

А.А. ЗАЙЦЕВ, С.В. ОКОВИТЫЙ, Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, Е.В. КРЮКОВ

КАШЕЛЬ

Методические рекомендации посвящены вопросам ведения пациентов с кашлем. Представлены эпидемиология кашля, его клиническая классификация, анализ актуальных причин, перечень необходимых методов диагностики и направления фармакотерапии. Уделено внимание дифференциальной диагностике различных патологических состояний и заболеваний, включая COVID-19, ведущим клиническим признаком которых является кашель. Авторами приводится подробная характеристика лекарственных препаратов для лечения кашля, принципы применения мукоактивных средств, практические рекомендации по ведению больных с острым и хроническим кашлем.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

КАШЕЛЬ



МЕТОДИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА
2021 г.

А.А. ЗАЙЦЕВ, С.В. ОКОВИТЫЙ, Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, Е.В. КРЮКОВ

КАШЕЛЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва
2021

ISBN 978-5-6045500-5-2
УДК 616.24-008.41
ББК 54.12

Авторы:

Зайцев А.А., главный пульмонолог Министерства обороны РФ, главный пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, заведующий кафедрой пульмонологии с курсом аллергологии МИНО ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», президент Межрегиональной ассоциации специалистов респираторной медицины (МАСРМ), доктор медицинских наук, Заслуженный врач РФ

Оковитый С.В., заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Мирошниченко Н.А., профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Крюков Е.В., начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Заслуженный врач РФ

Рецензент:

Синопальников А.И., заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ

Кашель: Методические рекомендации для врачей. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2021. 84 с.

Методические рекомендации посвящены вопросам ведения пациентов с кашлем. Представлены эпидемиология кашля, его клиническая классификация, анализ актуальных причин, перечень необходимых методов диагностики и направления фармакотерапии. Уделено внимание дифференциальной диагностике различных патологических состояний и заболеваний, включая COVID-19, ведущим клиническим признаком которых является кашель. Авторами приводится подробная характеристика лекарственных препаратов для лечения кашля, принципы применения мукоактивных средств, практические рекомендации по ведению больных с острым и хроническим кашлем.

© А. Зайцев, С. Оковитый, Н. Мирошниченко, Е. Крюков, 2021

ISBN 978-5-6045500-5-2
УДК 616.24-008.41
ББК 54.12

Оглавление

Список сокращений	5
Введение	6
Эпидемиология кашля	6
Основные причины кашля	7
Характеристика кашля	8
Осложнения кашля	11
Основные диагностические подходы к ведению пациентов с кашлем	12
Основные алгоритмы диагностики при остром и хроническом кашле	18
Диагностический алгоритм для определения этиологии хронического кашля	19
Общие лечебные подходы к ведению пациента с кашлем	19
Характеристика лекарственных препаратов для лечения кашля	21
Экспекторанты	26
Муколитики, мукокинетики и мукорегуляторы	30
Стимуляторы мукоцилиарного клиренса	39
Комбинированные мукоактивные препараты	40
Нефармакологические методы воздействия на мукоцилиарный клиренс	44
Высоочастотная перкуссионная вентиляция легких	44
Кинезитерапия	45
Общие принципы применения мукоактивных препаратов	47
Дополнительные методы терапии кашля	50
Фармакотерапия никотиновой зависимости	50
Кашель, ассоциированный с приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента	51
«Профессиональный» кашель	51
Особенности ведения больных с различными заболеваниями, протекающими с кашлем	52
Новая коронавирусная инфекция COVID-19	52
Заболевания ЛОР-органов	53
Кашлевой вариант бронхиальной астмы	58
Эозинофильный бронхит	60
Кашель на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	61

Хронический бронхит	62
Бронхоэктазы	62
Туберкулез	65
Подострый («постинфекционный») кашель	65
Трахеобронхиальная дискинезия	66
Новообразования	67
Кашель при сердечно-сосудистых заболеваниях	68
Психогенный кашель	69
Рекомендации по лечению кашля у детей и взрослых с позиции международных экспертов	69
Заключение	69
Литература	73

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
БЭ – бронхоэктазы
ГР – гипертонический раствор
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
иГКС – интраназальные глюкокортикостероиды
КВБА – кашлевой вариант бронхиальной астмы
КТ – компьютерная томография
КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПСВ – пиковая скорость выдоха
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ТБД – трахеобронхиальная дискинезия
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС – центральная нервная система
ЭБ – эозинофильный бронхит

Amor tussisque non celantur
(Любовь и кашель не скроешь)

Введение

Существует значительное число различных определений кашля. Так, наиболее популяризированным является определение, разработанное экспертами Британского торакального общества, которые определяют кашель как *«форсированный экспираторный маневр, происходящий обычно при закрытых голосовых связках, который сопровождается характерными звуками»*. Среди клинических определений стоит выделить следующее: *кашель – это защитный рефлекторный акт, играющий большую роль в удалении из дыхательных путей мокроты, инородных тел (частиц пыли, дыма и пр.)*.

Кашель возникает при раздражении кашлевых рецепторов, расположенных в слизистой оболочке гортани, трахеи, бронхов, плевры, носа, ушей, перикарда, пищевода под влиянием различных факторов (вдыхание аэрополлютантов, табачного дыма, затекание назального секрета, измененная мокрота, воспаление слизистых дыхательных путей и пр.). Кашлевые рецепторы подразделяются на быстро адаптирующие (ирритантные), реагирующие на механические, термические, химические раздражители, и С-рецепторы, которые стимулируются медиаторами воспаления (простагландинами, брадикининами, субстанцией P¹ и др.). Возникающий при раздражении рецепторов импульс передается через афферентные волокна блуждающего нерва в кашлевой центр, расположенный в продолговатом мозге. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами блуждающего, диафрагмального и спинальных нервов, идущих к мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса, сокращение которых приводит к закрытию голосовой щели с последующим ее открытием и выталкиванием с большой скоростью воздуха, что называется кашлем.

Эпидемиология кашля

В настоящее время известно, что кашель является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Так, авторитетное эпидемиологическое исследование показало, что каждый пятый пациент на амбулаторном приеме – это больной с жалобами на кашель. По мнению британских врачей, острый кашель, сопровождающий те-

¹ Субстанция P – нейропептид, который оказывает стимулирующее действие на секрецию слизи бокаловидными клетками и слизистыми железами, усиливает проницаемость микрососудов, экссудацию плазмы в просвет дыхательных путей, увеличивает выраженность воспалительного отека в слизистой бронхов. Субстанция P усиливает дегрануляцию тучных клеток, что ведет к высвобождению биологически активных веществ, обладающих провоспалительным эффектом.

чение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), наблюдается у 45–48 млн больных в Великобритании ежегодно, при этом около 12 млн человек обращаются за медицинской помощью.

Немаловажны и экономические потери. Так, 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 устранения симптомов простуды достигают 3,6 млрд долларов.

По данным эпидемиологических исследований, жалобы на хронический кашель предъявляют до 18% населения США, 16% в Великобритании, 11% в Швеции, 11,9% в Италии. В Российской Федерации известны результаты исследования среди взрослого населения Рязанской области, в котором жалобы на хронический кашель предъявили 14,8% опрошенных. В то же время стоит упомянуть о результатах исследования, проведенного в Финляндии, по данным которого распространенность хронического кашля составила порядка 3%. Столь значительная разница, вероятно, обусловлена соответствующей выборкой респондентов, участвующих в опросе.

Хронический кашель является наиболее частым симптомом различных бронхолегочных заболеваний и обуславливает от 10 до 38% обращений за медицинской помощью к специалисту-пульмонологу.

Если учесть, что в России каждый год регистрируется порядка 27,3–41,2 млн случаев респираторных инфекций, то стоит предположить, что порядка половины из данной группы обращаются за медицинской помощью именно с жалобами на кашель. А учитывая пациентов с хронической патологией бронхолегочной системы (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)/хронический бронхит, бронхиальная астма (БА)), становится очевидным, что данное патологическое состояние занимает одно из ведущих мест в отечественной клинической практике.

Основные причины кашля

В настоящее время выделяют более 50 различных заболеваний/патологических состояний, протекающих с возникновением кашля. Среди них:

- *заболевания органов дыхания:*
 - ▶ вдыхание раздражающих веществ (табачный дым, промышленные/бытовые средства);
 - ▶ аспирация (инородное тело, отделяемое из верхних дыхательных путей, из желудка);
 - ▶ инфекционное воспаление слизистой дыхательных путей (острый и хронический бронхиты, коклюш и паракоклюш);

- ▶ бронхиальная астма;
- ▶ сдавление трахеи и бронхов увеличенными лимфоузлами средостения (саркоидоз), опухолью средостения, аневризмой аорты;
- ▶ паренхиматозные воспалительные процессы в легких (пневмония, абсцесс легкого, туберкулез);
- ▶ интерстициальные заболевания легких;
- ▶ плевриты;
- *заболевания сердечно-сосудистой системы:*
 - ▶ сердечная недостаточность (интерстициальный отек легких, гидроторакс);
 - ▶ тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА);
 - ▶ перикардит;
 - ▶ пороки сердца;
- *заболевания ЛОР-органов:*
 - ▶ риносинуситы;
 - ▶ фарингиты;
 - ▶ опухоли гортани;
 - ▶ рефлексорный кашель при патологии наружного и среднего уха;
- *заболевания желудочно-кишечного тракта:*
 - ▶ гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ);
 - ▶ грыжи пищеводного отверстия диафрагмы;
- *побочное действие лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), аэрозольные средства, кислородотерапия);*
- *психогенный, невротический кашель;*
- *кашель после диагностических манипуляций (фибробронхоскопия, гастроскопия, ларингоскопия).*

Характеристика кашля

По характеру кашля выделяют непродуктивный, или сухой, кашель и продуктивный (то есть с выделением/экспекторацией мокроты) (рис. 1). Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительным/инфекционным поражением дыхательных путей, сопровождающимся гиперпродукцией бронхиальной слизи. 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, то есть по ряду причин не выполняющим свою дренажную функцию. В их числе недостаточно выраженный кашлевой рефлекс, большая вязкость мокроты (например, у больных БА), выраженная бронхиальная обструкция и пр.

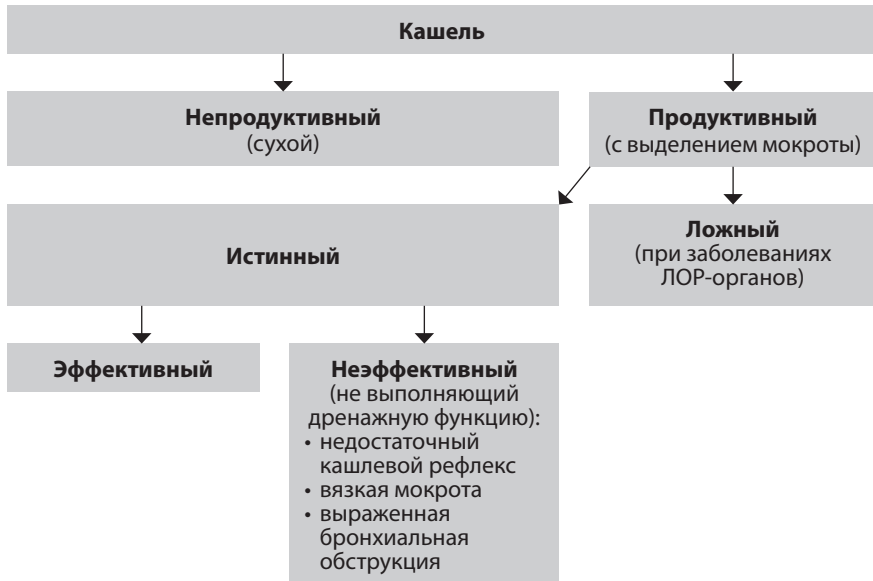


Рис. 1. Клиническая классификация кашля

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 (табл. 1, 2). По данному показателю кашель классифицируется следующим образом:

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

Таблица 1. Классификация кашля

Тип кашля	Определение
Кашель	Форсированный экспираторный маневр, обычно с сомкнутой голосовой щелью, который сопровождается характерными звуками
Острый кашель	Кашель, продолжающийся до 2 недель
Затяжной острый кашель (у детей)	Кашель, продолжающийся 2–4 недели
Хронический кашель (у детей)	Кашель, продолжающийся более 4 недель
Хронический персистирующий кашель (у взрослых)	Кашель, продолжающийся более 8 недель
Специфический кашель	Кашель, возникающий в связи с состоянием, которое обычно провоцирует его возникновение
Неспецифический кашель	Кашель, не связанный со специфическим заболеванием
Рефрактерный кашель	Кашель, который продолжается и после лечения

Таблица 2. Основные причины кашля у взрослых

Характеристика кашля	Причина
<i>Острый (кратковременный) кашель < 3 недель</i>	
Непродуктивный (сухой)	ОРВИ Заболевания ЛОР-органов ТЭЛА Сердечная астма Аспирация инородного тела Обострение бронхиальной астмы Вдыхание раздражающих аэрополлютантов После инвазивных манипуляций (фибробронхоскопия, ларингоскопия и пр.)
Продуктивный	Пневмония Острый бронхит Обострение ХОБЛ/хронического бронхита
<i>Подострый (затяжной) кашель от 3 до 8 недель</i>	
Непродуктивный (сухой)	Затяжной кашель после перенесенной инфекции Коклюш Заболевания ЛОР-органов Плевриты
Продуктивный	Дебют хронических заболеваний легких
<i>Хронический (длительный) кашель > 8 недель</i>	
Непродуктивный (сухой)	Заболевания ЛОР-органов Заболевания желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы) Заболевания сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, перикардит) Интерстициальные заболевания легких Невротический (психогенный) кашель Объемные процессы в средостении Саркоидоз Заболевания соединительной ткани (синдром Шегрена, системная склеродермия) Прием лекарственных препаратов (иАПФ, реже сартанов, амиодарона, препаратов золота, метотрексата, нитрофуранов, сульфасалазина)
Продуктивный	ХОБЛ/хронический бронхит Бронхиальная астма Бронхоэктазы Муковисцидоз Новообразования дыхательных путей и легких Абсцесс легкого Туберкулез легких

Так, острый кашель, как правило, обусловлен острыми вирусными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, наблюдается при пневмонии, обострениях бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких.

Причиной подострого («постинфекционного») кашля длительностью от 3 до 8 недель является гиперреактивность бронхов; развитие

трахеобронхиальной дискинезии вследствие перенесенной вирусной или микоплазменной (*Mycoplasma pneumoniae*) и хламидийной (*Chlamydophila pneumoniae*) инфекции. Подострый кашель часто носит затяжной характер и невосприимчив к стандартной противокашлевой терапии. Значимой, по данным ряда авторов, и недооцененной в клинической практике причиной подострого кашля у взрослых может также являться течение инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* (коклюш).

Длительный (более 8 недель) продуктивный кашель может наблюдаться при ХОБЛ, бронхоэктатической болезни, новообразованиях дыхательных путей и легких, абсцессе легкого. Непродуктивный хронический кашель нередко наблюдается у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), болезнями сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность). Нередко кашель связан с приемом лекарственных препаратов (иАПФ, амиодарон, ингаляционные препараты).

Кроме того, выделяют хронический рефрактерный кашель, под которым понимают кашель, который продолжается даже на фоне адекватного лечения основного заболевания. Это патологическое состояние связано с низким порогом возбудимости кашлевых рецепторов (синдром кашлевой гиперчувствительности).

Осложнения кашля

Кашель может сопровождаться развитием различных осложнений, вплоть до жизненно угрожающих состояний. Это обусловлено патофизиологическими причинами, среди которых повышение внутригрудного давления до 300 мм рт.ст., высокая скорость экспираторного потока, достигающая 85% от скорости звука. Выделяют следующие осложнения кашля:

- респираторные (кровохарканье, пневмоторакс, подкожная эмфизема, переломы ребер, дисфония);
- кардиоваскулярные (разрыв субконъюнктивальных, назальных, анальных вен с развитием гематом; бради- или тахикардии; снижение артериального давления, смещение внутрисосудистых катетеров);
- неврологические (синкопальные состояния, головная боль, головокружения);
- гастральные (миалгии, формирование диафрагмальных и увеличенные паховых грыж, рвота);
- урогенитальные (недержание мочи);
- кожные (петехии);
- психосоциальные (страх, ухудшение качества жизни, снижение физической и интеллектуальной активности, утомление, нарушение сна, нарушение общения, психоэмоциональная лабильность).

Одними из наиболее частых осложнений кашля являются миалгии в области грудной клетки и брюшного пресса, охриплость голоса. Резкий кашель может вызвать переломы ребер. У пациентов с хроническими заболеваниями легких, протекающими с буллезной перестройкой легочной ткани, кашель может сопровождаться развитием пневмоторакса.

Нередким осложнением кашля является кровохарканье, развитие которого наблюдается, как правило, у пожилых больных и пациентов, получающих антикоагулянтную терапию.

Длительный кашель за счет повышения внутрибрюшного давления способствует развитию диафрагмальных и увеличению паховых грыж. Больные с хроническим кашлем жалуются на ухудшение качества жизни за счет снижения физической и интеллектуальной активности, проблем со сном, нарушение общения.

Значительную проблему представляют пациенты, у которых кашель осложняется развитием кашлево-обморочного синдрома (беттолепсия). Клинически беттолепсия проявляется кратковременной потерей сознания (от двух-трех секунд до двух-трех минут) на высоте приступа кашля.

Основные диагностические подходы к ведению пациентов с кашлем

Диагностическая программа ведения больного с кашлем включает анализ жалоб, уточнение анамнеза заболевания, объективный осмотр пациента, проведение лабораторных, инструментальных методов исследования. Расспрос больного должен отражать характеристику кашля по его длительности, характеру (сухой или продуктивный), интенсивности, анализ провоцирующих факторов (аллергены, прием лекарственных препаратов, физические усилия и пр.), в какое время суток возникает, чем купируется и др. Приводится анализ отделяемой мокроты – количество, цвет, характер. Анализируются анамnestические данные: факт курения с определением стажа, семейный анамнез в отношении бронхиальной астмы, туберкулеза, связь с приемом препаратов, профессиональные вредности.

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 является нередким

симптомом бронхиальной астмы, а малопродуктивный утренний кашель характерен для хронического бронхита «курильщика». Кашель, усиливающийся в положении лежа, может быть признаком патологического процесса в средостении (лимфаденопатия при саркоидозе, лимфопролиферативный или неопластический процесс). Напротив, исчезающий в горизонтальном положении кашель, возможно, связан с заболеванием плевры. Не менее важны анамнестические указания на взаимосвязь с переносимой/перенесенной инфекцией, началом приема лекарственных препаратов (прием иАПФ), пребыванием в промышленных районах (вдыхание аэрополлютантов).

Анализ количества, характера и цвета мокроты имеет важнейшее диагностическое значение. Так, увеличение объема обычно отделяемой мокроты у пациента, страдающего хроническим бронхитом/ХОБЛ, является критерием обострения, а усиление ее гнойности (мокрота приобретает зеленоватый оттенок/цвет) является одним из показаний к назначению антибактериальной терапии. При остром бронхите суточное количество мокроты, как правило, не превышает 50–70 мл. Большое количество мокроты (более 200 мл) наблюдается у пациентов с абсцессом легкого, при обострении бронхоэктатической болезни. Постоянное обильное выделение, как правило, пенистой мокроты от 1 до 3 литров в сутки (бронхорея) является патогномичным симптомом при бронхиолоальвеолярном 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 то же время отсутствие продуктивного кашля, например, у пациента с пневмонией при сохранении других клинических симптомов заболевания может свидетельствовать о нарушении дренажной функции отводящего бронха и требует усиления лечебных мероприятий (лечебная фиброbronхоскопия, целенаправленная мукоактивная терапия).

В ряде случаев характер и цвет отделяемой пациентом мокроты могут актуализировать диагностический поиск и определить направления фармакотерапии. Вязкая, трудноотделяемая, так называемая «стекловидная» мокрота наблюдается при бронхиальной астме. Гнойная, зеленого цвета за счет содержания нейтрофилов мокрота 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 (БА, эозинофильные процессы в легких).

Особую настороженность должны вызвать больные с жалобами 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 больным крови в количестве от 50 до 100 мл относят к малому легочному кровотечению, от 100 до 500 мл – к среднему. Выделение с кашлем более 500 мл крови в течение суток считается обильным, или тяжелым, легочным кровотечением.

Кровохарканье может возникать при целом ряде заболеваний. Среди них 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 (ТЭЛА, отек легкого, митральный стеноз, артериовенозная аневризма); травмы грудной клетки; аутоиммунные (синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера) и гематологические заболевания (гемофилия, тромбоцитопения, лейкозы, болезнь Рандю–Ослера).

Кровохарканье наблюдается при заболеваниях легких, сопровождающихся распадом легочной ткани, с вовлечением в зону распада легочных сосудов, нарушением целостности сосудистой стенки. При этом величина кровотечения в значительной степени зависит от калибра поврежденного сосуда.

Жалобы на кровохарканье могут предъявлять также больные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися застойными явлениями в малом круге кровообращения. При митральном стенозе выяснить причину кровохарканья помогают анамнестические сведения о ревматизме и пороке сердца, характерный внешний вид больного митральным пороком (акроцианоз, «митральный румянец»), данные объективного исследования сердца (расширение границ сердца вверх и вправо, хлопающий первый тон и диастолический шум на верхушке, щелчок открытия митрального клапана, акцент и раздвоение второго тона на легочной артерии). Кровохарканье может быть вызвано застоем в сосудах малого круга кровообращения вследствие острой левожелудочковой недостаточности.

Одной из нередких причин кровохарканья является тромбоэмболия легочной артерии с развитием инфаркта легкого. При этом кровохарканье сочетается с внезапно появившейся одышкой, болью в грудной клетке, повышением температуры тела. Диагностика кровохарканья, как правило, не представляет трудностей. Однако в ряде клинических ситуаций может возникнуть необходимость дифференциальной диагностики между легочным и желудочным кровотечением (табл. 3).

Таблица 3. Дифференциальный диагноз легочного и желудочного кровотечения

Клинические данные	Желудочное кровотечение	Легочное кровотечение
Анамнез	Заболевания желудка, печени	Заболевания органов дыхания
Условия кровотечения	Рвота кровью	Кашель с кровью, кровохарканье
Характер крови	Темная кровь, сгустки, «кофейная гуща»	Алая кровь, почти не свернувшаяся, пенистая
Примеси	В рвоте помимо крови могут быть остатки пищи	Кровь может откашливаться с мокротой
Продолжительность кровотечения	Кровавая рвота, как правило, кратковременная и обильная	Кровохарканье продолжается несколько часов, иногда – несколько суток
Последующие симптомы	Последующего кровохарканья нет	После обильного кровохарканья откашливание плевков постепенно темнеющей крови
Характер стула	Дегтеобразный стул	Не изменен

При проведении **объективного обследования** необходимо тщательно осмотреть ротоглотку, обращая внимание на миндалины, гиперемии задней стенки. Наличие на задней стенке слизи свидетельствует в пользу синусита или ринита (постназальный затек). Аускультация легких является важным элементом осмотра. Наличие сухих свистящих хрипов свидетельствует о бронхообструкции – поражении нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита или бронхиальной астмы). Выявление участка крепитации является типичным признаком пневмонии. Множественные фокусы влажных хрипов наблюдаются при отеке легких. Разлитая инспираторная крепитация («треск целлофана») характерна для интерстициальных заболеваний легких. Аускультация 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, 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 и пр.), аллергологическое обследование и пр.

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

У пациентов с воспалительными процессами (пневмония, обострение хронического бронхита) необходимо выполнение микробиологического исследования образца мокроты. Вначале выполняется окраска мазка мокроты по Граму. При наличии менее 25 полиморфноядерных лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток (при просмотре не менее 10 полей зрения при увеличении $\times 100$) культуральное исследование образца нецелесообразно, так как 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, предъявляющего жалобы на кашель, является осмотр отоларингологом (передняя и задняя риноскопия, осмотр гортани, глотки, слуховых проходов и пр.) с целью исключения заболеваний ЛОР-органов.

Ключевым моментом является проведение рентгенологического исследования, позволяющего определить ряд патологических процессов, сопровождающихся кашлем (пневмония, синусит и пр.) или по крайней мере уточнить круг требующих дальнейшего обследования заболеваний, а также, напротив, вовсе 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) позволяет уточнить характер изменений вентиляционной способности легких – обструктивный или рестриктивный тип нарушений. Снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) указывает на обструкцию бронхов, характерную для БА и ХОБЛ. В случае диагностики ХОБЛ наиболее чувствительным параметром является отношение $ОФВ_1$ /функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Этот параметр определяется при всех степенях тяжести ХОБЛ и является основным критерием заболевания. Снижение $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ менее 70% свидетельствует об обструктивных нарушениях и является ранним признаком ограничения скорости воздушного потока даже при сохранении $ОФВ_1 > 80\%$ от должной величины. Напротив, при БА показатели бронхиальной проходимости, как правило, оказываются нормальными или близкими к должным величинам.

При наличии обструктивных нарушений должен обязательно проводиться тест на обратимость обструкции с применением бронхолитика для исключения БА. При проведении теста рекомендуется использовать короткодействующий бронходилататор в максимальной разовой дозе: β_2 -агонист короткого действия (сальбутамол 4 дозы – 400 мкг) с измерением бронходилатационного ответа через 15–30 минут. Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора величина прироста $ОФВ_1 \geq 12\%$ от должной или абсолютный прирост составляет 200 мл и более. При получении такого прироста бронхиальная обструкция считается обратимой. Для заключения о положительном бронходилатационном тесте обязательно достижение обоих критериев.

Мониторирование пиковой скорости выдоха (ПСВ) используется для исключения повышенной суточной вариабельности показателей, характерной для бронхиальной астмы.

Диагностическая фибробронхоскопия должна быть зарезервирована для диагностики неопластических процессов, саркоидоза, аспирации инородного тела. Помимо осмотра трахеобронхиального дерева при фибробронхоскопии забирается материал для цитологического и гистологического исследований, а в случае необходимости исключения специфического процесса для выполнения микробиологической

и ПЦР-диагностики. Для диагностики саркоидоза выполняется транс-бронхиальная биопсия легкого, лимфатических узлов средостения.

Если имеется подозрение на гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, выполняется гастроскопия.

Основные алгоритмы диагностики при остром и хроническом кашле

При ведении пациента с **острым кашлем** диагностический алгоритм должен быть направлен на установление диагноза и определение необходимости дальнейшего обследования больного. В подавляющем числе случаев жалобы на острый сухой кашель связаны с переносимой больным острой респираторной вирусной инфекцией. В данной ситуации диагноз основывается на совокупности клинических признаков: ринорея, общее недомогание, гипертермия (как правило, наблюдается субфебрильная температура тела), першение, боль в горле, сухой кашель – и проведение какого-либо обследования чаще всего нецелесообразно. Напротив, при остро возникшем кашле, сопровождающемся фебрильной лихорадкой, ознобом, болью в груди, усиливающейся на вдохе/кашле, тахипноэ, появлением гнойного характера откашливаемой мокроты, а также при наличии локальной физикальной симптоматики (укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, участок крепитации или влажных хрипов и др.) следует заподозрить внебольничную пневмонию и провести рентгенологическое исследование. Показаниями для обязательного (неотложного) проведения рентгенографии органов грудной клетки также являются жалобы больного с кашлем на кровохарканье, одышку, потерю веса (неопластический процесс).

Хронический кашель является показанием к углубленному обследованию больного с привлечением лучевых, лабораторных, инструментальных методов диагностики. В числе обязательных методов при выполнении диагностического алгоритма у больного с длительным кашлем необходимо выделить тщательно собранный анамнез заболевания с уточнением профессиональных вредностей, стажа табакокурения, аллергологической составляющей и пр.; рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа; спирометрия (при наличии бронхообструктивных нарушений выполнение пробы с бронхолитиком); у пациентов с нормальными показателями спирометрии, но при подозрении на кашлевой вариант бронхиальной астмы целесообразно выполнение метахолинового бронхопровокационного теста; аллергологическое обследование; фибробронхоскопия (с обязательным микробиологическим, цитологическим исследованием промывных вод бронхов) в случае подозрения на наличие инородного тела, неопластический процесс; компьютерная томография, фи-

бронгоскопия с целью диагностики ГЭРБ, рентгенография трахеи с функциональными тестами (кашель, глубокий вдох, выдох). В числе лабораторных методов диагностики следует упомянуть общий анализ мокроты, бактериоскопию мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не менее трех раз, посев мокроты на КУМ (не менее трех образцов), исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); исследование общего и специфических IgE, исследование крови на антитела к *Chlamydoiphila* и *Mycoplasma pneumoniae* (при наличии возможностей ПЦР-диагностика в образце мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа), бактериологическое и серологическое (определение антител в сыворотке крови) исследования на *Bordetella pertussis* и *B. parapertussis*.

Диагностический алгоритм для определения этиологии хронического кашля

При определении этиологии хронического кашля выделяют следующие ключевые принципы:

- 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, то пациентам с высоким клиническим подозрением на ГЭРБ показано эмпирическое лечение;
- 6) для 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, фибробронхоскопию, эхокардиографию, чтобы исключить более редкие патологии;
- 8) этиология кашля считается верно установленной только в случаях, когда кашель регрессирует на фоне лечения.

Общие лечебные подходы к ведению пациента с кашлем

Рациональная противокашлевая терапия основывается в первую очередь на установлении диагноза заболевания, анализе особенностей кашля: отхождение мокроты, характер отделяемого бронхиального секрета – слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.;

интенсивность кашлевого акта, его длительность; влияние кашля на состояние больного, его сон; наличие обструкции дыхательных путей и пр.

Лечение кашля в первую очередь должно быть этиотропным, то есть направленным на устранение причины кашля. Например, эффективная антибактериальная терапия пневмонии, обострения ХОБЛ/хронического бронхита, компенсация сердечной недостаточности, отмена препаратов, провоцирующих кашель, устранение контакта с аллергеном.

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

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 – «гидратация» у больных с ОРВИ, обеспечение достаточной влажности воздуха в помещении, отмена провоцирующих кашель препаратов.

Фармакологический метод предполагает назначение средств управления кашлем. Они включают:

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

Назначение препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс, 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 (рис. 2). Среди них выделяют три основные группы:

- мукокинетики – препараты, влияющие на реологические свойства (объем, вязкость, подвижность) преимущественно зольового компонента бронхиального секрета;
- муколитики – препараты, влияющие на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность) преимущественно гелевого компонента бронхиального секрета;
- мукорегуляторы – лекарственные средства, изменяющие продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в слизистой бронхов.

К этим трем группам примыкают стимуляторы мукоцилиарного клиренса – препараты, восстанавливающие или поддерживающие функциональную активность цилиарных клеток слизистой бронхов. Некоторые из них обладают бронхолитическим действием.

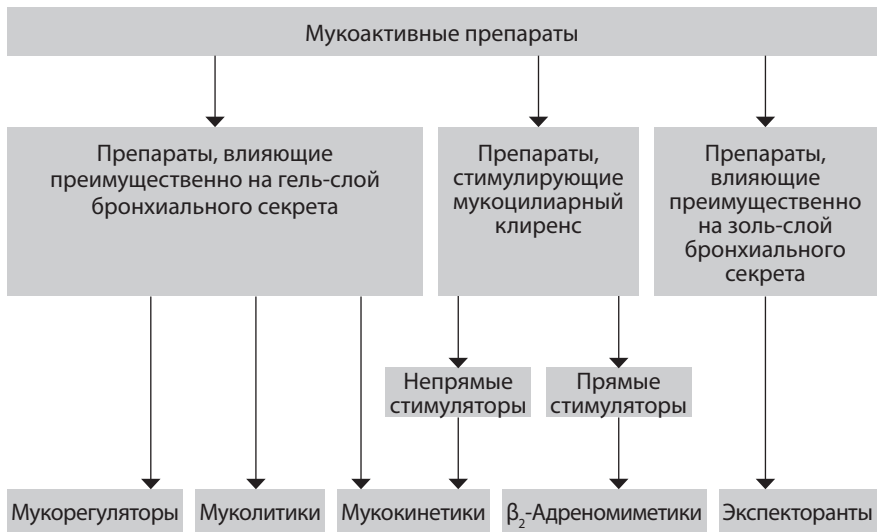


Рис. 2. Классификация мукоактивных препаратов по влиянию на мукоцилиарный клиренс и состав бронхиального секрета

Характеристика лекарственных препаратов для лечения кашля

К наиболее известным опиоидным противокашлевым средствам относят кодеин. Действие препарата основано на взаимодействии с μ -опиатными рецепторами кашлевого центра мозга с подавлением 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 (острый бронхит, обострение БА, ХОБЛ). Кроме того, противокашлевое действие опиоидных препаратов не является избирательным, одновременно они могут угнетать дыхательный центр. При регулярном применении кодеина наблюдается привыкание и может развиться зависимость. С 1 июня 2012 г. в Российской Федерации прекращен оборот безрецептурных кодеинсодержащих препаратов. Наиболее востребованным показанием для назначения кодеинсодержащих препаратов 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. 4.

Таблица 4. Противокашлевые препараты центрального и периферического действия

Препараты центрального действия		Препараты периферического действия
Опиоидные	Неопиоидные	
Кодеин Декстрометорфан	Бутамират (Коделак Нео) Глауцин	Преноксдиазин (Либексин) Леводропропизин (Левопронт)
Комбинированные средства		
Кодеин + терпингидрат + натрия гидрокарбонат (Терпинкод)	Бутамират + гвайфенезин (Стоптуссин)	Препараты других групп
Декстрометорфан + терпингидрат + левоментол (Гликодин)	Глауцин + эфедрин (Бронхолитин)	Ренгалин

Декстрометорфан – синтетическое противокашлевое средство, по химической структуре близкое к опиатам. Механизм противокашлевого 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.

Неопиоидные противокашлевые препараты центрального действия (бутамират²) 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 том числе при коклюше; для подавления кашля в предоперационном и послеоперационном периоде, при хирургических вмешательствах и бронхоскопии.

Противокашлевые средства периферического действия блокируют периферические звенья кашлевого рефлекса за счет снижения чувствительности рецепторов нервных окончаний блуждающего нерва, расположенных в органах дыхания, и небольшого бронхорас-

² Коделак Нео (бутамират), лекарственные формы – капли, сироп, таблетки.

ширяющего 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 минут. 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. Важно, что в исследованиях было продемонстрировано: леводропропизин не влияет на функцию легких в ответ на гиперкапнию у пациентов с хроническим кашлем, что подтверждает отсутствие какого-либо значимого центрального влияния препарата в отличие от кодеинсодержащих лекарственных средств.

Метаанализ, включивший семь рандомизированных клинических исследований (1178 пациентов), в которых изучалась эффективность леводропропизина по сравнению с кодеином, клоперастинном и декстрометорфаном, показал высокую статистически значимую разницу в отношении противокашлевой эффективности в пользу леводропропизина. Получено статистически значимое снижение интенсивности и частоты кашля, а также ночных пробуждений по сравнению с противокашлевыми препаратами центрального действия. Кроме того, леводропропизин изучался в купировании кашля у больных с интерстициальными процессами. Согласно полученным данным, достоверное снижение частоты кашля отмечалось уже с первых суток начала терапии. Переносимость препарата была хорошей, поскольку значения рН PaO_2 , $PaCO_2$ до и после лечения оставались неизменными.

В России и странах СНГ зарегистрирован препарат Ренгалин, содержащий технологически обработанные антитела к гистамину, морфину и брадикинину в высоких разведениях. В клинических исследованиях препарат продемонстрировал хорошую эффективность, сравнимую с действием кодеинсодержащих препаратов (Акопов А.Л., 2015). В то же время, оказывая регулирующее действие на кашель, препарат не приводит к ухудшению мукоцилиарного клиренса, что позволяет его использовать более широко у больных с острым кашлем. Помимо противокашлевого эффекта Ренгалин оказывает комплексное противовоспалительное, брон-

холитическое, противоотечное и анальгетическое действие. Интересные данные были получены в исследовании, посвященном лечению постинфекционного кашля (Вершинина М.В., 2016), где авторами был сделан вывод о том, что использование Ренгалина обеспечивало более быстрый и выраженный терапевтический эффект при лечении по сравнению с альтернативным режимом терапии. Опубликованы результаты плацебоконтролируемого исследования, в котором Ренгалин продемонстрировал значимое уменьшение продолжительности кашля у больных с ОРВИ и лучшую эффективность согласно шкале кашля по сравнению с плацебо (Хамитов Р.Ф., 2019).

Воздействие на мукоцилиарный клиренс имеет важное значение для реальной практики, так, одновременное использование противокашлевых препаратов центрального действия и мукоактивных препаратов не рекомендовано. Следует также отметить, что противокашлевые препараты не рекомендуется назначать пациентам с острым продуктивным кашлем, так как в указанной ситуации их назначение 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 больного (болевого синдром, нарушение сна), применение противокашлевых средств может быть востребованным.

В числе **противокашлевых препаратов афферентного действия** стоит выделить *местноанестезирующие* и *обволакивающие* препараты. Механизм их противокашлевого эффекта опосредуется за счет блокады кашлевых рецепторов при контакте со слизистой оболочкой ротоглотки, тем самым уменьшая рефлекторную стимуляцию кашля. *Местноанестезирующие средства* (бензокаин, лидокаин) могут подавлять кашель, обусловленный раздражением верхних дыхательных путей (ангина, тонзиллофарингит). Лидокаин в обязательном порядке используют при проведении бронхоскопии. Следует заметить, что эффективность применения данных препаратов не изучалась в клинических исследованиях.

Сходным с местными анестетиками действием обладает левоментол, но его эффективность в подавлении кашлевого рефлекса значительно ниже. Однако аргументом в пользу применения ментолсодержащих препаратов может служить их хорошая переносимость.

Действие *смягчающих средств* основано на уменьшении раздражения слизистой оболочки ротоглотки, вследствие чего снижается интенсивность кашля. Препараты, как правило, выпускаются в форме таблеток для рассасывания или растительных экстрактов (эвкалипт, белая акация, лакрица и пр.).

Увлажняющие средства. Эффективным противокашлевым и отхаркивающим действием обладает увлажнение слизистых оболочек респираторного тракта. Данный эффект достигается при использовании паровых ингаляций и обильного питья теплых растворов.

Экспекторанты

Экспекторанты (отхаркивающие средства) (табл. 5) увеличивают преимущественно толщину золь-слоя слизи и способствуют эвакуации мокроты из бронхов.

Таблица 5. Экспекторанты прямого и рефлекторного действия

Препараты прямого действия		Препараты непрямого (рефлекторного) действия		
Местные регидратанты и секреторетики	Стимуляторы бронхиальных желез			
	Действующие непосредственно на бронхиальные железы	Действующие через мукокинетический вагусный гастропульмональный рефлекс		
		содержащие эметины	содержащие сапонины	содержащие эфирные масла
Раствор натрия гидрокарбоната (1–5%) Гипертонические (3–7%) растворы NaCl Натрия бензоат Аммония хлорид	Калия йодид Натрия йодид Гвайфенезин Терпингидрат Аммония Мукалтин Алтея корни Фиалки трава Мать-и-мачехи листья Подорожника корни	Термопсиса трава	Солодки корни Синюхи корневища и корни Первоцвета корень Плюща листья Девясила корневище с корнями	Тимьяна трава Шалфея листья Эвкалипта листья Аниса плоды и семена Багульника побеги Мяты листья Душицы трава
Комбинированные препараты				
Алтея корней экстракт + солодки корней экстракт + натрия бензоат + натрия гидрокарбонат + аммония хлорид (Микстура от кашля для детей)				
Термопсиса травы экстракт + солодки корней экстракт + натрия бензоат + натрия гидрокарбонат + аммония хлорид (Микстура от кашля для взрослых)				
Термопсиса травы экстракт + солодки корней экстракт + калия бромид + аммония хлорид (Амтерсол)				
Термопсиса трава + натрия гидрокарбонат (Таблетки от кашля)				
Первоцвета корней экстракт + тимьяна травы экстракт (Бронхипрет ТП, Гербион сироп первоцвета, Бронхикум ТП)				
Плюща листьев экстракт + тимьяна травы экстракт (Бронхипрет)				
Аниса плоды + багульника побеги + солодки корни + фиалки трава + подорожника листья + тимьяна трава + шалфея листья (Бронхофит)				

Препараты прямого действия после всасывания в желудочно-кишечном тракте способны выделяться слизистой бронхов, увеличивая гидратирование и объем слизи (секреторетическое действие), повышая ее подвижность, уменьшая сопротивление движению ресничек в периферическом слое, что способствует отхождению мокроты. Ионы йода и брома быстро и активно секреторируются бронхиальными железами, повышая выделение ими воды.

Следует отметить, что эта группа препаратов никогда не подвергалась серьезному клиническому изучению и терапевтическая ценность их неочевидна.

Экспекторанты рефлекторного действия способны раздражать рецепторы слизистой желудка, что в свою очередь через рвотный центр продолговатого мозга увеличивает активность бронхиальных желез и усиливает сокращения мышц бронхов. Растительные препараты, содержащие слизеобразные полисахариды, при выделении через слизистую бронхов помимо мукокинетического оказывают дополнительно обволакивающее, смягчающее и противовоспалительное действие. Мокрота становится более обильной, жидкой и легче откашливается. Тем не менее следует учитывать, что большинство этих препаратов в дозах, достаточных, чтобы значимо усилить секрецию, могут вызывать тошноту, рвоту и даже бронхоспазм. Поэтому в настоящее время экспекторанты в значительной мере вытеснены гораздо более эффективными и безопасными мукокинетическими препаратами.

Однако есть целый ряд препаратов, которые обладают результатами клинических исследований и получили широкое распространение в реальной практике. Среди них растительные лекарственные средства, содержащие экстракты плюща, тимьяна и первоцвета, а также полусинтетический препарат гвайфенезин – производное гваякола, получаемого из коры гваякового дерева.

Вышеперечисленные средства, исходно относящиеся к отхаркивающим препаратам, способны оказывать и дозозависимый муколитический эффект. Компоненты этих лекарственных средств стимулируют секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, что приводит к улучшению реологических свойств секрета. Также под действием веществ наблюдается активация цилиарного аппарата бронхов, облегчается удаление мокроты. Немаловажно, что комбинированные препараты, содержащие плющ, тимьян и первоцвет, обладают комплексным действием, оказывая также противовоспалительный и бронхолитический эффекты.

Интересно, что фитотерапевтические средства, содержащие плющ, тимьян и первоцвет, обладают не только хорошей переносимостью, но и эффективностью, показанной в двойных слепых пла-

цебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований, доказавших их симптоматический мукоактивный эффект по сравнению с плацебо при лечении больных с острым бронхитом. Так, по результатам исследований Б. Кеммерих (2006–2007) было продемонстрировано значительное снижение частоты приступов кашля уже на четвертый день на фоне терапии препаратом Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП при лечении острого бронхита у взрослых в сравнении с плацебо. Балльная оценка по шкале тяжести бронхита показала, что Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП эффективнее плацебо в среднем на 20%. В еще одном крупном многоцентровом контролируемом исследовании с участием в общей сложности 7041 пациента была показана хорошая клиническая эффективность и переносимость фитотерапевтических средств Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП. Препараты оказались более эффективными по сравнению с другими секретолитиками (N-ацетилцистеин, амброксол и бромгексин).

В настоящее время ряд медицинских сообществ (Немецкое респираторное общество) в рекомендациях по ведению больных с кашлем указывают на этот факт и рекомендуют комбинированные фитотерапевтические препараты, содержащие плющ, тимьян и первоцвет, или амброксол для преимущественного назначения при остром бронхите или при простуде, так как именно данные лекарственные средства продемонстрировали в клинических исследованиях эффективность в купировании кашля.

Гвайфенезин также обладает свойствами экспекторанта и мукокинетика. Препарат стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, и способствует деполимеризации кислых мукополисахаридов, улучшая реологические свойства слизи, снижая вязкость и увеличивая объем мокроты. В результате происходит уменьшение поверхностного натяжения и адгезии мокроты к слизистой бронхов. Под влиянием гвайфенезина происходит активация цилиарного аппарата бронхов, облегчается удаление мокроты, что способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный. В России препарат получил наибольшее распространение в комбинированных лекарственных формах, содержащих также бромгексин или амброксол и сальбутамол.

Семипроцентный гипертонический раствор (ГР) увеличивает гидратацию жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, которая участвует в мукоцилиарном клиренсе, и таким образом облегчает удаление секрета из дыхательных путей. Ранее ГР нередко использовался в противотуберкулезных лечебных учреждениях для получения мокроты для последующего микробиологического исследования. Стоит заметить, что данный метод в ряде стран, например

в Китае, до настоящего времени рассматривается в ряду рекомендуемых методов индукции мокроты для последующего исследования. Однако в нашей стране, учитывая плохую переносимость ингаляций ГР, с целью получения мокроты для исследования данный метод не используется. Кроме того, у пациентов с подозрением на специфический процесс индукция мокроты может послужить дополнительным фактором обсеменения окружающей среды микобактериями туберкулеза.

В то же время эффективность гипертонического раствора была установлена в нескольких исследованиях у больных муковисцидозом, у которых ингаляции препарата способствовали улучшению качества жизни и снижению частоты обострений. Ингаляции ГР могут вызывать кашель и бронхообструкцию, для профилактики которой рекомендуют применять ингаляционный бронходилататор перед началом ингаляции. Для улучшения переносимости ГР предложено использовать гиалуроновую кислоту, которая усиливает гидратирующий эффект препарата, предупреждает бронхоконстрикцию, стимулирует движения ресничек и уменьшает неприятный вкус раствора. Поэтому в настоящее время 7%-й гипертонический раствор активно используется для лечения бронхоэктазов, в том числе у больных с муковисцидозом.

Муколитики, мукокинетики и мукорегуляторы

Все эти группы препаратов реализуют свое действие либо преимущественно в просвете бронхов (муколитики), либо преимущественно нормализуя образование бронхиального секрета (мукорегуляторы и мукокинетики) (табл. 6).

Таблица 6. Муколитики и мукорегуляторы

Нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета	Действующие в просвете бронхов	
	на дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов	на пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты
Вазициноиды (бромгексин, амброксол) Карбоцистеин	Ацетилцистеин Эрдостеин	Протеолитические ферменты (дорназа альфа)
Комбинированные препараты		
Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол (Аскорил) Амброксол + гвайфенезин + сальбутамол Амброксол + натрия глицирризинат + тимьяна травы экстракт (Коделак бронхо с чабрецом)		

Основными целями 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 непрямым (за счет активации синтеза глутатиона) антиоксидантным действием. Сходным действием обладают активные метаболиты эрдостеина.

Сочетание муколитических и антиоксидантных свойств ацетилцистеина открывает перспективы его использования в терапии ХОБЛ с целью предотвращения обострений заболевания. Однако следует учитывать, что при длительном приеме ацетилцистеина может несколько снижаться продукция лизоцима и секреторного иммуноглобулина А (IgA). Также с осторожностью используют препарат 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 (трипсин, химотрипсин) может сопровождаться аллергическими реакциями, усугублением бронхиальной обструкции, усилением деструкции межальвеолярных перегородок при дефиците α_1 -антитрипсина, что потенцирует развитие центриацинарной эмфиземы легких, характерной для ХОБЛ, в связи с чем в настоящее время их применение признается нецелесообразным. Исключение составляет дорназа альфа, используемая для разрушения внеклеточной ДНК, содержащейся в вязком бронхиальном секрете больных муковисцидозом. Применение у данной категории больных дорназы альфа позволяет снизить риск развития инфекционных осложнений. Препарат также используется у пациентов с бронхоэктазами.

Особую группу составляют препараты, нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета. В первую очередь речь идет о мукокинетиках-вазациноидах (бромгексин, амброксол) и мукорегуляторе карбоцистеине. Вазациноиды оказывают муколитическое и секретолитическое действие. Они повышают активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей, вследствие чего происходит высвобождение лизосомальных ферментов, гидролизующих мукопротеиды и мукополисахариды. Происходит восстановление мукоцилиарного клиренса за счет стимуляции выработки нейтральных полисахаридов и сурфактанта.

Бромгексин является пролекарством и в организме метаболизируется с образованием активного метаболита – амброксола, который и определяет основные эффекты препарата. Препараты данной группы оказывают смешанное – как муколитическое, так и секретомоторное – действие. Они повышают активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей, вследствие чего происходит высвобождение лизосомальных ферментов, гидролизующих мукопротеиды и мукополисахариды. Происходит восстановление мукоцилиарного клиренса за счет стимуляции выработки нейтральных полисахаридов и сурфактанта. Стоит отметить, что среди немногочисленных плацебоконтролируемых исследований, посвященных анализу эффективности мукоактивных средств, бромгексин обладает подобным рода результатами. Так, в 1970 г. было проведено небольшое исследование, включившее 22 пациента с бронхитом и жалобами на продуктивный кашель. Лечение бромгексином приводило к значимому снижению вязкости мокроты и повышению ее объема, а также вызывало выраженное изменение реологических характеристик мокроты. Отличительной особенностью бромгексина является его небольшое самостоятельное противокашлевое действие.

Амброксол является активным метаболитом бромгексина и поэтому обладает более выраженным мукоактивным действием. Биодоступность амброксола составляет 70–80% (у бромгексина – 20%). Кроме того, при пероральном приеме действие амброксола начинается через 30 минут и продолжается в течение 6–12 часов. При ингаляционном введении эффект реализуется также в течение 30 минут и длится 6–12 часов. Максимальный эффект отмечается уже на вторые сутки. Амброксол оказывает влияние на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов. Секрет разжижается путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, одновременно улучшается выделение секрета. Кроме того, амброксол способен оказывать противовоспалительный эффект. Препарат усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA. Амброксол потенцирует действие антибиотиков, способствуя увеличению их концентрации в очаге инфекции.

Стоит отметить, что в странах Европы именно амброксол является наиболее часто назначаемым препаратом. Так, в Германии в 2015 г. его доля на рынке мукоактивных средств составляла 24%. Для амброксола существует обширная доказательная база по его применению у больных с продуктивным кашлем. Так, стоит процитировать исследование Н. Matthys и соавт. (2000 г.), которое было направлено на изучение эффективности различных препаратов у больных ОРВИ. Это было крупномасштабное плацебоконтролируемое исследование

с четырьмя параллельными группами, которое показало, что амброксол наряду с другими препаратами значительно превосходил плацебо по влиянию на кашель. В других исследованиях применение амброксола приводило к улучшению качества жизни и уменьшению частоты обострений хронического бронхита. Эффективность препарата была доказана в целом ряде сравнительных исследований при лечении острых инфекций респираторного тракта у детей. Например, у пациентов с бронхитом назначение амброксола приводило к более быстрому регрессу клинических симптомов по сравнению с ацетилцистеином. Подобные результаты были продемонстрированы при сравнении амброксола и карбоцистеина при лечении острого кашля. Во всех цитируемых исследованиях отмечена хорошая переносимость препарата. Интересно, что в последние годы изучаются новые возможности применения амброксола в терапии ОРВИ, так как открыта его способность подавлять потенциалзависимые натриевые каналы, расположенные на чувствительных нервах, что приводит к анальгезирующей активности и уменьшению таких проявлений простуды, как боль в горле.

Важно, что амброксол обладает разнообразием лекарственных форм и может применяться парентерально, per os или ингаляционно. Наличие формы в виде капсул с медленным высвобождением позволяет принимать лекарственное средство один раз в сутки.

Карбоцистеин обладает одновременно мукоурегулирующим и муколитическим эффектами. 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 мукоурегуляторное действие заключается в уменьшении в слизистой бронхов при патологии избыточного количества бокаловидных клеток и снижении количества 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 наличие реснитчатых клеток.

В экспериментальных исследованиях было показано, что карбоцистеин обладает уникальной способностью усиливать синтез сиаломуцинов – важнейшего структурного компонента слизи, итогом чего является восстановление баланса между сиаломуцинами и фукомуцинами, нормализация вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета. Также известно, что препарат стимулирует

трансэпителиальный транспорт хлоридов, что также объясняет его мукорегуляторный эффект. В отличие от муколитиков карбоцистеин не оказывает непосредственного действия на структуру слизи. Кроме того, в ряде исследований продемонстрирован противовоспалительный эффект препарата, выражающийся в уменьшении выраженности нейтрофильной инфильтрации воздухоносных путей, снижении концентрации провоспалительных медиаторов (интерлейкина-8, -6, 8-изопростана) в выдыхаемом больными ХОБЛ воздухе. В основе антиоксидантного действия карбоцистеина лежит его способность посредством активации трансмембранного транспорта увеличивать внутриклеточный «приток» (flux) хлоридов и глутатиона, которые являются одним из действенных буферов, препятствующих развитию оксидативного стресса или ослабляющих его негативные последствия. Данный эффект был продемонстрирован в целом ряде работ, свидетельствующих о снижении числа обострений заболевания у пациентов, страдающих ХОБЛ, и улучшении качества их жизни.

Например, в плацебоконтролируемом исследовании с включением 662 амбулаторных больных с диагнозом «хронический обструктивный бронхит» карбоцистеин (карбоцистеина лизиновая соль) назначали в дозе 2,7 г ежедневно или в интермиттирующем режиме (неделя лечения сменялась неделей приема плацебо) в течение 6 месяцев. Авторами был сделан вывод о том, что в группе пациентов, ежедневно принимавших карбоцистеин, число больных, перенесших ≥ 1 обострения заболевания в течение всего лечебного периода, оказалось наименьшим по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо, – 66 (29,6%) и 100 (45,9%) соответственно. В группе больных, принимавших карбоцистеин, зарегистрирована более длительная продолжительность «безрецидивного» периода. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании PEACE (Preventive Effect on ACute Exacerbation) с участием 709 больных ХОБЛ (ОФВ₁ в целом по группе $\leq 45\%$), принимавших карбоцистеин (500 мг три раза в сутки) или плацебо в течение года, было показано, что в группе пациентов, принимавших препарат, частота обострений оказалась на 25% ниже по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо. Длительный прием карбоцистеина сопровождался клинически значимым улучшением качества жизни больных ХОБЛ. В ходе данных исследований карбоцистеин характеризовался привлекательным профилем безопасности. В настоящее время основные позиции карбоцистеина связаны с ведением пациентов с ХОБЛ. В частности, в рекомендациях GOLD назначение данного препарата показано пациентам с частыми обострениями ХОБЛ, не принимавшим ингаляционные глюкокортикоиды.

Эрдостеин – муколитический препарат смешанного действия, содержащий две сульфгидрильные группы, которые высвобождаются в процессе метаболизма. В результате образуется три активных метаболита, которые обладают муколитическими и антиоксидантными свойствами. Механизм влияния на мукоцилиарный клиренс опосредуется за счет снижения вязкости мокроты (разрыв дисульфидных мостиков), усиления секреторной функции эпителия дыхательных путей, стимуляции моторной функции, также препарат обладает умеренным противокашлевым эффектом. Благодаря сульфгидрильным группам у эрдостеина присутствует антиоксидантное действие за счет снижения образования активных форм кислорода. Эрдостеин увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей.

Эрдостеин является пролекарством, он быстро и активно метаболизируется в печени с образованием трех активных метаболитов, которые обладают муколитическими и антиоксидантными свойствами. Фармакокинетика эрдостеина свидетельствует о том, что после его приема в дозе 300 мг максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 1 час, время полувыведения препарата составляет более 5 часов. Оптимальная суточная доза составляет 600 мг/сут, разделенная на два приема (по 300 мг). Максимальная суточная доза может составлять 900 мг (например, при обострении ХОБЛ). По данным исследований, эффективное влияние на объем мокроты, ее вязкость, выраженность кашля становится значительным на третий день лечения; средняя продолжительность терапии составляет около 7 суток.

Эрдостеин является пролекарством, стабильным к гидролизу в кислых условиях, поэтому, проходя через желудок, препарат не оказывает прямого эффекта на желудочную слизь, то есть априори обладает хорошим профилем безопасности. Согласно результатам ряда исследований, эрдостеин безопасен при лечении пожилых больных, в случае умеренно выраженной почечной и печеночной недостаточности. Стоит помнить, что при тяжелой печеночной недостаточности, а также при снижении клиренса креатинина до 25 мл/мин и менее рекомендовано уменьшать дозу эрдостеина в два раза.

Важной особенностью эрдостеина является его способность оказывать выраженный антиоксидантный эффект, а именно подавлять окислительные процессы в дыхательных путях, развивающиеся при острым и хроническом воспалении, и таким образом оказывать противовоспалительное действие. При этом признается, что антиоксидантная активность эрдостеина выше, чем у других представителей тиолов. Интересно, что это свойство эрдостеина может быть реализовано в качестве защитного эффекта от повреждающего действия сигаретного дыма, приводящего к инактивации α_1 -антитрипсина. Данный белок,

вырабатываемый печенью, контролирует активность эластазы, которую вырабатывают нейтрофилы в ответ на воспаление. Если ее активность не контролируется α_1 -антитрипсином, она приводит к разрушению межальвеолярных перегородок и возникновению эмфиземы.

Другим интересным свойством эрдостеина является его прямое антиадгезивное действие, опосредуемое за счет разрушения молекулы белка пилина на поверхности бактериальной клетки, необходимого для прикрепления бактерии к эпителию дыхательных путей.

Эффективность эрдостеина изучалась в целом ряде хорошо организованных рандомизированных исследований, в том числе плацебоконтролируемых протоколов. Так, в работе G. Ricevuti и соавт. применение препарата у пациентов с обострением хронического бронхита приводило к более быстрому регрессу клинических симптомов обострения по сравнению с плацебо. Авторитетный метаанализ, включивший 15 рандомизированных исследований (1046 больных хроническим бронхитом/ХОБЛ), продемонстрировал, что эрдостеин быстрее по сравнению с плацебо и другими мукоактивными препаратами приводил к уменьшению выраженности клинических симптомов обострения. Так, частота кашля и его интенсивность уменьшились на 81 и 70% соответственно, что по сравнению с таковыми при приеме пациентами плацебо оказалось значительно лучше. По мнению исследователей, эффективность эрдостеина оказалась более высокой по сравнению с действием других муколитиков. В исследовании A. Bisetti и соавт. терапия эрдостеином сопровождалась уменьшением интенсивности и частоты кашля, вязкости мокроты по сравнению с плацебо. Другое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование у больных с обострением ХОБЛ показало, что у пациентов, принимавших эрдостеин, на десять дней терапии определялись значительно меньшие концентрации С-реактивного белка и фибриногена. Кроме того, было отмечено более быстрое разрешение симптомов обострения в группе эрдостеина по сравнению с плацебо. Исследователями был сделан вывод о противовоспалительном эффекте препарата, оказывающем положительное влияние на купирование симптомов обострения ХОБЛ.

Мукоактивный, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, оказываемые эрдостеином, наиболее ярко проявляются при длительной терапии пациентов с хроническим бронхитом/ХОБЛ. Стоит заметить, что предпосылками к масштабным исследованиям эрдостеина при ХОБЛ послужили данные, говорящие о том, что наличие постоянного продуктивного кашля у данной категории больных ассоциировано как с более быстрым темпом прогрессирования заболевания, так и с повышенным риском развития обострений, которые в свою очередь определяют прогноз больного. В настоящее время на основании целого ряда исследований доказано, что гиперпродукция мокроты

является одним из важных факторов развития заболевания, а также предиктором развития частых обострений заболевания и летальности. Применение эрдостеина у больных хроническим бронхитом/ХОБЛ способно оказывать положительное влияние на частоту обострений. Например, в исследовании М. Fioretti и соавт. в группе больных, принимавших эрдостеин, количество обострений было значительно меньше по сравнению с плацебо – 48,9 и 12,6% соответственно.

В другом исследовании продолжительностью 8 месяцев было продемонстрировано, что прием эрдостеина сопровождался значительно меньшим числом обострений заболевания и ассоциированных с ними госпитализаций по сравнению с плацебо. Общая продолжительность пребывания в стационаре пациентов, принимавших эрдостеин, составила 70 суток, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 163 дня. По результатам исследования, применение эрдостеина сопровождалось снижением частоты обострений ХОБЛ на 36,9%, уменьшением длительности госпитализаций на 57%. Очень важно, что в ходе исследования было показано достоверное улучшение легочной функции, переносимости физической нагрузки и качества жизни на фоне лечения эрдостеином по сравнению с плацебо.

Важно, что во всех исследованиях авторы отмечают хорошую переносимость препарата, сравнимую с таковой при приеме плацебо и других муколитиков. Это важно, так как в случае ведения больных ХОБЛ с продуктивным кашлем и частыми обострениями заболевания требуется длительный прием препарата. Весьма интересными являются результаты плацебоконтролируемого исследования RESTORE, в котором больные ХОБЛ принимали эрдостеин (600 мг в сутки) или плацебо в течение 12 месяцев. Оказалось, что использование препарата приводит к снижению частоты обострений на 19,4%. Эрдостеин также уменьшал продолжительность обострений вне зависимости от его тяжести на 24,6%.

Таким образом, данные исследований свидетельствуют о том, что длительная терапия эрдостеином в дозе 600 мг в сутки у пациентов с ХОБЛ приводит к улучшению качества жизни и уменьшению числа обострений заболевания.

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 ока-

зывает дозозависимое бронхолитическое действие (при наличии бронхообструкции), снижает продукцию и высвобождение гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии из тучных клеток, факторов хемотаксиса из нейтрофилов.

Помимо этого 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 вкуче с муколитическими препаратами является наиболее целесообразной.

Комбинированные мукоактивные препараты

В случае если у больного имеется одновременно несколько симптомов поражения трахеобронхиального дерева (например, кашель, наличие вязкой, трудноотделяемой мокроты, бронхообструкция), целесообразно использовать комбинированные препараты. Они должны отвечать следующим требованиям:

- препарат должен содержать не более трех активных ингредиентов из различных фармакологических групп и не более одного активного ингредиента из каждой фармакологической группы (оптимально мукокинетик, муколитик и регулятор мукоцилиарного клиренса);
- каждый активный ингредиент должен присутствовать в эффективной и безопасной дозировке, позволяющей получать аддитивный, суммационный или потенцирующий эффект;
- препарат должен терапевтически соответствовать типу и тяжести симптомов, которые необходимо излечить;
- не должно происходить увеличения риска развития возможных побочных эффектов.

Примером эффективной мукоактивной комбинации является препарат Аскорил, содержащий в своем составе муколитик (бромгексин), муколитик/мукокинетик (гвайфенезин) и β_2 -адреномиметик (сальбутамол). Все компоненты обладают синергичным действием, улучшая мукоцилиарный клиренс, регулируя секрецию мокроты и ее реологические свойства, снижая избыточный тонус бронхов. В результате происходит быстрое очищение бронхов от измененного трахеобронхиального секрета и уменьшение/исчезновение кашля. Аскорил одновременно воздействует практически на все звенья патогенеза острых и хронических бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся образованием трудноотделяемого вязкого секрета (бронхиальная астма, трахеобронхит, пневмония, эмфизема легких, коклюш, ОРВИ и др.).

Так, по данным многоцентрового рандомизированного исследования, включившего 426 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с продуктивным кашлем различной этиологии (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония или бронхит у пациентов с бронхиальной астмой) и поставившего целью изучение сравнительной эффективности, безопасности и переносимости Аскорила против комбинаций «сальбутамол + гвайфенезин» и «сальбутамол + бромгексин», оказалось, что тройная комбинация обеспечивает более выраженное снижение интенсивности кашля в группе Аскорила, достоверно больший процент пациентов без кашля на пятый и седьмой дни лечения. Также продемонстрировано быстрое купирование симптомов заболевания в группе больных, получавших комбинацию (44,4% – полное прекращение продуктивного кашля на третий день лечения), что было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в других группах (14,6 и 13,0% соответственно).

Таким образом, использование в фиксированной комбинации фармакологических соединений, одновременно влияющих на мукоцилиарный клиренс, тонус гладких мышц бронхов, количественные и качественные показатели геле- и золь-слоев бронхиального секрета, позволяет значительно уменьшить разовые дозы препаратов, что значительно повышает безопасность и эффективность комбинированной фармакотерапии по сравнению с применением монопрепаратов.

Еще одним примером рациональной комбинации является использование в ряде клинических ситуаций препаратов, содержащих наряду с амброксолом натрия глицирризинат и экстракты чабреца (эликсир) и термопсиса с натрия гидрокарбонатом (лекарственная форма в виде таблеток)³. Комбинация амброксола, обладающего комплексным мукоактивным эффектом (секретомоторное, секретолитическое действие, нормализует нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты, увеличивает секрецию сурфактанта в альвеолах, уменьшает вязкость мокроты и способствует ее отхождению), с мукокинетиком позволяет быстро и эффективно воздействовать на основные патогенетические звенья развития продуктивного кашля. Натрия глицирризинат (тринатриевая соль глицирризиновой кислоты) обладает противовоспалительным и противовирусным действием. Оказывает цитопротекторное действие благодаря антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности. Тимьян помимо мукокинетического эффекта, обладает также противовоспалительным действием.

Преимущество комбинации по сравнению с монокомпонентными препаратами амброксола было подтверждено результатами клинических исследований. Так, в одном из них отмечалось более значимое снижение интенсивности и выраженности кашля на фоне примене-

³ Коделак® Бронхо (эликсир), Коделак® Бронхо (таблетки).

ния комбинированной лекарственной формы, а также существенное снижение продолжительности кашлевого периода в группе пациентов, принимавших комбинированные препараты², по сравнению с пациентами, получавшими препарат моноамброксола. В других исследованиях комбинация приводила к уменьшению количества дней затрудненного отхождения мокроты на 23% и приступов изнуряющего кашля на 28% по сравнению с моноамброксолом. Известно, что амброксол является уникальным препаратом, способствующим выработке сурфактанта и IgA. Было показано, что на фоне лечения комбинацией, содержащей амброксол и натрия глицирризинат с экстрактом чабреца (элексир), эффективно повышалась местная иммунологическая защита у детей школьного возраста за счет прироста секреторного IgA. Также в ряде экспериментальных работ было продемонстрировано противовоспалительное действие комбинированного препарата в виде снижения динамики маркеров воспаления, рН и пероксида водорода в конденсате выдыхаемого воздуха, в то время как в группе пациентов, получавших препарат моноамброксола, эти изменения оказались статистически не значимыми. Степень активности воспаления по параметрам цитограммы индуцированной мокроты в группе больных, получавших комбинированный препарат, статистически значимо снижалась по сравнению с моноамброксолом.

Таким образом, комбинированные препараты с успехом применяются при ведении больных с продуктивным кашлем вследствие пневмонии, острого и хронического бронхита/ХОБЛ, у пациентов с бронхоэктазами (табл. 7).

Таблица 7. Некоторые комбинированные мукоактивные препараты

Действующее вещество	Фармакологическая группа	Препарат				
		Аскорил	Джосет Актив	Коделак Бронхо с чабрецом	Бронхи-пре ТП, Бронхикум ТП, Гербион	Коделак Бронхо
Бромгексин	Мукокинетик	+				
Амброксол	Мукокинетик		+	+		+
Гвайфенезин	Экспекторант	+	+			
Тимьяна травы экстракт	Экспекторант			+	+	
Первоцвета корней экстракт	Экспекторант				+	
Глицирризинат	Экспекторант			+		+
Термопсис	Экспекторант					+
Сальбутамол	β_2 -Адреномиметик	+	+			

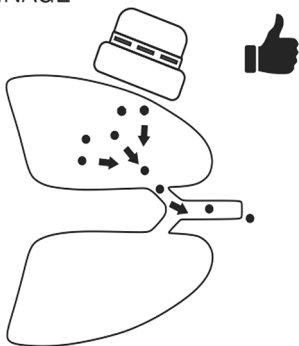
Нефармакологические методы воздействия на мукоцилиарный клиренс

Высокочастотная перкуSSIONная вентиляция легких

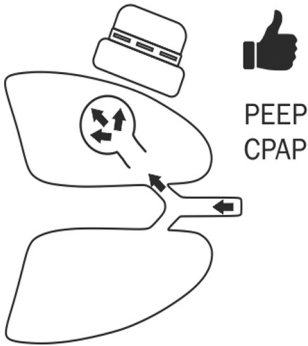
Данный метод респираторной терапии основан на подаче пациенту маленьких объемов воздуха («перкуссия») с высокой регулируемой частотой (60–400 циклов в минуту) и управляемым уровнем давления через специальный открытый дыхательный контур. «Перкуссии» могут подаваться через маску, загубник, интубационную трубку и трахеостому. Другим методом является методика высокочастотных колебаний (осцилляции) 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 облегает грудную клетку и соединен с воздушным компрессором.

Представляет интерес применение в стационарных условиях у больных с различными заболеваниями, сопровождающимися продуктивным кашлем, аппарата BARK VibroLUNG. Аппарат генерирует электрические сигналы, которые с помощью двух виброакустических излучателей преобразуются 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 эффект резонанса.

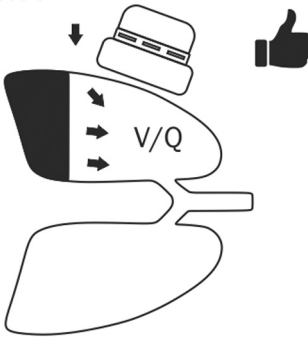
DRAINAGE



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. Применение дренажных позиций позволяет потенцировать эффект действием гравитации.

OPEN LUNG

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. При применении виброакустического воздействия требуется меньшее давление открытия альвеол и меньше времени на их открытие.

GRAVITY

Виброакустическое воздействие на фоне проводимой кинетической терапии способствует ускорению процессов гравитационного перераспределения внутрилегочной жидкости и улучшению вентиляционно-перфузионных соотношений. На фоне положительного давления в дыхательных путях следует ожидать увеличения аэрации легких.

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 том числе с сопротивлением выдоху, флаттер-терапия, клопфмассаж, хаффинг.

Наиболее простыми являются следующие упражнения дыхательной гимнастики:

- упражнение «ударяем по лопаткам». Развести руки в стороны и вверх, подняться на носки, прогнуться. Опускаясь на стопы, сделать наклон вперед, округлив спину. Руки резким махом скрестить перед грудью, ударить кистями по лопаткам и одновременно сделать сильный выдох. Затем развести руки в стороны и снова скрестить перед грудью, два-три раза ударить по лопаткам кистями, продолжая выдох. Вернуться в исходное положение, сделав вдох;

- упражнение «выдох с сопротивлением». Необходимы сосуд (1–1,5 литра), наполненный водой, и силиконовая трубочка. После глубокого вдоха следует медленно выдыхать через трубочку в воду. Упражнение следует повторять четыре-пять раз в день по 5–10 минут. Подобный эффект достигается также при надувании шарика или при использовании аппарата Фролова.

Эффективный дренаж может достигаться при использовании определенных лечебных поз – дренажные положения тела. Упражнения выполняются на полу, на мате. Во время дренажной позиции делается 5–7 дыхательных циклов: спокойный плавный вдох через нос на счет «один-два-три», спокойный плавный выдох через нос или приоткрытый рот на счет «четыре... девять».

Упражнение «сантиметр» выполняется с помощью сантиметровой ленты, которая плотно охватывает грудную клетку на уровне мечевидного отростка. Концы ленты пациент держит в руках. Пациент делает медленный вдох через нос на счет «один-два-три». Грудная клетка, преодолевая сопротивление, должна растягивать ленту до максимально возможного уровня. Задержать дыхание на счет «один-два-три-четыре». На счет «один-два-три-четыре-пять-шесть» сделать медленный плавный выдох через нос или приоткрытый рот, затягивая при этом ленту.

Упражнение выполняется один-два раза в день утром или днем по 10–15 минут, по 15–20 дыхательных циклов за один раз.

Наиболее эффективными при заболеваниях легких являются методы дыхательной гимнастики с сопротивлением выдоху. Помимо вышеописанного упражнения с сосудом с водой и надуванием шариков существуют аппараты, создающие положительное давление на выдохе. Самым распространенным прибором является флаттер. Флаттер состоит из корпуса (мундштука), воронки с 12 отверстиями для выдоха и металлического шарика. Шарик, создающий сопротивление, при выдохе двигается по стенкам воронки, открывая и закрывая выходное отверстие. Продолжительность работы с флаттером не более 5 минут. В день целесообразно проводить 1–3 занятия.

Общие принципы применения мукоактивных препаратов

Рациональная мукоактивная терапия должна проводиться по принципу *right drug for right patient*, и врач, назначая тот или иной препарат, 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 острой респираторной вирусной инфекции (простуда, острый фарингит). В данной ситуации целесообразно назначение смягчающих, увлажняющих средств, обильное питье теплых растворов, щелочные ингаляции. Назначение мукоактивных препаратов чаще всего не требуется. Применение муколитиков может быть зарезервировано у больного с ОРВИ с жалобами на продуктивный кашель (нередко такая ситуация наблюдается у курильщиков). Назначение супрессантов кашля центрального или периферического действия может быть оправдано только при сильном надсадном кашле, нарушающем сон и дневную активность пациента. У пациента с предполагаемой гриппозной инфекцией назначение противокашлевых препаратов не рекомендуется. Одновременный прием противокашлевых и мукоактивных препаратов недопустим.

Напротив, пациенты с острым бронхитом, симптомами которого являются продуктивный кашель, одышка, свистящее дыхание, повышение температуры тела, общее недомогание и сухие хрипы, выслушиваемые при аускультации легких, требуют назначения мукоактивной терапии (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, неотвязным кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности.

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, так как 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. Однако следует отметить, что результаты исследований, в которых проводилось систематическое длительное назначение муколитиков у пациентов со стабильным течением ХОБЛ, оказались спорными. Большинство препаратов этого класса не оказывали заметного влияния на показатели вентили-

ляционной функции легких, однако в некоторых исследованиях отмечалось уменьшение частоты развития обострений заболевания. Таким образом, длительное применение данных средств (ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин) оправдано у пациентов с постоянным отделением вязкой мокроты и частыми обострениями. Определенные перспективы связаны с применением мукоактивных препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. Так, имеется целый ряд доказательств уменьшения частоты эпизодов обострения ХОБЛ на фоне приема N-ацетилцистеина или карбоцистеина у больных, не использующих ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). По данным ряда исследований, применение карбоцистеина сопровождается снижением частоты обострений ХОБЛ и улучшением качества жизни пациентов, что послужило поводом для включения данного препарата в режимы дополнительной терапии у больных с тяжелым течением ХОБЛ с высоким риском развития обострений.

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

У больных с бронхоэктазами, муковисцидозом, выделяющими большой объем мокроты, целесообразно длительное назначение мукорегуляторов (карбоцистеин), уменьшающих избыточное образование секрета.

Пациентам с бронхиальной астмой, как правило, назначение мукоактивной терапии не требуется. Продуктивный кашель регрессирует при усилении базисной противоастматической терапии. В случае же присоединения бактериальной инфекции целесообразно подключение муколитической терапии. Использование препаратов для небулайзерного применения (ацетилцистеин, амброксол) не рекомендуется из-за опасности провоцирования бронхоспазма.

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

Чрезвычайно интересными являются новые методы влияния на мукоцилиарный клиренс. Так, при обострении хронической бронхолегочной патологии существенного улучшения состояния можно достичь, используя методы улучшения дренажа дыхательных путей – высокочастотную перкуSSIONную вентиляцию легких.

Дополнительные методы терапии кашля

Как уже обсуждалось выше, важно устранить причины, которые потенциально могут вызывать или усиливать кашель. Среди таких причин кашля – курение, прием иАПФ и возможные производственные и внешние факторы.

Фармакотерапия никотиновой зависимости

Существует ряд медикаментов с доказанной эффективностью в лечении никотиновой зависимости. Среди них выделяют никотинзаместительную терапию (никотинсодержащая жевательная резинка, никотиновый ингалятор, никотинсодержащие леденцы, никотинсодержащий назальный спрей, никотинсодержащий пластырь) и применение бупропиона и варениклина. Заместительная терапия никотинсодержащими средствами облегчает больному первый период прекращения курения и способствует впоследствии полному отказу от этой пагубной привычки. Противопоказаниями для никотинзамещающей терапии являются ишемическая болезнь сердца (нестабильная стенокардия, недавно перенесенный инфаркт миокарда), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения мозгового кровообращения.

Наиболее эффективным методом терапии никотиновой зависимости в настоящее время является применение варениклина. Варениклин – агонист ацетилхолиновых рецепторов (н-АХР), обладающий высокой аффинностью и селективностью к $\alpha 4\beta 2$ -подтипам н-АХР. Степень активации н-АХР варениклином ниже, чем никотином, – высвобождается на 40–60% меньше дофамина, чем в ответ на никотин. Это обеспечивает курящему чувство комфорта без симптомов абстиненции в отсутствие никотина, не приводя при этом к развитию зависимости от препарата. Обладая большим сродством к рецепторам по сравнению с никотином, варениклин блокирует для него возможность соединения с рецепторами, проявляя таким образом свойства антагониста. При курении на фоне приема варениклина уровень дофамина дополнительно не повышается, что не приводит к получению удовольствия, и потребность в курении снижается. Варениклин применяется внутрь, независимо от приема пищи, таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Рекомендуемая доза – 1 мг два раза в день. В течение первой недели лечения дозу титруют следующим образом: 1–3-й день – по 0,5 мг один раз в сутки, 4–7-й день – 0,5 мг два раза в сутки, 8-й день – 1 мг два раза в сутки. При непереносимости дозу можно снизить (на время или постоянно) до 0,5 мг два раза в сутки. При хронической почечной недостаточности дозу снижают до 0,5–1 мг в сутки. Длительность курса лечения обычно составляет 12 недель. Прием препарата начинают за неделю до предполагаемой даты отказа от курения – пациент принима-

ет препарат и продолжает курить, а через неделю пытается прекратить курение. Если не удастся, повторная попытка происходит через неделю, и т.д. По данным исследований, большинству пациентов удается прекратить курить в первые две недели лечения варениклином. Если же это не удалось к 12-й неделе, дополнительные 12 недель лечения повышают вероятность успешного результата, включая отдаленную эффективность отказа от курения. Бупропион (антидепрессант) также улучшает долговременные результаты отказа от курения, но данное лекарственное средство не зарегистрировано в РФ.

Кашель, ассоциированный с приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Хронический кашель является широко известным побочным эффектом при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. По известным данным, частота возникновения кашля на фоне применения ИАПФ достигает 5–35%. 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 завершения терапии, реже для его купирования требуется более длительное время. Тактика ведения больного с длительным кашлем неизвестной этиологии, но принимающим ИАПФ, должна включать отмену последнего. По завершении диагностического поиска и установлении альтернативной причины кашля возможно возвращение к приему препарата.

«Профессиональный» кашель

При обследовании пациента с хроническим кашлем необходим тщательный анализ возможных причин, связанных с факторами окружающей среды (проживание в промышленных районах, помещениях, пораженных плесневым грибком, и пр.) и профессиональными факторами (работа на угольных шахтах, химическом, металлургическом, угольном, цементно-бетонном производстве, строительных площадках и т.п.). Оптимальным решением в данной ситуации является исключение причин, провоцирующих кашель. Наличие возможной анамнестической причины кашля, связанной с профессиональными факторами, не должно останавливать врача в проведении стандартного алгоритма обследования больного с длительным кашлем (рентгенография грудной клетки, спирометрия и пр.).

Особенности ведения больных с различными заболеваниями, протекающими с кашлем

Новая коронавирусная инфекция COVID-19

Отдельную проблему, связанную с кашлем, представляют пациенты с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Во-первых, равно как и при других вирусных инфекциях, при COVID-19 практически в абсолютном числе случаев назначается антимикробная терапия. И проблема стоит крайне остро, так как в 2020 г. в России на 50% возросло потребление данных препаратов, что неизбежно приведет к значительному росту антибиотикорезистентности. В связи с этим в настоящее время предпринимаются глобальные усилия по снижению частоты неоправданно назначенной антибиотикотерапии при данном заболевании. Так, целый ряд профессиональных организаций РФ обратились к врачебному сообществу с открытым письмом о недопустимости неоправданного назначения антибиотиков при новой коронавирусной инфекции: «Антибактериальные препараты не активны в отношении вирусов, в том числе в отношении нового коронавируса (SARS-CoV-2). Поэтому COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков. Поражение легких при COVID-19 может быть связано с иммунными механизмами – синдромом активации макрофагов с развитием цитокинового шторма, на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия. В связи с этим необходимо отказаться от необоснованного назначения антибиотиков, в том числе в условиях стационара, где есть возможности лабораторного подтверждения бактериальной инфекции, и соблюдать положения, изложенные в актуальной версии временных методических рекомендаций “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” Минздрава России относительно применения антибактериальной терапии».

Во-вторых, известно, что порядка 70% больных с новой коронавирусной инфекцией предъявляют жалобы на кашель. В различных рекомендациях, посвященных данному вопросу, упоминается данный факт, но в числе средств для симптоматической терапии называются только мукоактивные препараты. При этом российскими авторами утверждается, что жалобы на кашель действительно предъявляют значительное (68,9%) число пациентов с COVID-19, однако кашель непродуктивный (сухой). В связи с этим нет точки приложения для мукоактивных средств, напротив, с симптоматической целью должны применяться именно противокашлевые препараты. Кстати, в данном

контексте стоит отметить, что в ряде случаев при коронавирусной инфекции кашель может быть причиной развития жизнеугрожающих осложнений (пневмоторакс). Поэтому у больных с COVID-19 показано назначение противокашлевых препаратов – леводропропизин, бутамират, Ренгалин или их комбинации. Данный вопрос требует дальнейшего изучения, так как, на наш взгляд, патогенез кашля при COVID-19 сходен с таковым при интерстициальных заболеваниях легких, например при идиопатическом легочном фиброзе. То есть кашель обусловлен «механическим» раздражением С-волокон, и при данном процессе отсутствует прямое повреждающее вирусное действие и нет гиперсекреции слизи.

Стоит отметить, что назначение кодеинсодержащих препаратов при COVID-19 не рекомендовано, так как противокашлевое действие опиоидных препаратов не является избирательным, одновременно они могут угнетать дыхательный центр, что у пациентов с нарушениями газообмена может быть критическим. Поэтому одним из самых перспективных вариантов симптоматической терапии кашля при новой коронавирусной инфекции является применение именно неопиоидных противокашлевых препаратов.

Например, в исследовании А. Зайцева и соавт. (2020 г.) была продемонстрирована хорошая эффективность и переносимость леводропропизина в купировании кашля у 53 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в условиях стационара, что позволяет рекомендовать использование этого противокашлевого препарата у данной категории больных.

Применение именно противокашлевых препаратов при COVID-19 регламентировано национальными рекомендациями по ведению больных с новой коронавирусной инфекцией.

Заболевания ЛОР-органов

Заболевания ЛОР-органов, сопровождающиеся синдромом постназального затека, являются одной из самых частых причин хронического кашля (до 54%, по данным ряда авторов). Термином «синдром постназального затека» обозначают клинические ситуации, характеризующиеся воспалительным процессом верхних дыхательных путей (носоглотки, полости носа, околоносовых пазух), при которых отделяемое из полости носа стекает по задней стенке в гортанную часть глотки, где происходит механическая стимуляция афферентной части дуги кашлевого рефлекса, что и вызывает появление кашля. Важно, что синдром постназального затека не является самостоятельной нозологической формой.

Наиболее частые причины постназального затека приведены в табл. 8.

Таблица 8. Наиболее частые причины постназального затека

У детей	У взрослых
Аллергический ринит	Аллергический ринит
Аденоиды	Синусит
Синусит	Полипозный риносинусит
ГЭРБ	Анатомические аномалии полости носа
Полипозный риносинусит	Курение
Анатомические аномалии полости носа	Атрофический ринит
Мукоцилиарная дисфункция	

Осведомленность врачей в отношении данного синдрома важна, поскольку кашель при этом состоянии трактуется не всегда правильно и ошибочно приписывается хроническому бронхиту.

Различают первичный, или идиопатический, постназальный затек, когда причина синдрома не установлена, и вторичный, вызванный наличием у пациента какой-либо патологии полости носа, околоносовых пазух и носоглотки.

Данный синдром является результатом нарушения работы региональных экзокринных желез, продуцирующих слизь. В нормальных условиях они обеспечивают защиту, увлажнение и очищение полости носа, околоносовых пазух и носоглотки от посторонних веществ, бактерий и вирусов во вдыхаемом воздухе. Дисфункция этих желез и избыточный синтез слизи могут быть обусловлены разными причинами. Гиперпродукцию слизи могут провоцировать воспалительные реакции различной этиологии. Чаще всего это аллергические, бактериальные или вирусные риносинуситы, вазомоторные или медикаментозные риниты, риниты беременных. В детском возрасте – аденоидит.

В качестве способствующих факторов могут выступать анатомические нарушения – искривление перегородки носа, буллезная деформация носовых раковин, киста Торнвальда.

Также в развитии постназального затека имеет значение патология пищеварительной системы, такая как гастрофарингеальный рефлюкс, дивертикулы пищевода. Способствует развитию синдрома ряд факторов: табакокурение, неблагоприятная экологическая обстановка, работа с химикатами или в условиях повышенной сухости воздуха и др.

Диагноз, как правило, не вызывает трудностей, так как при активном расспросе пациент описывает характерное ощущение секрета на задней части глотки (симптомы усиливаются по утрам, большие просыпаются с дискомфортом в глотке). Кашель при синдроме постназального затекания характеризуется пациентами как малопродуктивный, однако это утверждение базируется на выделении больным нескольких слизистых сгустков, как правило, по утрам на фоне дли-

тельного, мучительного (иногда до рвоты) кашля. После выделения комочков слизи кашель стихает. При осмотре глотки можно увидеть слизистые тяжи, тянущиеся из носоглотки за мягким небом. Аускультативных признаков, которые бы свидетельствовали о поражении трахеобронхиального дерева, не определяется.

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

Стандартная схема лечения постназального затека включает три основных момента:

- консервативная терапия выявленных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки (риносинусит, аллергический ринит и т.д.);
- хирургическое устранение анатомических предпосылок синдрома (искривление перегородки носа – септопластика, гипертрофия носоглоточной миндалины – аденотомия, воспаление кисты Торнвальда – резекция кисты носоглотки и т.д.);
- исключение возможных этиологических факторов или их компенсация (курение, злоупотребление алкоголем, стресс, профессиональные вредности, болезни желудочно-кишечного тракта, заболевания нижних дыхательных путей и т.д.).

Ключевым моментом для купирования проявлений синдрома постназального затекания является лечение основного заболевания. В случае ринита неаллергической природы в терапии постназального затека применяются антигистаминные препараты первого поколения и противоотечные средства. К антигистаминным препаратам первого поколения относятся хлоропирамин (Супрастин), диметинден (Фенистил), мебгидролин (Диазолин), хифенадин (Фенкарол). Последний наиболее удобен, так как для него в меньшей степени характерен седативный эффект. Механизм действия антигистаминных средств первого поколения при неаллергическом рините связывают с их антихолинэргическими свойствами. У большинства пациентов улучшение наступает в срок от нескольких дней до двух недель с момента начала терапии. Антигистаминные средства нового поколения (терфенадин и лоратадин) неэффективны в лечении синдрома постназального затека, обусловленного простудным заболеванием.

Из противоотечных средств показано назначение местных или системных деконгестантов (табл. 9). К местным относятся нафазолина нитрат, ксилометазолин, оксиметазолин и пр. По продолжительности сосудосуживающего действия наиболее эффективным является оксиметазолин, несколько короче эффект у ксилометазолина. Производные нафазолина, тетризолина и инданазолина характеризуются непродолжительным сосудосуживающим эффектом (не более 4–6 часов) и наибольшим токсическим действием на клетки реснитчатого эпителия слизистой носа. Напротив, оксиметазолин является одним из самых безопасных деконгестантов, рекомендованных в том числе и в педиатрической практике. 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. Чаще всего он развивается при использовании препаратов короткого действия. Топические деконгестанты выпускаются в различных лекарственных формах, каждая из которых имеет свои особенности, определяющие выбор конкретного препарата для определенной клинической ситуации. Чаще всего данные средства выпускаются в виде капель на водной или масляной основе. Среди преимуществ капель выделяют простоту в использовании и быстрое наступление эффекта, среди недостатков – невозможность точной дозировки, возможность попадания в носоглотку. Интраназальные спреи (аэрозоли) по сравнению с каплями более экономичны, так как имеют небольшой расход действующего вещества, равномерно распределяются по слизистой носа, обеспечивая высокую концентрацию, удобны в применении.

Таблица 9. Деконгестанты

<i>Местные для интраназального применения</i>	
Препараты	Продолжительность эффекта
Нафазолин Тетризолин Инданазолин	Короткое действие (до 4–6 часов)
Ксилометазолин	Средней продолжительности (до 8–10 часов)
Оксиметазолин	Длительное действие (до 12 часов)
<i>Системные</i>	
Фенилэфрин Фенилпропаноламин* Псевдоэфедрин*	

* Относятся к группе сильнодействующих препаратов, исключены из списка безрецептурных средств.

Единственным безопасным системным деконгестантом является фенилэфрин (Мезатон), являющийся селективным α_1 -адреномиметиком, оказывающим сосудосуживающее действие, за счет чего происходит уменьшение отека слизистой носа. Препарат входит в рецептуру ряда комбинированных средств. В дозе 10 мг (стандартная дозировка в комбинированных средствах) препарат вызывает освобождение заложенных носовых ходов. Следует иметь в виду, что фенилэфрин в дозах 40–60 мг способен вызывать повышение артериального давления, что требует осторожности при его назначении пациентам с артериальной гипертензией, возможно развитие возбуждения, беспокойства, раздражительности, головокружения, головной боли и бессонницы. В педиатрической практике фенилэфрин может применяться только у детей старше 12 лет.

Основными методами медикаментозного лечения синдрома постназального затекания у пациентов с аллергическим ринитом является применение антигистаминных препаратов и интраназальных кортикостероидов. Предпочтительнее использование препаратов второго (цетиризин, лоратадин) и третьего (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин) поколений (табл. 10).

Таблица 10. Классификация антигистаминных препаратов

Первое поколение	Второе поколение	Третье поколение
Дифенгидрамин (димедрол) Прометазин (пипольфен) Клемастин (Тавегил) Хлоропирамин (Супрастин) Меггидролин (Диазолин) Диметинден (Фенистил) Хифенадин (Фенкарол)	Лоратадин (Кларитин) Эбастин (Кестин) Цетиризин (Зиртек) Акривастин (Семпрекс) Биластин (Никсар)	Деалоратадин (Эриус) Фексофенадин (Телфаст) Левоцетиризин (Ксизал)

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 глюкокортикостероиды (мометазона фуруат) в сочетании с антигистаминными препаратами в течение не менее двух недель с последующей оценкой эффективности терапии.

Ряду пациентов в дальнейшем выполняется вазотомия для уменьшения проявлений синдрома. При выявлении показаний часть больных направляется на консультацию и дальнейшее лечение у психиатра.

Также стоит упомянуть о фитотерапии в лечении постназального затека, которая может являться дополнением, а иногда и альтернативой в лечении риносинуситов у многих категорий пациентов. Наиболее популярен Синупрет – препарат, используемый для восстановления и поддержки физиологической активности слизистой оболочки в околоносовых пазухах. Синупрет содержит экстракты пяти трав: корень горечавки, трава вербены и щавеля, цветы первоцвета и бузины. Синупрет доказал свою эффективность в клинических испытаниях в лечении острого и хронического риносинусита у детей и взрослых. В основном этот фитопрепарат применяется для лечения риносинусита и сопутствующей ему патологии, но также возможно использование Синупрета для лечения других острых и хронических воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Кашлевой вариант бронхиальной астмы

Кашлевой вариант бронхиальной астмы (КВБА) представляет собой одну из наиболее распространенных причин хронического кашля. Кашлевой вариант – фенотип бронхиальной астмы, при котором единственным или основным клиническим симптомом является кашель. При КВБА обычно не бывает таких симптомов, как свистящее дыхание или одышка, однако наблюдается гиперреактивность дыхательных путей. КВБА преимущественно выражается в сильных приступах сухого кашля, начинающихся в основном ночью, и возникает или обостряется при инфекциях дыхательных путей, при вдыхании холодного воздуха, пыли или паров. Основой диагностики данного заболевания является бронхиальная гиперреактивность, выявляемая в бронхопровокационных тестах. Кашель при таком варианте бронхиальной астмы может быть ее единственным проявлением, а уменьшение кашля на фоне противоастматической терапии подтверждает диагноз. Диагностические критерии:

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

При кашлевой астме следует применять такие же принципы лечения, как и при «классической» астме. Основой терапии является применение иГКС (иГКС/длительно действующих β_2 -агонистов). Длительность лечения должна составлять не менее 8 недель. В последние годы появляются свидетельства того, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов демонстрируют хороший эффект в лечении данного заболевания.

Эозинофильный бронхит

Эозинофильный бронхит (ЭБ) – тип неастматического бронхита, при котором наблюдаются эозинофильная инфильтрация дыхательных путей, отрицательный ответ при бронхопровокации, хороший ответ на лечение глюкокортикостероидами.

Основным и зачастую единственным клиническим симптомом ЭБ является хронический раздражающий кашель, непродуктивный или малопродуктивный (с отделением белой слизистой мокроты), возникающий в дневное или ночное время. Некоторые больные могут быть крайне чувствительны к парам пищи, пыли, запахам и холодному воздуху, поскольку они провоцируют возникновение кашля. При этом показатели функции легких и вариабельность ПСВ у больных находятся в норме, гиперреактивность дыхательных путей не наблюдается.

ЭБ не имеет каких-либо специфических клинических признаков и у некоторых больных характеризуется теми же симптомами, что и КВБА. Физический осмотр обычно не выявляет каких-либо особенностей. Диагностика ЭБ главным образом основывается на дифференциальном подсчете клеток в индуцированной мокроте.

Диагностические критерии: 1) хронический кашель: сухой раздражающий кашель или кашель с небольшим количеством слизистой мокроты; 2) нормальные показатели при рентгенографии; 3) нормальные показатели функции легких и вариабельности ПСВ, отсутствие гиперреактивности дыхательных путей; 4) содержание эозинофилов в индуцированной мокроте $\geq 2,5\%$; 5) отсутствие других эозинофильных заболеваний; 6) ответ на лечение с использованием пероральных и ингаляционных форм глюкокортикостероидов.

В лечении ЭБ благоприятное действие оказывает терапия глюкокортикостероидами, способствующая быстрому снижению выраженности кашля и его устранению. Применяются иГКС, например беклометазона дипропионат 250–500 мкг или его эквиваленты два раза в сутки в течение не менее 4 недель. В дополнение к стартовому лечению у больных с сильным кашлем и высоким содержанием эозинофилов в мокроте назначают преднизолон внутрь в дозе 10–20 мг в сутки в течение 3–5 дней.

Стоит отметить, что диагноз ЭБ нечасто фигурирует в амбулаторных или стационарных картах больных в РФ. Очевидно, что его диагностика основывается на выявлении эозинофилов в мокроте при отсутствии признаков гиперреактивности дыхательных путей. Кашель в данной ситуации хорошо купируется при назначении иГКС.

Кашель на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Гастроэзофагеальный рефлюкс является одной из ведущих причин хронического кашля. Различают две формы гастроэзофагеального рефлюкса: физиологический, не вызывающий развития эзофагита, и патологический, сопровождающийся повреждением слизистой пищевода с развитием рефлюкс-эзофагита и ГЭРБ.

Механизм кашля в данном случае заключается в вагус-опосредованном эзофагеальном трахеобронхиальном рефлексе. Кашель у больных ГЭРБ усиливается при переходе в вертикальное положение, что является типичным, так как в данном случае наблюдается расслабление нижнего эзофагеального сфинктера. Часть больных отмечает появление кашля после утренних гигиенических процедур. В числе респираторных проявлений ГЭРБ следует отметить утреннее першение в гортле, 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, частоты эпизодов рефлюкса, а также установить взаимосвязь с эпизодами кашля. Если при рН-метрии подтверждается гастроэзофагеальный рефлюкс как причина хронического кашля, в качестве терапии рассматривается 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 двух месяцев.

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 существования 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 рекомендаций по изменению образа жизни и питания, соблюдение которых может сопровождаться умень-

шением выраженности кашля. К таким рекомендациям относятся исключение курения и употребления алкоголя, переедания, нормализация массы тела, соблюдение режима питания (последний прием пищи за 3–4 часа до сна, употреблять пищу и питье дробно небольшими порциями), ограничение потребления жиров, газированных напитков, кофе, шоколада, мяты, ограничение физических нагрузок и наклонов туловища, особенно после еды, спать с приподнятым (на 15–20 см) головным концом кровати, не носить одежду и белье, стягивающие живот.

Хронический бронхит

Среди населения России заболеваемость хроническим бронхитом, рассчитанная исходя из обращаемости больных за медицинской помощью, составляет 10–20%. Впрочем, очевидно, что истинная распространенность заболевания значительно выше. В отношении хронической обструктивной болезни легких известно, что в настоящее время это глобальная проблема, так как число пациентов достигает 15% взрослого населения развитых стран, а ежегодное число умерших составляет более 3 млн человек. Важно, что хронический продуктивный кашель является одним из главных симптомов и важнейшим фактором риска обострений заболевания. В случае хронического бронхита преимущественное значение имеют мукоактивные препараты, рациональная антибактериальная терапия во время обострения заболевания. При ХОБЛ стандартом лечения является назначение длительно действующих бронходилататоров и их комбинаций. Интраназальные глюкокортикостероиды назначаются при наличии показаний (частые обострения, наблюдающиеся на фоне двойной бронходилатирующей терапии, количество эозинофилов более 300 в 1 мкл). Длительный прием мукоактивных препаратов (карбоцистеин, N-ацетилцистеин и эрдостеин) у пациентов с ХОБЛ, не получающих ИГКС, может приводить к уменьшению частоты обострения и улучшению качества жизни.

Бронхоэктазы

Бронхоэктазы (БЭ) представляют собой необратимые локальные расширения участков бронхиального дерева с деформацией просвета дыхательных путей и нарушением структуры их стенок под действием хронического воспаления. Среди клинических проявлений выделяют кашель с гнойной мокротой и кровохарканье. У пациентов с подозрением на БЭ предпочтительным диагностическим методом остается компьютерная томография. Лечение БЭ является непростой задачей, так как эффективность многих лекарственных средств, в том числе муколитиков, в рандомизированных контролируемых иссле-

дованиях убедительно не доказана. Важное значение имеет применение различных методов лечения, позволяющих улучшить отхождение мокроты, антибактериальная терапия, направленная на эрадикацию *Pseudomonas aeruginosa*, рациональная антибиотикотерапия во время обострений заболевания.

Эксперты рекомендуют длительное лечение мукоактивными препаратами (≥ 3 месяцев) взрослым пациентам с БЭ, которые испытывают трудности с откашливанием мокроты и имеют низкое качество жизни в связи с этим, а также в тех случаях, когда стандартные методы очищения дыхательных путей (дренажные положения, лечебная физкультура) не позволяют контролировать симптомы. Важно, что не рекомендовано применение рекомбинантной человеческой ДНКазы у взрослых пациентов с БЭ.

Из дополнительных методов, влияющих на мукоцилиарный клиренс у больных БЭ, стоит упомянуть маннитол и 7%-й гипертонический раствор. У пациентов с двумя обострениями и более за прошлый год применение маннитола привело к увеличению времени до первого обострения. В одном исследовании с использованием 7%-го ГР хлорида натрия наблюдалось уменьшение потребления ресурсов здравоохранения. В исследованиях отмечено, что ГР хлорида натрия хорошо переносился, и количество пациентов с нежелательными явлениями было сходным с количеством, наблюдаемым в контрольных группах.

Легочная функция в исследованиях с применением маннитола или 6%-го ГР хлорида натрия не менялась. Однако на фоне терапии 7%-м ГР через три месяца отмечено достоверное улучшение ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Напротив, у пациентов, получавших рекомбинантную человеческую ДНКазу, отмечалось снижение ОФВ₁.

Таким образом, несмотря на значительную гетерогенность исследований (используемый препарат, дизайн исследования и длительность лечения), опубликованные данные свидетельствуют о небольшом увеличении времени до первого обострения на фоне длительной терапии ингаляционными мукоактивными препаратами при слегка повышенной, но приемлемой частоте нежелательных явлений.

На наш взгляд, ключевую роль в лечении больных с БЭ играет улучшение эвакуации мокроты с помощью физических методов (мануальные техники, постуральный дренаж и др.) и медикаментозных средств, в частности 7%-го ГР натрия хлорида, который вызывает улучшение реологических свойств и эвакуации бронхиального секрета за счет нескольких механизмов, в том числе регидратации слизи вследствие усиления осмоса воды под действием ионов, содержащихся в растворе. Эти эффекты также способствуют снижению вязкости бронхиального секрета. Эффективность ГР установлена

в нескольких исследованиях у больных муковисцидозом, у которых ингаляции препарата способствовали улучшению качества жизни и снижению частоты обострений. Ингаляции ГР могут вызывать кашель и бронхообструкцию, для профилактики которой рекомендуют применять ингаляционный бронходилататор перед началом ингаляции. Для улучшения переносимости ГР предложено использовать гиалуроновую кислоту, которая усиливает гидратирующий эффект препарата, предупреждает бронхоконстрикцию, стимулирует движения ресничек и уменьшает неприятный вкус раствора ГР. В рандомизированном клиническом исследовании у 24 пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, была сопоставлена эффективность однократного постурального дренажа, который проводили отдельно или в сочетании с введением тербуталина, тербуталина и физиологического раствора (0,9%) или тербуталина и ГР (7%) с помощью небулайзера. Применение ГР в дополнение к физиотерапии по сравнению с физиологическим раствором привело к достоверному увеличению массы отделяемой мокроты, уменьшению ее вязкости и облегчало отделение мокроты. Эти благоприятные изменения ассоциировались с более выраженным увеличением ОФВ₁ у пациентов, получавших ГР. Те же авторы опубликовали результаты длительного рандомизированного перекрестного исследования, в котором сравнивали эффективность введения изотонического физиологического раствора и ГР с помощью небулайзера у 32 больных в возрасте в среднем 56,6 года (16 мужчин) с БЭ. Длительность ежедневного применения каждого препарата (по 4 мл в день) составляла 3 месяца, а длительность «отмывочной фазы» – 4 недели. Применение ГР по сравнению с изотоническим физиологическим раствором привело к увеличению ОФВ₁ и ФЖЕЛ, улучшению качества жизни, а также снижению частоты применения антибиотиков и обращений за неотложной помощью. Кроме того, при применении ГР было отмечено уменьшение вязкости мокроты и улучшение ее отделения. Сходные результаты были получены в другом исследовании, включившем 28 больных с БЭ, у которых сравнивали эффективность 7%-го ГР, 7%-го ГР + гиалуроновая кислота и 0,9%-го раствора натрия хлорида. В этом исследовании 7%-й ГР увеличивал массу отделяемой мокроты по сравнению с физиологическим раствором. Включение гиалуроновой кислоты в состав препарата привело к улучшению его переносимости. По мнению экспертов Британского торакального общества, применение небулизированного ГР целесообразно для увеличения количества отделяемой мокроты, облегчения ее отделения и уменьшения вязкости. До и через 5 минут после первой ингаляции ГР рекомендуется измерить ОФВ₁ и пиковую объемную скорость выдоха, чтобы исключить возможную бронхоконстрикцию. Пациентам с ги-

перреактивностью бронхов перед введением ГР следует произвести ингаляцию бронходилататора.

С целью улучшения мукоцилиарного клиренса у пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, могут быть также использованы другие муколитики, хотя их польза в связи с отсутствием соответствующих исследований остается спорной.

Туберкулез

В нашей стране с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом при обнаружении при рентгенографии/КТ изменений в легких данный процесс требует обязательного исключения. Основой диагностики туберкулеза является обнаружение кислотоустойчивых микобактерий при световой/люминесцентной микроскопии в мазках мокроты (материала, полученного при фибробронхоскопии), окрашенных по Ziehl-Neelson. При этом должно исследоваться не менее трех проб мокроты в течение трех последовательных дней и просматриваться не менее 100 полей зрения. Полимеразная цепная реакция позволяет выявить специфическую ДНК микобактерий. Определенное значение имеет туберкулиновая диагностика – отсутствие реакции свидетельствует в пользу нетуберкулезного поражения легких. Напротив, гиперергическая реакция (размер папулы 21 мм и более) позволяет предположить инфицирование микобактериями.

Подострый («постинфекционный») кашель

В большинстве случаев подострый кашель возникает в результате перенесенной вирусной или вирусоподобной (*Chlamydomphila* и *Mycoplasma pneumoniae*) инфекции. Недооцененной причиной подострого кашля у взрослых является коклюш. Так, по данным ряда авторов, инфекция, вызванная *Bordetella pertussis*, встречается в 20% случаев у больных, обратившихся за врачебной помощью по поводу длительного кашля.

Кашель развивается в ответ на повреждение дыхательных путей с развитием гиперреактивности. Однако в отличие от КВБА у пациентов наблюдается лимфоцитарный бронхит, а не эозинофильный. В ходе обследования не удается выявить признаков поражения легких, показатели ФВД в пределах должных значений. В связи с этим лечение назначается на основании клинических и анамнестических данных. Рекомендуются способы лечения, включающие ингаляции ипратропия бромида, противокашлевые препараты (бутамират, леводропропилин, Ренгалин), рассасывающиеся таблетки с противокашлевым эффектом, иГКС.

В случае указаний на активную инфекцию *Bordetella pertussis* или *Bordetella parapertussis* назначается антибактериальная терапия макролидами (азитромицин, кларитромицин).

Трахеобронхиальная дискинезия

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

В зависимости от выраженности экспираторного сужения трахеи и главных бронхов во время форсированного дыхания и кашля бронхологически различают две рентгенологические степени ТБД: 1-я степень – сужение просвета на 2/3 и более без смыкания трахеобронхиальных стенок; 2-я степень – 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 двух-трех месяцев, 1-я степень сужения трахеи по рентгеноэндоскопическим признакам, отсутствуют признаки и критерии хронического бронхита. На фоне терапии возможно купирование кашля, восстановление просвета трахеи;
- II стадия – кашель наблюдается в течение нескольких лет, 2-я степень сужения просвета трахеи по рентгеноэндоскопическим признакам, имеются клинические и эндоскопические признаки хронического бронхита. На фоне лечения возможно купирование симптомов, пролапс мембранозной части трахеи, 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, как правило, сухой, приступообразный, «лающий», «дребезжащий», усиливающийся в горизонтальном положении, иногда наблюдается 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

(беттолепсия). Частота приступов кашля, сопровождающегося потерей сознания, может варьировать от одного-двух раз в течение года до десяти и более в течение суток. Потеря сознания наступает на высоте кашля, сопровождается признаками острого застоя в системе верхней полой 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 и седативные средства, ингаляции ипратропия бромидом и иГКС, рассасывающиеся таблетки с противокашлевым эффектом. Также применяются такие методы, как рефлексотерапия, дыхательная гимнастика с сопротивлением выдоху, электрофорез на область трахеи.

На основании собственных наблюдений стоит заметить, что хороший эффект наблюдается при введении склерозирующего вещества в подслизистый слой зоны пролабирования мембранозной части трахеи или главных бронхов. В качестве склерозирующего средства нами применяется собственная плазма крови больного с добавлением 40%-го раствора глюкозы в равных долях общим объемом не более 6 мл. При бронхоскопии обкалывается с введением смеси зона пролабирования по средней линии. Проводится серия инъекций через 1 см. В зависимости от выраженности пролабирования и клинического эффекта манипуляция может выполняться как однократно, так несколько раз, но общим количеством не более трех серий с периодичностью 7 суток.

Новообразования

Под маской длительного кашля может скрываться целый ряд различных неопластических процессов: первичный рак легкого, метастазы, аденома бронха, лимфома. Кашель чаще всего малопродуктивный, нередко с кровохарканьем. Исключение составляет бронхиолоальвеолярный рак, для которого характерно постоянное выделение большого количества, как правило, пенистой мокроты. Анамнез, особенно у пожилых пациентов, больных с многолетним стажем курения, следует собирать с учетом возможности наличия злокачественной опухоли бронхолегочной системы. Подтверждается диагноз рентгенологическим исследованием грудной клетки, КТ высокого разрешения, проведением фибробронхоскопии с цитологическим и гистологическим исследованием полученного материала.

Таким образом, 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 фибро-бронхоскопии.

Кашель при сердечно-сосудистых заболеваниях

Надсадный мучительный сухой кашель, сопровождающийся ощущением удушья и пробуждением от ночного сна, характерен для больных с декомпенсацией левожелудочковой недостаточности, осложняющей течение ишемической болезни сердца, у пациентов с артериальной гипертензией, пороками сердца, кардиомиопатиями различного генеза. В данном случае важна своевременная дифференциальная диагностика легочного и кардиального генеза кашля, так как отсутствие адекватной терапии при ошибочном толковании причин кашля может привести к декомпенсации имеющейся патологии или развитию серьезных осложнений. При развернутой клинике левожелудочковой недостаточности (приступы кардиальной астмы, альвеолярный отек легких) установить данное состояние не представляет особых трудностей. Сложности верификации возникают на ранних стадиях развития застойных явлений в системе малого круга кровообращения вследствие венозной гиперемии, когда происходит отек слизистой мелких бронхов и бронхиол, приводящий не столько к альвеолярной гиповентиляции, сколько к нарушению легочной диффузии. Это состояние клинически во многом сходно с бронхо-обструктивным синдромом. В случаях, когда левожелудочковая недостаточность является осложнением ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, порока сердца, кардиомиопатии, приступы удушья обычно начинаются в ночное время. Больной просыпается от надсадного мучительного сухого кашля и ощущения удушья, имеющего на данной стадии сердечной декомпенсации преимущественно экспираторный характер.

В плане дифференциальной диагностики можно отметить, что у больных с легочной патологией, как правило, кашель возникает или усиливается по утрам, при заболеваниях сердца – к вечеру. Отхождение мокроты приносит облегчение больному с патологией легких, чего не наблюдается у больных с застойной сердечной недостаточностью. Назначение диуретиков оказывается эффективным при кашле, обусловленном недостаточностью кровообращения, в то время как при его легочном генезе положительного действия данных препаратов не отмечается.

Кашель может наблюдаться у больных с имплантированным электрокардиостимулятором. При исключении других причин кашля в такой ситуации он может расцениваться как одна из составляющих синдрома электрокардиостимулятора (пейсмекеровский синдром).

У пациентов с кровохарканьем необходимо исключать тромбоэмболию легочной артерии, осложненную инфарктом легкого. Вероятность ТЭЛА оказывается весьма высокой у больных с факторами риска венозного тромбоза, кровохарканьем, одышкой, тахипноэ, плевральными болями, не находящими другого объяснения. Особое значение в диагностике ТЭЛА имеют определение уровня D-димера плазмы крови, визуализация причинного тромба в глубоких венах нижних конечностей (дуплексная ультразвуковая диагностика), перфузионная сцинтиграфия легких, КТ высокого разрешения с контрастированием и в отдельных случаях ангиопульмонография.

Психогенный кашель

Психогенный кашель в основном характерен для детей и подростков. Жалобы больного чрезвычайно разнообразны: постоянный кашель, сухость, жжение, щекотание, першение во рту, онемение, стеснение в горле. Невротический кашель чаще сухой, хриплый, монотонный, иногда громкий, лающий. Его могут провоцировать резкие запахи, быстрая смена погоды, аффективное напряжение, кашель возникает подчас под влиянием тревожных мыслей, стресса. При исключении иных причин и подозрении на психогенный генез кашля необходима консультация психиатра, а лечение складывается из рекомендаций этого специалиста (седативные средства и пр.) и при необходимости назначения коротких курсов противокашлевых препаратов.

Рекомендации по лечению кашля у детей и взрослых с позиции международных экспертов

Весьма интересными представляются рекомендации по лечению кашля у детей и взрослых, подготовленные группой специалистов SICADA из Австралии (табл. 11).

Заключение

Для успешного лечения пациентов с кашлем необходимо несколько условий. Врач, наблюдающий больного с жалобами на кашель, должен своевременно поставить правильный диагноз и назначить адекватное лечение с учетом клинической ситуации. При выборе препарата необходимо руководствоваться правилами рациональной фармакотерапии, то есть использовать лекарственные средства по показаниям, с прогнозируемым высоким клиническим эффектом и с учетом безопасности для пациента. Безусловно, представленные практические

Таблица 11. Рекомендации по лечению кашля у детей и взрослых

Вид кашля	Рекомендации по лечению/подход	Сила рекомендации
<i>У детей</i>		
Все виды кашля	Родителям прекратить курение	Сильная
Кашель и аллергический ринит	Согласно текущим рекомендациям по лечению ринита, включая топические назальные ГКС, антигистаминные препараты, терапию аллергенами (АСИТ)	Слабая
Кашель и синдром обструктивного апноэ во сне	Тонзиллэктомия и аденоидэктомия	Слабая
Кашель и БА	Согласно существующим рекомендациям по лечению БА, включая обучение, самопомощь, ингаляционные бронходилататоры, ингаляционные ГКС	Сильная
Кашель и затяжной бронхит бактериальной этиологии	Антибиотикотерапия в течение 2–6 недель	Сильная
Кашель и ГЭРБ	Эмпирическая терапия ИПП в высокой дозе (например, стандартная доза дважды в день в течение 8–12 недель), если есть обоснованное подозрение на то, что ГЭРБ вызывает кашель	НСР
Неспецифический и рефрактерный кашель	Уменьшить тревожность ребенка и родителей	Сильная
	Устранить любые факторы, которые обостряют кашель	Слабая
	Минимизировать прием лекарственных средств, кроме уменьшающих раздражение, таких как мед (если нет противопоказаний)	Сильная
	Терапевтический подход: наблюдение, выжидательная тактика, повторный осмотр	Сильная
	Эмпирическая терапия ингаляционными ГКС	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
<i>У взрослых</i>		
Кашель и аллергический ринит	Согласно текущим рекомендациям по лечению ринита, включая топические назальные ГКС, антигистаминные препараты, терапию аллергенами (АСИТ)	Слабая

Кашель и хронический риносинусит	Согласно текущим рекомендациям 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
Кашель и БА	Согласно существующим рекомендациям по лечению БА, включая обучение, самопомощь, ингаляционные бронходилататоры, ингаляционные ГКС	Сильная
Кашель и эозинофильный бронхит	Терапия ингаляционными ГКС в течение 2–4 недель	Сильная
Кашель и затяжной бронхит бактериальной этиологии	Антибиотикотерапия в течение 2–6 недель	Сильная
Кашель и ГЭРБ	Эмпирическая терапия ИПП в высокой дозе (например, стандартная доза дважды в день в течение 8–12 недель), если есть обоснованное подозрение на то, что ГЭРБ вызывает кашель	Сильная
Неспецифический рефрактерный кашель	Уменьшить тревожность пациента	Сильная
	Устранить любые факторы, которые обостряют кашель	Слабая
	Эмпирическая терапия ингаляционными ГКС	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	НСП	

Примечание. Сила каждой рекомендации определена членами экспертной группы CACADA по системе GRADE. Сильная рекомендация подразумевает: со стороны пациентов – подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем, и лишь небольшая часть из них отвергла бы этот путь; со стороны врача – подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем. Дальнейшее направление использования: рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций. Слабая рекомендация означает: со стороны пациентов – большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь; со стороны врача – для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента. Дальнейшее направление использования: рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта. Уровень НСП применяется в тех случаях, когда преимущества и недостатки рекомендуемого пути равнозначны, изучаемая совокупность не определена и/или не имеется достаточных доказательств для разработки рекомендаций.

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия, ГКС – глюкокортикостероиды, ИПП – ингибиторы протонной помпы.

рекомендации не могут быть исчерпывающими в отношении подходов к ведению больных с различными заболеваниями, сопровождающимися кашлем. Однако представленные данные, обобщающие в том числе собственный опыт ведения такого рода больных, вероятно, будут небезынтересны для практикующего врача.

Литература

1. Авдеев С.Н. Перспективы применения современных мукоактивных препаратов в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2014. № 2. С. 100–108.
2. Акопов А.Л., Александрова Е.Б., Илькович М.М. и др. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60. № 1-2. С. 19–26.
3. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский Л.К. и др. Мукоактивная терапия / под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М.: Атмосфера, 2006. 127 с.
4. Бунатян Н.Д., Утешев Д.Б., Свириденко А.В. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики // РМЖ. 2010. № 18. С. 1145–1150. Доступно на: http://www.rmj.ru/articles_7230.htm.
5. Васильев Ю.В., Морозов А.И. Избранные главы клинической гастроэнтерологии / под ред. Л.Б. Лазебника. М.: Анахарсис, 2005. С. 7–30.
6. Вершинина М.В., Хоменя А.А., Нечаева Г.И. Сравнительная эффективность терапии инфекционного и постинфекционного кашля при острых респираторных инфекциях у взрослых // РМЖ. 2016. № 16. С. 1073–1081.
7. Гепте Н.А., Арутюнов Г.П., Спасский А.А. Результаты всероссийской наблюдательной программы изучения применения Ренгалина в Амбулаторном Лечении кашля (РЕАЛ) // Терапия. 2018. Т. 3. № 21. С. 172–180.
8. Дворецкий Л.И. Кашель: дифференциальный диагноз // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 3. С. 5–8.
9. Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А. Кашляющий больной // Consilium Medicum. 2003. Т. 5. № 10. С. 552–557.
10. Зайцев А.А. Острый бронхит: диагностика и лечение // Терапия. 2017. № 1. С. 31–35.
11. Зайцев А.А. Мукоактивная терапия кашля: что за горизонтом? // Лечащий врач. 2018. № 10. С. 22.
12. Зайцев А.А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций // РМЖ. 2009. Т. 17. № 23. С. 1525–1529.
13. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии // Consilium Medicum. 2014. Т. 16. № 11. С. 36–41.
14. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: от основ к фармакотерапии // Consilium Medicum. 2020. Т. 22. № 11. С. 72–77.
15. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М.: Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 2015.

16. *Зайцев А.А., Синопальников А.И.* Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций // *Consilium Medicum*. 2008. Т. 10. № 10. С. 80–86.
17. *Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В. и др.* Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) // *Лечащий врач*. 2020. № 6. С. 74–79.
18. *Зрячкин Н.И.* Коделак® бронхо с чабрецом в составе комплексной терапии острого бронхита у детей // *Участковый педиатр*. 2011. № 4. С. 15.
19. *Клячкина И.Л.* Выбор лекарственных препаратов при продуктивном кашле // *Consilium Medicum*. Пульмонология. 2007. Т. 09. № 1.
20. *Клячкина И.Л., Синопальников А.И.* Амброксол в программе лечения хронических бронхолегочных заболеваний // *Практическая пульмонология*. 2018. № 2. С. 83–92.
21. *Лещенко И.В.* Острый бронхит: диагностика, дифференциальная диагностика, рациональная терапия // *РМЖ. Клиническая фармакология*. 2013. № 26. С. 1249–1255.
22. *Малеев В.В., Зайцев А.А., Яковлев С.В. и др.* О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // <https://omnidocor.ru/press-center/partner-1/obrashchenie-k-vrachebnomu-soobshchestvu-rossii-o-primenenii-antibakterialnoy-terapii-u-patsientov-s/>
23. *Михайлова З.Ф., Кузнецов О.О.* Хронический кашель у пожилых пациентов с нормальной рентгенограммой легких // *Consilium Medicum*. 2004. № 12. С. 18–24.
24. *Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Митюк А.М. и др.* Новые возможности терапии хронического кашля при постназальном затеке // *Вестник оториноларингологии*. 2017. № 2.
25. *Оковитый С.В., Зайцев А.А., Анисимова Н.А.* Фармакодинамические подходы к применению мукоактивных препаратов // *Лечащий врач*. 2020. № 10. С. 6–10. www.lvrach.ru.
26. *Оковитый С.В., Марьюшкина В.С., Суханов Д.С.* Фармакологические подходы к рациональному выбору комбинированных мукоактивных препаратов // *Лечащий врач*. 2020. № 12. С. 41–45.
27. Данные отчетов Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ». Доступно на: <http://www.fcgsen.ru/>
28. *Лопатин А.С., Авербух В.М.* Постназальный синдром // *Справочник поликлинического врача*. 2009. № 12.
29. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Временные методические рекомендации (версия 11). М., 2021.
30. *Синопальников А.И., Зайцев А.А.* Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония // *РМЖ*. 2009. Т. 17. № 5. С. 361–367.
31. *Синопальников А.И., Зайцев А.А.* Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких // *Лечащий врач*. 2009. № 10. С. 45–49.

32. *Синопальников А.И., Клячкина И.Л.* Кашель. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. 168 с.
33. Федеральные согласительные клинические рекомендации МЗ РФ «Диагностика и лечение саркоидоза» / под ред. А.Г. Чучалина. М., 2020. Доступно на: spulmo.ru.
34. *Хамитов Р.Ф., Илькович М.М., Акопов А.Л. и др.* Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности применения Ренгалина для лечения кашля при острой респираторной инфекции у взрослых пациентов // *Терапия*. 2019. № 1.
35. *Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др.* Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М., 2014. Доступно на: http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear_cache=Y.
36. *Чучалин А.Г., Амбросимов В.Н.* Кашель. М.: Эхо, 2012. 128 с.
37. *Шмелева Н.М.* Мукорегулирующая терапия при заболеваниях органов дыхания: возможности амброксола // *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 11.
38. *Albert R.* Diagnosis and treatment of acute bronchitis // *Am. Fam. Physician*. 2010. Vol. 82. P. 1345–1350.
39. *Allegra L., Cordaro C.I., Grassi C.* Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial // *Respiration*. 1996. Vol. 63. P. 174–180.
40. *Allegra L.* Double blind, placebo controlled multicentre study on carbocysteine lysine salt for the prevention of chronic-obstructive bronchitis exacerbations // *Respiration*. 1996. Vol. 63. No. 3. P. 174–180.
41. *Baldini G., Gucci M., Taro D., Memmini C.* Controlled clinical study of a new ambroxol formula in the treatment of infantile spastic bronchitis // *Minerva Pediatr*. 1989. Vol. 41. No. 2. P. 91–95.
42. *Balsamo R., Lanata L., Egan C.G.* Mucoactive drugs // *Eur. Respir. Rev*. 2010. Vol. 19. No. 116. P. 127–133.
43. *Barbee R., Halonen M., Kaltenborn W. et al.* A longitudinal study of respiratory symptoms in a community population sample. Correlations with smoking, allergen skin-test reactivity, and serum IgE // *Chest*. 1991. Vol. 99. P. 20–26.
44. *Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D.* Antiinflammatory properties of ambroxol // *Eur. J. Med. Res*. 2008. Vol. 13. No. 12. P. 557–562.
45. *Benini L., Ferrari M., Sembenini C. et al.* Cough threshold in reflux oesophagitis: influence of acid and of laryngeal and oesophageal damage // *Gut*. 2000. Vol. 46. P. 762–767.
46. *Berni M., Collina A., Zavattini G.* Ambroxol in pediatric bronchopulmonary pathology // *Clin. Ter. (Roma)*. 1983. Vol. 106. No. 5. P. 351–355.

47. *Berry M., Hargadon B., McKenna S. et al.* Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis // *Clin. Exp. Allergy*. 2005. Vol. 35. P. 598–601.
48. *Bianchi B., Ballabio M., Moretti M.* Effects of erdosteine on serum biomarker concentrations at COPD exacerbation // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 36. P. 378.
49. *Birkebaek N., Kristiansen M., Seefeldt T. et al.* Bordetella pertussis and chronic cough in adults // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 29. P. 1239–1242.
50. *Birring S., de Blasio F., Dicpinigaitis P. et al.* Antitussive therapy: a role for levodropropizine // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 56. P. 79–85.
51. *Birring S., Prudon B., Carr A. et al.* Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ) // *Thorax*. 2003. Vol. 58. P. 339–343.
52. *Bisetti A., Mancini C.* Mucolytic activity of erdosteine double blind clinical trial vs placebo // *Arch. Med. Inter.* 1995. Vol. 47. P. 89–97.
53. *Braga P.C., Dal Sasso M., Sala M.T., Gianelle V.* Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness // *Arzneimittelforschung*. 1999. Vol. 49. No. 4. P. 344–350.
54. *Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M.* Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone // *Chemotherapy*. 2001. Vol. 47. P. 208–214.
55. *Brightling C., Ward R., Goh K. et al.* Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 160. P. 406–410.
56. *Buist A.* International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study // *Lancet*. 2007. Vol. 370. No. 9589. P. 741–750.
57. *Burgel P.-R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al.* Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects // *Chest*. 2009. Vol. 135. P. 975–982.
58. *Cazzola M., Floriani I., Page C.P.* The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 23. № 2. P. 135–144.
59. *Cerveri I., Accordini S., Corsico A. et al.* Chronic cough and phlegm in young adults // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 22. No. 3. P. 413–417.
60. *Chen M., Chen P., Zhong N. et al.* The Chinese national guidelines on diagnosis and management of cough (December 2010) // *Chin. Med. J.* 2011. Vol. 124. No. 20. P. 3207–3219.
61. *Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al.* Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9. P. 963–974.
62. *Clemens C., Taylor J., Almquist J. et al.* Is an antihistamine-decongestant combination effective in temporarily relieving symptoms of the common cold in preschool children? // *J. Pediatr.* 1997. Vol. 130. No. 3. P. 463–466.

63. *Cogo R.* Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE // *Trends in Medicine*. 2012. Vol. 12. No. 3. P. 133–142.
64. *Contarini M., Finch S., Chalmers J.* Bronchiectasis: a case-based approach to investigation and management // *Eur. Respir. Rev.* 2018. Vol. 27. No. 149. pii: 180016.
65. *Cullinan P.* Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in South East England // *Respir. Med.* 1992. Vol. 86. P. 143–149.
66. *Curley F., Irwin R., Pratter M. et al.* Cough and the common cold // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988. Vol. 138. P. 305–311.
67. *Dal Negro R., Visconti M., Tognella S., Micheletto C.* Erdosteine affects eicosanoid production in COPD // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 49. P. 41–45.
68. *Dal Negro R., Wedzicha J., Iversen M. et al.* Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 50. No. 4.
69. *Dal Negro R.* Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects // *Lung*. 2008. Vol. 186. P. 70–73.
70. *De Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al.* Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. P. 32–39.
71. *Dicpinigaitis P.* Cough: an unmet clinical need // *Br. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 163. No. 1. P. 116–124.
72. *Dicpinigaitis P., Gayle Y.* Effect of the second-generation antihistamine fexofenadine on cough reflex sensitivity and pulmonary function // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 56. P. 501–504.
73. *Dicpinigaitis P.V., Morice A.H., Birring S.S. et al.* Antitussive drugs – past, present, and future // *Pharmacol. Rev.* 2014. Vol. 66. P. 468–512.
74. *El Hennawi D., Iskander N., Ibrahim I. et al.* Persistent cough: prevalence of gastroesophageal reflux and study of relevant laryngeal signs // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004. Vol. 131. P. 767–772.
75. *Finley C., Chan D.S., Garrison S. et al.* What are the most common conditions in primary care? Systematic review // *Can. Fam. Physician.* 2018. Vol. 64. No. 11. P. 832–840.
76. *Fioretti M., Bandera M.* Prevention of exacerbation in chronic bronchitis patients with erdosteine // *Med. Praxis.* 1991. Vol. 12. No. 4. P. 219–227.
77. *Frumkin K.* Pertussis and persistent cough: practical, clinical and epidemiologic issues // *J. Emerg. Med.* 2013. Vol. 44. No. 4. P. 889–895.
78. *Fuhrman C., Delmas M.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France // *Rev. Mal. Respir.* 2010. Vol. 27. No. 2. P. 160–168.
79. *Fujimura M., Ogawa H., Nishizawa Y. et al.* Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? // *Thorax*. 2003. Vol. 58. P. 14–18.

80. *Galdi E., Moscato G.* Pertussis in the aetiology of chronic cough in adults // *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2002. Vol. 57. P. 229–230.
81. *Garavaglia M.L., Bononi E., Dossena S. et al.* S-CMC-Lys protective effect on human respiratory cells during oxidative stress // *Cell. Physiol. Biochem.* 2008. Vol. 22. P. 455–464.
82. *Gibson P., Chang A., Glasgow N.* CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement // *Med. J. Aust.* 2010. Vol. 192. No. 5. P. 265–271.
83. *Gibson P., Dolovich J., Denburg J. et al.* Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma // *Lancet.* 1989. Vol. 1. P. 1346–1348.
84. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
85. *Guan W., Ni Z., Hu Y. et al.* Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China // *medRxiv.* 2020.
86. *Guizzardi F., Rodighiero S., Binelli A. et al.* S-CMC-Lys-dependent stimulation of electrogenic glutathione secretion by human respiratory epithelium // *J. Mol. Med.* 2006. Vol. 84. P. 97–107.
87. *Gunella G., Zanasi A., Massimo Vanasia C.* Efficacy and safety of the use of levodropropizine in patients with chronic interstitial lung diseases // *Clin. Ter.* 1991. Vol. 136. No. 4. P. 261–266.
88. *Gwaltney J., Druce H.* Efficacy of chlorpheniramine maleate treatment for rhinovirus colds // *Clin. Infect. Dis.* 1997. Vol. 25. P. 1188–1194.
89. *Hamilton W.F.D., Palmer K.N.V., Gent M.* Expectorant action of bromhexine in chronic obstructive bronchitis // *BMJ.* 1970. Vol. 3. P. 260–261.
90. *Hancox R., Leigh R., Kelly M. et al.* Eosinophilic bronchitis // *Lancet.* 2001. Vol. 358. P. 1104.
91. *Hewitt M., Canning B.* Coughing precipitated by Bordetella pertussis infection // *Lung.* 2010. Vol. 188. Suppl. 1. P. 73–79.
92. *Irwin R.* Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* 2006. Vol. 129. Suppl. 1. P. 80–94.
93. *Irwin R., Curley F.J., French C.L. et al.* Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990. Vol. 141. No. 3. P. 640–647.
94. *Irwin R., Baumann M.H., Bolser D.C. et al.* Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* 2006. Vol. 129. No. 1. Suppl. P. 1S–23S.
95. *Jaeschke R., Guyatt G., Dellinger P. et al.* Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive // *BMJ.* 2008. Vol. 337. P. a744.
96. *Kamei J., Nakanishi Y., Ishikawa Y. et al.* Possible involvement of tetrodotoxin-resistant sodium channels in cough reflex // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 652. P. 117–120.

97. Koo H.-K., Park S.-W., Park J.-W. *et al.* Chronic cough as a novel phenotype of chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. COPD*. 2018. Vol. 13. P. 1793–1801.
98. Koskela H.O., Lähti A.M., Pekkanen J. The impacts of cough: a cross-sectional study in a Finnish adult employee population // *ERJ Open Res*. 2018. Vol. 4. 00113-2018.
99. Lundback B., Nystrom L., Rosenhall L. *et al.* Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey // *Eur. Respir. J*. 1991. Vol. 4. P. 257–266.
100. Lundback B., Nystrom L., Rosenhall L. *et al.* Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey // *Eur. Respir. J*. 1991. Vol. 4. P. 257–266.
101. Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2008. Vol. 4. P. 1119–1129.
102. Mannini C., Lavorini F., Zanasi A. *et al.* A randomized clinical trial comparing the effects of antitussive agents on respiratory center output in patients with chronic cough // *Chest*. 2017. Vol. 151. No. 6. P. 1288–1294.
103. Matthys H., de Mey C., Carls C. *et al.* Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol // *Arzneimittelforschung*. 2000. Vol. 50. P. 700–711.
104. McCrory D., Coeytaux R., Yancy W. *et al.* Assessment and management of chronic cough. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23367526>.
105. McGarvey L., Heaney L., MacMahon J. A retrospective survey of diagnosis and management of patients presenting with chronic cough to a general chest clinic // *Int. J. Clin. Pract*. 1998. Vol. 52. P. 158–161.
106. Menezes A. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study // *Lancet*. 2005. Vol. 366. No. 9500. P. 1875–1881.
107. Merati A. Reflux and cough // *Otolaryngol. Clin. North Am*. 2010. Vol. 43. P. 97–110.
108. Moretti M., Marchioni C. An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research // *Pharmacol. Res*. 2007. Vol. 55. P. 249–254.
109. Moretti M. Erdosteine: its relevance in COPD treatment // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2009. Vol. 5. P. 333–343.
110. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease // *Expert Rev. Respir. Med*. 2007. Vol. 1. P. 307–316.
111. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease // *Expert Rev. Respir. Med*. 2007. Vol. 1. P. 307–316.
112. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. *et al.* The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE study // *Drugs Exp. Clin. Res*. 2004. Vol. 30. P. 143–152.
113. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives // *BMJ Open Respir. Res*. 2016. Vol. 3. No. 1. e000137.
114. Morice A. Epidemiology of cough // *Pulm. Pharmacol. Ther*. 2002. Vol. 15. P. 253–259.

115. *Morice A.* Post-nasal drip syndrome – a symptom to be sniffed at? // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 17. P. 343–345.
116. *Morice A., Fontana G., Sovijarvi A. et al.* The diagnosis and management of chronic cough // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 24. P. 481–492.
117. *Morice A., McGarvey L., Pavord I. et al.* Recommendations for the management of cough in adults. British Thoracic Society Cough Guideline Group // *Thorax.* 2006. Vol. 61. P. 1–24.
118. *Morimoto T., Gandhi T., Fiskio J. et al.* An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors // *J. Eval. Clin. Pract.* 2004. Vol. 10. P. 499–509.
119. *Nakamura M., Oshima A., Fujimoto Y. et al.* Efficacy and tolerability of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. No. 6. P. 1040–1056.
120. *Novitsky Y., Zawacki J., Irwin R. et al.* Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: efficacy of antireflux surgery // *Surg. Endosc.* 2002. Vol. 16. P. 567–571.
121. *Ojoo J., Everett C., Mulrennan S. et al.* Management of patients with chronic cough using a clinical protocol: a prospective observational study // *Cough.* 2013. Vol. 9. No. 1. P. 2.
122. *Palombini B., Villanova C., Araujo E. et al.* A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease // *Chest.* 1999. Vol. 116. P. 279–284.
123. *Passali D., Loglisci M., Passali G.C. et al.* A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2015. Vol. 77. No. 1. P. 27–32.
124. *Pasteur M., Bilton D., Hill A.,* on behalf of the British Thoracic Society. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis // *Thorax.* 2010. Vol. 65. P. i1–i58.
125. *Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J. et al.* European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 50. P. 1700629. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>.
126. *Prabhu Shankar S., Chandrashekhara S., Bolmall C.S., Baliga V.* Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study // *J. Indian Med. Assoc.* 2010. Vol. 108. P. 313–314, 316–318, 320.
127. *Prescott E., Lange P., Vestbo J.* Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection // *Eur. Respir. J.* 1995. Vol. 8. P. 1333–1338.
128. *Rahman I.* Pharmacological antioxidant strategies as therapeutic interventions for COPD // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1822. No. 5. P. 714–728.
129. *Ricevuti G., Nazzone A., Uccelli E. et al.* Influence of erdoosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis // *Thorax.* 1988. Vol. 43. P. 585–590.

130. *Savu S., Mitrea M., Silvestro L., Mancini C.* HPLC with on-line mass spectrometry detection applicable to elucidate erdosteine metabolism // *Int. J. Clin. Pharm. Ther.* 2000. Vol. 38. P. 415–417.
131. *Speizer F.E., Fay M.E., Dockery D.W. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989. Vol. 140. No. 3. P. 49–S55.
132. *Sundar K., Daly E.* Chronic cough and OSA: a new association? // *J. Clin. Sleep Med.* 2011. Vol. 7. No. 6. P. 669–677.
133. *Tanaka S., Hirata K., Kurihara N. et al.* Effect of loratadine, an H1 antihistamine, on induced cough in non-asthmatic patients with chronic cough // *Thorax.* 1996. Vol. 51. P. 810–814.
134. *Tatar M., Plevkova J., Brozmanova M. et al.* Mechanisms of the cough associated with rhinosinusitis // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 22. P. 121–126.
135. *Taverner D., Latte G.* Nasal decongestants for the common cold // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 15. No. 2. CD001953.
136. *Vestbo J., Prescott E., Lange P.* Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 153. P. 1530–1535.
137. *Wilkinson M., Sugumar K., Milan S. et al.* Mucolytics for bronchiectasis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 5. CD001289.
138. *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. Vol. 10. No. 1. P. 19.
139. *Zheng J.-P., Kang J., Huang S.-G. et al.* Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE study): a randomised placebo-controlled study // *Lancet.* 2008. Vol. 371. No. 9629. P. 2013–2018.
140. *Zheng J.P., Kang J., Huang S.G. et al.* Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE study): a randomized placebo-controlled study // *Lancet.* 2008. Vol. 371. P. 2013–2018.
141. *Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al.* Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006. Vol. 54. P. 378–380.
142. *Maccio A., Madeddu C., Panzone F. et al.* Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases // *Expert Opin. Pharmacother.* 2009. Vol. 10. P. 693–703.
143. *Tatsumi K., Fukuchi Y.* Carbocysteine improves quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007. Vol. 55. P. 1884–1886.

КАШЕЛЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

А.А. Зайцев, С.В. Оковитый,
Н.А. Мирошниченко, Е.В. Крюков

ООО «Медконгресс»
123112, Москва, Набережная Пресненская, д. 8, стр. 1
тел. +7 (499) 110-83-92

Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 5,25 п.л.
Подписано в печать 5.07.21. Формат 60×90/16
Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленных материалов в ООО «Буки Веди»
115093, Москва, пер. Партийный, д. 1, корп. 58, стр. 3,
помещение I, офис 303а
Тираж 1000 экз. Заказ № 4752

ISBN 978-5-6045500-5-2