

Подходы к диагностике и терапии кашля в терапевтической практике

Д. С. Суханов¹, ORCID: 0000-0003-3681-0067, dmitriysukhanov@mail.ru

Ю. С. Алексеева², ORCID: 0000-0003-0780-9913, julija.alekseeva@pharminnotech.com

А. Л. Коршунова¹, pti4ka-ale@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

Резюме. Кашель – один из важнейших симптомов патологии различных органов и систем, который встречается примерно у 30% представителей человеческой популяции. Данный симптом превалирует у пациентов с различной бронхолегочной патологией, однако помимо этого он может возникать при патологии других органов и систем (ЛОР-органов, верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и нервной систем), а также в качестве побочного эффекта при приеме некоторых лекарственных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, ингаляционных лекарственных средств и др.), а также в результате эндоскопических вмешательств. Помимо дискомфорта для пациента патологический кашель может приводить к развитию ряда серьезных осложнений. В статье представлены рефлекторная дуга кашлевого рефлекса, различные классификации кашля. Терапия острого и хронического кашля зависит от причин его возникновения. Причинами острого кашля могут быть острые респираторные вирусные инфекции, COVID-19, грипп, острый бронхит, пневмония. Среди наиболее часто встречающихся причин хронического кашля выделяют так называемую «триаду кашля», включающую кашлевой синдром верхних дыхательных путей, бронхиальную астму и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Помимо «триады кашля» причинами хронического кашля могут быть хронический бронхит, бронхэкстазы, рак легких, идиопатическая фиброзирующая болезнь легких, интерстициальные пневмонии известной этиологии. В качестве терапии выделяют антитуссивную и протуссивную фармакологические стратегии, которые приведены в статье. Таким образом, кашель имеет различный патогенез и клинические характеристики, поэтому тщательный сбор анамнеза, данных объективного обследования пациента, использование дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также понимание дифференциально-диагностического ряда заболеваний, сопровождающихся кашлем, помогут своевременно поставить диагноз с правильным обоснованием выбора лечебной тактики и стратегии управления кашлем.

Ключевые слова: кашель, терапия кашля, мукоактивные препараты, мукокинетики, муколитики, мукорегуляторы, экспекторанты, противокашлевые препараты, COVID-19, острый кашель, хронический кашель.

Для цитирования: Суханов Д. С., Алексеева Ю. С., Коршунова А. Л. Подходы к диагностике и терапии кашля в терапевтической практике // Лечебный Врач. 2023; 6 (26): 83-89. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.012

Approaches to the diagnosis and therapy of cough in therapeutic practice

Dmitriy S. Sukhanov¹, ORCID: 0000-0003-3681-0067, dmitriysukhanov@mail.ru

Yulia S. Alekseeva², ORCID: 000-0003-0780-9913, julija.alekseeva@pharminnotech.com

Aleksandra L. Korshunova¹, pti4ka-ale@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia

Abstract. Cough is one of the most important symptoms of the pathology of various organs and systems, which occurs in about 30% of the human population. This symptom prevails in patients with various bronchopulmonary pathologies, however, in addition, it can occur with the pathology of other organs and systems (ENT organs, upper gastrointestinal tract, cardiovascular and nervous systems), as well as a side effect when taking certain drugs (ACE inhibitors, inhaled drugs, etc.), because of endoscopic interventions. In addition to discomfort for the patient, an abnormal cough can lead to the development of several serious complications. The article presents the reflex arc of the cough reflex, various classifications of cough. Cough can be acute and chronic, the therapy of each of these types will depend on the causes of occurrence. The causes of acute cough can be SARS, COVID-19, influenza, acute bronchitis, pneumonia. Among the most common causes of chronic cough, the so-called "cough triad" is distinguished, which includes cough of the upper respiratory tract, bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease. In addition to the "cough triad", the causes of chronic cough can be chronic bronchitis, bronchiectasis, lung cancer, idiopathic fibrosing lung disease, interstitial pneumonia of known etiology. As a cough

therapy, antitussive and protussive pharmacological strategies are distinguished, which are given in the article. Thus, cough has a different pathogenesis and clinical characteristics, therefore, a thorough collection of anamnesis, data from an objective examination of the patient, the use of additional laboratory and instrumental research methods, as well as an understanding of the differential diagnostic series of diseases accompanied by cough, will help in timely diagnosis with the correct rationale for the choice. therapeutic tactics and cough management strategies.

Keywords: cough, cough therapy, mucoactive drugs, mucokinetics, mucolytics, mucoregulators, expectorants, antitussive drugs, COVID-19.
For citation: Sukhanov D. S., Alexeeva Yu. S., Korshunova A. L. *Approaches to the diagnosis and therapy of cough in therapeutic practice* // Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 83-89. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.012

Кашель – один из важнейших симптомов патологии различных органов и систем – встречается примерно у 30% представителей человеческой популяции в целом. Следует учитывать, что каждый пятый пациент на амбулаторном приеме предъявляет жалобы на кашель, что подчеркивает безусловную актуальность данной проблемы как с позиций подходов к обычной и дифференциальной диагностике, так и с позиций рационального выбора стратегии терапии [1, 2]. Несмотря на значительное превалирование данного симптома у пациентов с различной бронхолегочной патологией, важно помнить о возможности возникновения кашля при патологии других органов и систем, в частности ЛОР-органов, верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой и нервной систем, что оказывает существенное влияние на лечебную тактику. Кроме того, следует учитывать и ятрогенные причины кашля – эндоскопические вмешательства, прием лекарственных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), ингаляционных лекарственных средств.

Кашель – это рефлекторный акт, являющийся одним из второстепенных механизмов защиты дыхательных путей в физиологических условиях и представляющий собой форсированный выдох, направленный на удаление их содержимого (бронхиальный секрет, инородные тела, инфекционные агенты). Данный форсированный экспираторный маневр происходит вследствие нарастания внутригрудного давления за счет синхронного сокращения дыхательной мускулатуры при закрытой голосовой щели с последующим ее открытием, толчкообразным выталкиванием воздуха и сопровождается характерными звуковыми феноменами. Кашель имеет три основные фазы – инспираторную, компрессионную и экспираторную, при этом в третью фазу происходит закрытие полости носа мягким нёбом и язычком, а скорость воздушного потока в дыхательных путях в 20-30 раз превышает таковую в физиологических условиях [3]. Важно, что при отсутствии патологического процесса в дыхательной системе защитная роль кашля существенно уступает таковой мукоцилиарного клиренса, однако при несостоительности последнего в условиях патологических процессов в бронхиальном дереве возрастают как его протективная роль, так и интенсивность, и кашель становится патологическим симптомом, требующим коррекции.

Помимо дискомфорта для пациента патологический кашель может приводить к развитию ряда серьезных осложнений, прежде всего – респираторных (кровохарканье, спонтанный пневмоторакс, переломы ребер), связанных с повышением внутригрудного давления. Возможны кардиоваскулярные (пароксизмы нарушений ритма, разрывы мелких вен большого круга кровообращения), неврологические (кашлево-обморочный синдром – беттолепсия, головные боли, головокружение), абдоминальные (миалгии, форми-

рование диафрагмальных и увеличение размеров паховых грыж, рвота), урогенитальные (недержание мочи) и психосоциальные осложнения, связанные с появлением чувства страха, нарушением сна и ухудшением физической и умственной работоспособности. Кроме того, кашель является одним из важнейших механизмов реализации воздушно-капельного пути распространения инфекционных агентов.

Дуга кашлевого рефлекса включает в себя 5 звеньев: кашлевые рецепторы, афферентные пути, кашлевой центр продолговатого мозга, эфферентные пути и дыхательные мышцы [4]. Принципиально важна локализация кашлевых рецепторов, которые расположены в бронхолегочном аппарате (трахея и ее бифуркация, места деления бронхов, плевра), ЛОР-органах (полость и придаточные пазухи носа, гортань, наружный слуховой проход и слуховая труба), ЖКТ (нижняя треть пищевода и кардиальный отдел желудка), диафрагме и листках перикарда. Это объясняет возникновение внелегочных причин кашля, особенно в условиях полиморбидности (в частности, в пожилом возрасте), при которых данный механизм не выполняет защитную функцию в отношении системы органов дыхания.

Основными раздражителями кашлевых рецепторов являются изменения температуры и влажности вдыхаемого воздуха (холодный и/или сухой), поллютанты, бронхиальный секрет (изменение его количества и качества), назальная слизь, медиаторы воспаления, прямая стимуляция при механическом воздействии (инородные тела, сдавление извне опухолью или увеличенными лимфатическими узлами), непрямая стимуляция (лекарственные препараты, заболевания сердечно-сосудистой системы), реже – гипервентиляция и гипероксия. Исходя из этого, кашлевые рецепторы бронхолегочного аппарата подразделяются на два вида: быстрореагирующие (ирритантные), которые расположены внутри эпителиальной стенки воздушноносных путей и стимулируются вдыханием пыли, газов и холодного воздуха, а также С-волокна, реагирующие на медиаторы воспаления.

Существенную роль играет порог возбудимости рецепторов (кашлевой порог), снижающийся при вирусных инфекциях или воздействии медиаторов воспаления и повышающийся при алкогольной интоксикации и кахексии. Клиническое значение имеет практически полное отсутствие кашлевых рецепторов в альвеолах, поэтому локализованный в них патологический процесс вызывает кашель при попадании экссудата в бронхиальное дерево или вовлечении в процесс плевры. Кроме того, локализация кашлевого центра в продолговатом мозге и его контроль корковыми структурами объясняет возникновение кашля при первичном вовлечении в патологический процесс центральной нервной системы при отсутствии стимуляции рецепторного аппарата.

Патофизиологическая классификация предусматривает выделение следующих типов кашля [5]:

1) рефлекторный – при попадании в дыхательные пути жидкости или пищи, он не находится под произвольным контролем;

2) произвольный;

3) кашель в ответ на ощущение раздражения дыхательных путей (потребность кашлять, *urge-to-cough*).

С позиций пропедевтики и диагностического алгоритма наиболее значимы следующие классификации видов кашля:

- по длительности (острый или кратковременный – до 3 недель, подострый или затяжной – от 3 до 8 недель, хронический или длительный – более 8 недель);

- по характеру (непродуктивный, или сухой, и продуктивный, то есть с выделением/экспекторацией мокроты). В данной классификации отдельно выделяют ложную продуктивность, связанную с постназальным затеканием при патологии ЛОР-органов, и продуктивный неэффективный кашель (малопродуктивный), возникающий при недостаточном кашлевом рефлексе, вязкой мокроте или выраженным синдроме бронхиальной обструкции. Следует отметить, что неэффективный кашель способствует нарушению легочного клиренса и запускает порочный круг, приводящий к усилинию воспалительной реакции и дополнительному повреждению легочной ткани;

- по интенсивности (покашливание, легкий и сильный кашель);

- по продолжительности (эпизодический, кратковременный, приступообразный, постоянный).

Кроме того, важными аспектами диагностики являются время появления (утро, в течение дня, вечер, ночь), тембр (лающий, битональный, сиплый, глухой, беззвучный), условия возникновения кашля (перенесенная острая респираторная вирусная инфекция, ОРВИ; при перемене положения тела; физической нагрузке; после или во время еды) и его купирования, а также наличие сопутствующих симптомов (одышка или приступы удушья, боль в груди, свистящее дыхание, ринорея, изжога), факторов риска (курение, профессиональные вредности) и приема лекарственных препаратов (иАПФ, амиодарон, нитрофураны, цитостатики).

Дополнительными сведениями для диагностики и оценки эффективности терапии являются данные, позволяющие оценить тяжесть кашля, его частоту и интенсивность. Наиболее проверенные методы измерения тяжести кашля – это методики клинического шкалирования, прежде всего – визуальная аналоговая шкала (0 – нет кашля, 5 – тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность). Более сложный вариант – использование специфических вопросников – LCQ, CQLQ и CCIQ. Для получения объективных характеристик кашля применяют электронные устройства, регистрирующие кашлевые движения и звуковые феномены, для определения кашлевого порога – ингаляционные провокационные пробы [6].

Ведущее место среди причин острого кашля занимают ОРВИ и грипп, острый бронхит и пневмония. Кашель при ОРВИ сопровождается лихорадкой различной степени выраженности, сопутствующими катаральными синдромами в зависимости от возбудителя и уровня поражения (ринофарингит, фарингоконъюнктивит); для поражения гортани характерен грубый лающий кашель в сочетании с осиплостью голоса и возможным стридорозным дыханием, а для гриппа – надсадный сухой кашель (трахеит) в сочетании с выраженной интоксикацией.

Кашель при остром бронхите является ведущим клиническим симптомом, изначально носит сухой мучитель-

ный характер и сопровождается умеренными симптомами интоксикации. На 2-3 день заболевания кашель постепенно становится продуктивным, происходит выделение небольшого количества мокроты, обычно слизистого характера. Характерны аускультативные изменения в легких при нормальной рентгенологической картине органов грудной клетки [7].

При внебольничной пневмонии отмечаются выраженные симптомы интоксикации, кашель с умеренным количеством гнойной мокроты, одышка, выраженность которой зависит от объема поражения легочной ткани, локальная симптоматика (данные перкуссии и аускультации) в сочетании с характерными для бактериальной инфекции изменениями в общем анализе крови. «Золотым стандартом» диагностики пневмонии является рентгенологическое исследование (инфилтративные изменения в легочной ткани) или компьютерная томография (КТ; плевро- или бронхопневмонический тип инфильтрации). Однократное отделение большого количества гнойной мокроты (более 200 мл), сопровождающееся улучшением общего состояния, характерно для абсцедирования с последующим самопроизвольным дренированием гнойного очага [8].

Постинфекционный кашель является распространенной причиной подострого кашля, связан с перенесенной вирусной инфекцией верхних или нижних дыхательных путей, носит характер сухого или, реже, продуктивного, обычно продолжается до 3 месяцев. Он имеет различную интенсивность – от сильного до покашливания и связан с обширным поражением респираторного эпителия и/или нарушением мукоцилиарного клиренса, реже – с избыточным образованием бронхиального секрета. Существенное значение в его патогенезе придается повышенной чувствительности центральной и периферической нервной системы к целому ряду неспецифических раздражителей, действующих на респираторный тракт, а также другие ткани, имеющие перекрестную иннервацию, что проявляется снижением кашлевого порога и чрезмерным кашлевым ответом на подпороговые раздражители [9, 10].

К редко диагностируемым причинам подострого кашля у взрослых относятся коклюш и паракоклюш, поскольку классические проявления инфекции в виде судорожного кашля – глубокого шумного вдоха с серией интенсивных кашлевых толчков и возможной рвотой встречаются крайне редко. Заболевание протекает в виде затяжного бронхита с длительным сухим кашлем и подтверждается серологическими методами.

Следует помнить о том, что внезапно возникший острый сухой кашель, сопровождающийся одышкой, острой болью в грудной клетке или кровохарканьем, может свидетельствовать о развитии жизнеугрожающих состояний – попадании инородного тела в дыхательные пути, тромбоэмболии легочной артерии или спонтанного пневмоторакса. Решающими в диагностике в подобных ситуациях являются лучевые методы исследования.

В современных реалиях представляет интерес механизм развития кашля при COVID-19, связанный с поражением эпителиоцитов легких, которое в нетяжелых случаях не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления. При тяжелом течении инфекции, наличии геморрагических инфарктов легких и тромбозов легочных вен при минимальных десквамативных поражениях трахеи и бронхов иногда может возникать выделение серозно-гнойного экссудата, обусловленное, очевидно, присоединением внутрибольнич-

ной инфекции у пациентов, находящихся на инвазивной искусственной вентиляции легких [11, 12]. Медиаторы воспаления, вырабатываемые эпителиоцитами дыхательных путей, действуют на рецепторы и ионные каналы окончаний чувствительных нейронов, вызывая формирование потенциала действия и повышая чувствительность этих нервов к последующему действию раздражителя. Учитывая, что большое количество сенсорных окончаний блуждающего нерва, играющих важную роль в регуляции кашля, начинаются в эпителии и субэпителиальной слизистой оболочке дыхательных путей, их раздражение приводит к появлению сухого кашля [13].

Кроме того, поскольку для адгезии и проникновения в клетки *SARS-CoV-2* использует белок клеточной поверхности – receptor к АПФ-2, который регулирует концентрацию в слизистой оболочке брадикинина, неконтролируемое образование последнего может быть причиной развития кашля и некоторых серьезных системных последствий инфекции *SARS-CoV-2* [14]. Таким образом, появление кашля во время острой инфекции может быть результатом повреждения эпителиальных клеток, приводящего к высвобождению провоспалительных аутокоидов, нейротрофинов, цитокинов, которые могут вызывать кашель или повышать чувствительность дыхательных путей к раздражению слизистой оболочки [15]. Фактически патогенез кашля при COVID-19 сходен с таким при диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, например при идиопатической фиброзирующей болезни легких, то есть обусловлен формирующейся гиперчувствительностью С-волокон при отсутствии гиперсекреции слизи [1].

Механизм постковидного кашля связан с персистирующим нейровоспалением и нейроиммунной модуляцией с участием нейроаксональных окончаний, клеток респираторного эпителия и нейроглии, что приводит к повышению чувствительности кашлевых рецепторов и снижению порога их возбудимости. Вследствие описанных механизмов при COVID-19 и постковидном синдроме в преобладающем большинстве случаев (90%) пациенты предъявляют жалобы на сухой кашель [16].

Среди наиболее часто встречающихся причин хронического кашля выделяют так называемую «триаду кашля», включающую кашлевой синдром верхних дыхательных путей (КСВДП), бронхиальную астму (БА) и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ).

КСВДП (ранее называвшийся постназальным затеком, drip-синдромом) ассоциирован с аллергическим и инфекционным ринитами и хроническим синуситом. Его механизм связан с раздражением кашлевых рецепторов задней стенки глотки воспалительным процессом или патологическим секретом носоглотки и придаточных пазух носа. Он носит характер сухого пароксизмального кашля, иногда с откашливанием скучных слизисто-гнойных комочек (ложный продуктивный кашель). Нередко пациенты отмечают ощущение стекания секрета по задней стенке глотки. Диагноз подтверждается осмотром оториноларинголога и лучевыми исследованиями придаточных пазух носа [2, 6].

При БА кашель сочетается с приступами удушья, свистящего дыхания и выслушиваемых при аусcultации сухих свистящих хрипов, являясь предвестником приступа заболевания или свидетельствуя о его разрешении. В фазе предвестников кашель сухой или малопродуктивный, интенсивный, часто сочетается с явлениями аллергического риноконъюнктивита. В то же время при разрешении приступа на фоне уменьшения эпизода удушья и улучшения состояния паци-

ента отмечается усиление кашля с отделением густой вязкой стекловидной мокроты. В некоторых случаях (кашлевой вариант БА) хронический сухой кашель может являться единственным симптомом заболевания, он носит приступообразный характер и обычно возникает ночью. Механизм развития кашля связан с гиперсенситивностью нервных окончаний и кашлевых рецепторов слизистой оболочки дыхательных путей, повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и механической стимуляцией рецепторов вследствие бронхоспазма [17]. Диагностика БА включает комплексное клиническое, аллергологическое и функциональное обследование пациента.

Развитие кашля при ГЭРБ имеет два основных механизма – рефлекторный бронхоспазм вследствие раздражения нижней трети пищевода кислым содержимым желудка и стимуляция кашлевых рецепторов гортани и трахеобронхиального дерева при микроаспирации содержимого желудка. Кашель обычно непродуктивный, усиливается в положении лежа на спине, часто сочетается с другими симптомами ГЭРБ – изжогой, регургитацией и другими внепищеводными проявлениями. Для верификации ГЭРБ используются суточная рН-метрия и другие инструментальные методы. В ряде случаев рефлюкс-индукционный кашель возникает при отсутствии желудочно-кишечных симптомов и связан с некислотным объемным рефлюксом. Указанный постпрандиальный кашель возникает через 10 минут после еды (максимальное время для открытия нижнего пищеводного сфинктера) и связан с индивидуальной чувствительностью пациента [18].

Диагностический алгоритм при хроническом бронхите основан прежде всего на характерном «кашлевом анамнезе» (кашель малопродуктивный или с выделением мокроты в течение 3 месяцев не менее 2 лет) при обязательном исключении других заболеваний бронхолегочного аппарата с аналогичной симптоматикой (бронхиальная астма, рак легкого, бронхэкстatische болезнь, туберкулез и др.) или болезней сердечно-сосудистой системы. Наблюдающаяся при хроническом бронхите гиперплазия бокаловидных клеток и бронхиальных желез с их гиперфункцией приводит к гиперсекреции слизи и изменению ее свойств, вызывая нарушения мукоцилиарного клиренса и, как следствие, усиление кашля. Особое внимание в подобной ситуации следует обратить на данные спирометрии (индекс Тиффно $\geq 0,7$ в сочетании с отрицательным бронходилатационным тестом), что отличает хронический бронхит от хронической обструктивной болезни легких, которая также может сопровождаться кашлем [19].

Для бронхэкстазов (дилатаций бронхов с грубыми нарушениями мукоцилиарного клиренса и застоем бронхиального секрета) характерен хронический кашель с выделением большого количества (до нескольких сотен мл) гнойной мокроты (особенно в периоды обострений), отходящей преимущественно после ночного сна или при принятии дренажных положений, создающих оптимальные условия для отхождения секрета. В ряде случаев возможно развитие кровохаркания и даже легочного кровотечения. Основным методом верификации диагноза является КТ органов грудной клетки [20].

Кашель является наиболее постоянным симптомом центрального рака легкого, возникающего обычно после 40 лет, и первоначально связан с непосредственным механическим воздействием растущей опухоли на кашлевые рецепторы, а по мере развития патологического процесса в его генезе принимают участие увеличенные регионарные лимфатические узлы, стеноз бронха, ателектаз и развитие параканкрозной

пневмонии. Обычно кашель носит упорный непродуктивный характер, а по мере прогрессирования заболевания становится мучительным, навязчивым, беспокоящим пациента. Обычно на поздних этапах заболевания сочетается с одышкой, в мокроте нередко обнаруживаются прожилки крови. Следует иметь в виду, что при некоторых формах рака легкого (муцинозная аденокарцинома) доминирующим клиническим симптомом является выделение пенистой обильной (1-3 л/сут) мокроты. Для диагностики используются лучевые, эндоскопические и цитологические методы исследования [1, 6].

Сухой или малопродуктивный кашель в сочетании с исподволь возникшей прогрессирующей одышкой может быть симптомом интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) известной и неизвестной этиологии – идиопатическая фиброзирующая болезнь легких (ИФБЛ), интерстициальные пневмонии известной этиологии. Помимо сочетания указанных симптомов при ИФБЛ с различной частотой могут встречаться боль в грудной клетке, сердцебиение, лихорадка, похудание, суставной синдром. Характерными аускультативными феноменами заболевания являются крепитация по типу «треска целлофана» и «попискивание» (напоминающее звук трения пробки). Диагноз подтверждается исключением ИЗЛ известной этиологии, лабораторными и инструментальными методами, из которых ведущее значение имеет КТ (паттерн обычной интерстициальной пневмонии) [21].

Кашель на фоне приема ингибиторов АПФ (иАПФ) является самым частым осложнением терапии препаратами указанной группы и обычно возникает в первые 2 недели лечения (хотя описаны случаи его возникновения и спустя полгода от начала приема препарата). Носит характер сухого, мучительного, нередко пароксизmalного, чаще беспокоит ночью, может усиливаться в положении лежа и проходит после отмены препарата. Его механизм, вероятно, связан с повышением концентрации брадикинина, стимулирующего кашлевые рецепторы [2].

С позиций терапевтической тактики с учетом того, что кашель – это не самостоятельное заболевание, а симптом, его лечение необходимо начинать с попытки выяснения и последующего устранения причины, для чего используется широкий спектр медикаментозных и иных вмешательств. С этой целью могут применяться антибактериальные препараты (при внебольничной пневмонии, обострении хронического бронхита и бронхэкстазах), ингибиторы протонной помпы (при ГЭРБ), противовоспалительные и бронходилатирующие препараты (при БА), Н1-гистаминоблокаторы и интраназальные глюкокортикоиды (при drip-синдроме), а также хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия (при злокачественных новообразованиях легких). С учетом того, что кашель является одним из физиологических механизмов защиты дыхательных путей, обеспечивающих удаление избыточного бронхиального секрета, с позиций тактики правильнее говорить не о лечении, а об устранении кашля как патологического симптома или стратегии управления кашлем.

Для устранения и управления кашлем используются две основных группы методов: немедикаментозные и фармакологические. К немедикаментозным методам относят отказ от курения (достоверно снижающий частоту обострений и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких и хронического бронхита), повышенное потребление жидкости (обеспечение достаточной гидратации), увлажнение воздуха в помещении, ограничение контакта с аллергенами и отмена причинных препаратов.

Фармакологические методы используются в двух стратегиях:

- протуссивной («для кашля») – повышение эффективности кашля и улучшение отхождения мокроты с помощью мукоактивных препаратов;
- антитуссивной («против кашля») – подавление избыточной активности кашлевого рефлекса в центральном и периферическом звене, что способствует контролю, предупреждению или устранению кашля противокашлевыми препаратами.

В большинстве случаев предпочтительнее протуссивная стратегия, поскольку развитие патологических процессов в трахеобронхиальном дереве характеризуется значительной перестройкой образования, выделения и физико-химических свойств бронхиального секрета (изменение количества, вязкости и адгезивности) с нарушением механизмов его клиренса. Это приводит к нарушению аэродинамики в бронхах с развитием ретроградного движения секрета вглубь легких, образованием препятствий для быстрого прохождения воздуха и, нередко, снижением эффективности кашлевого клиренса, что обосновывает применение мукоактивных препаратов.

Их рациональный выбор во многом зависит от объема производимого бронхиального секрета и связан с преимущественным влиянием конкретной группы препаратов на объем золя или соотношения «золь – гель» [22].

Экспекторанты (отхаркивающие) – это препараты резорбтивного (эффект развивается после всасывания и выделения через слизистую бронхов) и рефлекторного (реализуется через vagusный гастропульмонарный рефлекс) действия, которые увеличивают объем секрета и/или его гидратацию. Они представлены разнообразными лекарственными препаратами растительного происхождения и оказывают действие на зольный слой бронхиального секрета, уменьшая сопротивление среды движущимся ресничкам цилиарных клеток, что облегчает мукоцилиарный клиренс. Препараты показаны, если сухой кашель не оказывает выраженного негативного влияния на состояние пациента. Следует отметить, что экспекторанты являются наиболее многочисленной группой мукоактивных препаратов, активно использующейся в различных комбинациях [23].

Мукокинетики повышают транспортабельность секрета за счет улучшения мукоцилиарного транспорта и механизмов кашля. Непрямыми мукокинетиками являются вазиноиды (бромгексин и амброксол), причем бромгексин при приеме внутрь превращается в активный метаболит – амброксол, который повышает активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей, а также стимулирует выработку нейтральных полисахаридов и сурфактента, приводя к восстановлению мукоцилиарного клиренса, разжижению вязкого бронхиального секрета и обеспечивая его продвижение по дыхательным путям. Препараты целесообразно использовать при наличии кашля с небольшим объемом отделяемой мокроты. Прямые мукокинетики представлены агонистом β_2 -адренорецепторов сальбутамолом, способным увеличивать мукоцилиарный клиренс, повышать секрецию слизистых желез и продукцию сурфактента. Также ему при суще дозозависимое бронхолитическое действие (при наличии бронхобструкции), способность снижать продукцию и высвобождение гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии из тучных клеток, факторов хемотаксиса из нейтрофилов.

Муколитики (ацетилцистеин, эрдостеин) уменьшают вязкость мокроты за счет разрушения третичной структуры бронхиального секрета, влияют на его гелевый слой.

Действуют в просвете бронхов, не изменяя при этом количество продуцируемого бронхиального секрета. Обладают дополнительным прямым (за счет наличия SH-групп) и непрямым (увеличение синтеза глутатиона) антиоксидантным действием. Выбор оправдан при кашле с умеренной продукцией трудно отходящей мокроты. Эрдостеин обладает собственной дополнительной противовоспалительной активностью и повышает концентрацию антибактериальных препаратов в бронхиальном секрете. Данный препарат является пролекарством (активный метаболит образуется при первом прохождении через печень), поэтому практически не обладает раздражающим действием на слизистую ЖКТ, что важно при наличии у пациента хронических заболеваний верхних отделов ЖКТ [24]. Применение протеолитических ферментов (дорназа альфа) показано только пациентам с муковисцидозом.

Мукорегуляторы (карбоцистеин), воздействуя на бокаловидные клетки и нормализуя соотношение кислых и нейтральных сиаломукопицеринов, регулируют синтез и состав бронхиального секрета. Способны уменьшать его вязкость и гиперпродукцию, что вторично приводит к улучшению мукоцилиарного клиренса. При этом уменьшается число бокаловидных клеток и слизистых желез с восстановлением нормального соотношения реснитчатых и бокаловидных клеток (5-10:1). За счет влияния на объем бронхиального секрета мукорегуляторы могут применяться при кашле с умеренным и большим объемом отделяемой мокроты.

Антитуссивная стратегия оправдана только в случае сухого кашля, значительно снижающего качество жизни пациента (нарушения сна и повседневной деятельности, сопутствующий болевой синдром).

Применяемые для данной стратегии противокашлевые препараты, исходя из фармакодинамических особенностей, подразделяются на две группы:

Центрального действия, которые подразделяются на опиоидные (кодеин, дексстрометорфан) и неопиоидные (бутамират, глауцин), угнетают кашлевой рефлекс за счет воздействия на кашлевой центр продолговатого мозга. Являясь агонистом мю-опиоидных рецепторов, кодеин способен угнетать и дыхательный центр, обладать выраженным седативным эффектом, а также вызывать привыкание и зависимость. В связи с этим его применение ограничено, он может использоваться при тяжелом непродуктивном кашле при онкологических заболеваниях. Блокатор NMDA-рецепторов дексстрометорфан не угнетает дыхательный центр, не вызывает седативного и наркотического эффектов и используется при мучительном сухом кашле, сопровождающем острые и хронические заболевания системы органов дыхания. При сухом кашле различной этиологии возможно применение неопиоидных противокашлевых лекарственных препаратов, избирательно угнетающих кашлевой центр, механизм действия которых до конца не раскрыт. Следует отметить дополнительное мукокинетическое и слабое бронходилатирующее действие бутамирата, а также гипотензивный (α-адреноблокирующий) эффект глауцина.

Препараты периферического действия (преноксдиазин, леводропропизин) блокируют кашлевой рефлекс на периферии, снижая возбудимость С-волокон, однако точный механизм их действия также неизвестен. Интересно, что по данным метаанализа, включавшего 7 рандомизированных клинических исследований (1178 пациентов), отмечена более высокая эффективность леводропропизина по сравнению с противокашлевыми опиоидергическими препаратами

по снижению интенсивности и частоты кашля, а также ночных пробуждений [25].

Представляется важным, что преимущественное влияние мукоактивных препаратов на вязкость и адгезивность мокроты, образование которой не является ведущим механизмом развития кашля при COVID-19, делает предпочтительной антитуссивную стратегию при данном заболевании с применением препаратов центрального неопиоидного (бутамират) и периферического (леводропропизин) действия. В данной ситуации дополнительно следует учитывать, что применение мукоактивных препаратов, увеличивающих объем мокроты (экспекторанты, мукокинетики) у пожилых, ослабленных или коморбидных пациентов, имеющих сниженный кашлевой рефлекс, может способствовать застою увеличенного объема мокроты с развитием пневмонии.

В отношении комбинации протуссивной и антитуссивной стратегии необходимо отметить, что очень осторожно следует подходить к применению комбинаций противокашлевых препаратов и экспекторантов из-за возможного застоя мокроты в дыхательных путях и развития синдрома заболоченных бронхов у ряда пациентов [26].

В заключение следует еще раз почеркнуть, что кашель, являющийся симптомом (и нередко единственным) различных заболеваний дыхательной и других систем организма, имеет различный патогенез и клинические характеристики. Поэтому тщательный сбор анамнеза, данных объективного обследования пациента, использование дополнительных лабораторных и инструментальных методов, а также понимание дифференциально-диагностического ряда заболеваний, сопровождающихся кашлем, поможет в своевременной постановке диагноза с правильным обоснованием выбора лечебной тактики и стратегии управления кашлем. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Зайцев А. А., Оковитый С. В., Мирошниченко Н. А., Крюков Е. В. Кашель: Методические рекомендации для врачей. М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2021. 84 с.
[Zaitsev A. A., Okovityy S. V., Miroshnichenko N. A., Kryukov E. V. Cough: Guidelines for doctors. M.: GVKG im. N. N. Burdenko, 2021. P. 84.]
2. Михайлова З. Ф., Абдураимов А. Б., Ефремов Л. И., Лесько К. А. Кашель и ассоциированные с ним заболевания: учеб.пособие. М.: СИМК, 2018. 96 с.
[Mikhailova Z. F., Abduraimov A. B., Efremov L. I., Lesko K. A. Cough and associated diseases: textbook. M.: SIMK, 2018. 96 s. (In Russ.)]
3. Чучалин А. Г., Абросимов В. Н. Кашель. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с.
[Chuchalin A. G., Abrosimov V. N. Cough. 4th ed., reprint. and add. M.: GEOTAR-Media, 2016. 160 s. (In Russ.)]
4. Irwin R. S., Rosen M. J., Braman S. S. Cough. A comprehensive review // Archives of Internal Medicine. 1977; 137 (9): 1186-1191.
5. Woodcock A., Young E. C., Smith J. A. New insights in cough // British Medical Bulletin. 2010; 96: 61-73.
6. Чучалин А. Г. Респираторная медицина: в 3 т. Т. 1: рук-во / Под ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 640 с.
[Chuchalin A. G. Respiratory medicine: in 3 volumes. V. 1: guide / Pod red. A. G. Chuchalina. M.: GEOTAR-Media, 2017. 640 s. (In Russ.)]
7. Лещенко И. В. Острый бронхит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 96 с.

- [Leshchenko I. V. Acute bronchitis. M.: GEOTAR-Media, 2019. 96 s. (In Russ.)]
8. Синопальников А. И., Фесенко О. В. Внебольничная пневмония. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 112 с. [Sinopal'nikov A. I., Fesenko O. V. Community-acquired pneumonia. M.: GEOTAR-Media, 2017. 112 s. (In Russ.)]
9. Capristo C., Rossi G. A. Post-infectious persistent cough: pathogenesis and therapeutic options // *Minerva Pediatrics*. 2017; 69 (5): 444-452.
10. Chung K. F., McGarvey L., Song W. J., Chang A. B., Lai K., Canning B. J., Birring S. S., Smith J. A., Mazzone S. B. Cough hypersensitivity and chronic cough // *Nature Reviews Disease Primers*. 2022; 8 (1): 45.
11. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Зайцев А. А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии (обзор) // *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 232-238. [Okovityj S. V., Suhanov D. S., Zajcev A. A. Cough associated with the new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy // *Pulmonologiya*. 2022; 32 (2): 232-238. (In Russ.)]
12. Цинзерлинг В. А., Ващукова М. А., Васильева М. В., Исаков А. Н., Луговская Н. А., Наркевич Т. А., Суханова Ю. В., Семенова Н. Ю., Гусев Д. А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (2): 5-11. [Cinzerling V. A., Vashukova M. A., Vasil'eva M. V., Isakov A. N., Lugovskaja N. A., Narkevich T. A., Suhanova Ju. V., Semenova N. Ju., Gusev D. A. Issues of pathology of a new coronavirus infection COVID-19 // *Zhurnal infectologii*. 2020; 12 (2): 5-11. (In Russ.)]
13. West P. W., Canning B. J., Merlo-Pich E., Woodcock A. A., Smith J. A. Morphologic characterization of nerves in whole-mount airway biopsies // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015; 192 (1): 30-39.
14. Hewitt M. M., Adams G. Jr., Mazzone S. B., Mori N., Yu L., Canning B. J. Pharmacology of bradykinin-evoked coughing in guinea pigs // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2016; 357 (3): 620-628.
15. Dicpinigaitis P. V., Canning B. J. Is there (will there be) a post-COVID-19 chronic cough? // *Lung*. 2020; 198 (6): 863-865.
16. Song W. J., Hui C. K. M., Hull J. H., Birring S. S., McGarvey L., Mazzone S. B., Chung K. F. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses // *Lancet Respir Med*. 2021; 9 (5): 533-544.
17. Millqvist E., Bende M., Lowhagen O. Sensory hyperreactivity – a possible mechanism underlying cough and asthma-like symptoms // *Allergy*. 1998; 53 (12): 1208-1212.
18. Tututian R., Mainie I., Agrawal A., Adams D., Castell D. O. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy // *Chest*. 2006; 130 (2): 386-391.
19. Лещенко И. В., Демко И. В., Зайцев А. А. и др. Хронический бронхит / Под ред. И. В. Лещенко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 80 с. [Leshchenko I. V., Demko I. V., Zajcev A. A. i dr. Hronicheskij bronhit / Pod red. I. V. Leshchenko. M.: GEOTAR-Media, 2021. 80 s. (In Russ.)]
20. Чучалин А. Г. Бронхэкстазы // *Терапевтический архив*. 2017; 89 (3): 4-17. [Chuchalin A. G. Bronchiectasis // *Terapevticheskij arhiv*. 2017; 89 (3): 4-17. (In Russ.)]
21. Диффузные паренхиматозные заболевания легких / Под ред. М. М. Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 440 с. [Diffuznye parenhimatoznye zabolevanija legkih / Pod red. M. M. Il'kovicha. M.: GEOTAR-Media, 2021. 440 s. (In Russ.)]
22. Оковитый С. В., Зайцев А. А., Анисимова Н. А. Фармакодинамические подходы к применению мукоактивных препаратов // *Лечебный Врач*. 2020; 10: 6-10. [Okovityj S. V., Zajcev A. A., Anisimova N. A. Pharmacodynamic approaches to the use of mucoactive drugs // *Lechashhij vrach*. 2020; 10: 6-10. (In Russ.)]
23. Оковитый С. В., Марьюшкина В. С., Суханов Д. С., Селизарова Н. О. Фармакологические подходы к рациональному выбору комбинированных мукоактивных препаратов // *Лечебный Врач*. 2020; 12: 41-45. [Okovityj S. V., Mar'jushkina V. S., Suhanov D. S., Selizarova N. O. Pharmacological approaches to the rational choice of combined mucoactive drugs // *Lechashhij vrach*. 2020; 12: 41-45. (In Russ.)]
24. Клячкина И. Л. Мукоактивные препараты в лечении острого кашля // Эффективная фармакотерапия. 2015; 29: 24-31. [Kljachkina I. L. Mucoactive drugs in treatment of acute cough // *Effective pharmacotherapy*. 2015; 29: 24-31. (In Russ.)]
25. Zanasi A., Lanata L., Fontana G., Saibene F., Dicpinigaitis P., Blasio F. D. Levodropazine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies // *Multidiscip Respir Med*. 2015; 10 (1): 19.
26. Гляделова Н. П. Противокашлевые препараты в управлении кашлем у детей // *Современная педиатрия*. 2014; 1: 79-86. [Glyadelova N. P. Antitussive preparations in the management of cough in children // *Sovremenaja pediatrija*. 2014; 1: 79-86. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Суханов Дмитрий Сергеевич, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; dmitriysukhanov@mail.ru
Алексеева Юлия Сергеевна, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А; julija.alekseeva@pharminnotech.com
Коршунова Александра Львовна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; pti4ka-ale@mail.ru

Information about the authors:

Dmitriy S. Sukhanov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; dmitriysukhanov@mail.ru

Julia S. Alekseeva, PhD student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia; julija.alekseeva@pharminnotech.com

Aleksandra L. Korshunova, assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; pti4ka-ale@mail.ru

Поступила/Received 13.02.2023

Принята в печать/Accepted 16.02.2023