

ГЛАВА 2. КАШЕЛЬ

А.А. Зайцев, А.В. Будневский, О.Н. Бродская

CHAPTER 2. COUGH

Andrey A. Zaitsev, Andrey V. Budnevsky, Olga N. Brodskaya

Больные с жалобой на кашель — одни из наиболее частых посетителей врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов, аллергологов, оториноларингологов, педиатров.

По данным британских врачей, острый кашель, сопровождающий течение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), наблюдается у 45–48 млн больных в Великобритании ежегодно, при этом около 12 млн из них обращаются за медицинской помощью [1]. Хронический кашель — наиболее частый симптом респираторной и нереспираторной патологии, обуславливающий от 10 до 38% визитов к врачам-пульмонологам.

Хронический кашель относится к мультидисциплинарной проблеме медицины, что объясняется широкой палитрой причин развития кашлевого синдрома, трудностями диагностики, недостаточной эффективностью лечебных программ [2].

Хронический кашель — изнуряющий симптом, существенно ухудшающий качество жизни [3]. В тяжелой форме он может сопровождаться недержанием мочи, кашлевыми обмороками и дисфонией, которые, в свою очередь, вызывают трудности в отношениях с людьми и приводят к социальной изоляции и депрессии [2]. Иногда приступ сильного кашля может вызывать кратковременную потерю сознания (беталепсию), быть причиной внезапных падений и травм.

Одну из психологических проблем составляет реакция окружающих. В обществе часто кашляющий человек может восприниматься как больной туберкулезом, новой коронавирусной инфекцией, гриппом и другими респираторными инфекциями.

Многочисленные визиты к врачу и финансовые затраты на приобретение противокашлевых лекарственных средств, которые не приносят облегчения, свидетельствуют о том, что кашель представляет собой еще и экономическую проблему. Согласно расчетным данным, в Англии затраты на лечение острого кашля составляют не менее 979 млн фунтов стерлингов ежегодно, при этом 104 млн расходуется пациентами на покупку безрецептурных лекарственных препаратов. В США годовые расходы на покупку безрецептурных препаратов для лечения кашля и устранение симптомов простуды достигают 3,6 млрд долларов.

Наиболее часто кашель встречается при респираторных вирусных инфекциях, острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пищеводно-глоточном рефлюксе, может развиваться при патологии сердечно-сосудистой системы, приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), метаболических расстройствах, а также по более редким причинам [4].

Определение. Существует несколько определений кашля. Наиболее удачным представляется следующее: *кашель* — это безусловный защитный рефлекторный акт, способствующий выведению мокроты, инородных частиц, микроорганизмов из верхних и нижних дыхательных путей, проявляющийся форсированным экспираторным маневром.

Патофизиология кашля

Кашель — это защитный рефлекс; он способствует выведению избыточного секрета и инородных частиц из верхних и нижних отделов дыхательных путей. Различают физиологический и патологический кашель. Физиологический обеспечивает механизм выведения трахеобронхиального секрета. Патологический, или неадекватный тяжелый, кашель вызывает многочисленные осложнения.

Кашель возникает при раздражении афферентных сенсорных интраэпителиальных рецепторов блуждающего нерва. Выделяют следующие группы кашлевых рецепторов: быстро адаптирующиеся, или ирритантные (А_δ-рецепторы), и рецепторы немиелинизированных бронхиальных С-волокон (С-рецепторы). Выделяют различные субтипы афферентных нейронов в зависимости от расположения, физико-химической чувствительности, адаптации к гиперинфляции, миелинизации и скорости проведения импульсов (у А_δ-волокон > 3 м/с, у С-волокон < 2 м/с) [5]. Также субтипы афферентных нейронов принадлежат к различным ганглиям блуждающего нерва: А_δ-волокна относятся к узловатому ганглию, С-волокна — к яремному.

Триггеры А_δ-волокон — преимущественно механические и кислотные раздражители: аспирированные частицы, секрет дыхательных путей, ацидификация среды вследствие гастроэзофагеального

рефлюкса. Возбуждение С-волокон происходит под воздействием химических поллютантов, медиаторов воспаления и повреждения тканей [6]. С-волокна отвечают за возникновение царапающего, раздражающего, медленно нарастающего кашля («ощущение позыва к кашлю») [7].

Афферентные ветви блуждающего нерва находятся в глотке, гортани, трахее, бронхах, легких и обуславливают респираторные причины кашля. Другие причины кашля могут быть связаны с раздражением рецепторов блуждающего нерва, которые располагаются в ушном проходе, пищеводе и желудке, плевре, перикарде или в других органах.

В то же время кашель может возникать при аллергическом, вирусном и бактериальном риносинусите, хотя нос и его придаточные пазухи не иннервируются блуждающими афферентными нервами. Классический предполагаемый патомеханизм — стекание слизи в глотку и гортань (синдром постназального затека) с активацией имеющихся там кашлевых рецепторов. Предпочтительная на сегодняшний день гипотеза — активация сенсорных нервных волокон тройничного нерва слизистой оболочки и придаточных пазух носа, которые влияют на порог центрального кашлевого рефлекса. Тригеминальные сенсорные нервные волокна могут как усиливать, так и облегчать кашель. Интраназально применяемые ментол, эвкалипт и камфора оказывают успокаивающее действие на ионные каналы TRPM8 (*transient receptor potential melastatin 8* — каналы с транзиторным рецепторным потенциалом меластатинового подсемейства 8), которые могут активироваться переходным рецепторным потенциалом (TRP) [7].

Выделяют несколько *основных раздражителей* кашлевых рецепторов:

- изменения во вдыхаемом воздухе (колебания температуры и влажности — холодный или сухой воздух), гипероксия, гипервентиляция;
- изменение количества и качества бронхиального секрета (бронхиты, синуситы);
- поллютанты, инспирация ирритантов (например, при ГЭРБ);
- повышение чувствительности кашлевых рецепторов (вызванное вирусами, бронхиальной астмой (БА) и эозинофилией);
- прямая стимуляция кашлевых рецепторов (провоцируется опухолью и инородными телами дыхательных путей);
- непрякая стимуляция кашлевых рецепторов (например, при воспалительных заболеваниях органов дыхания, сердечно-сосудистой системы).

В настоящее время известен целый ряд кашлевых рецепторов и их стимулов (табл. 1) [6]. Необходимо отметить, что стимуляция некоторых рецепторов подавляет кашель. К подобным рецепторам относятся упомянутые выше рецепторы ментола TRPM8, а также растяжения легочной паренхимы.

Афферентные импульсы с чувствительных окончаний при участии сенсорных нейропептидов передаются в кашлевую центр, локализованный в ядре солитарного тракта (*nucleus tractus solitarius*) продолговатого мозга, который сообщается с центральным генератором дыхательных движений. Интеграция этой информации инициирует моторные команды, которые составляют эфферентные пути кашля [8]. Эфферентная дуга кашлевого рефлекса включает диафрагмальный, блуждающий, а также спинальные моторные нейроны, импульсы которых проводятся к дыхательным экспираторным мышцам, диафрагме, гортани, трахее и бронхам, а также сфинктерам тазового дна.

Таблица 1. Основные кашлевые рецепторы и их стимулы (по Chung K.F. et al., 2022 [6])

Рецептор	Стимул	Ганглий
Неизвестен	Механический	
TRPV1	Ионы водорода, капсаicin	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

Примечание: АТФ — аденозинтрифосфат; АИТС — аллилизотиоцианат (*allyl isothiocyanate*); ASICs — кислото-чувствительные ионные каналы (*acid-sensing ion channels*); B2 — рецептор брадикинина B2 (*bradykinin receptor 2*); NGF — фактор роста нервов (*nerve growth factor*); P2X3 — пуриnergический рецептор 2X3 (*purinergic receptor 2X3*); PGR — рецептор простагладина (*prostaglandin receptor*); TRPA1 — анкириновый рецептор с транзиторным рецепторным потенциалом 1 (*transient receptor potential ankyrin 1*); TRKA — тропомиозин-рецепторная киназа A (*tropomyosin receptor kinase A*); TRPM8 — меластатиновый рецептор с транзиторным рецепторным потенциалом 8 (*transient receptor potential melastatin 8*); TRPV1 — ванилоидный рецептор с транзиторным рецепторным потенциалом 1 (*transient receptor potential vanilloid 1*).

Выше описаны механизмы рефлекторной стимуляции кашля, однако кашель у человека может быть полностью произвольным, без каких-либо периферических раздражителей, инициированным центральными механизмами. Также центральная регуляция позволяет во многих случаях уменьшить или полностью подавить кашель, несмотря на наличие периферической стимуляции [6]. Механизм кашля включает 3 фазы: инспираторную, компрессионную и экспираторную [9].

Инспираторная фаза. Этому этапу предшествует кашлевое раздражение, характеризуемое субъективным чувством «трахеобронхиального зуда», за которым следует ощущение в необходимости кашля. Во время 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 (ЖЕЛ). Длительность этой фазы — около 2 с.

Компрессионная фаза. Рефлекторно закрываются верхние дыхательные пути — голосовые связки и голосовая щель. Затем происходит резкое сокращение экспираторных мышц — внутренних межреберных и брюшных. Фаза характеризуется быстрым повышением внутригрудного и внутрибрюшного положительного давления, которое остается повышенным $\approx 0,5$ с. Для эффективного откашливания необходимо повышение внутригрудного давления минимум до 40 мм рт. ст.

Экспираторная фаза. Это фаза собственно откашливания. Примерно через 0,2 с после завершения компрессии голосовая щель рефлекторно открывается, создается перепад давления, и турбулентный поток воздуха резко выбрасывается из дыхательных путей, увлекая за собой содержимое

bronхов: слизь и скопления элементов, образующих мокроту, а также чужеродные вещества, попавшие в дыхательные пути. Происходит толчкообразный стремительный выдох, как правило, через рот (носовая полость закрывается мягким небом и язычком). При этом скорость движения воздуха в дыхательных путях в 20–30 раз превышает таковую при обычном дыхании и составляет в трахее, средних и крупных бронхах 30–40 м/с, в голосовой щели — 50–120 м/с.

Часто могут иметь место каскады кашлей — последовательность отдельных кашлевых толчков, следующих друг за другом с коротким интервалом, которые можно описать как приступ кашля. При их формировании за начальной фазой вдоха следует серия фаз сжатия при закрытой голосовой щели, иногда с дополнительными вдохами. Приступ определяется как серия ≥ 2 кашлевых толчков, отделенных друг от друга интервалом не более 2 с.

Структурные компоненты фаз кашля представлены на рис. 1.

Во время сильного кашля внутригрудное давление может расти до 300 мм рт. ст., а скорость экспираторного потока — достигать 85% скорости звука. Подсчитано, что во время сильных кашлевых толчков генерируется 1–25 Дж энергии. Кашель вследствие повторяющихся форсированных экспираторных маневров с резким повышением внутригрудного давления и высокой скоростью воздушного потока может приводить к различным осложнениям.

Классификация кашля

По характеру выделяют непродуктивный или сухой кашель и продуктивный (с экспекторацией, выделением мокроты), как показано на рис. 2. Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях,

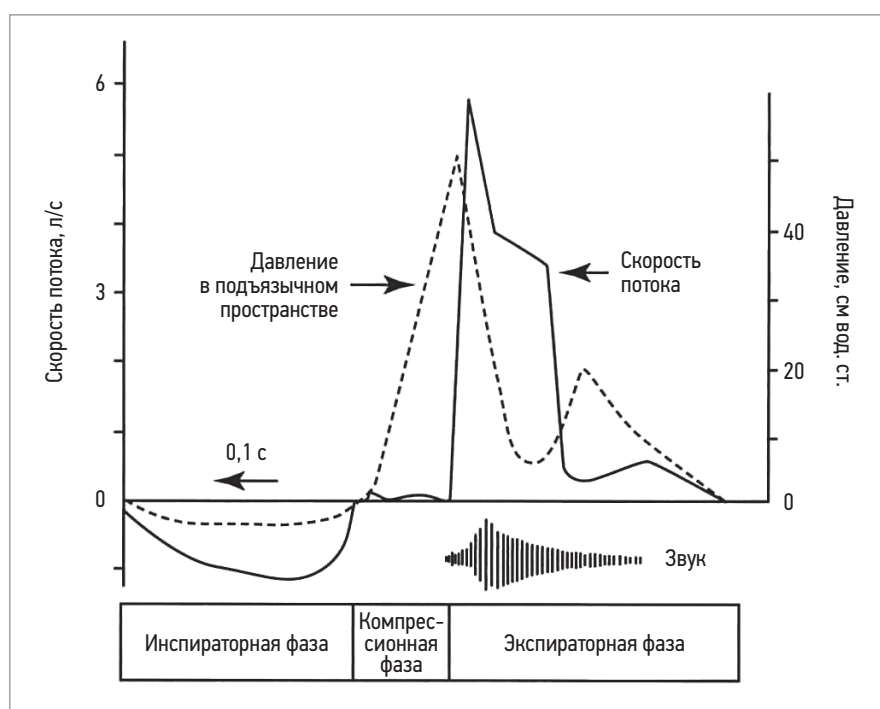


Рис. 1. Структурные компоненты кашля

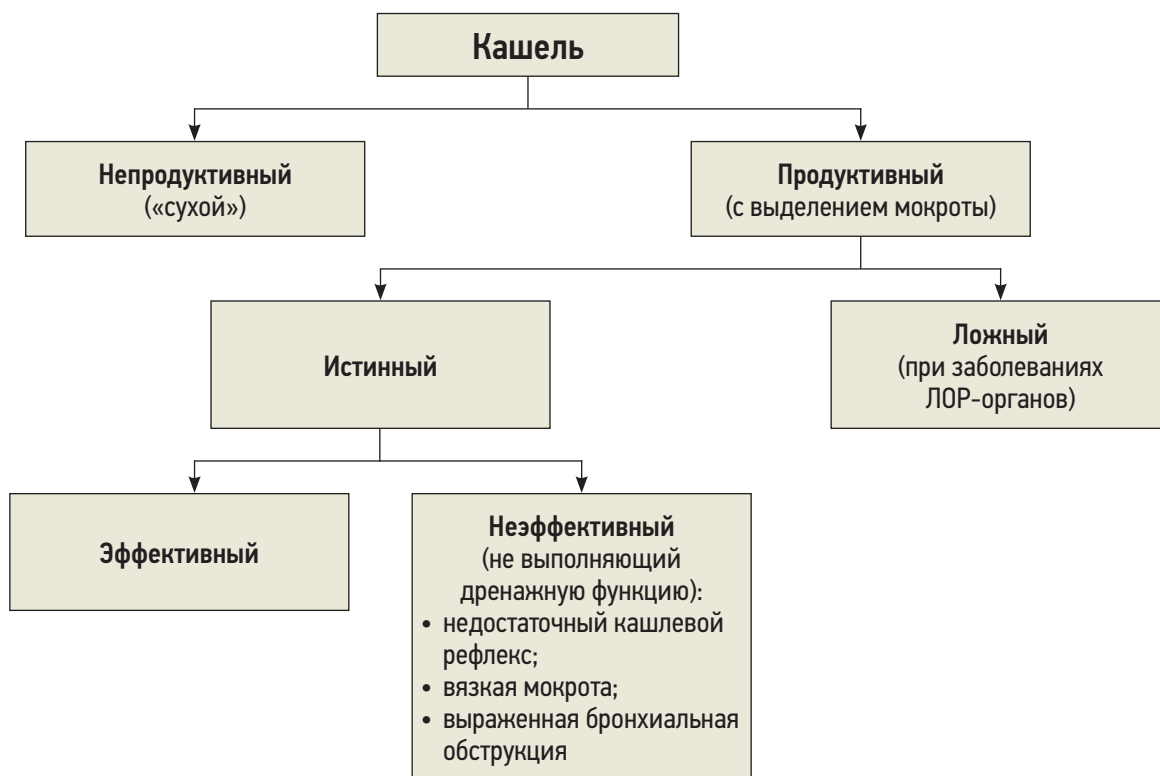


Рис. 2. Клиническая классификация кашля (по Зайцеву А.А. и др., 2015 [11])

связанных с воспалительным/инфекционным поражением дыхательных путей сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи [10]. В этом контексте важно выделять ложную продуктивность кашля, которая может наблюдаться при постназальном затеке у больных с заболеваниями ЛОР-органов (синуситы, риниты). В то же время продуктивный кашель может оказаться неэффективным, т. е. по ряду причин не выполнять свою дренажную функцию [11]. Подобное наблюдается при недостаточно выраженном кашлевом рефлексе, большой вязкости мокроты (например, у больных бронхиальной астмой – БА), при выраженной бронхиальной обструкции и пр.

По интенсивности выделяют покашливание, легкий и сильный кашель, по продолжительности кашлевого акта – эпизодический (кратковременный или приступообразный) и постоянный кашель.

Наиболее важным критерием, позволяющим выделить основные причины кашля, является его длительность [1, 11–13].

На основании данного показателя (табл. 2) кашель определяют:

- как острый (кратковременный) – продолжительностью до 3 нед.;
- подострый (затяжной, «постинфекционный») – от 3 до 8 нед.;
- хронический (длительный) – более 8 нед.

Таблица 2. Классификация кашля (по Gibson P.G. et al., 2010 [13])

Тип кашля	Характеристика
Кашель	Форсированный экспираторный маневр, обычно с сомкнутой голосовой щелью, который сопровождается характерными звуками
Острый кашель	Продолжается до 3 нед.
Затяжной острый кашель (у детей)	Продолжается 2–4 нед.
Хронический кашель (у детей)	Продолжается > 4 нед.
Затяжной (подострый) кашель у взрослых	Продолжается 3–8 нед.
Хронический персистирующий кашель (у взрослых)	Продолжается > 8 нед.
Специфический кашель	Возникает в связи с состоянием, которое обычно провоцирует его появление
Хронический идиопатический кашель	Не обусловлен специфическим заболеванием, обычно связан с синдромом кашлевой гиперчувствительности
Рефрактерный кашель	Продолжается после лечения заболевания-триггера, обычно связан с синдромом кашлевой гиперчувствительности

Кроме того, выделяют хронический рефрактерный кашель (табл. 2): он продолжается даже на фоне адекватного лечения основного заболевания. Это патологическое состояние связано с низким порогом возбудимости кашлевых рецепторов (синдром кашлевой гиперчувствительности). В ситуации, когда детальное обследование не позволяет выявить причины развития симптома, говорят о хроническом идиопатическом кашле, который также, вероятнее всего, обусловлен синдромом кашлевой гиперчувствительности (табл. 2).

Синдром кашлевой гиперчувствительности

Патофизиологической основой хронического кашля признан синдром кашлевой гиперчувствительности. Было показано, что независимо от причины хронический кашель имеет много сходных черт. Многие пациенты отмечают его усиление при употреблении острой, кислой или сухой пищи, при голосовой нагрузке, контакте с резкими запахами, при физической нагрузке, смене положения тела.

На интенсивность и частоту возникновения кашлевого рефлекса способны повлиять несколько факторов. Помимо силы воздействия раздражителя и анатомической области, в которой он локализуется, значимым фактором является степень возбудимости кашлевых рецепторов, которая определяет кашлевой порог. Наблюдаются изменения кашлевого порога по мере развития болезни, а также данная характеристика имеет индивидуальные различия.

В 2014 г. экспертная группа Европейского респираторного общества представила следующее определение синдрома кашлевой гиперчувствительности: «клинический синдром, который характеризуется мучительным (вызывающим беспокойство) кашлем, часто вызванным низким уровнем теплового, механического или химического воздействия» [14]. Другими словами, кашель возникает в ответ на слабые по силе стимулы (химические, термические и механические), нечувствительные для здорового человека. Данный феномен также называют *гипертуссией* [14, 15]. Кроме того, для синдрома кашлевой гиперчувствительности характерна *аллотуссия*, которая проявляется приступом кашля при употреблении пищи, разговоре, смехе и т. д. — в ответ на стимулы, не вызывающие кашель у здорового человека [15].

Выделяют различные фенотипы синдрома кашлевой гиперчувствительности, которые определяются локализацией и типом воспаления. По всей видимости, существуют центральные и периферические механизмы развития гиперчувствительности кашлевого рефлекса. Периферические механизмы представляют собой нарушение экспрессии кашлевых рецепторов и нейровоспаление. Центральные механизмы более многогранны: в продолговатом мозге может реализовываться синергия между различными периферическими стимулами, обсуждается роль нейровоспаления. На уровне коры отмечается дисбаланс между

нарушенным сенсорным восприятием и снижением ингибирующей модуляции [6].

Гипотезы о наличии центральных механизмов синдрома кашлевой гиперчувствительности описываются в т. ч. на данные, полученные при использовании функциональной магнитно-резонансной томографии. Есть мнение о том, что кашлевая гиперчувствительность возникает из-за нейропатического процесса, что подтверждается возникновением кашля при некоторых наследственных нейропатиях [16].

Синдром кашлевой гиперчувствительности чаще регистрируется у женщин. Возможно, это связано с половыми различиями кашлевого центра на уровне соматосенсорной коры: у женщин эта область больше, по сравнению с таковой у мужчин. Кроме того, указанная система характеризуется высокой пластичностью, избыточностью и способностью к адаптации.

Клинический синдром кашлевой гиперчувствительности характеризуется кашлем, спровоцированным незначительными раздражителями или некашлевыми стимулами (например, смехом), а также плохо контролируемым пароксизмальным кашлем в ответ на желание откашляться. «Желание откашляться» можно охарактеризовать как раздражение в области верхних дыхательных путей или грудной клетки (парестезия), которое приводит к появлению кашля. Нередко «желание откашляться» доставляет пациенту значительно больший дискомфорт, чем сам кашель. Синдром кашлевой гиперчувствительности часто сочетается с ларингеальной гиперчувствительностью, которая включает дисфункцию голосовых связок, функциональную дисфонию, и ощущение комка в горле [6].

К сожалению, общепринятых критериев диагностики синдрома кашлевой гиперчувствительности не существует. В научных исследованиях порог кашлевого рефлекса оценивают по концентрации ингалируемого капсаицина, лимонной кислоты, аденозинтрифосфата (АТФ) или дистиллированной воды. Разрабатываются и исследуются различные опросники. Однако в настоящее время возможно ориентироваться лишь на клиническую картину, длительное течение без манифестации других симптомов и резистентность к лечению предполагаемых заболеваний-триггеров [15].

Осложнения кашля

Наиболее частые осложнения кашля — миалгии и охриплость голоса. Резкий кашель может спровоцировать: переломы ребер; пневмоторакс и подкожную эмфизему, особенно на фоне буллезных изменений легочной ткани; разрыв грудного лимфатического протока с образованием хилоторакса; разрыв субконъюнктивальных, назальных и анальных вен с развитием гематом; рвоту. Описаны кашлевая головная боль и кашлевая радикулопатия, известны случаи образования и усугубления грыж, отслойки сетчатки. Выраженное влияние на качество жизни

оказывает недержание мочи при кашле, данная проблема наблюдается преимущественно у женщин [7]. Нередко возникает кровохарканье, чаще у пожилых пациентов, принимающих антикоагулянтные препараты.

Одним из осложнений кашля является т. н. кашлевой обморок. Впервые он был описан в 1876 г. как «гортанное головокружение». С тех пор было зарегистрировано несколько сотен случаев того, что сейчас обычно называют кашлевым обмороком, часто в связи с различными заболеваниями. Ранее некоторые авторы предполагали, что такое состояние представляет собой форму эпилепсии, но к середине XX в. пришли к выводу, что это следствие значительно повышенного внутригрудного давления, вызванного кашлем. В итоге снижается сердечный выброс, что вызывает падение системного артериального давления, а значит, и церебральную гипоперфузию. Повышается давление спинномозговой жидкости, из-за чего увеличивается внесосудистое давление вокруг черепных сосудов, что приводит к снижению перфузии головного мозга, эффекту его сотрясения из-за быстрого повышения давления спинномозговой жидкости. Типичный профиль пациента с кашлевым обмороком – мужчина среднего возраста, крупного телосложения или с избыточным весом и с обструктивным заболеванием дыхательных путей.

У больных со сниженным кашлевым рефлексом также возможно развитие осложнений. У данной категории пациентов повышается риск пневмонии, в первую очередь, аспирационной.

Ослабление кашлевого рефлекса наблюдается при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК), депрессии, болезни Паркинсона, патологии легких: абсцессе легкого, бронхоэктазах, легочной фиброзе.

Причинами неэффективного кашля могут быть:

- снижение возбудимости кашлевого центра (например, в старческом возрасте, при нарушении газообмена);
- боли в грудной клетке или животе, усиливающиеся во время кашля;
- слабость или паралич дыхательных мышц, влияющие на механизм кашлевого акта после перенесенного ОНМК;
- обструкция экстраторакальных дыхательных путей и снижение экспираторного потока из-за избытка бронхиальной слизи.

Таким образом, кашель может не только служить тревожным симптомом, сигнализирующим о наличии серьезной патологии, но и приводить к развитию тяжелых осложнений [17].

Основные диагностические подходы к ведению пациентов с кашлем

Диагностическая программа ведения больного с кашлем включает в себя анализ жалоб, уточнение анамнеза заболевания, объективный осмотр пациента, применение лабораторных, инструментальных

методов исследования [11, 18]. **Опрос больного** должен отражать характеристику кашля по его длительности, характеру (сухой или продуктивный), интенсивности, а также включать анализ провоцирующих факторов (аллергены, прием лекарственных препаратов, физические усилия и пр.), времени возникновения в течение суток, способов купирования и др. Проводится анализ отделяемой мокроты – количества, цвета, характера. Собираются анамнестические данные: факт курения с определением стажа и типа используемого устройства, семейный анамнез в отношении легочных заболеваний, профессиональные вредности. Могут иметь значение социально-бытовые условия, наличие хобби, домашних животных, принимаемые лекарства и биологически активные добавки. Большое значение следует предавать сбору эпидемиологического анамнеза, включая контакты с потенциально зараженными людьми и животными, путешествия. Кроме того, необходима оценка статуса вакцинации.

В ряде случаев в дифференциальной диагностике помогает тщательный **анализ клинических особенностей кашлевого акта**. Например, приступообразный «лающий» кашель (кашлевые репризы – частые, следующие друг за другом кашлевые толчки) характерен для инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* (коклюш). Грубый, приступообразный кашель, усиливающийся во время разговора, смеха, характерен для синдрома трахеобронхиальной дискинезии (экспираторный стеноз трахеи). Приступообразный ночной кашель нередко является симптомом БА, а малопродуктивный утренний кашель характерен для хронического бронхита («кашель курильщика»). Если кашель усиливается в положении лежа, это может указывать на патологический процесс в средостении (лимфаденопатию при саркоидозе, лимфопролиферативный или неопластический процесс). Напротив, исчезающий в горизонтальном положении кашель, возможно, связан с заболеванием плевры.

Анализ количества, характера и цвета мокроты имеет важнейшее диагностическое значение. Так, увеличение объема обычно отделяемой мокроты у пациента, страдающего хроническим бронхитом или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), является критерием обострения, а усиление ее гнойности (мокрота приобретает зеленоватый оттенок/цвет) служит одним из показаний к назначению антибактериальной терапии. Большое количество мокроты (> 200 мл) наблюдается у пациентов с абсцессом легкого, при обострении бронхоэктазов [19, 20]. Постоянное обильное выделение мокроты, обычно пенистой, от 1 до 3 л в сутки (бронхорея) является патогномичным симптомом при бронхоальвеолярном раке. Для пациентов с отеком легкого, обусловленным острой левожелудочковой недостаточностью, характерно большое количество пенистой розовой мокроты. Уменьшение количества отделяемой мокроты на фоне адекватного лечения актуального бронхолегочного процесса является показателем эффективности проводимой терапии.

В ряде случаев характер и цвет отделяемой пациентом мокроты может актуализировать диагностический поиск и определить направления фармакотерапии. Вязкая, трудноотделяемая, т. н. стекловидная мокрота наблюдается при БА. Гнойная, зеленого цвета за счет содержания нейтрофилов – характерна для пневмонии, обострения хронического бронхита, бронхоэктазов. При крупозной пневмонии больные нередко жалуются на отделение «ржавой» мокроты. Отделяемое в виде «смородинового» или «малинового» желе характерно для пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. В желтый цвет мокроту окрашивают эозинофилы (при БА, эозинофильных процессах в легких).

Особую настороженность должны вызвать жалобы на кровохарканье, под которым понимают выделение из дыхательных путей мокроты с примесью крови. Если мокрота содержит алую кровь, говорят о гемоптоэ. Под отделяемым, содержащим прожилки крови, понимают гемофтиз. Кровохарканьем считают выделение с кашлем крови в количестве до 50 мл в сутки. Превышение этого объема расценивается как легочное кровотечение. Выделение большим кровью в количестве 50–100 мл относят к малому легочному кровотечению, 100–500 мл – к среднему. Выделение с кашлем > 500 мл крови в течение суток считается обильным или тяжелым легочным кровотечением.

Кровохарканье может возникать при целом ряде заболеваний, среди которых: воспалительные процессы легких и трахеобронхиального дерева (острый и хронический бронхиты, бронхоэктазы, пневмония, абсцесс легкого, туберкулез, грибковые поражения, паразитарные инфекции); новообразования (рак легкого, аденома бронха); заболевания сердечно-сосудистой системы (тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), отек легкого, митральный стеноз, артериовенозная аневризма); травмы грудной клетки; аутоиммунные (синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера) и гематологические заболевания (гемофилия, тромбоцитопения, лейкозы, болезнь Вебера–Ослера–Рандю).

Одной из нередких причин кровохарканья является ТЭЛА с развитием инфаркта легкого [21]. При этом кровохарканье сочетается с внезапно появившейся одышкой, болью в грудной клетке, повышением температуры тела.

Помимо кровохарканья, следует обратить внимание и на другие «симптомы тревоги», диктующие необходимость немедленного обследования для исключения жизнеугрожающих заболеваний. К «симптомам тревоги», сопутствующим кашлю, могут быть отнесены: высокая лихорадка, боль в груди, одышка, тахикардия, наличие отеков, похудания, нарушение сознания.

Обследование пациентов с кашлем

При проведении объективного обследования необходимо тщательно осмотреть ротоглотку, обращая внимание на миндалины и гиперемию задней стенки

глотки. Наличие на задней стенке слизи свидетельствует в пользу синусита или ринита (постназальный затек). Важный элемент осмотра – **аускультация** легких. Наличие сухих свистящих хрипов свидетельствует о бронхообструкции – поражении нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита или БА). Участки крепитации типичны для пневмонии. Множественные фокусы влажных хрипов наблюдаются при отеке легких. Разлитая инспираторная крепитация («треск целлофана») характерна для интерстициальных заболеваний легких. При аускультации сердца возможно выявление признаков легочного сердца таких, как акцент второго тона над легочной артерией, характерные шумы при недостаточности клапана легочной артерии или трикуспидального клапана (стоит заметить, что при поражении трикуспидального клапана патологические шумы нередко не выслушиваются и появляются, как правило, в поздние сроки при значительном его разрушении).

С целью уточнения причин кашля должны быть привлечены как лабораторные (анализ мокроты общеклинический, бактериологический и пр.), так и инструментальные методы исследования: рентгенография органов грудной клетки, по показаниям – компьютерная томография (КТ) высокого разрешения, рентгенография трахеи с функциональными тестами, рентгенологическое исследование придаточных пазух носа, спирометрия, бодиплетизмография, эзофагогастродуоденоскопия, фибробронхоскопия (ФБС), аллергологическое обследование и пр. [10, 11, 22].

Большое значение имеет **общеклиническое исследование мокроты**, позволяющее определить наличие клеточных элементов (нейтрофилы, эозинофилы, эритроциты) и других специфических показателей. Наличие в мокроте эозинофилов, спиралей Куршмана, кристаллов Шарко–Лейдена свидетельствует в пользу БА. Высокое содержание нейтрофилов свидетельствует о воспалительном процессе (например, обострении хронического бронхита) и требует решения о назначении антибактериальной терапии. Наличие эритроцитов в мокроте должно насторожить врача в плане исключения ТЭЛА, неопластического процесса.

У пациентов с воспалительными процессами (пневмония, обострение хронического бронхита) необходимо микробиологическое исследование образца мокроты. Вначале выполняется окраска мазка мокроты по Граму. При наличии < 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и > 10 эпителиальных клеток (просмотр не менее 10 полей зрения при увеличении × 100) культуральное исследование образца нецелесообразно, т. к. в этом случае изучаемый материал будет неинформативен. При последующей бактериоскопии выявление в мазке большого количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией (ланцетовидных грамположительных диплококков – *Streptococcus pneumoniae*; слабо окрашенных грамотрицательных

коккобацилл — *Haemophilus influenzae*) может служить ориентиром для выбора антибактериальной терапии.

Обязательным при обследовании больного, жалующегося на кашель, является **визит к отоларингологу** (проводят переднюю и заднюю риноскопию, осмотр гортани, глотки, слуховых проходов и пр.) с целью исключения заболеваний ЛОР-органов.

Ключевым моментом является проведение **рентгенологического исследования**, позволяющего выявить ряд патологических процессов, сопровождающихся кашлем (пневмония, синусит и пр.), или по крайней мере уточнить круг требующих дальнейшего обследования заболеваний, а также, напротив, исключить патологию легких из дифференциально-диагностического поиска. Методы лучевой диагностики позволяют выявить инфильтративные изменения в легких, объемные образования, перестройку легочного рисунка, объемные образования в средостении, плевральный выпот. Так, например, двустороннее увеличение прикорневых лимфатических узлов позволяет заподозрить саркоидоз. При подозрении на экспираторный стеноз трахеи (трахеобронхиальная дискинезия) рекомендовано выполнение рентгенографии трахеи с функциональными тестами (кашель, резкий выдох). Обязательным при обследовании больного с кашлем является проведение рентгенографии придаточных пазух носа. При наличии показаний выполняется КТ высокого разрешения, позволяющая уточнить характер поражения легочной ткани, средостения.

Исследование **функции внешнего дыхания (ФВД)** обеспечивает возможность определения характера изменений вентиляционной способности легких — обструктивного или рестриктивного типа нарушений. Снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) указывает на обструкцию бронхов, характерную для БА и ХОБЛ.

Диагностическая **фибробронхоскопия (ФБС)** применяется для диагностики неопластических процессов, саркоидоза, аспирации инородного тела. Помимо осмотра трахеобронхиального дерева при ФБС забирается материал для цитологического и гистологического исследований, а в случае необходимости исключения специфического процесса — для выполнения микробиологической диагностики и анализа методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР). При подозрении на саркоидоз выполняется **трансbronхиальная биопсия** легкого, лимфатических узлов средостения.

Если имеется подозрение на ГЭРБ, выполняется гастроскопия.

Опросники для оценки кашля

Специфические вопросники помогают врачу эффективнее общаться с пациентом, получать информацию о проблемах, вызванных кашлем, и выявлять наиболее вероятные причины его появления. Например, вопросник, разработанный в «Клинике кашля»

(*Cough Clinic*) Университета Халла в Великобритании, предназначен для установления наиболее вероятной причины хронического кашля.

Субъективную оценку можно выполнять и с помощью количественных методик, включая Лестерский опросник по кашлю (*Leicester Cough Questionnaire* — LCQ), визуальную аналоговую шкалу выраженности кашля (ВАШ), Дневник тяжести кашля (*Cough Severity Diary* — CSD), Опросник качества жизни при кашле (*Cough-Specific Quality of Life Questionnaire* — CQLQ). Эти субъективные методы оценки просты и имеют определенную значимость, так как позволяют судить о влиянии кашля на качество жизни пациента [23].

В силу субъективности такие инструменты диагностики можно рассматривать как способ косвенной, но не прямой оценки кашля, поскольку они отражают восприятие симптоматики пациентом. Результаты таких вопросников лишь умеренно коррелируют с данными объективных методик, призванных обеспечить беспристрастную количественную оценку. Хотя можно оценивать различные характеристики, такие как сила или интенсивность, а также акустические свойства кашля, наиболее широко используемым объективным параметром является его частота [24].

Измерение частоты кашля полезно для выявления признаков обострения (например, у пациентов с туберкулезом, хроническими респираторными заболеваниями) и, возможно, в скрининговой диагностике потенциально излечимых заболеваний, проявляющихся кашлем на ранних стадиях. На данный момент мониторинг частоты кашля не вошел в повседневную клиническую практику и остается инструментом научных исследований.

Современные устройства для мониторинга кашля

Идеальная система амбулаторного мониторинга кашля должна быть легкой, компактной, минимально влиять на деятельность пациента и работать в течение не менее 24 ч, чтобы учитывать суточные колебания частоты симптома. Такое устройство должно надежно и последовательно обнаруживать любой кашель вне зависимости от его типа и характеристик, отличать его от всех посторонних звуков и окружающего шума (т. е. обладать высокой чувствительностью и специфичностью) у здоровых испытуемых или у больных различными заболеваниями, не принимать кашель других лиц за кашель обследуемого человека и обеспечивать полностью автоматизированный анализ собранных данных [25]. Миниатюризация электронных устройств и появление технологий оцифровки аудиозаписей привели к разработке портативных мониторов кашля, способных вести непрерывную запись в течение ≥ 24 ч в процессе повседневной деятельности обследуемого.

В 2008 г. *S.S. Birring et al.* преодолели имевшиеся до этого ограничения 24-часовой регистрации кашля

путем разработки и апробации LCM (*Leicester Cough Monitor*). Это небольшая и легкая система, которая состоит из имеющегося в продаже портативного цифрового записывающего устройства и петличного микрофона, регистрирующего звуки в свободном поле. Записанные данные анализируются с использованием автоматического алгоритма, способного выявлять большинство звуков кашля. Участие оператора требуется только в процессе калибровки устройства и занимает ≈ 5 мин на каждые 24 ч записи [26].

Система *VitaloJAK* была разработана компанией *Vitalograph* (производитель медицинских диагностических устройств, Великобритания) совместно с университетской клиникой Южного Манчестера. В системе используется комбинация петличного микрофона и контактного микрофона, прикрепленного в проекции верхней трети грудины, а также специально разработанное портативное записывающее устройство. После окончания записи алгоритм специального программного обеспечения сжимает аудиозапись, удаляя все периоды тишины и большинство звуковых сигналов, не имеющих отношения к кашлю. Затем оператор прослушивает сжатые записи, каждая из которых длится $\approx 1,5$ ч, за 24-часовой период мониторинга. Кашель подтверждается аудиовизуально.

Тем не менее в настоящее время в свободном доступе или в продаже нет ни одной валидизированной автоматической системы оценки частоты кашля. LCM и *VitaloJAK* доступны только в рамках сотрудничества исследователей с разработчиками. С учетом достижений последних 20 лет в области распознавания речи, разработка монитора кашля с идеальными характеристиками не должна выходить за рамки обозримого будущего.

Несмотря на легкость, с которой человеческое ухо распознает кашель, автоматическое обнаружение остается проблемой. В идеале системы должны работать в режиме реального времени, идентифицируя и фиксируя кашель при его возникновении и не реагируя на все остальные звуки [27].

Оптимальная продолжительность мониторинга кашля не выяснена, но, вероятно, будет определяться целями исследования. В клинических исследованиях новых противокашлевых препаратов использовалась частота кашля как в дневное время, так и в течение суток. Было высказано предположение, что непрерывного отслеживания в течение всего нескольких часов может быть достаточно, чтобы оценить частоту кашля. Однако для получения убедительных доказательств требуются дальнейшее изучение вопроса.

Основные алгоритмы диагностики при остром кашле

При ведении пациента с острым кашлем диагностический алгоритм должен быть направлен на установление диагноза и определение необходимости дальнейшего обследования больного. В подавляю-

щем числе случаев жалобы на острый сухой кашель связаны с переносимой больным ОРВИ [28, 29]. Возможные анатомические локализации инфекции — ринит, риносинусит, фарингит, ларингит, бронхит. Наиболее частыми возбудителями являются риновирусы (30–50% случаев), а также корона-, энтеро-, адено- и метапневмовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы [7].

В отсутствии тревожащих симптомов диагноз основывается на совокупности клинических признаков, таких как ринорея, общее недомогание, гипертермия (как правило, наблюдается субфебрильная температура тела), першение, боль в горле, сухой кашель. Проведение какого-либо обследования чаще всего нецелесообразно. Напротив, при остро возникшем кашле, сопровождающимся фебрильной лихорадкой, ознобом, болью в груди усиливающейся на вдохе/кашле, тахипноэ, появлением гнойного характера откашливаемой мокроты, а также при наличии локальной физикальной симптоматики (укорочения перкуторного звука, бронхиального дыхания, крепитации или влажных хрипов и др.) следует заподозрить внебольничную пневмонию и провести рентгенологическое исследование [30].

Помимо инфекций причинами развития острого кашля могут быть аллергия (аллергический риносинусит, обострение БА), ингаляции раздражающих или отравляющих веществ в результате аварий, несчастных случаев и т. д. Необходимо учитывать возможность аспирации.

К жизнеугрожающим состояниям, манифестация которых может начинаться с кашлевого синдрома, относят ТЭЛА, пневмоторакс, острую сердечную недостаточность, плеврит [7]. Как правило, имеются соответствующий анамнез, дополнительные жалобы и физикальные изменения. Показаниями для обязательного (неотложного) проведения рентгенографии органов грудной клетки также являются жалобы больного с кашлем на кровохарканье, одышку, потерю веса (неопластический процесс), боль в грудной клетке при глубоком дыхании. Также в случае острого кашля обычно требуется проведение рентгенограммы грудной клетки и других обследований при тахикардии, тахипноэ $> 22 \text{ мин}^{-1}$, снижении сатурации артериальной крови кислородом $< 95\%$, нарушении сознания, обнаружении признаков уплотнения легочной ткани или подозрении на плевральный выпот при физикальном обследовании. В условиях сохраняющейся циркуляции вируса SARS-CoV-2 и возможных вспышек гриппа целесообразно проведение ПЦР или экспресс-тестирования на данные инфекции [31, 32].

Основные алгоритмы диагностики и лечения при подостром кашле

Причины подострого кашля могут быть схожими с причинами острого. Однако подострый кашель чаще всего ассоциируется с синдромом постинфекционного кашля (*postinfectious cough*) и коклюшем.

Как правило, он связан с перенесенной вирусной инфекцией (*postviral cough*). К наиболее распространенным причинам постинфекционного кашля относятся аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, SARS-CoV-2, вирусы гриппа; также обсуждается роль таких бактерий, как *Mycoplasma pneumoniae* [7]. Патогенез обычно расценивают мультифакториальным. В его основе лежат обширное нарушение целостности эпителия и распространенное воспаление в верхних и/или нижних дыхательных путях, иногда сочетающиеся с транзитной гиперреактивностью дыхательных путей. Другими патогенетическими механизмами являются избыточное образование бронхиального секрета и нарушение его клиренса. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки патологических изменений не обнаруживается. Характер кашля может быть различным – от упорного, требующего активной противокашлевой терапии, до легкого, который может разрешиться самостоятельно [10]. Обсуждается возможность применения ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [40]. Препараты этой группы могут быть эффективны при персистенции воспаления в дыхательных путях, потенциальным маркером которого является повышенное содержание оксида азота во выдыхаемом воздухе. Напротив, иГКС обычно неэффективны, если преобладает деструкция эпителия [7]. Другие рекомендуемые способы лечения включают ингаляции ипратропия бромидом, прием противокашлевых препаратов (Ренгалина®, леводропропизина, бутамирата, декстрометорфана, кодеинсодержащих средств) и применение рассасывающих таблеток с противокашлевым эффектом.

Коклюш и паракоклюш взрослых – редко диагностируемые причины кашля. Имеются исследования, свидетельствующие о том, что при подостром и хроническом кашле примерно у 20% пациентов коклюшная инфекция подтверждается серологически. У взрослых заболевание протекает без приступов судорожного кашля и проявляется симптомами длительно тянущегося бронхита с персистирующим кашлем продолжительностью до 3 мес. Классическая картина тяжелого приступообразного кашля с глубоким шумным вдохом и серией интенсивных кашлевых толчков, часто заканчивающихся рвотой, у взрослых, особенно привитых коклюшной вакциной, встречается редко. Температура тела остается нормальной. Для подтверждения диагноза коклюша используют посевы назофарингеального мазка, ПЦР и серологический метод. Культурально *Bordetella pertussis* можно выделить из носовой слизи лишь в первые 2 нед. болезни. При помощи ПЦР возбудителя можно обнаружить в течение 4 нед. от дебюта заболевания. Постинфекционный кашель при инфекциях, вызванных *B. pertussis*, получил образное наименование «стодневого». Кашель при заболевании, вызванном *Bordetella parapertussis*, сходен с таковым при коклюше, но менее продолжительный [10]. В случае указаний на активную инфекцию

B. pertussis или *B. parapertussis* назначается антибактериальная терапия макролидами (азитромицин, кларитромицин).

Основные алгоритмы диагностики и лечения при хроническом кашле

Больных с хроническим кашлем можно разделить на 3 группы:

- 1) пациенты, страдающие хроническими респираторными, реже сердечно-сосудистыми заболеваниями, одним из симптомов которых является кашель;
- 2) пациенты, страдающие хроническими заболеваниями с кашлем как преобладающим, а иногда единственным симптомом. Часто выявляемые заболевания выступают лишь триггерами кашля на фоне синдрома кашлевой гиперчувствительности;
- 3) пациенты с синдромом кашлевой гиперчувствительности.

Для пациентов 1-й группы кашель может стать причиной проведения обследования, которое приведет к выявлению того или иного заболевания. Но иногда он является ожидаемой жалобой при уже известном диагнозе и не требует какого-либо дополнительного исследования. Однако следует отнестись настороженно к изменению характера кашля у курильщиков, а также к появлению кровохарканья, чтобы не пропустить развитие обострения, осложнений и дебюта других коморбидных болезней, например рака и туберкулеза у пациентов с ХОБЛ.

К 2-й группе обычно относят лиц с нормальной рентгенограммой грудной клетки и отсутствием отчетливых клинических знаков других заболеваний, но при этом особенности кашля и дополнительные обследования позволяют идентифицировать триггер кашля. Чаще всего в качестве вероятных причин обсуждается кашлевой вариант БА, ГЭРБ и кашлевой синдром верхних дыхательных путей.

Синдром кашлевой гиперчувствительности нередко диагностируют при исключении всех других заболеваний, но возможно его сочетание с другими причинами и триггерами хронического кашля [6, 15].

Хронический кашель является показанием к углубленному обследованию больного с привлечением лучевых, лабораторных, инструментальных методов диагностики. Среди обязательных к проведению следует назвать: тщательно собранный анамнез заболевания с уточнением профессиональных вредностей, стажа табакокурения, аллергологической составляющей и пр.; рентгенографию органов грудной клетки и придаточных пазух носа; спирометрию (при наличии бронхообструктивных нарушений выполнение пробы с бронхолитиком); метахолиновый бронхопровокационный тест (у пациентов с нормальными показателями спирометрии, но при подозрении на кашлевой вариант БА); аллергологическое обследование; ФБС с обязательным микробиологическим, цитологическим исследованием промывных

вод бронхов (при подозрении на наличие инородного тела, неопластический процесс); КТ, фиброгастро-скопию с целью диагностики ГЭРБ, рентгенографию трахеи с функциональными тестами (кашель, глубокий вдох, выдох). В числе лабораторных методов диагностики следует упомянуть общий анализ мокроты, бактериоскопический анализ мокроты на кислотоустойчивые микобактерии не менее 3 раз, исследование методом ПЦР; исследование общего и специфических IgE, исследование крови на антитела к *Chlamydomphila* и *M. pneumoniae* (при наличии возможностей используется ПЦР-диагностика в образце мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа).

При определении этиологии хронического кашля выделяют следующие ключевые принципы [1, 11, 33, 34]:

1. Сбор анамнеза и медицинский осмотр.
2. Рентгенография органов грудной клетки.
3. Исследование функции легких, бронходилатационный тест.
4. Осмотр ЛОР-специалиста.
5. Если результаты вышеуказанных обследований находятся в пределах нормы, а у пациентов наблюдаются симптомы ГЭРБ, рекомендуется проведение 24-часовой рН-метрии. Если такое обследование недоступно, пациентам с высоким клиническим подозрением на ГЭРБ показано эмпирическое лечение.
6. У больных с подозрением на аллергический кашель проводят кожные пробы, измерение содержания IgE в сыворотке крови.
7. Если поставленный диагноз по-прежнему вызывает сомнения, несмотря на проведение вышеуказанных обследований, или кашель с трудом поддается эмпирическому лечению, проводят КТ, ФБС, эхокардиографию (ЭхоКГ), чтобы исключить более редкие патологии.
8. Этиология кашля считается верно установленной только в случаях, когда кашель регрессирует на фоне лечения.

Кашель, связанный с приемом лекарственных препаратов

Многие лекарства (амиодарон, метотрексат, таргетные препараты в онкологии) могут вызывать поражение ткани легких и ассоциированный с этим кашель [7]. Однако в настоящей главе будут обсуждаться препараты, провоцирующие проявление этого симптома без каких-либо морфологических изменений в дыхательной системе. Хронический кашель — широко известный побочный эффект при приеме иАПФ, частота его возникновения в этом случае, по опубликованным данным, достигает 5–35% [33]. Интересно, что кашель чаще развивается у пациентов, получающих терапию иАПФ при острой сердечной недостаточности, чем у пациентов, принимающих те же лекарства при артериальной гипертензии. Кашель может появиться в любое время — как через

несколько часов после приема первой дозы препарата, так и через несколько недель или месяцев. Единственным успешным методом лечения кашля, ассоциированного с приемом иАПФ, является прекращение приема препарата. Как правило, кашель прекращается в течение недели после отмены лекарственного средства, реже для купирования требуется более длительное время. Тактика ведения больного с длительным кашлем неизвестной этиологии, но принимающим иАПФ, должна включать отмену данной группы препаратов. По завершении диагностического поиска и установлении альтернативной причины кашля возможно возвращение к их приему.

Другие лекарства значительно реже провоцируют кашель, чем иАПФ. Однако имеются данные о его развитии у 3% пациентов, принимающих противодиабетический препарат ситаглиптин. Антагонисты кальция расслабляют нижний пищеводный сфинктер и снижают моторику пищевода, что может привести к усугублению кашля на фоне ГЭРБ. Поэтому при подозрении на кашель, ассоциированный с ГЭРБ, следует по ситуации приостановить прием антагонистов кальция. Латанопроуст — аналог простагландина F₂-α, который используется в офтальмологии для лечения глаукомы, а в косметологии — для улучшения роста ресниц, может стимулировать развитие синдрома кашлевой гиперчувствительности. Статистических данных о частоте данного осложнения нет, однако описаны клинические случаи кашля, связанного с приемом латанопроста. Также имеются единичные сообщения о развитии кашля при приеме топиромата (препарат для лечения эпилепсии и мигрени), метотрексата (без развития интерстициального поражения легких), микофенолата мофетила, омега-3. При подозрении на связь кашля с приемом любого лекарства следует предпринять попытку отмены и оценить динамику кашля [35].

Заболевания ЛОР-органов

Заболевания ЛОР-органов, сопровождающиеся «синдромом постназального затека», являются одной из самых частых причин хронического кашля (до 54%, по данным ряда авторов). Под «синдромом постназального затека» понимают клинические ситуации, характеризующиеся воспалительным процессом верхних дыхательных путей (носоглотки, полости носа, околоносовых пазух), при которых отделяемое из полости носа стекает по задней стенке глотки в гортанную часть глотки. Там происходит механическая стимуляция афферентной части дуги кашлевого рефлекса, что и вызывает появление кашля [11, 36, 37]. Важно, что данный синдром не является самостоятельной нозологической формой. Осведомленность врачей о нем важна, поскольку кашель при этом состоянии трактуется не всегда правильно и ошибочно приписывается хроническому бронхиту.

Диагноз, как правило, не вызывает трудностей, так как при активном опросе пациент описывает

характерное ощущение секрета на задней части глотки (симптомы усиливаются по утрам, больные просыпаются с дискомфортом в глотке). Такой кашель характеризуется как малопродуктивный, однако это утверждение базируется на выделении больным нескольких слизистых сгустков, как правило, по утрам на фоне длительного, мучительного (иногда до рвоты) кашля. После выделения слизи кашель стихает. При осмотре глотки можно увидеть слизистые тяжи, тянущиеся из носоглотки за мягким небом. Аускультативных признаков, свидетельствующих о поражении трахеобронхиального дерева, не определяется.

При осмотре выявляют отек и гиперемию слизистой оболочки полости носа, наличие густой слизи. Встречается эндоскопически негативный вариант синдрома, при котором в полости носа густой секрет отсутствует. На отечной и гиперемированной слизистой оболочке задней стенки глотки могут быть слизистые тяжи желтоватого цвета. При подозрении на патологию околоносовых пазух выполняется рентгенография или КТ. Другие лабораторные и инструментальные методы носят вспомогательный характер и нацелены на выявление первопричины патологии, а также выбор наиболее целесообразной лечебной тактики.

Стандартная схема лечения «постназального затека» включает 3 основных компонента:

- 1) консервативную терапию выявленных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки (риносинусита, аллергического ринита и т. д.);
- 2) хирургическое устранение анатомических предпосылок синдрома (искривление перегородки носа — септопластика, гипертрофия носоглоточной миндалины — аденотомия, воспаление кисты Торнвальда — резекция кисты носоглотки, и т. д.);
- 3) исключение возможных этиологических факторов или их компенсацию (курение, злоупотребление алкоголем, стресс, профессиональные вредности, болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), заболевания нижних дыхательных путей и т. д.).

В купировании проявлений «синдрома постназального затека» ключевым является лечение основного заболевания. В случае ринита неаллергической природы применяют антигистаминные препараты I поколения и противоотечные средства. Из противоотечных средств показано назначение местных деконгестантов. Необходимо помнить, что местные деконгестанты нельзя использовать более 5 дней (3 дня — для препаратов короткого действия) из-за опасности развития медикаментозного ринита, который характеризуется повторным появлением гиперемии и отека слизистой носа с нарушением носового дыхания на фоне проводимой терапии.

Основным методом медикаментозного лечения «синдрома постназального затека» у пациентов с аллергическим ринитом является применение антигистаминных препаратов и интраназальных ГКС. Предпочтительнее использование препаратов II (це-

тиризин, лоратадин) и III (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин) поколений.

Частой ошибкой, допускаемой при лечении аллергического ринита, является длительное применение сосудосуживающих капель для облегчения носового дыхания, что нередко приводит к развитию медикаментозного ринита. В схему ведения пациентов с «постназальным затеком» включается также ирригация полости носа изотоническим раствором морской воды в виде назального аэрозоля до 6 раз в день и интраназальные ГКС (мометазона фуриат) в сочетании с антигистаминными препаратами в течение не менее 2 нед. с последующей оценкой эффективности терапии.

Ряду пациентов в дальнейшем выполняется вазотомия для смягчения проявлений синдрома.

Кашлевой вариант бронхиальной астмы

Кашлевой вариант БА (КВБА) представляет собой одну из наиболее распространенных причин хронического кашля. Это фенотип БА, при котором единственным или основным клиническим симптомом является кашель [38]. При КВБА обычно не бывает свистящего дыхания или одышки, однако наблюдается гиперреактивность дыхательных путей. Данная форма заболевания преимущественно выражается в сильных приступах сухого кашля: они начинаются в основном ночью и возникает либо обостряются при инфекциях дыхательных путей, при вдыхании холодного воздуха, пыли или паров. Основа диагностики КВБА — выявление бронхиальной гиперреактивности с помощью бронхопровокационных тестов. При этом кашель может быть единственным проявлением заболевания, а его ослабление на фоне противоастматической терапии подтверждает диагноз.

Выделяют следующие диагностические критерии КВБА:

- хронический, как правило, «ночной» кашель;
- положительный бронхопровокационный тест, или вариабельность дневных значений пиковой скорости выдоха > 20%, или положительный бронходилатационный ответ;
- эффективность противоастматической терапии.

При КВБА следует следовать тем же принципам лечения, что и при «классической» БА. Основой терапии является применение иГКС (иГКС в сочетании с длительнодействующими β_2 -агонистами). Продолжительность лечения — не менее 8 нед. В последние годы появляются свидетельства того, что в терапии данного заболевания демонстрируют хороший эффект антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Эозинофильный бронхит

Эозинофильный бронхит диагностируется при наличии эозинофилии (> 3%) в спонтанной или индуцированной мокроте (или в биоптате слизистой оболочки бронхов) при нормальной функции лег-

ких и отсутствии бронхиальной гиперреактивности. Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) часто повышена. Эозинофильный бронхит эффективно поддается лечению иГКС [7].

Кашель на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Одной из ведущих причин хронического кашля является гастроэзофагеальный рефлюкс [39]. Различают 2 его формы: 1) физиологический, не вызывающий развития эзофагита; 2) патологический, сопровождающийся повреждением слизистой пищевода с развитием рефлюкс-эзофагита и ГЭРБ.

Механизм кашля в данном случае заключается в вагус-опосредованном эзофагеальном трахеобронхиальном рефлексе. У больных ГЭРБ кашель усиливается при переходе в горизонтальное положение, что является типичным, так как в данном случае наблюдается расслабление нижнего эзофагеального сфинктера. Часть пациентов отмечают возникновение кашля после утренних гигиенических процедур. В числе респираторных проявлений ГЭРБ следует отметить утреннее першение в горле, персистирующий кашель, эпизоды апноэ, чувство сдавливания в области яремных вен.

У многих больных ГЭРБ протекает нетипично, при полном отсутствии гастроинтестинальной симптоматики, в связи с чем принято выделять особую форму заболевания — фаринголарингеальный рефлюкс.

Диагноз подтверждается при фиброгастроскопии, а наиболее чувствительным и специфичным тестом является 24-часовая пищеводная рН-метрия. В данном случае важно провести оценку длительности и частоты эпизодов рефлюкса, а также установить взаимосвязь с эпизодами кашля. Если при рН-метрии подтверждается гастроэзофагеальный рефлюкс как причина хронического кашля, то в качестве терапии рассматриваются прием блокаторов протонной помпы (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол), прокинетики (итоприд, домперидон). Терапия ГЭРБ также может включать антациды и альгинаты. Длительность лечения — не менее 2 мес.

При недоступности 24-часовой рН-метрии в лечебном учреждении назначается эмпирическая антирефлюксная терапия. Необходимо отметить, что если исчезновение кашля на фоне антирефлюксной терапии достоверно свидетельствует в пользу ГЭРБ, то недостаточный эффект от лечения не исключает данного диагноза. В таких случаях необходимы более тщательное обследование и подбор адекватной терапии специалистом-гастроэнтерологом. Не следует исключать также возможность нескольких причин кашля у конкретного больного с верифицированной ГЭРБ и недостаточным эффектом антирефлюксной терапии.

Наряду с медикаментозным лечением пациенту с симптомами ГЭРБ следует дать ряд простых реко-

мендаций по изменению образа жизни и питания, соблюдение которых может сопровождаться уменьшением выраженности кашля. К таким рекомендациям относятся: исключение курения, употребления алкоголя и переедания; нормализация массы тела; соблюдение режима питания (последний прием пищи за 3–4 ч до сна, употребление пищи и напитков дробно, небольшими порциями); ограничение потребления жиров, газированных напитков, кофе, шоколада, мяты; ограничение физических нагрузок и наклонов туловища, особенно после еды; сон с приподнятым (на 15–20 см) головным концом кровати; исключение одежды и белья, стягивающих живот.

Трахеобронхиальная дискинезия

Трахеобронхиальная дискинезия (ТБД) — это заболевание, в основе которого лежит пролапс мембранозной части трахеи и главных бронхов в их просвет с нарушением трахеобронхокинетики [11]. Клинически проявляется резистентным к лечению пароксизмальным кашлем и может осложняться развитием кашле-обморочного синдрома (беттолепсии). Чаще всего ТБД встречается у лиц трудоспособного возраста (40–55 лет). Большинство пациентов имеют короткий (до 2 лет) анамнез заболевания.

В зависимости от выраженности экспираторного сужения трахеи и главных бронхов во время форсированного дыхания и кашля бронхологически различают 2 рентгенологические степени ТБД: 1) сужение просвета на $\geq 2/3$ без смыкания трахеобронхиальных стенок; 2) полный экспираторный коллапс трахеи и бронхов. Однако рентгенологическая классификация не учитывает клинические проявления и прогрессирование заболевания, в связи с чем целесообразна следующая классификация ТБД:

- I стадия — функционально обратимая; продолжительность симптомов — не более 2–3 мес.; 1-я степень сужения трахеи по рентгено-эндоскопическим признакам; отсутствуют признаки и критерии хронического бронхита. На фоне терапии возможно купирование кашля, восстановление просвета трахеи.
- II стадия — кашель в течение нескольких лет; 2-я степень сужения просвета трахеи по рентгено-эндоскопическим признакам; имеются клинические и эндоскопические признаки хронического бронхита. На фоне лечения возможно купирование симптомов, пролапс мембранозной части трахеи и бронхов восстанавливается частично.
- III стадия — к признакам, характерным для II стадии, присоединяется кашле-обморочный синдром (беттолепсия).

Кашель является главным симптомом при ТБД. Он имеет свои клинические особенности: длительный, обычно сухой, приступообразный, «лающий», «дребезжащий», усиливающийся в горизонтальном положении, иногда — легкое постоянное «подкашливание» при разговоре. Кашель провоцируется

изменением позы (резкими наклонами или поворотами головы), положением на животе, форсированием дыхания как на выдохе, так и на вдохе, смехом, напряжением, поступлением в верхние дыхательные пути холодного воздуха, газов-ирритантов, глотанием грубой пищи, жидкости (особенно холодной) или большого пищевого комка. Часто на высоте кашлевого пароксизма появляются головокружение, удушье с затруднением вдоха (чаще) или выдоха (реже), недержание мочи. Тяжелое течение ТБД осложняется развитием кашле-обморочного синдрома (беттолепсии). Частота приступов, сопровождающихся потерей сознания, может варьироваться от 1–2 раз в течение года до ≥ 10 в течение суток. Потеря сознания наступает на пике кашля, сопровождается признаками острого застоя в системе верхней поллой вены (вздутие шейных вен, багровый или сине-фиолетовый цианоз), расширением зрачков при отсутствии на электроэнцефалограмме симптомов эпилепсии.

Бронхоскопия и рентгенография трахеи с функциональными тестами являются основными методами диагностики ТБД. Медикаментозная терапия включает противокашлевые средства, седативные средства, ингаляции ипратропия бромидом и иГКС, рассасывающиеся таблетки с противокашлевым эффектом. Также применяются такие методы, как рефлексотерапия, дыхательная гимнастика с сопротивлением выдоху, электрофорез в области трахеи.

На основании некоторых наблюдений стоит заметить, что хороший эффект наблюдается при введении склерозирующего вещества в подслизистый слой зоны пролабирования мембранозной части трахеи или главных бронхов [11].

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Патогенез кашля при синдроме обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) может быть реализован за счет сочетания различных механизмов: воспаления дыхательных путей на фоне храпа, усиления кашлевой гиперчувствительности при сочетании ГЭРБ и ожирения. В то же время снижение тонуса дыхательных путей может быть ассоциировано с развитием ТБД. Кашель регистрируется у 33–68% пациентов с СОАГС, преобладает в ночное время и ассоциирован с храпом и остановками дыхания во сне. СРАР-терапия (с поддержанием постоянного положительного давления в дыхательных путях — *continuous positive airway pressure*) может быть полезна для облегчения кашля [6].

Новообразования

Под маской длительного кашля может скрываться целый ряд различных неопластических процессов: первичный рак легкого, метастазы, аденома бронха, лимфома. В таких случаях кашель чаще всего малопродуктивный, нередко с кровохарканьем [11]. Исключение составляет бронхоалоальвеолярный рак (БАР), для которого характерно постоянное выде-

ление большого количества, как правило, пенистой мокроты. Анамнез — особенно у пожилых пациентов, больных с многолетним стажем курения — следует собирать с учетом вероятного наличия злокачественной опухоли бронхолегочной системы. Диагноз подтверждается рентгенологическим исследованием грудной клетки, КТ высокого разрешения, ФБС с цитологическим и гистологическим исследованием полученного материала.

Важно отметить, что тактика ведения пациентов с длительным кашлем из групп риска (пожилой возраст, курильщики и пр.) предполагает обязательное проведение рентгенологического исследования (рентгенография, КТ органов грудной клетки) и ФБС.

Хронический кашель при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Ночной кашель, а также кашель, усиливающийся в горизонтальном положении, может быть проявлением сердечной недостаточности. Иногда он сопровождается сухими хрипами из-за развития интерстициального отека легких. Патогенез данного подтипа кашля может быть связан с раздражением С-волокон из-за отека или сдавления дыхательных путей увеличенным левым предсердием [6]. Диагностика сердечной недостаточности предполагает наличие соответствующего анамнеза и факторов риска, а также физикальных находок (периферические отеки, расширение границ сердца, нарушение ритма, ритм галопа, изменение основных тонов и выявление шумов при аускультации, застойные хрипы и выпот в плевральной полости). Диагноз подтверждается изменениями на ЭхоКГ и повышением уровня мозгового натрийуретического пептида или его предшественника. Также примерно у 5% пациентов с желудочковой экстрасистолией эпизоды кашля совпадают с экстрасистолами и могут быть купированы при успешном лечении аритмии [6, 40].

Соматический кашлевой синдром

Развивается преимущественно в результате соматизации психологических проблем, когда психологический дистресс проецируется в виде соматического симптома, а именно кашля. Этот диагноз может быть поставлен при исключении всех других причин и при соответствии критериям диагностики соматических синдромов (наличие хронического кашля; навязчивые мысли о его опасности и серьезности; высокий уровень тревоги относительно кашля и состояния здоровья; излишние затраты времени и сил на обследование, лечение, оценку кашля и т. д.). Необходимо проведение дифференциальной диагностики с гиперчувствительным кашлевым синдромом, однако возможна коморбидность этих состояний.

Наличие сопутствующего депрессивного или тревожного расстройства у пациента не означает, что кашель вызван именно соматическим кашлевым синдромом. Также надежным маркером не является отсутствие кашля во время сна. Диагноз и лечение,

как правило, требуют участия психиатра или психотерапевта [41].

Кашлевой тик

Тиком называют повторяющееся непроизвольное моторное или вокальное явление (например, моргание, прочищение горла, кашель, крик). Кашлевой тик (ранее использовался термин «привычный кашель») чаще встречается у детей. Он может присутствовать изолированно или как часть синдрома Туретта [7]. Отсутствие ночного кашля не является надежным маркером кашлевого тика. Требуется исключение всех других причин. Диагноз может быть установлен после обследования и консультации невролога или психиатра [41].

Общие лечебные подходы к ведению пациента с кашлем

Рациональная противокашлевая терапия основывается, в первую очередь, на установлении диагноза заболевания и анализе особенностей кашля, таких как: отхождение мокроты; характер отделяемого бронхиального секрета (слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.); интенсивность и продолжительность кашлевого акта; влияние кашля на состояние больного и его сон; наличие обструкции дыхательных путей [11, 18, 42, 43].

Лечение кашля должно быть прежде всего этиотропным, т. е. направленным на устранение причины кашля. Например, это терапия пневмонии эффективными антибактериальными препаратами, купирование обострения ХОБЛ и хронического бронхита, компенсация сердечной недостаточности, устранение контакта с аллергеном или отмена препаратов, провоцирующих кашель.

С целью ликвидации/уменьшения кашля используют 2 основных метода: фармакологический и немедикаментозный.

В целом ряде случаев регресса кашля можно добиться без применения лекарственных средств. В числе немедикаментозных методов следует упомянуть отказ от курения (позволяет уменьшить выраженность кашля у курильщиков, пациентов с ХОБЛ), повышенное потребление жидкости — «гидратацию» при ОРВИ, обеспечение достаточной влажности воздуха в помещении, отмену провоцирующих кашель препаратов.

Фармакологический метод предполагает назначение противокашлевых средств. Противокашлевые препараты включают:

- лекарственные средства, подавляющие кашель в центральном или периферическом звене;
- мукоактивные препараты.

Назначение препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс (табл. 4), может быть оправдано только в случае сухого кашля, значительно снижающего качество жизни пациента (кашель нарушает сон, снижает дневную активность, сопровождается болевым синдромом).

К средствам, позволяющим управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета, относятся мукоактивные препараты [11, 18, 42]. Среди них выделяют 3 основные группы:

- 1) мукокинетики — влияют на реологические свойства (объем, вязкость, подвижность) преимущественно золевого компонента бронхиального секрета;
- 2) муколитики — влияют на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность) преимущественно гелевого компонента бронхиального секрета;
- 3) мукорегуляторы — изменяют продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в слизистой бронхов.

К этим 3 группам примыкают стимуляторы мукоцилиарного клиренса — препараты, восстанавливающие или поддерживающие функциональную активность цилиарных клеток слизистой бронхов. Как правило, они обладают бронхолитическим действием.

Характеристика лекарственных препаратов для лечения кашля

Кодеин — одно из наиболее известных опиоидных противокашлевых средств [44–46]. Его действие основано на взаимодействии с μ -опиатными рецепторами кашлевого центра мозга и подавлении его функции. Для кодеина характерно сочетание противокашлевого, обезболивающего и успокаивающего действия. При этом он уменьшает дыхательный объем, уменьшает секрецию бронхиальных желез и, как следствие, повышает вязкость бронхиального секрета, что противопоказано при ряде клинических ситуаций (остром бронхите, обострении БА, ХОБЛ). Кроме того, противокашлевое действие опиоидных препаратов не избирательно, одновременно они могут угнетать дыхательный центр. При регулярном применении кодеина наблюдается привыкание и может развиваться зависимость. С 1 июня 2012 г. в Российской Федерации прекращен оборот безрецептурных кодеинсодержащих препаратов. Наиболее востребованным показанием для их назначения является тяжелый непродуктивный кашель у больных с онкологическими процессами (рак легкого, мезотелиома плевры и пр.). Перечень противокашлевых препаратов центрального и периферического действия приведен в табл. 3.

Декстрометорфан — синтетическое противокашлевое средство, по химической структуре близкое к опиатам. Механизм действия опосредуется за счет подавления активности кашлевого центра и блокады NMDA-рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС). В отличие от кодеина, декстрометорфан не оказывает обезболивающего или успокаивающего эффекта, при его применении, как правило, не наблюдается выраженного угнетения дыхательного центра, сухости во рту, подавления функции реснитчатого эпителия бронхов. Декстрометорфан входит

Таблица 3. Противокашлевые препараты центрального и периферического действия (по Зайцеву А.А. и др., 2015 [11], Зайцеву А.А. и др., 2014 [18])

Препараты центрального действия		Препараты периферического действия
опиоидные	неопиоидные	
Метилморфин. Декстрометорфан	Бутамират. Глауцин	Преноксдиазин. Леводропропизин
		Препараты других групп
		Ренгалин® (антитела к морфину, гистамину и брадикинину)

в перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации.

Неопиоидные противокашлевые препараты центрального действия (**бутамират**) также угнетают кашлевой рефлекс за счет подавления кашлевого центра, но не влияют при этом на функцию дыхательного центра; оказывают небольшое периферическое мукокинетическое действие в сочетании со слабым бронходилатирующим эффектом. По противокашлевому эффекту несколько уступают опиоидным препаратам. Показаниями к применению бутамирата являются: сухой кашель любой этиологии, в т. ч. при коклюше; подавление кашля в предоперационном и послеоперационном периоде; хирургические вмешательства и бронхоскопия.

Противокашлевые средства периферического действия блокируют периферические звенья кашлевого рефлекса за счет снижения чувствительности рецепторов нервных окончаний блуждающего нерва, расположенных в органах дыхания, и небольшого бронхорасширяющего действия. По выраженности терапевтического эффекта **преноксдиазин** значительно уступает препаратам центрального действия. **Леводропропизин** – это левовращающийся изомер дропропизина. Препарат обладает сильной противокашлевой активностью, которая зависит главным образом от его периферического действия за счет замедления передачи нервных импульсов внутри С-волокон без побочного влияния на ЦНС. Леводропропизин быстро всасывается в гастроинтестинальном тракте с пиком концентрации в плазме крови через 40–60 мин. Преимуществами препарата являются отсутствие значимого влияния на мукоцилиарный клиренс и дыхательную функцию легких, минимальное количество нежелательных явлений и доказанная в рамках клинических исследований симптоматическая эффективность в купировании кашля. В исследованиях было продемонстрировано, что леводропропизин не влияет на функцию легких в ответ на гиперкапнию у пациентов с хроническим кашлем; это подтверждает отсутствие какого-либо значимого центрального влияния препарата, в отличие от кодеинсодержащих лекарственных средств [47, 48].

В России и странах СНГ зарегистрирован препарат **Ренгалин®**, содержащий технологически обработанные антитела к гистамину, морфину и брадикинину в высоких разведениях. В клинических исследованиях он продемонстрировал противокашлевое

действие, сравнимое с эффектом кодеинсодержащих препаратов, а также эффективность в купировании кашля при острых и хронических процессах [49, 50].

Важно отметить, что одновременное использование противокашлевых препаратов центрального действия и мукоактивных препаратов не рекомендовано. Кроме того, противокашлевые препараты не рекомендуется назначать пациентам с острым продуктивным кашлем, так как в указанной ситуации их прием может сопровождаться застоем мокроты в дыхательных путях и способствовать развитию инфекционных осложнений. В то же время в клинических ситуациях, когда кашель значительно ухудшает качество жизни (болевого синдром, нарушение сна), применение противокашлевых средств может быть востребованным.

Мукокинетики

Эти лекарственные средства (табл. 4) увеличивают преимущественно толщину золь-слоя слизи и способствуют эвакуации мокроты из бронхов.

В настоящее время препараты непрямого действия практически не используются в клинической практике ввиду недостаточного эффекта и возможных нежелательных явлений со стороны ЖКТ (изжога, рвота).

Однако есть целый ряд препаратов, эффективность которых подтверждена рядом клинических исследований, поэтому они получили широкое распространение в реальной практике. Среди них растительные лекарственные средства, содержащие **экстракт плюща, тимьяна и первоцвета**, а также полусинтетический препарат **гвайфенезин** – производное гваякола, получаемого из коры гваякового дерева. Вышеперечисленные средства, исходно относящиеся к отхаркивающим, способны оказывать и дозозависимый муколитический эффект [11, 18].

Таким образом, в реальной клинической практике из мукокинетиков применяются:

- комбинированные фитотерапевтические препараты, содержащие плющ, тимьян и первоцвет (острый бронхит), гвайфенезин.
- гипертонический 3%- и 7%-раствор NaCl (применяют при бронхоэктазах, муковизицидозе).

Муколитики и мукорегуляторы

По действию на бронхиальный секрет принято выделять две группы препаратов – средства, реализующие свой эффект преимущественно в просвете

Таблица 4. Мукокинетики прямого и рефлекторного действия (по Зайцеву А.А. и др., 2015 [11], Зайцеву А.А. и др., 2014 [18])

Препараты прямого действия		Препараты непрямого (рефлекторного) действия		
Местные регидратанты и секреторетики	Действующие непосредственно на бронхиальные железы	Стимуляторы бронхиальных желез		
		Действующие через мукокинетический вагусный гастропульмональный рефлекс:		
		содержащие эметины	содержащие сапонины	содержащие эфирные масла
Растворы NaCl. Натрия гидрокарбонат. Натрия бензоат. Аммония хлорид	Калия йодид. Натрия йодид. Гвайфенезин. Терпингидрат	Термопсиса трава	Истода корневища и корни. Алтея корневища и корни. Солодки корни. Синюхи корневища и корни. Первоцвета корень. Плюща листья. Фиалки трава. Подорожника трава	Тимьяна трава. Девясила корневища и корни. Эвкалипта листья. Масло базилика. Масло анисовое
Комбинированные препараты				
Термопсиса трава + натрия гидрокарбонат. Первоцвета корни + тимьяна трава. Плюща листья + тимьяна трава. Эвкалипта листья + ромашки цветки и др.				

Таблица 5. Муколитики и мукорегуляторы (по Зайцеву А.А. и др., 2015 [11], Зайцеву А.А. и др., 2014 [18])

Нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета	Действующие в просвете бронхов:	
	на дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов	на пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты
Вазациноиды (бромгексин, амброксол). Гвайфенезин ¹ . Карбоцистеин ²	Ацетилцистеин. Эрдостеин	Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дорназа альфа)
Комбинированные препараты		
Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол Амброксол + гвайфенезин + сальбутамол Амброксол + гвайфенезин + левосальбутамол Амброксол + натрия глицирризинат + тимьяна трава		

Примечание: ¹ – гвайфенезин обладает свойствами муколитика и мукокинетики; ² – карбоцистеин обладает свойствами мукорегулятора и муколитика.

бронхов и преимущественно нормализующие образование бронхиального секрета (табл. 5).

Основными задачами проводимой муколитической терапии являются уменьшение образования мокроты, ее регидратация, разжижение и стимуляция выведения.

Муколитическое действие тиолсодержащих препаратов, в частности ацетилцистеина, реализуется в просвете бронхов и основывается на наличии в его молекуле сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой. Помимо этого, ацетилцистеин обладает прямым (за счет сульфгидрильных групп) и косвенным (за счет активации синтеза глутатиона) антиоксидантным действием [51–53].

Сочетание муколитических и антиоксидантных свойств **ацетилцистеина** открывает перспективы его использования в терапии ХОБЛ с целью предотвращения обострений заболеваний. Однако следует учитывать, что при длительном приеме этого средства может несколько снижаться продукция

лизоцима и секреторного иммуноглобулина А (IgA). Также препарат с осторожностью используют в форме ингаляций у пациентов с бронхообструктивным синдромом.

Действие ферментных препаратов основано на расщеплении комплекса мукопротеинов или нуклеиновых кислот, что уменьшает вязкость мокроты. Применение ферментных препаратов может сопровождаться аллергическими реакциями, усугублением бронхиальной обструкции, усилением деструкции межальвеолярных перегородок при дефиците α_1 -антитрипсина, что потенцирует развитие центроацинарной эмфиземы легких, характерной для ХОБЛ. В связи с этим их использование в настоящее время признается нецелесообразным. Исключение составляет **дорназа альфа**, разрушающая внеклеточную ДНК, которая содержится в вязком бронхиальном секрете больных муковисцидозом. Применение у данной категории больных дорназы альфа позволяет снизить риск развития инфекционных осложнений. При бронхоэктазах, не связанных

с муковисцидозом, применение дорназы альфа не рекомендовано, так как сопровождается ухудшением вентиляционной способности легких.

Бромгексин является пролекарством и метаболизируется в организме с образованием активного метаболита — амброксола, который определяет основные эффекты данного средства. Препараты этой группы оказывают как муколитическое, так и секретомоторное действие.

Амброксол является активным метаболитом бромгексина и потому обладает более выраженным мукоактивным действием. Его биодоступность составляет 70–80% (у бромгексина — 20%). Препарат усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного иммуноглобулина (Ig) А. Амброксол потенцирует действие антибиотиков, способствуя увеличению их концентрации в очаге инфекции.

Карбоцистеин обладает одновременно мукорегулирующим и муколитическим свойствами. Механизм действия препарата связан с активацией сиаловой трансферазы бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов и нормализацией соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета (восстановление вязкости и эластичности слизи), что роднит его с муколитиками. Собственно мукорегуляторное действие заключается в уменьшении избыточного количества бокаловидных клеток в слизистой бронхов и снижении объема вырабатываемого ими секрета. Применение карбоцистеина сопровождается увеличением секреции IgA, улучшением мукоцилиарного клиренса за счет восстановления активности реснитчатых клеток и реализуется на всем протяжении респираторного тракта (полость носа, придаточные пазухи носа, верхние и нижние дыхательные пути), имеющего сходное строение эпителия и реснитчатые клетки.

Эрдостеин — муколитический препарат смешанного действия, содержащий 2 сульфгидрильные группы, которые освобождаются в процессе метаболизма. В результате образуются 3 активных метаболита, которые обладают муколитическими и антиоксидантными свойствами. Механизм влияния на мукоцилиарный клиренс опосредуется за счет снижения вязкости мокроты (разрыв дисульфидных связей), усиления секреторной функции эпителия дыхательных путей и стимуляции моторной функции. Также у препарата имеется умеренный противокашлевой эффект. Благодаря сульфгидрильным группам эрдостеин оказывает и антиоксидантное действие, снижая образование активных форм кислорода. Препарат увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей. Важной особенностью эрдостеина является его способность оказывать выраженный антиоксидантный эффект, а именно подавлять окислительные процессы в дыхательных путях, развивающиеся при остром и хроническом воспалении, и таким образом оказывать противовоспа-

лительное действие. Показано, что его применение у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ может снижать частоту обострений [54, 55].

Стимуляторы мукоцилиарного клиренса

Среди стимуляторов мукоцилиарного клиренса наибольшее признание нашли селективные β_2 -адреномиметики (сальбутамол, фенотерол). Применение метилксантинов в настоящее время ограничено в связи с их непредсказуемой фармакокинетикой и узким терапевтическим интервалом.

Сальбутамол, являющийся селективным агонистом β_2 -адренорецепторов, способен увеличивать мукоцилиарный клиренс, повышать секрецию слизистых желез и продукцию сурфактанта. Он оказывает дозозависимое бронхолитическое действие (при наличии бронхообструкции), снижает продукцию и высвобождение гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии из тучных клеток, факторов хемотаксиса из нейтрофилов. Кроме того, препарат стимулирует митотическую активность и восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей, а также модулирует холинергическую нейротрансмиссию. Все эти свойства позволяют использовать сальбутамол как модулятор мукоцилиарного клиренса и бронхолитический агент. В определенных клинических ситуациях (например, у пациентов с острым бронхитом, обострением ХОБЛ) терапия β_2 -агонистами вкупе с муколитическими препаратами является наиболее целесообразной.

Нефармакологические методы воздействия на мукоцилиарный клиренс

Высокочастотная перкуSSIONная вентиляция легких

Данный метод респираторной терапии основан на подаче пациенту маленьких объемов воздуха («перкуссия») с высокой регулируемой частотой (60–400 циклов минуту) и управляемым уровнем давления через специальный открытый дыхательный контур. «Перкуссии» могут подаваться через маску, загубник, интубационную трубку и трахеостому. Другим методом является методика высокочастотных колебаний (осцилляций) грудной стенки, которые через грудную клетку передаются на дыхательные пути и проходящий по ним поток газа. Высокочастотные колебания создаются с помощью надувного жилета, который плотно облегал грудную клетку и соединен с воздушным компрессором. Перспективным методом представляется использование виброакустической терапии, сочетающей акустическое и вибрационное воздействие волнами высокой интенсивности, которые усилены резонансным эффектом механических вибраций. Данный метод оказывает существенное положительное влияние на дренажную функцию дыхательных путей. Аппарат *VibroLUNG (Bark Technology, Сингапур)* генерирует электрические сигналы, которые с помощью 2 виброакустических излучателей преоб-

разуются в акустические волны высокой интенсивности. Излучатели прикладываются к поверхностям грудной клетки, и звуковые волны распространяются на легкие, вызывая колебания в структурах легочной паренхимы. Частота воздействующего сигнала постоянно изменяется, что обеспечивает ряд эффектов, включая резонанс. Акустические волны, распространяемые на стенки бронхов, вызывают их вибрацию, которая, в свою очередь, ослабляет контактное сцепление с бронхиальным секретом. Низкочастотные колебания давления в просвете бронхов способствуют более быстрой его эвакуации. Кроме того, положительное давление в дыхательных путях, достаточное для поддержания коллабированных альвеол в расправленном состоянии и вибрация структурных единиц паренхимы легких, вызванная акустическими волнами, способствуют рекрутменту альвеол и улучшению вентиляционно-перфузионного соотношения.

Кинезитерапия

Кинезитерапия (лат. *kinesio* – движение) включает в себя различные методы дыхательной гимнастики, общую лечебную физкультуру, проведение ингаляционной терапии. Наиболее простыми и эффективными методами кинезитерапии являются: дренажные положения тела, упражнение «сантиметр», дыхательная гимнастика, в т. ч. с сопротивлением выдоху, флаттер-терапия, клопф-массаж, хаффинг.

Проще всего выполнить следующие упражнения дыхательной гимнастики: «ударяем по лопаткам» и «выдох с сопротивлением».

Общие принципы применения мукоактивных препаратов

Рациональная мукоактивная терапия должна проводиться по принципу *right drug for right patient* («правильное лекарство – правильному пациенту»). Назначая тот или иной препарат, врач должен четко представлять показания к применению мукоактивного средства и его прогнозируемый клинический эффект. Так, наиболее частой клинической ситуацией является обращение за медицинской помощью больного с острым кашлем, связанным, как правило, с течением ОРВИ (например, при остром фарингите). В данной ситуации целесообразно назначение смягчающих, увлажняющих средств, обильное питье теплых растворов, щелочные ингаляции. Применение мукоактивных препаратов, как правило, не требуется. Прием муколитиков может быть показан больным с ОРВИ при жалобах на продуктивный кашель (такая ситуация нередка у курильщиков), а также пациентам с острым бронхитом. Назначение супрессантов кашля может быть оправдано только при сильном надсадном кашле, нарушающем сон и дневную активность. Например, классическим случаем, требующим применения таких препаратов, является новая коронавирусная

инфекция, протекающая с сухим надсадным кашлем [56].

Напротив, пациентам с острым бронхитом, симптомами которого являются продуктивный кашель, одышка, свистящее дыхание, повышение температуры тела, общее недомогание и сухие хрипы, выслушиваемые при аускультации легких, необходима мукоактивная терапия (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин, сироп плюща). В случае нередкого сочетания продуктивного кашля с бронхообструктивным синдромом применяются комбинированные препараты, обладающие как муколитическим и мукокинетическим, так и бронходилатирующим эффектами. Применение бронхолитиков (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид) оправдано у пациентов с клинически выраженной бронхообструкцией, сохраняющимся кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности.

Отдельную проблему, связанную с кашлем, составляют пациенты с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Известно, что порядка 70% таких больных предъявляют жалобы на кашель – как правило, непродуктивный («сухой»). В связи с этим нет точки приложения для мукоактивных средств. Напротив, с симптоматической целью должны применяться именно противокашлевые препараты. Стоит отметить, что в ряде случаев при коронавирусной инфекции кашель может быть причиной развития жизнеугрожающих осложнений (пневмоторакса). Поэтому больным COVID-19 с непродуктивным кашлем показано назначение именно противокашлевых препаратов – леводропризина, бутамирата, Ренгалина® или их комбинации [56].

Чрезвычайно важна муколитическая терапия у больных пневмонией. Адекватное дренирование очага инфекции способствует более быстрому разрешению заболевания. В данной ситуации возможно сочетание различных препаратов – муколитиков и мукокинетиков, поскольку такой подход расширяет возможности эффективного влияния на мукоцилиарный клиренс. У пациентов с тяжелыми формами заболевания целесообразен парентеральный или небулайзерный путь введения препаратов.

При стабильном течении ХОБЛ у пациентов с постоянным продуктивным кашлем (бронхитический фенотип, характеризующийся частыми обострениями заболевания) целесообразен длительный прием мукоактивных препаратов (ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдоцистеин), применение которых способно оказать положительный эффект на частоту обострений и снизить выраженность кашля.

Пациентам с обострением ХОБЛ, сопровождающимся продуктивным кашлем, в обязательном порядке показаны муколитические средства (комбинированные препараты, N-ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдоцистеин). По мнению ряда российских авторов, использование комбинированных препаратов способствует более быстрому регрессу симптомов обострения.

У больных с бронхоэктазами и муковисцидозом, сопровождающимся выделением большого объема мокроты, целесообразно длительное назначение мукорегуляторов (карбонцистеина). Такие препараты угнетают избыточное образование секрета.

Пациентам с БА мукоактивная терапия, как правило, не требуется. Продуктивный кашель регрессирует при усилении базисного противоастматического лечения. В случае же присоединения бактериальной инфекции целесообразно подключение муколитиков. Использование препаратов для небулайзерного применения (ацетилцистеина, амброксола) не реко-

мендуется из-за опасности провоцирования бронхоспазма.

Принципиальным моментом рациональной мукоактивной терапии является комбинирование фармакологических препаратов с немедикаментозными методами. Дыхательная гимнастика с сопротивлением выдоху, методы кинезитерапии являются эффективным дополнением к стандартному лечению.

Рекомендации по лечению кашля у детей и взрослых с позиции международных экспертов представлены в табл. 6.

Таблица 6. Рекомендации по лечению кашля у детей и взрослых (по Gibson P.G. et al., 2010 [13])

	Рекомендации по лечению, подход	Степень рекомендации
У детей		
Все виды кашля	Отмена курения у родителей	Сильная
Кашель и аллергический ринит	Текущие рекомендации по лечению ринита, включая топические назальные ГКС, антигистаминные препараты, АСИТ	Слабая
Кашель и синдром обструктивного апноэ во сне	Тонзилэктомия и аденоидэктомия	Слабая
Кашель и БА	Актуальные рекомендации по лечению БА, включая обучение, самопомощь, ингаляционные бронходилататоры, ИГКС	Сильная
Кашель и затяжной бронхит бактериальной этиологии	Антибиотикотерапия в течение 2–6 нед.	Сильная
Кашель и ГЭРБ	Эмпирическая терапия ИПП в высокой дозе (например, стандартная доза 2 раза в день в течение 8–12 нед.), если есть обоснованное подозрение на то, что ГЭРБ вызывает кашель	НСР
Неспецифический и рефрактерный кашель	Снижение тревожности у ребенка и родителей	Сильная
	Устранение любых факторов, вызывающих обострение кашля	Слабая
	Минимизирование приема лекарственных средств, кроме смягчающих раздражение, таких как мед (если нет противопоказаний)	Сильная
	Терапевтический подход: наблюдение, выжидательная тактика, повторный осмотр	Сильная
	Эмпирическая терапия ИГКС	НСР
	Эмпирическая терапия ИПП	НСР
	Применение логопедических техник, уменьшающих смыкание голосовой щели на вдохе, а также определяющих и изменяющих реакцию на провоцирующие факторы	НСР
	Использование противокашлевых препаратов, содержащих наркотические средства	Сильная рекомендация против применения
У взрослых		
Кашель и аллергический ринит	Текущие рекомендации по лечению ринита, включая топические назальные ГКС, антигистаминные препараты, АСИТ	Слабая
Кашель и хронический риносинусит	Актуальные рекомендации по лечению хронического риносинусита, включая топические назальные ГКС, антибиотики, неспецифическую терапию	Сильная
Кашель и дисфункция голосовых связок	Лечение сопутствующих состояний (БА, риносинусит, ГЭРБ), отмена иАПФ	Слабая
	Применение логопедических техник, уменьшающих смыкание голосовой щели на вдохе, а также определяющих и изменяющих реакцию на провоцирующие факторы	Сильная
Кашель и синдром обструктивного апноэ во сне	Создание постоянного положительного давления в дыхательных путях	Сильная

Таблица 6. Окончание

	Рекомендации по лечению, подход	Степень рекомендации
Кашель и БА	Согласно существующим рекомендациям по лечению БА, включая обучение, самопомощь, ингаляционные бронходилататоры, ИГКС	Сильная
Кашель и эозинофильный бронхит	Терапия ИГКС в течение 2–4 нед.	Сильная
Кашель и затяжной бронхит бактериальной этиологии	Антибиотикотерапия в течение 2–6 нед.	Сильная
Кашель и ГЭРБ	Эмпирическая терапия ИПП в высокой дозе (например, стандартная доза 2 раза в день в течение 8–12 нед.), если есть обоснованное подозрение на то, что ГЭРБ вызывает кашель	Сильная
Неспецифический рефрактерный кашель	Снижение тревожности пациента	Сильная
	Устранение любых факторов, вызывающих обострение кашля	Слабая
	Эмпирическая терапия ИГКС	Сильная
	Эмпирическая терапия ИПП	Сильная
	Применение логопедических техник, уменьшающих смыкание голосовой щели на вдохе, а также определяющих и изменяющих реакцию на провоцирующие факторы	Сильная
	Использование противокашлевых препаратов, содержащих наркотические средства	НСР

Примечание: АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия; БА – бронхиальная астма; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ИПП – ингибиторы протонной помпы; НСР – нет специфических рекомендаций.

Заключение

Для успешной терапии пациентов с кашлем необходимо соблюдение нескольких условий. Врач, наблюдающий больного с жалобами на кашель, должен своевременно поставить правильный диагноз и назначить адекватное лечение с учетом клинической ситуации. При выборе препарата следует руководствоваться правилами рациональной фармакотерапии, т. е. использовать лекарственные средства по показаниям, с прогнозируемым высоким клиническим эффектом и с учетом безопасности для пациента [11, 18, 45, 46].

Литература

- Morice AH, McGarvey L, Pavord I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61 Suppl 1(Suppl 1): i1-i24. DOI: 10.1136/thx.2006.065144.
- Chamberlain SA, Garrod R, Douiri A, et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey [published correction appears in *Lung*. 2015 Aug;193(4):615]. *Lung* 2015; 193(3): 401-408. DOI: 10.1007/s00408-015-9701-2.
- 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;45(5):1479-1481. DOI: 10.1183/09031936.00218714.
- Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children [published correction appears in *Eur Respir J*. 2020 Nov 19;56(5):]. *Eur Respir J*. 2020; 55(1):1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.
- Polverino M, Polverino F, Fasolino M и др. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidiscip Respir Med*. 2012; 7(1): 5. DOI: 10.1186/2049-6958-7-5.
- Chung KF, McGarvey L, Song WJ et al. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat Rev Dis Primers*. 2022; 8(1): 45. DOI: 10.1038/s41572-022-00370-w.
- 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; 170: 105939. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105939.
- Canning BJ. Central regulation of the cough reflex: therapeutic implications. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009; 22(2): 75-81. DOI: 10.1016/j.pupt.2009.01.003.
- McCool FD. Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl): 48S-53S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.48S.
- Абросимов В.Н. Кашель. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017; Т.1: 413–423.
- Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М.: Медиа Сфера, 2015.
- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: Эхо, 2012.
- Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust*. 2010; 192(5): 265-271. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03504.x.

14. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J*. 2014; 44(5): 1132-1148. DOI: 10.1183/09031936.00218613.
15. Song WJ, Chung KF. Exploring the clinical relevance of cough hypersensitivity syndrome. *Expert Rev Respir Med*. 2020; 14(3): 275-284. DOI: 10.1080/17476348.2020.1713102.
16. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):414-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70043-2.
17. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ЗАО «Человек и лекарство», 2014.
18. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Тер. архив*. 2014; 86(12): 85-91. DOI: 10.17116/terarkh2014861285-91.
19. Contarini M, Finch S, Chalmers JD. Bronchiectasis: a case-based approach to investigation and management. *Eur Respir Rev*. 2018; 27(149): 180016. DOI: 10.1183/16000617.0016-2018.
20. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017; 50(3): 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
21. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония. *РМЖ* 2009; 17(5): 361-367.
22. Дворецкий Л.И. Кашель: дифференциальный диагноз. *Consilium Medicum* 2006; 8(3): 5-8. 32.
23. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С. Диагностика кашля: настоящее и будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99(11): 56-64. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-11-56-64.
24. Lee KK, Matos S, Ward K et al. Sound: a non-invasive measure of cough intensity. *BMJ Open Respir Res*. 2017; 4(1): e000178. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000178.
25. Lee KK, Birring SS. Cough and sleep. *Lung*. 2010; 188 (Suppl 1): S91-S94. DOI: 10.1007/s00408-009-9176-0.
26. Birring SS, Prudon B, Carr AJ et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003; 58(4): 339-343. DOI: 10.1136/thorax.58.4.339.
27. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шкатова Я.С., Резова Н.В. Кашель: эволюция взглядов и современные подходы к объективной оценке. *Тер. архив* 2019; 91 (3): 71-75. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000111.
28. Чуланов В.П., Горелов А.В., Малявин А.Г. и др. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых: клинические рекомендации. М., 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/724_1.
29. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum* 2008; 10(10): 80-86.
30. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32(3): 295-355. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355.
31. Российское научное медицинское общество терапевтов. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых». М., 2021. <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/%D0%9A%D0%A0%20%D0%B3%D1%80%D0%B8%D0%BF%D0%BF.pdf>.
32. Краевой С.А., Костенко Н.А., Камкин Е.Г. и др. Профилактика диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Временные методические рекомендации. Версия 2 (03.02.2020). М.: Минздрав России, 2020.
33. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J*. 2004; 24(3): 481-492. DOI: 10.1183/09031936.04.00027804.
34. Ojoo JC, Everett CF, Mulrennan SA, Faruqi S, et al. Management of patients with chronic cough using a clinical protocol: a prospective observational study. *Cough* 2013; 9(1): 2. DOI: 10.1186/1745-9974-9-2.
35. Shim JS, Song WJ, Morice AH. Drug-Induced Cough. *Physiol Res*. 2020; 69(Suppl 1): S81-S92. DOI: 10.33549/physiolres.934406.
36. Morice AH. Post-nasal drip syndrome—a symptom to be sniffed at? *Pulm Pharmacol Ther*. 2004; 17(6): 343-345. DOI: 10.1016/j.pupt.2004.09.005.
37. Palombini BC, Villanova CA, Araújo E et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116(2): 279-284. DOI: 10.1378/chest.116.2.279.
38. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 2003; 58(1): 14-18. DOI: 10.1136/thorax.58.1.14.
39. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl): 80S-94S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.80S.
40. Stec SM, Grabczak EM, Bielicki P et al. Diagnosis and management of premature ventricular complexes-associated chronic cough. *Chest* 2009; 135(6): 1535-1541. DOI: 10.1378/chest.08-1814.
41. Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T et al. Somatic Cough Syndrome (Previously Referred to as Psychogenic Cough) and Tic Cough (Previously Referred to as Habit Cough) in Adults and Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2015; 148(1): 24-31. DOI: 10.1378/chest.15-0423.
42. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский Л.К. и др. Мукоактивная терапия / Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М.: Атмосфера, 2006.
43. Бунатян Н.Д., Утешев Д.Б., Свириденко А.В. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики. *РМЖ* 2010; (18): 1145-1450.

44. Dicipinigaitis PV. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol.* 2011; 163(1): 116-124. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01198.x.
45. Dicipinigaitis PV, Morice AH, Birring SS et al. Antitussive drugs—past, present, and future. *Pharmacol Rev.* 2014; 66(2): 468-512. DOI: 10.1124/pr.111.005116.
46. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res.* 2016; 3(1): e000137. DOI: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
47. Zanasi 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; 10(1): 19. DOI: 10.1186/s40248-015-0014-3.
48. Gunella G, Zanasi A, Massimo Vanasia CB. Efficacia e sicurezza di impiego di levodropropizina in pazienti affetti da pneumopatie interstiziali croniche [Efficacy and safety of the use of levodropropizine in patients with chronic interstitial lung diseases]. *Clin Ter.* 1991; 136(4): 261-266.
49. 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; 60(1-2): 19-26.
50. Avdeev SN, Vizel AA, Abrosimov VN, et al. Management of cough in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of the multicenter randomized placebo-controlled clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16: 1243-1253. DOI: 10.2147/COPD.S292109.
51. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev.* 2010; 19(116): 127-133. DOI: 10.1183/09059180.00003510.
52. Laurent T, Markert M, Feihl F et al. Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. Effect of N-acetylcysteine. *Chest* 1996; 109(1): 163-166. DOI: 10.1378/chest.109.1.163.
53. Moradi M, Mojtahedzadeh M, Mandegari A et al. The role of glutathione-S-transferase polymorphisms on clinical outcome of ALI/ARDS patient treated with N-acetylcysteine. *Respir Med.* 2009; 103(3): 434-441. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.09.013. PMID: 18993042.
54. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; 50(4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017.
55. Dal Negro RW. Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects. *Lung* 2008; 186 (Suppl 1): S70-S73. DOI: 10.1007/s00408-007-9065-3.
56. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии. *Пульмонология* 2022; 32(2): 232-238. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238.

Информация об авторах

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор; главный пульмонолог Министерства обороны РФ; главный пульмонолог ФКГУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ; зав. кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» Министерства образования и науки РФ; заслуженный врач РФ; тел.: (499) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Будневский Андрей Валериевич — д. м. н, профессор; проректор по научно-инновационной деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ; заслуженный изобретатель РФ; тел.: (4732) 63-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>)

Бродская Ольга Наумовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: brodskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>)