016/0306-4603(85)90034-6
358. Ciprandi G, Tosca MA. Non-pharmacological remedies for post-viral acute cough // *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021. Vol. 92, N. 1. DOI:10.4081/monaldi.2021.1821
359. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol // *Cell.* 2002. Vol. 108, N. 5. P. 705-15. DOI:10.1016/s0092-8674(02)00652-9
360. Baldassarre ME, Di Mauro A, Labellarte G, et al. Resveratrol plus carboxymethyl- β -glucan in infants with common cold: A randomized double-blind trial // *Heliyon.* 2020. Vol. 6, N. 4. P. e03814. DOI:10.1016/j.heliyon.2020.e03814
361. Varricchio AM, Capasso M, Della Volpe A, et al. Resveratrol plus carboxymethyl- β -glucan in children with recurrent respiratory infections: a preliminary and real-life experience // *Ital J Pediatr.* 2014. N. 40. P. 93. DOI:10.1186/s13052-014-0093-3
362. Ialenti A, Di Rosa M. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation // *Agents Actions.* 1994. Vol. 43, N. 1-2. P. 44-7. DOI:10.1007/BF02005763
363. Ciprandi G, Gelardi M. [Trattamento delle riniti allergiche e vasomotorie: il ruolo del beclometasone dipropionato e dell'acido ialuronico (ad alto peso molecolare)] (Article in Italiana) // *Rec Progr Med.* 2018. N. 109. P. 1-9.
364. Ciofalo A, Zambetti G, Altissimi G, et al. Pathological and cytological changes of the nasal mucosa in acute rhinosinusitis: the role of hyaluronic acid as supportive therapy // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017. Vol. 21, N. 19. P. 4411-8.
365. Varricchio A, Capasso M, Avvisati F, et al. Inhaled hyaluronic acid as ancillary treatment in children with bacterial acute rhinopharyngitis // *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014. Vol. 28, N. 3. P. 537-43.
366. Pryor JA. Physiotherapy for airway clearance in adults // *Eur Respir J.* 1999. Vol. 14, N. 6. P. 1418-24. DOI:10.1183/09031936.99.14614189

367. Belli S, Prince I, Savio G, et al. Airway Clearance Techniques: The Right Choice for the Right Patient // *Front Med (Lausanne)*. 2021. N. 8. P. 544826. DOI:10.3389/fmed.2021.544826
368. Fink JB. Positioning versus postural drainage // *Respir Care*. 2002. Vol. 47, N. 7. P. 769-77.
369. Cesareo A, LoMauro A, Santi M, et al. Acute Effects of Mechanical Insufflation-Exsufflation on the Breathing Pattern in Stable Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy // *Respir Care*. 2018. Vol. 63, N. 8. P. 955-65. DOI:10.4187/respcare.05895
370. Sancho J, Servera E, Díaz J, Marín J. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Chest*. 2004. Vol. 125, N. 4. P. 1400-5. DOI:10.1378/chest.125.4.1400
371. Gardiner SJ, Chang AB, Marchant JM, Petsky HL. Codeine versus placebo for chronic cough in children // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. Vol. 7, N. 7. P. CD011914. DOI:10.1002/14651858.CD011914.pub2
372. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии // *Пульмонология*. 2022. Т. 32, № 2. С. 232-8. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238
373. Lee SP, Lee SM, Lee BJ, Kang SY. Effectiveness and Safety of Codeine and Levodropropizine in Patients With Chronic Cough // *J Korean Med Sci*. 2022. Vol. 37, N. 36. P. e275. DOI:10.3346/jkms.2022.37.e275
374. Kverno K. Dextromethorphan: From Cough Suppressant to Antidepressant // *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2022. Vol. 60, N. 11. P. 9-11. DOI:10.3928/02793695-20221005-02
375. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бутамират. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a6732d91-d257-4d39-8565-5a817daac958 (дата обращения: 03.02.2024).
376. Cortijo J, Villagrasa V, Pons R, et al. Bronchodilator and anti-inflammatory activities of glaucine: In vitro studies in human airway smooth muscle and polymorphonuclear leukocytes // *British Journal of Pharmacology*. 1999. Vol. 127, N. 7. P. 1641-51.
377. David A, Leith-Ross F, Vallance DK. Antitussive and other pharmacological properties of the diethylaminoethoxyethyl ester of alpha alpha-diethylphenylacetic acid, (oxeladin) // *J Pharm Pharmacol*. 1957. Vol. 9, N. 7. P. 446-58. DOI:10.1111/j.2042-7158.1957.tb12297.x
378. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives // *BMJ Open Resp Res*. 2016. Vol. 3. P. e000137. DOI:10.1136/bmjresp-2016-000137

379. Оковитый С.В., Анисимова Н.А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии // РМЖ. 2011. № 23. С. 1450.
380. Zanas A, Lanata L, Fontana G, et al. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies // *Multidiscip Respir Med*. 2015. Vol. 10, N. 1. P. 19. DOI:10.1186/s40248-015-0014-3
381. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Преноксидазин. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=96818846-2d84-4ac0-9b19-67b8d86e4cdb (дата обращения: 03.02.2024).
382. Leung SY, Niimi A, Williams AS, et al. Inhibition of citric acid- and capsaicin-induced cough by novel TRPV-1 antagonist, V112220, in guinea-pig // *Cough*. 2007. N. 3. P. 10. DOI:10.1186/1745-9974-3-10
383. Patel HJ, Birrell MA, Crispino N, et al. Inhibition of guinea-pig and human sensory nerve activity and the cough reflex in guinea-pigs by cannabinoid (CB2) receptor activation // *Br J Pharmacol*. 2003. Vol. 140, N. 2. P. 261-8. DOI:10.1038/sj.bjp.0705435
384. Smith J, Allman D, Badri H, et al. The Neurokinin-1 Receptor Antagonist Orvepitant Is a Novel Antitussive Therapy for Chronic Refractory Cough: Results From a Phase 2 Pilot Study (VOLCANO-1) // *Chest*. 2020. Vol. 157, N. 1. P. 111-8. DOI:10.1016/j.chest.2019.08.001
385. Акопов А.Л., Александрова Е.Б., Илькович М.М., и др. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями // *Антибиотики и Химиотерапия*. 2015. Т. 60, № 1-2. С. 19-26.
386. Полякова Е.А., Ушакова С.Е., Оковитый С.В., и др. Новые лечебные технологии в терапии кашля: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования // *Терапевтический архив*. 2024. Т. 96, № 6. С. 614-21. DOI:10.26442/00403660.2024.06.202804
387. Rubin BK. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications // *Respir Care*. 2007. Vol. 52, N. 7. P. 859-65.
388. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бронхипрет. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a4c459ea-1572-48b3-83a0-ebdd4e5c3c16 (дата обращения: 03.02.2024).
389. Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases // *Respir Care*. 2007. Vol. 52, N. 9. P. 1176-97.
390. Салухов В.В., Николаев А.В., Иванов В.В., и др. Многогранные свойства эрдостеина и его место в лечении заболеваний респираторной системы

- раторного тракта // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 18. С. 82-9. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-18-82-89
391. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease // Expert Rev Respir Med. 2007. Vol. 1, N. 3. P. 307-16. DOI:10.1586/17476348.1.3.307
392. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Суворова О.А. Возможности терапии эрдостеином в снижении частоты обострений хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2022. Т. 32, № 2. С. 253-9. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259
393. Зайцев А.А. Мукоактивная терапия кашля: что за горизонтом? // Лечащий врач. 2018. № 10. С. 22-7.
394. Strizzi S, Danzo F, Vanetti C, et al. Antiviral and anti-inflammatory effects of Erdosteine and MET-1 in SARS-CoV-2 in vitro infection. ERS International Congress 2023.
395. Braga PC, Dal Sasso M, Sala MT, Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness // Arzneimittelforschung. 1999. Vol. 49, N. 4. P. 344-50. DOI:10.1055/s-0031-1300425
396. Ricevuti G, Mazzone A, Uccelli E, et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis // Thorax. 1988. Vol. 43, N. 8. P. 585-90. DOI:10.1136/thx.43.8.585
397. Marchioni CF, Polu JM, Taytard A, et al. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study) // Int J Clin Pharmacol Ther. 1995. Vol. 33, N. 11. P. 612-8.
398. Goswami M, Jawali N. N-acetylcysteine-mediated modulation of bacterial antibiotic susceptibility // Antimicrob Agents Chemother. 2010. Vol. 54, N. 8. P. 3529-30. DOI:10.1128/aac.00710-10
399. Landini G, Di Maggio T, Sergio F, et al. Effect of High N-Acetylcysteine Concentrations on Antibiotic Activity against a Large Collection of Respiratory Pathogens // Antimicrob Agents Chemother. 2016. Vol. 60, N. 12. P. 7513-7. DOI:10.1128/aac.01334-16
400. Braga PC, Zuccotti T, Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone // Chemotherapy. 2001. Vol. 47, N. 3. P. 208-14. DOI:10.1159/000063223
401. Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study // Drugs Exp Clin Res. 2004. Vol. 30, N. 4. P. 143-52.
402. Зайцев А.А., Филон Е.А., Сторожева Ю.И. Острый бронхит – современные возможности мукоактивной терапии // Терапевти-

- ческий архив. 2023. Т. 95, № 11. С. 943-50. DOI:10.26442/00403660.2023.11.202470
403. Zanasì A, Menarni A. Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies // *Med Praxis*. 1991. Vol. 12, N. 4. P. 207-17.
404. Li T, Zeng W, Liu R. Effect of Erdosteine on Middle Ear Effusion in Rats by Mediating TLR4 Signaling Pathway // *Biomed Res Int*. 2021. Vol. 2021. P. 9968907. DOI:10.1155/2021/9968907
405. Mutneja E, Verma VK, Malik S, et al. Erdosteine salvages cardiac necrosis: Novel effect through modulation of MAPK and Nrf-2/HO-1 pathway // *J Biochem Mol Toxicol*. 2020. Vol. 34, N. 12. P. e22590. DOI:10.1002/jbt.22590
406. Мукоактивная терапия / Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М.: Атмосфера, 2006.
407. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бромгексин. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7c819b26-c69c-4808-8b87-a4f54aad31cb (дата обращения: 03.02.2024).
408. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Амброксол. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3e456361-ef1d-40e8-bd3e-6b473d21402b (дата обращения: 03.02.2024).
409. Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008. Vol. 4, N. 8. P. 1119-29. DOI:10.1517/17425255.4.8.1119
410. Silveira CRA, MacKinley J, Coleman K, et al. Ambroxol as a novel disease-modifying treatment for Parkinson's disease dementia: protocol for a single-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *BMC Neurol*. 2019. Vol. 19, N. 1. P. 20. DOI:10.1186/s12883-019-1252-3
411. Wang Z, Yang M, Chen X, et al. Polypharmacology of ambroxol in the treatment of COVID-19 // *Biosci Rep*. 2023. Vol. 43, N. 2. DOI:10.1042/BSR20221927
412. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Карбоцистеин. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=05e61953-afe9-47d5-b8f6-eaadd078ac70 (дата обращения: 03.02.2024).
413. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Место карбоцистеина в амбулаторной педиатрической практике // *Лечащий врач*. 2018. № 9. С. 42.

414. Трушенко Н.В., Чикина С.Ю. Мукорегуляторы в терапии заболеваний органов дыхания // Практическая пульмонология. 2011. № 4. С. 24-8.
415. Ishiura Y, Fujimura M, Yamamori C, et al. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients // Br J Clin Pharmacol. 2003. Vol. 55, N. 6. P. 504-10. DOI:10.1046/j.1365-2125.2003.01788.x
416. Wagener JS, Kupfer O. Dornase alfa (Pulmozyme) // Curr Opin Pulm Med. 2012. Vol. 18, N. 6. P. 609-14. DOI:10.1097/MCP.0b013e328358d51f
417. Оковитый С.В., Марьюшкина В.С., Суханов Д.С., Селизарова Н.О. Фармакологические подходы к рациональному выбору комбинированных мукоактивных препаратов // Лечащий врач. 2020. № 12. С. 41-5.
418. Княжеская Н.П., Боков Е.В., Татарский А.Р. Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции // РМЖ. 2013. Т. 21, № 7. С. 368-72.
419. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Короид Н.В., и др. Острый бронхит в практике врача-педиатра: современные возможности эффективной терапии // Лекарственные средства в педиатрии. 2014. Т. 93, № 2. С. 1-4.
420. Княжеская Н.П. Комбинированные отхаркивающие препараты в практике врача-интерниста. Особенности препаратов Коделак Бронхо и Коделак Бронхо с чабрецом // Справочник поликлинического врача. 2012. № 11. С. 45-9.
421. Abosamak NR, Shahin MH. Beta2 Receptor Agonists and Antagonists. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 3, 2023.
422. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis // Cochrane Database Syst Rev. 2015. Vol. 2015, N. 9. P. CD001726. DOI:10.1002/14651858.CD001726.pub5
423. Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC, et al. The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review // Eur Respir Rev. 2022. Vol. 31, N. 164. P. 210196. DOI:10.1183/16000617.0196-2021
424. Bos IST, Gosens R, Zuidhof AB, et al. Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: a comparison // Eur Respir J. 2007. Vol. 30. P. 653-61. DOI:10.1183/09031936.00004907
425. Arai N, Kondo M, Izumo T, et al. Inhibition of neutrophil elastase-induced goblet cell metaplasia by tiotropium in mice // Eur Respir J. 2010. Vol. 35. P. 1164-71. DOI:10.1183/09031936.00040709
426. Tagaya E, Yagi O, Sato A, et al. Effect of tiotropium on mucus hypersecretion and airway clearance in patients with COPD // Pulm Pharmacol Ther. 2016. Vol. 39. P. 81-4. DOI:10.1016/j.pupt.2016.06.008

427. D'Urzo A, Kerwin E, Overend T, et al. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: Pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies // *Curr Med Res Opin.* 2014. Vol. 30. P. 493-508. DOI:10.1185/03007995.2013.858618
428. Hasani A, Toms N, Agnew JE, et al. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD // *Chest.* 2004. Vol. 125. P. 1726-34. DOI:10.1378/chest.125.5.1726
429. Beier J, Mroz R, Kirsten AM, et al. Improvement in 24-hour bronchodilation and symptom control with aclidinium bromide versus tiotropium and placebo in symptomatic patients with COPD: post hoc analysis of a Phase IIIb study // *Int J COPD.* 2017. Vol. 12. P. 1731-40. DOI:10.2147/COPD.S121723
430. McGarvey L, Morice AH, Smith JA, et al. Effect of aclidinium bromide on cough and sputum symptoms in moderate-to-severe COPD in three phase III trials // *BMJ Open Respir Res.* 2016. Vol. 3. P. e000148. DOI:10.1136/bmjresp-2016-000148
431. Marth K, Schuller E, Pohl W. Improvements in patient-reported outcomes: A prospective, non-interventional study with aclidinium bromide for treatment of COPD // *Respir Med.* 2015. Vol. 109. P. 616-24. DOI:10.1016/j.rmed.2015.02.004
432. Jones PW, Leidy NK, Hareendran A, et al. The effect of aclidinium bromide on daily respiratory symptoms of COPD, measured using the Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS: COPD) diary: pooled analysis of two 6-month phase III studies // *Respir Res.* 2016. Vol. 17. P. 61. DOI:10.1186/s12931-016-0372-1
433. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, et al. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366, N. 9485. P. 563-71. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67100-0
434. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD // *Respir Res.* 2011. Vol. 12, N. 1. P. 18. DOI:10.1186/1465-9921-12-18
435. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials // *Lancet.* 2009. Vol. 374, N. 9691. P. 685-94. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61255-1
436. Stanković I, Pejić T, Rancić M, Milenković B. The impact of inhaled corticosteroids on cough and bronchial hyperreactivity in cough variant asthma (Article in Serbian) // *Med Pregl.* 2010. Vol. 63, N. 3-4. P. 170-4. DOI:10.2298/mpns1004170s
437. Абросимов В.Н. Алгоритмы диагностики и лечения острого и подострого кашля. Глава 4. URL: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437092> (дата обращения: 03.02.2024).

438. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention // *Clin Microbiol Rev*. 2016. Vol. 29, N. 3. P. 449-86. DOI:10.1128/CMR.00083-15
439. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis) // *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. N. 3. P. CD004404. DOI:10.1002/14651858.CD004404.pub3
440. Visca D, Beghè B, Fabbri LM, et al. Management of chronic refractory cough in adults // *Eur J Intern Med*. 2020. N. 81. P. 15-21. DOI:10.1016/j.ejim.2020.09.008
441. Chamberlain S, Birring SS, Garrod R. Nonpharmacological interventions for refractory chronic cough patients: systematic review // *Lung*. 2014. Vol. 192, N. 1. P. 75-85. DOI:10.1007/s00408-013-9508-y
442. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial // *Thorax*. 2017. Vol. 72, N. 2. P. 129-36. DOI:10.1136/thoraxjnl-2016-208843
443. Solomon NP, DiMattia MS. Effects of a vocally fatiguing task and systemic hydration on phonation threshold pressure // *J Voice*. 2000. Vol. 14, N. 3. P. 341-62. DOI:10.1016/s0892-1997(00)80080-6
444. Ryan NM, Vertigan AE, Gibson PG. Chronic cough and laryngeal dysfunction improve with specific treatment of cough and paradoxical vocal fold movement // *Cough*. 2009. N. 5. P. 4. DOI:10.1186/1745-9974-5-4
445. Patel AS, Watkin G, Willig B, et al. Improvement in health status following cough-suppression physiotherapy for patients with chronic cough // *Chron Respir Dis*. 2011. Vol. 8, N. 4. P. 253-8. DOI:10.1177/1479972311422547
446. Vertigan AE, Haines J, Slovarp L. An update on speech pathology management of chronic refractory cough // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. N. 7. P. 1756-61. DOI:10.1016/j.jaip.2019.03.030
447. Barnes PJ. The problem of cough and development of novel antitussives // *Pulm Pharmacol Ther*. 2007. Vol. 20, N. 4. P. 416-22. DOI:10.1016/j.pupt.2006.11.001
448. Chaudhuri R, McMahon AD, Thomson LJ, et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 113, N. 6. P. 1063-70. DOI:10.1016/j.jaci.2004.03.019
449. Boulet LP, Milot J, Boutet M, et al. Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough // *Am J Respir Crit Care Med*. 1994. Vol. 149, N. 2, Pt. 1. P. 482-9. DOI:10.1164/ajrccm.149.2.8306050
450. Pizzichini MM, Pizzichini E, Parameswaran K, et al. Nonasthmatic chronic cough: No effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia // *Can Respir J*. 1999. Vol. 6, N. 4. P. 323-30. DOI:10.1155/1999/434901

451. Jia Y, Fang X, Zhu X, et al. IL-13+ type 2 innate lymphoid cells correlate with asthma control status and treatment response // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016. Vol. 55. P. 675-83. DOI:10.1165/rcmb.2016-0099OC
452. Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma // *Respiration*. 2012. Vol. 83, N. 4. P. 308-15. DOI:10.1159/000332835
453. Doan T, Patterson R, Greenberger PA. Cough variant asthma: usefulness of a diagnostic-therapeutic trial with prednisone // *Ann Allergy*. 1992. Vol. 69, N. 6. P. 505-9.
454. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2003. Vol. 361, N. 9356. P. 449-56. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12459-2
455. Wesseling GJ, Quaedylied M, Wouters EF. Inhaled budesonide in chronic bronchitis. Effects on respiratory impedance // *Eur Respir J*. 1991. Vol. 4, N. 9. P. 1101-5.
456. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet*. 1998. Vol. 351, N. 9105. P. 773-80. DOI:10.1016/s0140-6736(97)03471-5
457. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. URL: <https://ginasthma.org/2024-report/> (дата обращения: 03.02.2024).
458. Dicipinigitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma // *J Asthma*. 2002. Vol. 39, N. 4. P. 291-7. DOI:10.1081/jas-120002285
459. Spector SL, Tan RA. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004. Vol. 93, N. 3. P. 232-6. DOI:10.1016/S1081-1206(10)61493-7
460. Kita T, Fujimura M, Ogawa H, et al. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough // *Allergol Int*. 2010. Vol. 59, N. 2. P. 185-92. DOI:10.2332/allergolint.09-OA-0112
461. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease // *Chest*. 2013. Vol. 143, N. 3. P. 605-12. DOI:10.1378/chest.12-1788
462. Patterson N, Mainie I, Rafferty G, et al. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough // *J Clin Gastroenterol*. 2009. Vol. 43, N. 5. P. 414-9. DOI:10.1097/MCG.0b013e31

463. Morice AH, Faruqi S, Wright CE, et al. Cough hypersensitivity syndrome: a distinct clinical entity // *Lung*. 2011. Vol. 189, N. 1. P. 73-9. DOI:10.1007/s00408-010-9272-1
464. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI) // *J Voice*. 2002. Vol. 16, N. 2. P. 274-7. DOI:10.1016/s0892-1997(02)00097-8
465. Burke JM, Jackson W, Morice AH. The role of high resolution oesophageal manometry in occult respiratory symptoms // *Respir Med*. 2018. Vol. 138. P. 47-9. DOI:10.1016/j.rmed.2018.03.027
466. Mathur SK, Fichtinger PS, Evans MD, et al. Variability of blood eosinophil count as an asthma biomarker // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016. Vol. 117, N. 5. P. 551-3. DOI:10.1016/j.anai.2016.08.010
467. Moayyedi P, Leontiadis GI. The risks of PPI therapy // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012. Vol. 9, N. 3. P. 132-9. DOI:10.1038/nrgastro.2011.272
468. Wu J, Ma Y, Chen Y. GERD-related chronic cough: Possible mechanism, diagnosis and treatment // *Front Physiol*. 2022. N. 13. P. 1005404. DOI:10.3389/fphys.2022.1005404
469. Zhu Y, Xu X, Zhang M, et al. Pressure and length of the lower esophageal sphincter as predictive indicators of therapeutic efficacy of baclofen for refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough // *Respiratory medicine*. 2021. N. 183. P. 106439. DOI:10.1016/j.rmed.2021.106439
470. Yu L, Xu X, Hang J, et al. Efficacy of sequential three-step empirical therapy for chronic cough // *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2017. Vol. 11, N. 6. P. 225-32. DOI:10.1177/1753465817711187
471. Mertens V, Blondeau K, Pauwels A, et al. Azithromycin reduces gastroesophageal reflux and aspiration in lung transplant recipients // *Dig Dis Sci*. 2009. Vol. 54, N. 5. P. 972-9. DOI:10.1007/s10620-009-0725-4
472. Berkhof FF, Doornewaard-ten Hertog NE, Uil SM, et al. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial // *Respir Res*. 2013. Vol. 14, N. 1. P. 125. DOI:10.1186/1465-9921-14-125
473. Yousaf N, Monteiro W, Parker D, et al. Long-term low-dose erythromycin in patients with unexplained chronic cough: a double-blind placebo controlled trial // *Thorax*. 2010. Vol. 65, N. 12. P. 1107-10. DOI:10.1136/thx.2010.142711
474. Hodgson D, Anderson J, Reynolds C, et al. The Effects of Azithromycin in Treatment-Resistant Cough: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // *Chest*. 2016. Vol. 149, N. 4. P. 1052-60. DOI:10.1016/j.chest.2015.12.036

-
475. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy in chronic cough // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007. Vol. 175, N. 4. P. 312-5. DOI:10.1164/rccm.200607-892OC
 476. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2012. Vol. 380, N. 9853. P. 1583-9. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60776-4
 477. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, et al. Pregabalin and Speech Pathology Combination Therapy for Refractory Chronic Cough: A Randomized Controlled Trial // *Chest*. 2016. Vol. 149, N. 3. P. 639-48. DOI:10.1378/chest.15-1271
 478. Zaccara G, Giovannelli F, Giorgi FS, et al. Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol*. 2017. Vol. 73, N. 7. P. 811-7. DOI:10.1007/s00228-017-2245-z
 479. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study // *Lancet*. 2015. Vol. 385, N. 9974. P. 1198-205. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61255-1
 480. Burgoyne DS. Managed care considerations for the treatment of chronic cough // *Am J Manag Care*. 2022. Vol. 28, Suppl. 9. P. S166-74. DOI:10.37765/ajmc.2022.89245
 481. Vincenzi B, Trower M, Duggal A, et al. Neurokinin-1 antagonist orvepitant for EGFR-induced pruritus in patients with cancer: a randomised, placebo-controlled phase II trial // *BMJ Open*. 2020. Vol. 10, N. 2. P. e030114. DOI:10.1136/bmjopen-2019-030114

А.В. БУДНЕВСКИЙ, С.Н. АДДЕЕВ, А.А. ЗАЙЦЕВ,
Е.С. ОВСЯННИКОВ, С.Н. ФЕЙГЕЛЬМАН

КАШЕЛЬ

МОНОГРАФИЯ

ISBN 978-5-6046061-1-7



9 785604 606117

Подписано в печать 20.02.2025
Формат 60×90/16. Объем 14 усл.п.л.
Печать офсетная. Бумага мелованная.
Гарнитура: Minion Pro

Типография:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва,
Варшавское ш., д. 28А