

А.Х.Морис, Л.Мак-Гарви, И.Паворд

## Рекомендации по ведению взрослых больных с кашлем

Группа по созданию рекомендаций по кашлю Британского торакального общества

Опубликовано в журнале *Thorax* 2006; 61: 1–24.

A.H.Morice, L.McGarvey, I.Pavord on behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group

## Recommendations for the management of cough in adults

### 1. Предисловие

#### 1.1. Введение

Больные с кашлем часто обращаются к врачам как первичного, так и вторичного звена [1, 2]. Острый кашель, который часто сопровождается инфекцией верхних дыхательных путей, может потребовать медицинских вмешательств, но обычно разрешается самостоятельно и редко требует серьезного лечения. Хронический кашель часто является симптомом многих серьезных хронических респираторных заболеваний, но может быть и единственным признаком разнообразной внелегочной патологии, в частности заболеваний верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта. Даже при ясном диагнозе кашель может трудно поддаваться лечению и ухудшать качество жизни больного [3, 4]. Секции пульмонологических конгрессов и совещаний, посвященные кашлю, весьма популярны, подтверждая, что патофизиология, оценка и успешное лечение кашля очень интересуют многих практикующих врачей.

#### 1.2. Необходимость разработки и цели рекомендаций Британского торакального общества по ведению больных с кашлем

У Американского колледжа врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки (*American College of Chest Physicians – ACCP*) и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) [5, 6] существуют свои рекомендации по ведению больных с кашлем, однако их недостатки [7] и большой объем обуславливают необходимость создания новых, более кратких рекомендаций. Британское торакальное общество (*British Thoracic Society – BTS*) охватывает не только хронический, но и острый кашель и вопросы организации клиник по лечению кашля. Международные различия в организации респираторной медицинской помощи и стратегиях ведения больных подтверждают, что такие рекомендации нужны. Комитет по стандартам медицинской помощи *BTS* принял решение о создании рабочей группы, задачей которой стала разработка клинических

рекомендаций по ведению больных с кашлем со следующими ключевыми целями:

- выработать рекомендации по клиническому ведению больных с кашлем как для первичного, так и для вторичного медицинского звена;
- сделать критический обзор имеющейся литературы;
- подчеркнуть, что кашель является очень важной клинической и исследовательской проблемой;
- стимулировать широкое сотрудничество между клиницистами, учеными и фармакологами с целью разработки эффективной терапии кашля.

#### 1.3. Структура рекомендаций

Рекомендации начинаются с ключевых положений и резюме рекомендаций. Последующий за ними раздел начинается со сжатого определения основных терминов: кашель, острый кашель, хронический кашель. Специальные разделы содержат конкретные рекомендации по ведению больных с острым и хроническим кашлем с особыми рекомендациями для врачей специализированных клиник кашля. Каждый из этих разделов включает отдельные рекомендации по ведению взрослых больных с кашлем. Заключительный раздел содержит алгоритм ведения взрослых больных с кашлем (он имеется на сайте <http://www.thorax.jnl.com/supplemental>), а также информацию для пациентов первичного звена здравоохранения.

#### 1.4. Методология разработки рекомендаций

Члены группы по созданию рекомендаций сначала обсуждали содержание, формат и цели документа и наиболее подходящую методологию написания критического обзора имеющейся литературы и разработки рекомендаций. Когда соглашение по этим вопросам было достигнуто, члены группы разделились на 3 подгруппы: для написания рекомендаций по острому кашлю, хроническому кашлю и рекомен-

даций для специализированных клиник кашля. Эти три клинические области затем были разделены на секции, и были определены сотрудники для проведения независимого поиска литературы по каждому из этих разделов и создания на его основе первоначального документа для обсуждения. Рекомендуемой областью поиска были базы данных *Medline* (начиная с 1966 г.), *EMBASE* и библиотеки *Cochrane*. В них проводили поиск англоязычных исследований по этиологии, диагностике, степени тяжести, прогнозу, осложнениям и лечению хронического кашля у взрослых лиц старше 16 лет.

На последующих совещаниях группы проводилось обсуждение этих документов, и достигнуто соглашение по рекомендациям. Существующий недостаток доказательств затрудняет написание рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. Ярким подтверждением этого является факт, что результатом поиска систематических обзоров по лечению кашля у взрослых в базе данных библиотеки *Cochrane* за 2005 г. была всего одна статья. Вследствие этого рекомендации основаны на имеющихся доказательствах и на клиническом опыте членов группы.

Из-за низкого в целом уровня доказательности и в результате этого описательной природы рекомендаций система градации доказательств не использовалась.

После написания специальных разделов первоначальный вариант рекомендаций был направлен в комитет по стандартам медицинской помощи.

## Резюме ключевых положений и рекомендаций

### Введение

#### Ключевые положения:

- Кашель является форсированным экспираторным маневром, обычно при закрытой голосовой щели, и сопровождается характерными звуками.
- Кашель является частым симптомом, с которым сталкиваются врачи как первичного, так и вторичного звена.

### Острый кашель

#### Ключевые положения:

- Острым называется кашель длительностью менее 3 нед.
- Острый кашель — наиболее частый симптом в практике врача первичного звена и чаще всего связан с вирусными инфекциями верхних дыхательных путей.
- При отсутствии значимой сопутствующей патологии острый кашель имеет, как правило, доброкачественное течение и разрешается самопроизвольно.
- Кашель — очень частый симптом, сопровождающий обострения астмы и ХОБЛ.
- В Великобритании затраты на больных с острым кашлем составляют не менее 979 млн фунтов, из которых 875 млн фунтов теряется из-за снижения производительности труда и 104 млн тратится на

медицинское обслуживание и безрецептурные лекарства.

#### Рекомендации:

- Показаниями для обследования больного с кашлем являются кровохарканье, системные заболевания, подозрение на аспирацию инородного тела, подозрение на рак легкого.
- Хороший эффект часто дают различные безрецептурные лекарственные препараты, но доказательства их специфического фармакологического действия весьма малы.

### Хронический кашель

#### Ключевые положения:

- Хроническим называется кашель длительностью более 8 нед.
- Хроническим кашлем страдают 10–20 % взрослых, чаще всего женщины и люди с избыточным весом тела.
- Кашель является причиной 10 % обращений за вторичной медицинской помощью.
- У большинства больных кашель сухой или с минимальным количеством мокроты.
- Снижение качества жизни больных с кашлем сравнимо с таковым при тяжелой ХОБЛ.
- Наличие значительного количества мокроты обычно характерно для первичной легочной патологии.
- В основе хронического кашля лежит повышение чувствительности кашлевого рефлекса.

### Клиническая оценка хронического кашля

#### Рекомендации:

- У всех больных необходим детальный сбор анамнеза, включая тщательную оценку профессионального анамнеза.
- Врачебный осмотр должен концентрироваться на афферентных органах, наиболее часто связанных с кашлем.
- Оценка больных с хроническим кашлем должна включать оценку общего состояния здоровья и тяжести кашля. Альтернативой вопросников по качеству жизни, специфичных для кашля, является визуальная аналоговая шкала, хотя и менее валидизированная для оценки кашля.
- Обязательны рентгенограмма грудной клетки и спирометрия.
- Больных без клинически явной причины кашля и с нормальной спирометрией следует направлять к пульмонологу и проводить бронхопровокационные тесты.
- У всех больных с хроническим кашлем и подозрением на аспирацию инородного тела следует проводить бронхоскопию.
- Компьютерная томография (КТ) высокого разрешения должна выполняться у больных с хроническим кашлем, у которых другие исследования, ориентированные на кашель, не выявили патологии.
- Оптимальное ведение больных с хроническим кашлем представляет собой комбинацию диаг-

ностических тестов и пробного лечения, учитывая наиболее вероятные причины кашля.

- Эффект лечения должен выражаться количественно общепринятыми способами.

#### **Ведение особых случаев**

*Ключевые положения.* В большинстве случаев кашель связан с определенным раздражителем (астма, лекарства, факторы окружающей среды, гастроэзофагеальный рефлюкс, патология верхних дыхательных путей).

#### **Астма / эозинофильный бронхит**

*Ключевые положения:*

- Кашель может быть проявлением этих синдромов.
- В настоящее время не существует функциональных легочных тестов, позволяющих надежно определить кашель, поддающийся лечению кортикостероидами.

*Рекомендации.* Маловероятно, что кашель вызван эозинофильным воспалением дыхательных путей, если 2-недельное пробное лечение пероральными стероидами неэффективно.

#### **Лекарства**

*Рекомендации.* Больной с жалобами на кашель не должен принимать ингибиторы АПФ.

#### **Факторы окружающей среды**

*Ключевые положения:*

- Одна из наиболее частых причин персистирующего кашля — курение, при этом кашель является, по-видимому, дозозависимым.

*Рекомендации.* Следует рекомендовать отказ от курения, поскольку это приведет к значительному ослаблению кашля.

#### **Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)**

*Ключевые положения:*

- Недооценка ГЭРБ как частой причины кашля ведет к неэффективности лечения.
- Рефлюкс-индуцированный кашель может возникать и при отсутствии желудочно-кишечных симптомов.

*Рекомендации:*

- Интенсивное подавление кислотообразования с помощью ингибиторов протонной помпы и антацидов должно продолжаться как минимум 3 мес.
- В отдельных, тщательно отобранных случаях антирефлюксная терапия может быть эффективной в лечении кашля.

#### **Патология верхних дыхательных путей**

*Ключевые положения:*

- Хронический кашель часто связан с риносинуситом.
- Существует четкая связь между заболеваниями верхних дыхательных путей и кашлем, но связь между кашлем и отдельными симптомами слабая.
- Нет единого мнения об эффективности антигистаминных препаратов при этой патологии.

*Рекомендации.* При выраженной симптоматике патологии верхних дыхательных путей рекомендовано пробное лечение топическими стероидами.

#### **Недиагностированный, или идиопатический кашель**

*Ключевые положения:*

- Хронический кашель может быть признан идиопатическим только после тщательного обследования в специализированной клинике кашля.
- У больных с идиопатическим кашлем часто в анамнезе присутствует кашель, связанный с рефлюксом.
- При идиопатическом кашле обычно обнаруживается лимфоцитарное воспаление в дыхательных путях.

#### **Лечение кашля, обусловленного другими распространенными респираторными заболеваниями**

*Ключевые положения.* Кашель может быть начальным симптомом многих распространенных острых и хронических респираторных заболеваний.

*Рекомендации.* Подавление кашля может быть нежелательно, особенно если важен кашлевой клиренс.

#### **Специализированные клиники кашля**

*Ключевые положения:*

- Систематический подход к диагностике и лечению остается наиболее эффективным способом ведения хронического кашля.
- Важной проблемой является сложность и стоимость существующих диагностических алгоритмов.

*Рекомендации:*

- Сегодня не существует единого диагностического протокола, который можно было бы рекомендовать во всех случаях.
- Комбинация выбранного диагностического метода и пробного эмпирического лечения является наиболее эффективной.
- Специализированные центры и клиники кашля должны быть доступными.

#### **Специальные исследования**

*Ключевые положения.* Остаются спорными интерпретация и клиническая целесообразность наиболее сложных исследований.

#### **Бронхопровокационные тесты**

*Рекомендации:*

- Больным без клинически явной причины кашля и с нормальной спирометрией следует проводить бронхопровокационные тесты.
- Отрицательный тест исключает бронхиальную астму (БА), но не исключает кашля, поддающегося лечению стероидами.

#### **Исследования пищевода**

*Рекомендации:*

- Больным с кашлем и типичными симптомами рефлюкса до проведения специальных исследований пищевода следует провести эмпирическое лечение.
- Ни один из существующих методов исследования функции пищевода не может прогнозировать эффект от лечения.

#### **Исследования верхних дыхательных путей**

*Рекомендации:*

- Больным с подозрением на риносинусит и с персистирующим кашлем, не реагирующим на адек-

ватную терапию патологии верхних дыхательных путей, до использования лучевых методов диагностики синуситов следует провести осмотр ЛОР-органов.

- Специализированные клиники кашля должны иметь возможность проведения фиброскопической ларингоскопии, желательна в условиях стационара.

#### **Кашлевые провокационные тесты**

*Рекомендации:*

- Сегодня не существует доказательств в поддержку рутинного применения кашлевых провокационных тестов при ведении больных с хроническим кашлем.
- В исследовательских целях требуются стандартизация методик и точные данные по распределению кашлевой реактивности в популяции.

#### **Ведение и мониторинг кашля**

*Рекомендации:*

- Точная количественная оценка помогает определить тяжесть кашля, эффективность лечения и может дать диагностическую информацию.
- Амбулаторное мониторинг кашля в настоящее время представляется наиболее перспективным способом объективной оценки кашля, хотя для широкого использования во врачебной практике требуется дальнейшее техническое усовершенствование этого метода.

#### **Оценка воспаления в дыхательных путях**

*Рекомендации:*

- Эозинофилия мокроты имеет большое значение в выборе терапии и должна оцениваться в клиниках кашля.
- После исключения наиболее распространенных причин кашля следует исследовать индуцированную мокроту.
- Пока недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать исследование конденсата выдыхаемого воздуха в рутинной клинической оценке хронического кашля.

#### **Новые направления в лечении кашля**

*Ключевые положения.* Не существует эффективных методов лечения кашля как такового с приемлемым терапевтическим диапазоном.

*Рекомендации.* Необходимы мультицентровые клинические исследования новых лекарственных препаратов, проводимые специализированными центрами с использованием объективных методов количественной оценки кашля, качества жизни и выраженности симптомов.

## **1.5. Обновление рекомендаций**

Предусмотрены встречи исполнительного комитета группы по созданию рекомендаций каждые 2 года для анализа новых опубликованных доказательств. Дополнительная цель этих встреч заключается в формулировке ключевых клинических и исследовательских приоритетов.

## **1.6. Контроль**

Из данных рекомендаций выбрано множество критериев, по которым можно определить качество ведения больных с кашлем. Основные критерии качества:

- Рентгенограмма грудной клетки и спирометрия являются обязательными в оценке хронического кашля.
- Выраженность кашля должна оцениваться количественно.
- Эффект лечения должен оцениваться количественно.
- Активное подавление кислотообразования с помощью ингибиторов протонной помпы должно проводиться в течение как минимум 2 мес.
- Решение о продолжении стероидной терапии принимается после 2-недельного пробного лечения пероральными кортикостероидами.

## **2. Определение**

### **2.1. Кашель**

В мире не прекращаются споры о наиболее приемлемом клиническом определении кашля [8]. Учитывая задачи данного документа, члены рабочей группы приняли следующее определение: «Кашель — форсированный экспираторный маневр, обычно при закрытых голосовых связках, который сопровождается характерными звуками».

### **2.2. Острый и хронический кашель**

*Рекомендации:*

- Острым называется кашель длительностью менее 3 нед.
- Хронический кашель — кашель, продолжающийся более 8 нед.

Классификация кашля, основанная на длительности существования симптома, в некотором роде произвольна. Кашель, продолжающийся менее 3 нед., называют острым, а длительностью более 8 нед. — хроническим. Острый кашель обычно является результатом вирусной инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП), и практически все случаи такого кашля разрешаются в течение указанного периода [9]. Постинфекционный кашель, однако, может сохраняться значительно дольше. Кашель на фоне ИВДП, сохраняющийся более 3 нед., обычно называют «поствирусным кашлем». Период от 3 до 8 нед. трудно охарактеризовать с этиологической точки зрения, поскольку любой хронический кашель начинается как острый, но четкие диагностические критерии для хронического кашля в этот период выделить нельзя из-за существования пост-вирусного кашля.

### 3. Острый кашель

#### 3.1. Эпидемиология

##### Ключевые положения

- Острый кашель является наиболее распространенным симптомом в первичной врачебной практике.
- Острый кашель чаще всего связан с вирусной ИВДП.
- При отсутствии значимой сопутствующей патологии острый кашель имеет, как правило, доброкачественное течение и разрешается самопроизвольно.
- Кашель — очень частый симптом, сопровождающий обострения астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Острый кашель чаще всего вызывается вирусной ИВДП, но может иметь и другое происхождение, например, при пневмонии или аспирации инородного тела. Длительность обычного эпизода ИВДП, сопровождаемого кашлем, различна, но редко превышает 2 нед. Пограничная точка в 2 мес., отделяющая хронический кашель, получена произвольно при сравнении американских [10] и европейских [6] рекомендаций. Экономическое значение острого кашля можно просчитать, исходя из пороговых сроков, после которых больному требуется медицинская помощь в виде приобретения противокашлевых лекарств или консультации врача общей практики.

##### 3.1.1. Частота ИВДП

Клинически значимые ИВДП возникают с частотой 2–5 эпизодов на 1 взрослого человека в год и 7–10 эпизодов на 1 ребенка школьного возраста в год [11]. Если принять 2 эпизода в год на 1 взрослого человека за минимальную частоту ИВДП, то в Великобритании это означает 120 млн эпизодов ИВДП в год (рисунок).

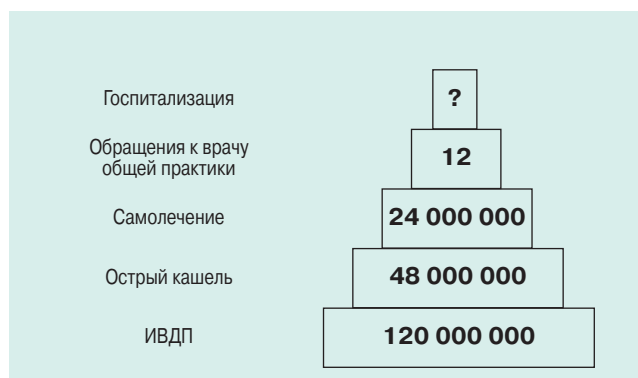


Рисунок. Пирамида частоты острого кашля

Примечание: основание представлено популяцией больных острыми инфекциями верхних дыхательных путей (ИВДП), часть которых страдает острым кашлем. Уровень 2 — все больные с острым кашлем. Уровень 3 — та часть людей с острым кашлем, у которых его выраженность кашля достигает такой степени, что заставляет покупать противокашлевые лекарства. Уровень 4 — часть людей с острым кашлем, которых выраженность кашля заставляет обратиться к врачу общей практики. Уровень 5 — часть людей с острым кашлем, которые направлены в стационар. Численность этой последней группы установить невозможно.

##### 3.1.2. Частота острого кашля

Только часть случаев ИВДП сопровождается кашлем. При ИВДП, приобретенных естественным путем, кашель присутствует у 40–50 % больных [12, 13]. В Великобритании это означает примерно 45 млн случаев острого кашля в год. Тяжесть и длительность острого кашля широко варьируют, но во многих случаях кашель достигает порога тяжести, требующего лечения.

##### 3.1.3. Частота самолечения острого кашля

Продажи безрецептурных противокашлевых лекарственных препаратов составили в Великобритании в 2001 г. 96,5 млн фунтов [14]. Эта цифра занижена, так как не учитывает продажи вне аптечной сети (в супермаркетах и отделах сопутствующих товаров). При стоимости противокашлевых препаратов в среднем 3–4 фунта за 1 упаковку в Великобритании это составляет как минимум 24 млн эпизодов в год.

##### 3.1.4. Обращения к врачу общей практики

Статистика заболеваемости в общей врачебной практике за 1991–1992 гг. сообщает, что респираторные заболевания были более частой причиной обращений к врачу, чем любая другая категория болезней (31 %) [15]. Учитывая, что 20 % больных обращались по поводу ИВДП, это составило 12 млн обращений в год, причем острый кашель «был самой частой причиной обращений за первичной врачебной помощью» [16].

##### 3.1.5. Госпитализации

У обычных людей острый кашель, связанный с ИВДП, как правило, не становится поводом для направления в стационар. Однако у больных с сопутствующими заболеваниями, такими как астма [11] и ХОБЛ [15], вирусные ИВДП являются самой частой причиной госпитализации. Кашель весьма распространен в этой группе больных, а также при развитии у них инфекционных осложнений на фоне гриппа или респираторно-синтициальной вирусной (РСВ) инфекции.

##### 3.1.6. Половые различия

В возрасте между 16 и 64 годами женщины почти вдвое чаще, чем мужчины, обращаются к врачу общей практики по поводу ИВДП [15], что может быть связано с половыми различиями в чувствительности кашлевого рефлекса.

##### 3.1.7. Возраст

Распространенность ИВДП намного выше среди детей, чем среди взрослых. Частота обращений к врачу общей практики по поводу ИВДП в возрастной группе 0–4 года почти в 4 раза выше, чем у взрослых [15].

##### 3.1.8. Сезонность

Острые вирусные ИВДП являются сезонными, и это обуславливает сезонность острого кашля и продаж

противокашлевых лекарственных препаратов [18], а также госпитализаций по поводу сопутствующих заболеваний. Кашель — частый симптом, сопровождающий грипп и гриппоподобные заболевания: 93 % больных гриппом кашляют [19]. Распространенность гриппа в популяции имеет четкую сезонность, пик которой приходится на начало года с периодичностью примерно в 52 нед. [20]. Сезонность гриппоподобных заболеваний вносит вклад в сезонность острого кашля как распространенного симптома в популяции в целом.

### 3.2. Экономическое значение острого кашля

#### Ключевые положения

- В Великобритании затраты на больных с острым кашлем составляют не менее 979 млн фунтов, из которых 875 млн фунтов тратится на устранение продукции мокроты и 104 млн — на медицинское обслуживание и безрецептурные лекарства. Необходимы более точные расчеты для каждой страны (в частности, для Великобритании).

Экономическая стоимость кашля определяется по крайней мере шестью следующими факторами:

- снижение производительности труда;
- невыход на работу;
- невыход на работу из-за необходимости ухода за больными ИВДП (в основном за детьми);
- стоимость консультации врача;
- стоимость выписанных лекарств;
- стоимость безрецептурных лекарств.

Экономические затраты из-за острого кашля в Великобритании недостаточно хорошо изучены, поэтому приводимые цифры экстраполированы с данных США, где этой проблеме уделяется больше внимания [21, 22]. Установлено, что в США за счет обычной простуды (за исключением гриппоподобных ИВДП) теряется 25 000 млн USD, из которых 16 600 млн — за счет снижения производительности труда, 8 000 млн — за счет невыхода на работу и 230 млн — за счет отсутствия на работе из-за необходимости ухаживать за больным.

При условии, что частота вирусных ИВДП в Великобритании такая же, как в США, и с поправкой на разницу в численности населения (для Великобритании (2001 г.) по данным сайта [www.statistics.gov.uk/census2000/profiles/uk.asp](http://www.statistics.gov.uk/census2000/profiles/uk.asp), для США (2000 г.) — [www.census.gov](http://www.census.gov)) общий объем экономических потерь составляет 3 500 млн фунтов, из которых 2 300 млн фунтов обусловлено снижением производительности труда, 1 100 млн — отсутствием на работе и 32 млн фунтов — уходом за больными. С учетом данных по Великобритании, согласно которым до 25 % больных с ИВДП обращаются за медицинской помощью в основном из-за кашля, общие потери за счет производительности труда из-за ИВДП, сопровождаемых кашлем, составляют 875 млн фунтов. Стоимость врачебной помощи и безрецептурного лечения по поводу острого кашля составляет как минимум 104 млн фунтов [14].

### 3.3. Ведение острого кашля

#### Рекомендации

- Показаниями для обследования больного с кашлем являются кровохарканье, системные заболевания, подозрение на аспирацию инородного тела, подозрение на рак легких.

#### 3.3.1. Общие положения

В большинстве случаев пациент с острым кашлем не нуждается в каких бы то ни было обследованиях, достаточно общепринятых советов и рекомендаций (см. приложение 1).

#### 3.3.2. Сбор анамнеза

Хотя кашель очень распространен и обычно разрешается самопроизвольно, иногда он является первым признаком серьезных заболеваний (табл. 1).

**Таблица 1**  
*Наиболее частые серьезные заболевания, проявляющиеся только кашлем*

Новообразования
Инфекции, в том числе туберкулез
Аспирация инородного тела
Острая аллергия – анафилаксия
Интерстициальные заболевания легких

Для большинства таких больных кашель не единственный симптом, и выявление других признаков становится показанием к рентгенографии органов грудной клетки (табл. 2 и 3). Эти признаки, как и анамнестические данные об аспирации инородного тела, должны быть исключены при прямом расспросе больного.

**Таблица 2**  
*Симптомы, связанные с острым кашлем, требующие рентгенографии органов грудной клетки*

Кровохарканье
Одышка
Лихорадка
Боль в грудной клетке
Потеря веса

**Таблица 3**  
*Причины острого кашля при нормальной рентгенограмме грудной клетки*

Вирусные инфекции респираторного тракта:
респираторно-синцитиальный вирус;
риновирус;
вирус гриппа;
вирус парагриппа;
аденовирус;
респираторный коронавирус;
метапневмовирус
Бактериальные инфекции (острый бронхит)
Аспирация инородных тел
Ингаляция токсических газов

При решении вопроса о проведении бронхоскопии обязательна консультация специалиста, если у больного в анамнезе было значительное кровохарканье или вероятно аспирация инородного тела. Изменения голоса могут означать паралич голосовых связок.

При остром кашле с нарастающей одышкой, который начинался как обычный острый бронхит, следует исключить бронхиальную астму или анафилаксию и провести соответствующее лечение.

При остром кашле с лихорадкой, недомоганием, гнойной мокротой или при недавних инфекциях в анамнезе следует заподозрить серьезные острые легочные инфекционные заболевания.

### 3.3.3. Врачебный осмотр

В начале обычной простуды возможны симптомы ринита и фарингита с воспалением слизистой оболочки носа и задней стенки глотки и выделениями. При осмотре ушей можно выявить отит. КТ назальных раковин и придаточных пазух у больных с обычной простудой показывает, что наиболее часто встречается риносинусит, который разрешается вместе с элиминацией инфекции [23].

Описаны результаты КТ высокого разрешения (КТВР) легких у 76 молодых людей с обычной простудой [24]. КТВР, как и врачебное обследование нижних дыхательных путей, не выявили значимых изменений в легких.

Острый кашель обычно появляется у любого больного пневмонией, при этом данные физического обследования грудной клетки весьма информативны и выявляют притупление перкуторного звука, а при аускультации легких — бронхиальное дыхание и крепитацию.

### 3.3.4. Лечение

*Рекомендации:*

- Острый вирусный кашель почти всегда доброкачественный, и лечение не является обязательным.
- Острый вирусный кашель может быть изнуряющим и вызывать серьезные нарушения здоровья.
- Различные безрецептурные препараты приносят облегчение, но существуют лишь небольшие подтверждения их специфического фармакологического действия.
- Наиболее простым и дешевым лечением могут быть «домашние» средства, такие как мед и лимон.
- Часто наблюдается центральная модуляция кашлевого рефлекса: простые супрессоры кашля могут значительно уменьшить его интенсивность [25].
- Такой же эффект могут дать простые настои и микстуры.
- Опиатные противокашлевые препараты обладают значительными побочными эффектами и из-за этого не рекомендуются.

В связи с разнообразной природой острого кашля и его кратковременностью он редко изучается в клинических исследованиях. К супрессорам кашлевого рефлекса относятся:

- декстрометорфан,
- ментол,
- седативные антигистаминные препараты,
- кодеин или фолкодин.

*Декстрометорфан.* Этот неседативный опиат — компонент многих безрецептурных противокашлевых препаратов; его способность подавлять острый кашель доказана в единственном метаанализе [26]. Обычные рекомендуемые дозы, вероятно, являются субтерапевтическими. Эффект препарата дозозависимый, и максимальная супрессия кашля наблюдается при приеме 60 мг [27]. Более высокие дозы следует назначать с осторожностью, поскольку некоторые комбинированные препараты содержат другие ингредиенты, например, парацетамол.

*Ментол.* Ментол в ингаляциях подавляет кашлевой рефлекс [28] и может назначаться в виде кристаллов либо капсул. Противокашлевое действие наступает быстро и продолжается недолго.

*Седативные противокашлевые препараты.* Первое поколение антигистаминных препаратов с седативными свойствами подавляет кашель, но вызывает сонливость. Они могут использоваться в лечении ночного кашля.

*Кодеин или фолкодин.* Эффективность этих опиатных противокашлевых препаратов не выше, чем у декстрометорфана, но они имеют более выраженные побочные эффекты и поэтому не рекомендуются.

## 4. Хронический кашель

### 4.1. Эпидемиология

В европейском исследовании с участием когорты молодых людей как с острым, так и с хроническим кашлем около 20 % жаловались на непродуктивный либо продуктивный кашель в зимнее время [29]. По данным эпидемиологических опросов населения, постоянный кашель имелся у 18 % жителей США, 16 % жителей юго-восточной Англии и у 11 % населения Швеции [30-32]. Единственное исследование, классифицировавшее кашель по тяжести, обнаружило, что 7 % населения страдают кашлем, нарушающим их повседневную активность как минимум 1 раз в нед. [33]. У женщин по сравнению с мужчинами более распространен ночной и непродуктивный кашель [34, 35]. Преобладание кашля среди женщин продемонстрировано в большинстве исследований [36, 37]. Чаще кашель связан с заболеванием астмой, курением табака в дозозависимом режиме, симптомами рефлюкса, синдромом раздраженного толстого кишечника и ожирением [33, 38]. При опросе населения юго-восточной Англии 16 % из 9 077 респондентов кашляли ежедневно в течение полугода; 54 % этой группы были курильщиками [31].

Важной причиной кашля является воздействие поллютантов или других раздражающих факторов окружающей среды. У взрослых и школьников продуктивный или хронический сухой кашель в ночное время связан с концентрацией частиц PM10 (частиц аэрополлютантов размером менее 10 мкм) [39, 40]. Повышение уровня PM10 усиливает кашель, продукцию мокроты и боль в горле у детей как с астмой, так и без нее [42]. Проживание в непосредственной близости от дорог с активным движением транспорта может быть связано с симптомами астмы и длительным кашлем [42]. В округе *Po Valley* в Италии усиление загрязнения воздуха было связано с учащением случаев кашля среди женщин, но не среди мужчин [43]. Ночной кашель, вызванный воздействием аллергенов кошки, наблюдался не только у сенсibilизированных, но и у несенсibilизированных к ним лиц [44]. Эпидемиологические данные о частоте гастро-эзофагеального рефлюкса и риносинусита с постназальным затеканием как причин хронического кашля отсутствуют.

## 4.2. Влияние кашля на общее состояние здоровья

### Рекомендации:

- Хронический кашель оказывает разнообразное влияние на общее состояние здоровья.
- Оценка общего состояния здоровья является необходимой частью обследования больного с хроническим кашлем как в клинической практике, так в исследованиях.
- Вопросник Leicester по кашлю представляет собой хорошо валидизированный вопросник по качеству жизни, специфичный для кашля, который может применяться для оценки долговременного влияния хронического кашля.

### 4.2.1. Введение

Неблагоприятное воздействие острого кашля на общее состояние здоровья непродолжительно и обусловлено физическими проявлениями кашля. Напротив, хронический кашель, хоть и воспринимается зачастую как тривиальное явление, может носить инвалидизирующий характер и существенно снижать качество жизни [3, 4]. Влияние кашля на общее состояние здоровья может быть различным: от минимального у одних больных, которые при этом не обращаются за медицинской помощью, до инвалидизирующего, сравнимого с такими хроническими респираторными заболеваниями, как ХОБЛ [45], у других. При этом часто страдают физические, физиологические и социальные аспекты здоровья [3]. Больные с хроническим кашлем нередко жалуются на боли в грудной клетке, нарушения сна, охриплость голоса. Могут присутствовать и более значимые симптомы, такие как потеря сознания, недержание кала и мочи, рвота. Среди физиологических эффектов кашля часто встречаются депрессивные состояния и тревога по поводу серьезных заболева-

ний, лежащих в основе кашля, таких как рак и туберкулез [46]. Влияние кашля на социальное благополучие зависит от индивидуальных обстоятельств и может вызывать трудности в общении, избегание больным общественных мест, потерю работы.

Для облегчения общения с пациентом и получения информации о проблемах, вызванных кашлем, можно использовать недавно разработанные специфические вопросники по качеству жизни для больных с острым и хроническим кашлем, заполняемые самим пациентом [3, 4]. Оба вопросника хорошо валидизированы, воспроизводимы и хорошо воспринимаются больными. Вопросник *Leicester* по кашлю (*Leicester Cough Questionnaire – LCQ*) – короткий, простой в использовании вопросник, состоящий из 19 пунктов, которые разделены на 3 блока: физический, психологический и социальный [3]. Стандартное отклонение 2-недельной воспроизводимости ответов у одного и того же респондента составляет для этого вопросника 0,9 [3] (доступен на сайте <http://thorax.bmjournals.com/cgi/content/full/58/4/339>; пожалуйста, запрашивайте разрешение авторов для его использования). Вопросник по качеству жизни, специфический для кашля (*Cough Specific Quality of Life Questionnaire – CQLQ*), состоит из 28 пунктов; он разработан и апробирован в Северной Америке [4]. Этот вопросник разделен на 6 блоков: физические жалобы, крайне выраженные физические жалобы, психосоциальные аспекты, эмоциональный статус, страх за свое здоровье и функциональные возможности. В настоящее время изучается минимальная клинически значимая разница в результатах вопросника. Предварительные данные свидетельствуют о хорошей взаимосвязи между балльной оценкой влияния кашля на общее состояние здоровья и балльной оценкой тяжести кашля по визуальной аналоговой шкале, но взаимосвязь с балльной оценкой кашля по дневникам пациентов пока не исследована [3].

*Опубликованные доказательства.* Предварительные данные исследований, в которых использовались специфические для кашля вопросники по качеству жизни, раскрыли влияние кашля на общее состояние здоровья. При остром кашле качество жизни существенно снижается в равной мере как у мужчин, так и у женщин [47]. У больных с хроническим кашлем качество жизни также ухудшается, но у женщин в большей степени, чем у мужчин [48, 49]. Существуют достоверные сведения о том, что после специфической противокашлевой терапии общее состояние здоровья значительно улучшается [3, 4].

## 4.3. Обследование и ведение больных с хроническим кашлем

### 4.3.1. Сбор анамнеза

В современной литературе содержится немного сведений о том, какие вопросы нужно задать больному с хроническим кашлем при сборе анамнеза. Многие из того, что определено на сегодняшний день в этом



**Таблица 4**  
**Причины хронического кашля у больных с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки**

<b>Рефлюксные заболевания:</b>
гастроэзофагеальный рефлюкс;
ларингофарингеальный рефлюкс;
моторная дисфункция пищевода
<b>Астматические синдромы:</b>
кашлевой вариант астмы;
эозинофильный бронхит
<b>Ринит</b>

вопросе, суммировано из личного опыта врачей. Цель расспроса больного — исключить основные группы заболеваний как причины кашля. При патологическом кашлевом рефлексе, связанном с различными факторами, может возникать неспецифический кашель. Подробно собранный анамнез часто позволяет выявить наиболее вероятную взаимосвязь или раздражитель при хроническом кашле и включает несколько ключевых моментов (табл. 4).

**а) Возраст и пол**

- Хронический кашель чаще возникает у женщин среднего возраста

*Опубликованные доказательства.* Обсервационные исследования показали значительное преобладание женщин среди больных с хроническим кашлем [50]. У женщин с кашлем повышена чувствительность кашлевого рефлекса [37].

**б) Курение**

- Курение является одной из наиболее распространенных причин персистирующего кашля, который, по-видимому, имеет дозозависимый характер. Больные часто отмечают, что характер их кашля меняется после отказа от курения.

*Опубликованные доказательства.* Распространенность хронического кашля выше у курящих [29]. В исследовании «случай—контроль» с участием почти 2 тыс. человек Jansen et al. [51] показали значительное преобладание хронического кашля у курильщиков. Отказ от курения ведет к кратковременному повышению чувствительности кашлевого рефлекса [52].

**в) Характеристики кашля**

- Диагностические характеристики кашля следует интерпретировать с осторожностью.

*Опубликованные доказательства.* В одном исследовании высказано предположение, что характер и время кашля не имеют диагностического значения [53]. Однако другие авторы полагают, что рефлюксиндуцированный кашель имеет характерные особенности [54].

При расспросе больного можно установить, что кашель связан с частым прочищением горла или с ощущением постназального затекания, возникает в основном по ночам или после еды либо усиливается при физической нагрузке или на холодном воздухе. Однако симптомы постназального затекания могут

всего лишь быть проявлением сопутствующего ринита, а отсутствие диспептических симптомов не исключает рефлюкса как причины кашля. В одном исследовании были рассчитаны прогностические значения различных характеристик кашля и связанных с ним симптомов [55].

«Гудящий» или «лающий» кашель, который исчезает во время сна — типичная черта психогенного, или привычного кашля. Такие описания часто встречаются в педиатрической литературе и могут быть признаками кашлевого тика [56].

Согласно консенсусу расспрос больного с кашлем должен обязательно охватывать определенные моменты. Можно рекомендовать пациенту заполнить анамнестический вопросник (см. приложение 3).

*1) Начало:*

- Кашель начинается внезапно или постепенно?  
*Опубликованные доказательства.* Внезапное начало кашля может быть связано с аспирацией инородного тела.

*2) Продолжительность:*

- Когда кашель начинается? Как долго он продолжается?

*Опубликованные доказательства.* Сведения о связи продолжительности кашля с какими-либо определенными причинами отсутствуют.

*3) Связь с инфекцией:*

- Кашель начинается после ИВДП — например, простуды или боли в горле?

*Опубликованные доказательства.* Хотя обычно больные рассказывают, что их персистирующий кашель начался после инфекции, данные, специфически связывающие текущую вирусную инфекцию с хроническим кашлем, отсутствуют. Вирусная инфекция повышает чувствительность кашлевого рефлекса [57] и может проявить субклиническую бронхиальную гиперреактивность или рефлюкс.

*4) Мокрота:*

- Кашель сухой или продуктивный?
- Значительное количество мокроты предполагает наличие легочной патологии.

*Опубликованные доказательства.* Многочисленные исследования связывают хронический кашель и продукцию мокроты. В перекрестном исследовании с участием 18 тыс. взрослых людей в Италии у 11,9 % кашель и мокрота присутствовали как минимум 3 мес. в году [58]. Первичное поражение легких более вероятно у больных с продуктивным кашлем, направленных в клинику кашля.

*5) Внутрисуточная вариабельность кашля:*

- Больные меньше кашляют ночью.
- Кашель, уменьшающийся к вечеру, может быть обусловлен рефлюксом (закрытие нижнего эзофагеального сфинктера).
- Астма, инфекции или сердечная недостаточность могут вызывать кашель, который заставляет больного просыпаться.

*Опубликованные доказательства.* Известно, что сон подавляет кашлевой рефлекс. В группе больных

с легочной патологией и ночным кашлем спонтанный кашель практически отсутствовал во время 3-й и 4-й стадий сна [59].

По данным амбулаторных карт в обсервационном исследовании с участием кашляющих людей, астматиков и лиц без кашля, кашель значительно уменьшался в вечерние часы [60].

*б) Тяжелый спастический (пароксизмальный) кашель:*

- Тяжелые пароксизмы кашля могут быть связаны с синкопальными состояниями.
- Агентство по лицензированию водителей (*DVLA*) считает, что лица с риском синкопальных состояний не должны управлять транспортными средствами.

*Опубликованные доказательства. www.dvla.gov.uk*

*7) Недержание кала и мочи:*

- Женщины, страдающие кашлем, часто испытывают недержание кала и мочи, что представляет большую проблему.

*Опубликованные доказательства. По данным опросов, 55 % женщин страдают недержанием мочи во время хронического кашля [54].*

*8) Характер кашлевых ощущений:*

- Вопросы о том, какие ощущения вызывают кашель, по всей видимости, не имеют диагностического значения.
- Независимо от причины кашля, ощущение раздражения, приводящее к кашлю, обычно локализуется в горле или верхних отделах грудной клетки.

*Опубликованные доказательства. Локализация кашлевых ощущений в грудной клетке плохо определена. В одном описании клинического случая кашель и щекотание в горле возникали при появлении желудочкового сердечного ритма [61, 62]. Такие ощущения, обусловленные С-волоками, могут возникать при системных инфекциях в горле и грудной клетке.*

*9) Триггеры и стимуляторы кашля:*

- Персистирующий кашель может быть обусловлен патологически высокой чувствительностью кашлевого рефлекса.
- Повышение чувствительности кашлевого рефлекса можно заподозрить, если кашель возникает при смене температуры воздуха, резких запахах, распылении аэрозолей, физической нагрузке.

*Опубликованные доказательства. Чувствительность кашлевого рефлекса со временем может меняться, особенно при появлении интеркуррентных респираторных инфекций [57]. На чувствительность кашлевого рефлекса влияют и другие известные стимуляторы кашля, например ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [63], а также заболевания, такие как астма и ГЭРБ [55]. Влияние на кашель температуры воздуха, запахов, аэрозолей, спреев и физической нагрузки пока не изучено.*

*10) Положение тела:*

- Известно, что рефлюкс связан с положением тела, например, наклоном вниз или положением

лежа. Однако исследования связи положения тела с рефлюкс-индуцированным кашлем не проводились.

*Опубликованные доказательства: Bonnet et al. [64].*

*11) Пища:*

- Кашель во время или после еды может быть связан с рефлюксом.

*Опубликованные доказательства. Максимальная стимуляция для открытия нижнего эзофагеального сфинктера – растяжение желудка, которое обычно возникает через 10 мин после приема пищи [65]. В ретроспективном обзоре три четверти больных с доказанным рефлюкс-индуцированным кашлем кашляли во время или после приема пищи [66].*

*12) Кашель при фонации:*

- Кашель при фонации (разговоре по телефону, смехе, пении) может быть признаком рефлюкса и возникать из-за недостаточности нижнего эзофагеального сфинктера.

*Опубликованные доказательства. Ретроспективный анализ показал, что 90 % больных с рефлюкс-индуцированным кашлем кашляют при фонации [66].*

**г) Лекарственные препараты**

- Следует собрать информацию обо всех принимаемых пациентом лекарственных препаратах, особенно ингибиторах АПФ, и выделить те из них, которые потенциально могут вызвать или усилить кашель. После отмены ингибиторов АПФ кашель может продолжаться еще несколько месяцев.

*Опубликованные доказательства. Кашель, связанный с приемом ингибиторов АПФ, впервые был описан при приеме каптоприла в 1985 г. [67]. Этот эффект присущ всему классу препаратов, но частота его может варьировать и достигать 16 %. Это не дозозависимый эффект, время его появления различно – от нескольких часов до года и более после начала лечения [68]. Исследования, попытавшиеся выделить факторы, предрасполагающие к появлению кашля на фоне приема ингибиторов АПФ, получили очень неубедительные результаты. Недавно проведенное крупное ретроспективное когортное исследование отнесло к таким факторам курение, принадлежность к восточно-азиатским этническим группам и кашель при предшествующем приеме ингибиторов АПФ [69]. Ингибиторы АПФ повышают чувствительность кашлевого рефлекса, поэтому они могут усиливать кашель, вызванный другими причинами [63]. Кашель всегда прекращается после отмены препарата. Среднее время до прекращения кашля составляет 26 дней, но у некоторых больных может быть и больше (до 40 нед.) [68, 70]. Большинство больных с кашлем, вызванным ингибиторами АПФ, хорошо переносят блокаторы рецепторов ангиотензина II [71].*

При приеме других лекарственных препаратов описаны единичные случаи кашля как значимого побочного эффекта. Один случай кашля описан при антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированной женщины [72]. Сухой кашель также описан как

редкое осложнение лечения альфа-интерфероном при хроническом вирусном гастроэнтерите [73].

**д) Профессия / увлечения / домашние животные**

- Поскольку различные раздражители на рабочем месте могут стать причиной хронического кашля, необходимо тщательно собрать профессиональный анамнез. Это же относится к воздействию пыли или химических веществ дома.

*Опубликованные доказательства.* Многочисленные исследования и клинические случаи часто описывают персистирующий кашель как проявления профессиональной сенсибилизации дыхательных путей [74]. Надсадный кашель был описан у рабочих, подвергшихся воздействию кислотных паров на бутылочной фабрике [75], и у рабочих, подвергшихся воздействию паров острого перца чили [76].

**е) Ранее перенесенные заболевания и связь кашля с фоновой патологией**

*1) Респираторные заболевания:*

- Хронический кашель часто связан с респираторными заболеваниями, поэтому следует тщательно собрать легочный анамнез.

Персистирующий кашель нередко связан с астмой, эозинофильным бронхитом и патологией верхних дыхательных путей, которые будут подробно рассмотрены в соответствующих разделах этих рекомендаций. Ниже приведены респираторные заболевания, наиболее часто сопровождаемые кашлем.

*2) ХОБЛ:*

Больные ХОБЛ нередко жалуются на кашель, но обычно он сопровождается выделением мокроты и одышкой.

*Опубликованные доказательства.* Курильщики с персистирующим кашлем имеют высокий риск развития ХОБЛ (GOLD) [77]. Продуктивный кашель у больных с подтвержденной обструкцией дыхательных путей прогнозирует снижение легочной функции.

*3) Бронхоэктазы:*

- Бронхоэктазы, как правило, сопровождаются выделением мокроты, но «сухие» бронхоэктазы могут вызывать персистирующий кашель, при этом следует исключать перенесенные ранее повреждения легких как потенциальный триггер.

*Опубликованные доказательства.* Для больных с продуктивным кашлем актуален тот же набор причин, что и при сухом кашле. Среди пациентов специализированных клиник кашля доля больных с бронхоэктазами мала (4 %) [78].

*4) Рак легкого:*

- Кашель может быть следствием рака как такового, противораковой терапии или проявлением других сопутствующих заболеваний.

*Опубликованные доказательства.* Кашель — четвертый по распространенности симптом рака легкого [79]. Персистирующий кашель вносит немалый вклад в ухудшение качества жизни таких больных. В одном исследовании 39 % больных с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого имели выраженный кашель [80].

*5) Коклюш:*

- Персистенция возбудителя коклюша в организме может приводить к хроническому кашлю.

*Опубликованные доказательства.* В настоящее время нарастает объем косвенных доказательств того, что коклюш может вызывать персистирующий кашель. В серии из 180 проспективных случаев хронического кашля у 10 % больных в мазках из носа выделяли *Bordetella* [81]. В случай-контролируемом исследовании с участием 201 больного с кашлем длительностью до 3 мес. положительные серологические анализы на *Bordetella* встречались значительно чаще у больных, чем у контрольных лиц [82].

*б) Атопические заболевания:*

- У лиц с атопией респираторные симптомы встречаются гораздо чаще.

*Опубликованные доказательства.* В продольном сравнительном исследовании с участием 620 взрослых атопия у лиц с клиническими проявлениями была связана с бронхиальной гиперреактивностью [83]. В Японии описан отдельный синдром атопического кашля [84], хотя его самостоятельность подвергается сомнению [85].

*7) Сердечно-сосудистые заболевания:*

- У больных с патологией сердца может развиваться хронический кашель, что связано с повышенным риском инфаркта миокарда [86].

*8) Органоспецифические аутоиммунные заболевания:*

- Описана связь хронического кашля с органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями.

*Опубликованные доказательства.* Описана взаимосвязь между органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, в частности, патологией щитовидной железы [87]. В случай-контролируемом исследовании у больных с кашлем чаще выявлялись аутоиммунные заболевания и органоспецифические аутоантитела, чем в контрольных группах, сравнимых по возрасту и полу [87].

**ж) Семейный анамнез**

- Хронический кашель может быть семейным, что предполагает либо наследуемую анатомическую аномалию, либо неврологическое заболевание.

*Опубликованные доказательства.* Недавно описано сходство сенсорной автономной нейропатии и рефлюкс-индуцированного кашля (вероятно, вагусного) при периферической сенсорной нейропатии [88].

**4.3.2. Врачебный осмотр**

*Рекомендации.* Врач должен обратить особое внимание на зоны афферентной иннервации вагуса, раздражение которых часто приводит к хроническому кашлю.

Врачебный осмотр больного с хроническим кашлем может выявить клинические признаки обструктивной болезни легких, рака легкого, бронхоэктазов, легочного фиброза либо сердечной недостаточности. Однако чаще результаты врачебного осмотра неспецифичны.

Врач должен обратить особое внимание на зоны афферентной иннервации, известные как наиболее часто связанные с хроническим кашлем.

Осмотр ЛОР-органов может выявить назальную обструкцию за счет воспаленных носовых раковин или наличия полипов. Иногда обнаруживается стекание назального секрета по задней стенке глотки. Слизистая оболочка ротоглотки может иметь вид «булыжной мостовой», но это нечастая находка при рутинном обследовании больного с хроническим кашлем [89]. Тонзилэктомия может снижать чувствительность кашлевого рефлюкса [90].

Раздражение глотки и гортани при непрямой ларингоскопии позволяет предположить проксимальный гастроэзофагеальный рефлюкс [91].

Обследование грудной клетки не дает ценной информации для дифференциации обратимой бронхиальной обструкции от необратимой и частично обратимой. Также отсутствуют признаки, позволяющие легко диагностировать кашлевой вариант БА. Можно попросить больного сделать глубокий вдох, что вызывает пароксизм кашля. При аускультации легких можно услышать хрипы и удлинение выдоха. Грубые крепитирующие хрипы могут быть важным признаком бронхоэктазов, в то время как распространенная нежная крепитация на высоте вдоха типична для диффузных паренхиматозных заболеваний легких.

Наличие у курильщика утолщенных дистальных фаланг пальцев вместе с признаками плеврального выпота или коллапса доли легкого почти всегда соответствует периферическому раку легкого.

Больному с семейным анамнезом хронического кашля следует провести неврологическое обследование нижних конечностей для выявления признаков семейной нейропатии [88].

#### 4.3.3. Начальные исследования: первичное звено здравоохранения

Кашель — одна из самых распространенных жалоб, с которой больные обращаются к врачам первичного звена, но всего несколько исследований было посвящено лечению кашля. В одном описательном исследовании было выявлено, что 46 % больных с жалобами на кашель длительностью более 2 нед. (28 % из которых кашляли более 3 мес.) имели астму или ХОБЛ [92]. Это прямая противоположность исследованиям, проведенным во вторичном звене здравоохранения и специализированных клиниках кашля, в которых самыми частыми причинами кашля были гастро-эзофагеальный рефлюкс, астма с преимущественно кашлевыми проявлениями и ринит. Множество обзоров литературы описывают диагностику и лечение хронического кашля в первичных медицинских учреждениях [93–95]. Однако эти рекомендации основаны главным образом на описательных когортных и случай-контролируемых исследованиях либо на клиническом опыте специализированных центров.

##### а) Рентгенография грудной клетки

*Рекомендации.* Рентгенография органов грудной клетки должна выполняться всем больным с хроническим кашлем и больным с острым кашлем при наличии атипичной симптоматики (см. табл. 2).

*Опубликованные доказательства.* Во множестве случаев хронического кашля диагноз может быть поставлен по изменениям на рентгенограмме грудной клетки. В одном исследовании, проведенном в пульмонологической клинике общего профиля, установлено, что рентгенография органов грудной клетки, выполненная с диагностической целью у больных с персистирующим кашлем, в 31 % случаев выявляла патологические изменения [2]. В нескольких исследованиях были валидизированы диагностические алгоритмы для больных с хроническим кашлем и нормальной рентгенограммой легких [55, 78, 96–100]. Если у больного находили изменения на рентгенограмме легких, которые можно было связать с имевшимися симптомами, дальнейшие исследования выполняли по стандартной программе, и специальные диагностические алгоритмы не требовались.

##### б) Оценка легочной функции

*Рекомендации:*

- Всем больным с хроническим кашлем должна проводиться спирометрия.
- У больных с нормальной спирометрией и положительной реакцией на бронходилататор при подозрении на астму или эозинофильный бронхит следует рассмотреть возможность пробного лечения преднизолоном.

*Опубликованные доказательства.* Ценность спирометрии состоит в выявлении обструкции дыхательных путей как причины кашля [101]. При обнаружении обструктивных изменений спирометрии следует измерить объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) до и после ингаляции коротко действующего  $\beta_2$ -агониста (например, 400 мкг сальбутамола через дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером либо 2,5 мг через небулайзер) [102]. Нормальная спирометрия не исключает БА как причину хронического кашля. Кроме того, у многих больных с астмой может не быть спирометрической обратимости обструкции, необходимой для диагностики астмы в клинических исследованиях [103].

Измерение одной только пиковой скорости выдоха (ПСВ) или оценка этого показателя на фоне ингаляции бронходилататора не так точно выявляет бронхиальную обструкцию как причину кашля, по сравнению с ОФВ<sub>1</sub>, поэтому ПСВ не следует использовать с этой целью в первичных медицинских учреждениях [104]. Роль серийных изменений ПСВ у больных с хроническим кашлем пока не изучена. Больные с кашлевым вариантом или преимущественно кашлевыми проявлениями бронхиальной астмы не всегда имеют обструкцию дыхательных путей [99, 105]. Более того, больные с кашлем, обусловленным эозинофильным бронхитом, могут не иметь ни обструкции, ни бронхиальной гиперреактивности [106]. Больные с сомнительным диагнозом должны быть направлены в специализированный центр [107].

#### 4.3.4. Начальные исследования: вторичное звено здравоохранения

Как показали исследования, пульмонологические клиники общего профиля имеют более низкий диагностический уровень и худшие результаты лечения по сравнению со специализированными клиниками кашля, которые используют специальные алгоритмы ведения таких больных [2, 108–110]. Часто упускаются из вида внелегочные причины кашля, такие как гастро-эзофагеальный рефлюкс. Диагностика этих состояний рассматривается в разделе, посвященном специализированным клиникам кашля.

##### а) Бронхоскопия

###### Рекомендации:

- Бронхоскопия должна проводиться всем больным с подозрением на аспирацию инородного тела.
- Бронхоскопия часто информативна в случаях, когда другие, более специфические исследования не выявили патологии.

*Опубликованные доказательства.* Бронхоскопия должна проводиться на начальном этапе диагностики всем больным с подозрением на аспирацию инородного тела как причину кашля. Ретроспективное исследование с участием 15 420 больных без указаний на аспирацию инородного тела в анамнезе, которым была выполнена бронхоскопия и среди которых 91 % имели персистирующий кашель и 63 % — нормальную рентгенограмму грудной клетки, обнаружило, что инородное тело было найдено только в 0,3 % случаев [111].

Описательные исследования продемонстрировали низкую диагностическую ценность бронхоскопии как части диагностического алгоритма при хроническом кашле (1–6 %) [78, 98, 100, 112], хотя в тщательно отобранных случаях результат может быть лучше [113, 114]. Кроме того, бронхоскопия позволяет выявить хроническое воспаление в гортани, что может быть результатом гастро-эзофагеального рефлюкса [91, 115].

##### б) КТ высокого разрешения грудной клетки

*Рекомендации.* Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) может использоваться у больных с персистирующим атипичным кашлем, у которых другие, более специфические исследования не выявили патологии.

*Опубликованные доказательства.* Роль КТВР грудной клетки в диагностике причин кашля должным образом не оценивалась. В проспективном исследовании больных с хроническим кашлем и нормальной рентгенограммой легких, которым проводилась комплексная диагностика, КТВР помогла установить диагноз 24 % больных; однако в этом исследовании нередко выставлялись многочисленные диагнозы [100]. У тщательно отобранных пациентов диагностическая ценность КТВР может быть выше [116, 117]. КТВР более чувствительная и специфичная методика, чем обычная рентгенография грудной клетки, при диагностике бронхоэктазов и диффуз-

ных легочных заболеваний, которые могут проявляться хроническим кашлем. В исследованиях сообщается о выявлении патологии легких с помощью КТВР максимум у 42 % больных, которые имели нормальную рентгенограмму легких [118–120].

#### 4.4. Диагностика и ведение больных со специфическими кашлевыми синдромами

##### 4.4.1. Кашлевой вариант астмы и эозинофильный бронхит

###### а) Определение

Изолированный кашель у больного без подтверждения астмы может быть результатом бронхиальной обструкции и эозинофильного воспаления. При кашлевом варианте астмы выявляется бронхиальная гиперреактивность, тогда как при эозинофильном бронхите она отсутствует.

Эти синдромы являются частыми причинами изолированного кашля и обнаруживаются у 30 % больных, направленных в специализированные клиники кашля [50, 121]. К клиническим признакам кашлевого варианта астмы относятся ночной кашель, кашель после физической нагрузки или после контакта с аллергеном, хотя неясно, насколько специфичны эти признаки. Некоторые исследователи подчеркивают гипердиагностику кашлевой астмы у детей [122].

###### б) Диагностика кашлевого варианта астмы

*Рекомендации.* Современная методика оценки гиперреактивности дыхательных путей хорошо стандартизована и широко распространена. Отрицательный результат теста исключает астму, но не исключает кашля, отвечающего на стероиды.

*Опубликованные доказательства.* Необходимо документальное подтверждение обратимости бронхиальной обструкции и гиперреактивности дыхательных путей. У больных с нормальными или почти нормальными показателями спирометрии ( $ОФВ_1 > 70 \%_{\text{долж.}}$ ) тест на бронхиальную гиперреактивность более чувствителен и специфичен, чем исследование с бронходилататором и мониторингирование ПСВ [107, 123].

###### в) Кашель и астматические синдромы

###### Ключевые положения:

- Синдром неастматического кашля, отвечающего на стероиды, подчеркивает важность оценки воспаления в дыхательных путях; если это недоступно, рекомендуется провести пробное лечение стероидами у всех больных с хроническим кашлем независимо от результатов тестов на бронхиальную обструкцию и гиперреактивность.
- Таблица тестов содержит четкие рекомендации по интерпретации результатов пробного лечения.
- Остается неясным вид стероидов, применяемых для пробного лечения, и его длительность; по мнению экспертов, кашель вряд ли обусловлен эозинофильным воспалением в дыхательных путях, если лечение преднизолоном в дозе 30 мг/сут. в течение 2 нед. неэффективно.

- У больных с явной резистентностью кашлевой астмы к лечению стероидами следует исключить другие причины кашля.

*Опубликованные доказательства.* Эозинофильный бронхит является частой причиной кашля [124]. Он может проявляться изолированным хроническим кашлем и характеризуется эозинофильным воспалением в дыхательных путях, связанным с повышением экспрессии цитокинов Th2 [125] при отсутствии гиперреактивности дыхательных путей и обратимой бронхиальной обструкции. Остается неясным, является ли эозинофильный бронхит самостоятельным заболеванием. Некоторые больные с кашлем и астмой имеют неэозинофильное воспаление в дыхательных путях [126]. Такой тип воспаления сопровождается резистентностью к стероидам [126, 127]. Теоретически кашель при этом может уменьшаться от бронходилататоров, но быть резистентным к стероидам. Распространенность неэозинофильной астмы, проявляющейся кашлем, не установлена.

#### г) Ведение больных

##### *Рекомендации:*

- Ведение больных с кашлевым вариантом астмы должно осуществляться в соответствии с национальными рекомендациями, за исключением шага 3, когда отсутствуют доказательства для назначения длительно действующих  $\beta$ -агонистов.
- Для шага 3 существуют доказательства эффективности антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Эозинофильный бронхит и атопический кашель отвечают на ингаляционные стероиды.
- Получено недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать конкретные дозы, препараты и длительность назначения ингаляционных стероидов; желательно ориентироваться на рекомендации BTS по астме.
- Получены некоторые доказательства в пользу применения антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов при кашле, обусловленном любым вариантом астмы, но требуются более развернутые исследования.

*Опубликованные доказательства.* Кашлевой вариант астмы поддается лечению кортикостероидами [128]. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов также эффективно уменьшают кашель при этом заболевании [129]. Высокие дозы антигистаминных препаратов существенно уменьшают кашель при сезонной астме [130], но не исследованы должным образом при кашлевой астме. Эозинофильный бронхит обычно резистентен к лечению ингаляционными бронходилататорами, но отвечает на ингаляционные стероиды [131].

Продольные исследования показали, что до трети больных с проявлениями кашлевого варианта астмы позже приобретают типичные черты классической астмы [84, 132, 133]. Наоборот, хрипы или бронхиальная гиперреактивность крайне редко появляются при эозинофильном бронхите [134].

#### 4.4.2. Гастроэзофагеальный рефлюкс

##### а) Введение

Хронический кашель, обусловленный гастро-эзофагеальными нарушениями, составляет по данным проспективных исследований до 5–41 % случаев [97, 100, 110]. Разнообразие диагностических критериев, проявлений диспепсии, экстраэзофагеального рефлюкса и результатов мониторинга рН затрудняет количественную характеристику кашля при ГЭРБ. У больных с ГЭРБ повышена чувствительность кашлевого рефлекса, которая снижается под влиянием антирефлюксной терапии [135–137]. Кашель, связанный с ГЭРБ, может быть вызван микроаспирациями желудочного содержимого в гортань и трахеобронхиальное дерево [138–140]. Второй предположительный механизм – вагус-зависимый эзофагеальный рефлекс, стимулированный кислотным и некислотным забросом [141–143]. Моторная дисфункция пищевода [144–148] и снижение эзофагеального клиренса [149] – но не замедленное опорожнение желудка [150] – вносят определенный вклад в оба эти механизма. Также предполагается наличие самоподдерживаемого цикла "кашель-рефлюкс" [143, 151].

##### б) Улучшает ли антирефлюксная терапия кашель, связанный с ГЭРБ?

##### *Рекомендации:*

- Ингибиторы протонной помпы (ИПП), такие как омепразол 20–40 мг 2 раза в день или эквивалентные препараты, назначаются до еды в течение 8 нед.
- Некоторым больным могут потребоваться прокинетики, такие как метоклопрамид, 10 мг 3 раза в день.
- Следует рассмотреть возможность отмены лекарств, которые потенциально могут усугубить ГЭРБ.

*Опубликованные доказательства.* Многочисленные неконтролируемые исследования сообщают, что антирефлюксная терапия уменьшает хронический рефлюкс-индуцированный кашель в 75–100 % случаев [98, 99, 135]. Рандомизированные контролируемые исследования, напротив, полагают, что ИПП, назначаемые дважды в день в течение 8 нед., уменьшают кашель, вызванный гастро-эзофагеальным рефлюксом, в 36–37 % [152, 153]. Ранитидин в дозе 300 мг 1 раз в день, назначаемый в течение 2 нед., уменьшает кашель у 54 % больных [154]. Однако ИПП имеют преимущества перед  $H_2$ -блокаторами [99, 155]: дозировка дважды в день и прием перед едой могут быть эффективнее [156, 157]. Полная супрессия продукции кислоты может быть достигнута только при комбинации ИПП, принимаемых 2 раза в день, и  $H_2$ -блокаторов, назначаемых на ночь [158]. Пробное лечение должно продолжаться не менее 8 нед. [96, 98, 152, 153, 159]. У некоторых больных могут дать эффект прокинетики [78, 96, 98, 160]. Отмена препаратов, потенциально усугубляющих рефлюкс (бифосфонаты, нитраты, блокаторы

кальциевых каналов, теофиллин, прогестероны), также может улучшить состояние больных [160].

Агонист рецепторов гамма-аминобутирата (ГАБ) баклофен повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера и затрудняет его открытие; по данным одного из исследований, баклофен уменьшает частоту кашля, индуцированного ГЭРБ, резистентного к другим видам терапии [161], а также оказывает неспецифическое влияние на кашлевой рефлекс [162].

#### в) Какова роль антирефлюксной терапии?

*Рекомендации.* Антирефлюксная терапия может быть эффективной при лечении кашля в тщательно отобранных случаях.

*Опубликованные доказательства.* У некоторых больных с кашлем, связанным с ГЭРБ, можно получить хороший эффект от хирургического лечения, такого как фундопликация [160, 163, 164]. Однако оптимальное время проведения и показания к ней пока не определены. До хирургических вмешательств следует провести тщательное обследование больного для исключения других причин кашля: амбулаторное 24-часовое мониторирование рН пищевода (оценка кислотного и щелочного рефлюкса и временной связи между эпизодами кашля и рефлюкса), пищеводную манометрию, исследование с бариевой взвесью, оценку опорожнения желудка, кислотный инфузионный тест Бернштейна, пробное лечение ИПП, отменить лекарства, потенцирующие рефлюкс [160, 164, 165]. Нарушение моторики пищевода может привести к неудовлетворительному результату хирургического лечения [145].

### 4.4.3. Кашель и заболевания верхних дыхательных путей

#### а) Определение

Кашель при патологии верхних дыхательных путей обычно связан с нарушением носового дыхания, синуситами и стеканием слизи из носа или придаточных пазух по задней стенке глотки, что иногда называется постназальным затеканием.

*Ключевые положения:*

- Доказана связь между заболеваниями верхних дыхательных путей и кашлем, но связь между кашлем и отдельными симптомами слабая.
- Эффективность антигистаминных препаратов при заболеваниях верхних дыхательных путей неоднозначна.
- При наличии выраженных симптомов патологии верхних дыхательных путей рекомендуется пробное лечение топическими стероидами в течение 1 мес.

*Опубликованные доказательства.* Синдром постназального затекания (*post-nasal drip syndrome*) описан в американской литературе как наиболее распространенная [97–99], хотя и не универсальная причина кашля [110]. Постназальное затекание и кашель сопровождают множество разнообразных заболеваний верхних дыхательных путей. В то же время многие больные с постназальным затеканием не кашляют. Является ли постназальное затекание са-

мостоятельным синдромом или это простой симптом, остается неясным [166].

Симптомы [89] и клинические данные [99] являются ненадежными критериями в диагностике патологии верхних дыхательных путей с постназальным затеканием как причины кашля. Единственный рекомендуемый диагностический подход состоит в лечении заболеваний верхних дыхательных путей [5].

В США рекомендуемое лечение включает в первую очередь комбинации антигистаминных препаратов и деконгестантов [5]. Первое поколение антигистаминных препаратов, рекомендуемое в этом документе, не используется в Великобритании, а данные об эффективности второго поколения (с меньшим седативным эффектом) в лечении кашля противоречивы [167, 168]. Рандомизированные контролируемые исследования роли топических стероидов в лечении хронического кашля этой природы не проводились, хотя в одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что интраназальные стероиды, назначаемые в течение 2 нед., эффективны при кашле, обусловленном аллергическим ринитом [169]. Интраназальные стероиды неэффективны в лечении симптомов обычной простуды, включая кашель [170]. Авторы многих проспективных исследований считают, что топические назальные стероиды, назначаемые в течение 2–8 нед., эффективны у больных с кашлем и постназальным затеканием [55, 171].

### 4.4.4. Идиопатический хронический кашель, или кашель неясной этиологии

*Ключевые положения:*

- Хронический кашель можно считать идиопатическим только после тщательного обследования в специализированной клинике кашля.
- У больных с идиопатическим кашлем часто в анамнезе имеется рефлюкс-индуцированный кашель.
- При идиопатическом кашле в дыхательных путях присутствует лимфоцитарное воспаление.

*Опубликованные доказательства.* У 20 % больных, направленных в специализированные клиники кашля [55, 172, 173], причина кашля остается не выясненной даже после активного обследования и пробного лечения. Предполагается, что такие больные представляют собой отдельную подгруппу, которая называется хроническим идиопатическим кашлем. Однако, анализируя анамнез, обычно можно заподозрить некилотный рефлюкс; при этом остается спорным, можно ли считать это причиной кашля без проявления определенных диагностических и лечебных мероприятий. Если рефлюкс является причиной кашля, то изменения в дыхательных путях больных должны представлять собой реакцию на заброс желудочного содержимого. Ниже обсуждается альтернативная точка зрения на идиопатический кашель как на самостоятельный синдром.

Больные идиопатическим кашлем – это преимущественно женщины среднего возраста, обычно

жалующиеся на длительно существующий хронический сухой кашель, который начинается в период вокруг менопаузы [87, 172, 174], часто после вирусных респираторных инфекций [173]. До 30 % из них имеют органоспецифичные аутоиммунные заболевания, чаще всего аутоиммунный гипотиреоз [87, 172]. У таких больных выявляется лимфоцитарное воспаление в дыхательных путях [87, 174, 176, 177] с усилением кашлевого рефлекса [175] и повышенной концентрацией кашлевых медиаторов, таких как гистамин, простагландины D2 и E2 в индуцированной мокроте [180]. Такой кашель можно объяснить усилением ранее существовавшего субклинического воспаления в дыхательных путях в период менопаузы [174, 181, 182]. В некоторых случаях этот процесс может быть результатом патологической миграции воспалительных клеток из первичного очага аутоиммунного воспаления в легкие [87, 183-185].

При обследовании больного с идиопатическим кашлем важно помнить о распространенных трудностях в ведении больных с хроническим кашлем. Лечение идиопатического хронического кашля малоэффективно и обычно ограничивается неспецифическими противокашлевыми препаратами, такими как декстрометорфан и другие с низкой эффективностью (баклофен, небулизированные местные анестетики – лидокаин, мепивакаин) [186]. Низкие дозы морфина, как недавно было показано, также эффективны [187].

#### 4.4.5. Лечение кашля, обусловленного другими распространенными респираторными заболеваниями

Выраженный кашель может быть изнуряющим симптомом при многих распространенных респираторных заболеваниях, в том числе при инфекциях нижних дыхательных путей (острый трахеобронхит, пневмония), ХОБЛ, раке легкого, диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, бронхоэктазах.

*Ключевые положения:*

- Кашель может быть изнуряющим симптомом при многих распространенных острых и хронических респираторных заболеваниях.
- Подавление кашля иногда может иметь относительные противопоказания, особенно когда кашлевой клиренс имеет важное значение.

*Опубликованные доказательства.* В некоторых клинических ситуациях, например, при пневмонии и бронхоэктазах, важен кашлевой клиренс, поэтому супрессия кашля нежелательна. Лечение ХОБЛ в основном направлено на контроль симптомов и снижение частоты обострений, но эффективность противокашлевой терапии не оценивалась ни в одном из исследований [188]. Кашель беспокоит большинство больных с раком легкого [189]. При этом рекомендуются лучевая терапия и опиоидные и неопиоидные противокашлевые препараты ([www.rcseng.ac.uk](http://www.rcseng.ac.uk)). Наиболее выраженным симптомом при диффузных паренхиматозных заболеваниях легких обычно является одышка, однако часто у таких больных возникает

кашель, нередко надсадный [190]. Информация по его лечению весьма ограничена [191]. Эффективность лечения, направленного непосредственно на кашель, у таких больных не исследовалась. Терапия диффузных паренхиматозных заболеваний легких выходит за рамки этого документа; читатели могут обратиться к соответствующим клиническим рекомендациям *BTS* ([www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk)).

## 5. Рекомендации для специалистов клиник кашля

*Общие рекомендации.* Систематический подход к диагностике и лечению остается наиболее эффективным при ведении больных с хроническим кашлем. Серьезными проблемами остаются сложность и стоимость обследования по существующему диагностическому алгоритму.

### 5.1. Введение

Оценка и ведение больного с хроническим кашлем в специализированных клиниках широко описана в литературе. Больные, обычно направляемые в эти клиники, являются курильщиками с преобладанием женщин примерно в отношении 2: 1 [50]. Нередко до направления к специалисту они уже получали базовое обследование и эмпирическое лечение.

Опубликованные исследовательские работы, проведенные в специализированных клиниках кашля, в большинстве представляют собой описательные когортные исследования и сообщения о клиническом опыте из экспертных центров по оценке и ведению больных с кашлем. Отсутствуют сравнительные исследования диагностических методик между различными специализированными клиниками. Таким образом, рекомендации для специализированных клиник в данном документе будут состоять из обзора опубликованных доказательств и клинического опыта группы по созданию рекомендаций.

### 5.2. Имеют ли преимущества диагностика и ведение больных в специализированных клиниках кашля?

*Рекомендации.* Все клиники, ведущие больных с хроническим кашлем, должны обеспечивать обследование, учитывающее легочные и внелегочные причины кашля.

*Опубликованные доказательства.* В трех исследованиях сообщается о низкой эффективности диагностики и лечения кашля в клиниках, не использовавших установленный алгоритм ведения больных с кашлем [2, 108, 109]. Опыт этих клиник существенно отличался от хороших результатов лечения, как правило, присущих специализированным учреждениям [55, 98, 99, 171, 192]. В неспециализированных клиниках наблюдается гиподиагностика внелегочных причин кашля, особенно ГЭРБ.



### 5.2.1. Сравнение протоколов и результатов работы специализированных клиник кашля

*Рекомендации.* Специализированные протоколы должны учитывать легочные и внелегочные причины кашля. Необходимы сравнительные исследования различных диагностических алгоритмов. Нельзя рекомендовать какой-либо один из существующих протоколов. При неудовлетворительных результатах диагностического поиска рекомендуется комбинация пробного лечения и целенаправленных исследований.

*Опубликованные доказательства.* Отсутствуют публикации, сравнивающие различные протоколы ведения больных с кашлем между разными специализированными клиниками. Однако эффективность лечения кашля в разных клиниках варьирует от 68 до 100 % [55, 97-100, 171, 192]. Таким образом, несмотря на обследование у специалистов, у значительной части больных причина кашля остается невыясненной. Неизвестно, зависит ли эта цифра от различий в обследуемых популяциях.

### 5.2.2. Экономическая эффективность диагностических алгоритмов, используемых в специализированных клиниках кашля

*Рекомендации.* Возможно, наиболее экономически эффективным является комбинированный подход с использованием выбранных диагностических тестов и эмпирического пробного лечения.

*Опубликованные доказательства.* Алгоритмы для диагностики причин кашля, обычно используемые в специализированных клиниках, варьируют от последовательной смены разных видов пробного эмпирического лечения [99] до всестороннего обследования во всех случаях перед назначением пробной терапии [100]. Экономическая эффективность таких диагностических алгоритмов изучена только в одном исследовании [193]. Принцип «обследовать все, потом лечить» наиболее дорогостоящий, но позволяет достичь успеха за более короткое время по сравнению с последовательной сменой различных режимов пробной терапии.

### 5.2.3. В чем специфическая роль специализированных клиник и когда надо направлять туда больных?

*Рекомендации:*

- Консультация в специализированной клинике кашля оправдана после безуспешного эмпирического лечения.
- Необходимо, чтобы специализированные центры были доступны всем больным.

Специализированные клиники кашля в Европе [55, 124, 148, 194], Азиатско-Тихоокеанском регионе [84, 192, 195], на Американском континенте [98, 100] широко сообщают о хороших результатах использования всесторонних диагностических протоколов. Желательно, чтобы любой врач имел возможность проконсультировать больного в специализированной клинике кашля. Советы о том, как и когда на-

править больного на консультацию в специализированную клинику кашля, даны в приложении 4. Показаниями для консультации являются:

- недостаток диагностических возможностей в первичных и вторичных учреждениях здравоохранения;
- неэффективность пробного эмпирического лечения астмы, ГЭРБ и риносинусита;
- серьезные осложнения кашля в анамнезе, такие как синкопальные состояния или травмы грудной клетки;
- желание пациента;
- набор участников в клинические исследования кашля и противокашлевой терапии.

## 5.3. Специальные методы обследования

### 5.3.1. Введение

Обязательные обследования больных с хроническим кашлем включают рентгенографию органов грудной клетки и спирометрию. В данном разделе рассмотрены более сложные диагностические тесты с неоднозначной интерпретацией результатов, тесты, применяемые преимущественно с исследовательскими целями, и новые методики.

### 5.3.2. Бронхопровокационные тесты

*Ключевые положения.* Существующая сегодня методика оценки гиперреактивности дыхательных путей стандартизована и широко применяется. Отрицательный результат исследования исключает астму, но не исключает кашля, отвечающего на лечение стероидами.

*Рекомендации.* Бронхопровокационные тесты следует использовать у больных с хроническим кашлем, не имеющих явных клинических причин, и нормальными показателями спирометрии после обследования у специалиста по респираторным заболеваниям.

*Опубликованные доказательства.* Опыт проведения бронхопровокационных тестов описан в большинстве публикаций из специализированных клиник кашля. Методы оценки бронхиальной гиперреактивности хорошо стандартизованы. В клиниках кашля чаще всего применяются прямые методы с использованием гистамина или метахолина [55, 98, 171], хотя описаны и непрямые методы [196]. Мнения разных центров по кашлю сходятся в том, что положительный тест предполагает астму и требует пробного лечения ингаляционными стероидами [55, 98, 192]. Положительное прогностическое значение этого теста варьирует от 78 до 88 % [55, 98]. Если отрицательный тест у больного с кашлем исключает БА, то это не исключает положительного эффекта от лечения стероидами. Множество независимых центров сообщают о положительном эффекте стероидов у кашляющих больных без подтвержденной гиперреактивности дыхательных путей [124, 195, 196].

Экстраторакальную гиперреактивность дыхательных путей можно выявить, записав кривую "максимальный экспираторный поток—объем" во время

обычного бронхопровокационного теста. В обследовании больных с кашлем этот метод используют 3 исследовательские группы [192, 197, 198]. Отсутствует единое мнение об интерпретации результатов этого исследования.

### 5.3.3. Исследования пищевода

**Ключевые положения.** Недооценка ГЭРБ в этиологии кашля является частой причиной неэффективного лечения.

**Рекомендации:**

- У больных с кашлем и типичными симптомами рефлюкса до исследований пищевода следует провести эмпирическое лечение.
- 24-часовое мониторирование рН плохо прогнозирует ответ на терапию, но может помочь в спорных диагностических ситуациях и при решении вопроса о фундопликации.

**Опубликованные доказательства.** Объективное обследование по поводу ГЭРБ включает исследование с барием [96, 100], гастродуоденоскопию [141] и амбулаторное мониторирование рН пищевода [55, 84, 98, 100, 141, 149]. Амбулаторное мониторирование рН пищевода часто считают самым чувствительным и специфичным исследованием для диагностики ГЭРБ. Недавно опубликованные результаты длительного наблюдения (в среднем 30 мес.) показали, что менее 30 % больных с "положительным" рН пищевода отвечают на антирефлюксную терапию и ни один из показателей мониторирования рН не прогнозирует с достаточной точностью эффективность терапии [199]. В другом исследовании при использовании пищеводной манометрии у больных с кашлем выявлена высокая частота нарушения моторики пищевода [148]. Поскольку кашель может быть следствием некислотного рефлюкса, помочь в диагностике рефлюкс-индуцированного кашля может исследование импеданса пищевода [200]. В настоящее время в литературе нет публикаций об использовании этой методики у больных с кашлем. Некоторые авторы вместо исследования пищевода предлагают проводить эмпирическую терапию [192].

### 5.3.4. Лучевая диагностика заболеваний придаточных пазух носа

**Ключевые положения.** Риносинуситы часто сопровождаются хроническим кашлем.

**Рекомендации.** До применения лучевых методов диагностики у больных с подозрением на риносинусит и с персистирующим кашлем должен проводиться осмотр ушей, носа и горла вне зависимости от адекватного пробного лечения патологии верхних дыхательных путей.

**Опубликованные доказательства.** Существующие клинические рекомендации по ведению больных с кашлем содержат мало советов о лучевой диагностике заболеваний придаточных пазух носа, предпочитая курс специфической терапии синуситов [10]. У отдельных больных (хронический кашель и избы-

точная продукция мокроты) рентгенография придаточных пазух имеет положительное прогностическое значение около 81 % и отрицательное прогностическое значение около 95 % [78]. Однако рентгенография придаточных пазух менее чувствительна, чем КТ [201]. В проспективном исследовании рутинное применение КТ синусов носа не превосходило ЛОР-осмотр по точности диагностики патологии верхних дыхательных путей как причины кашля [55].

### 5.3.5. Фиброларингоскопия

**Рекомендации.** Специализированные клиники кашля должны иметь возможность проведения фиброларингоскопии, желательно в условиях стационара.

**Опубликованные доказательства.** Трансназальная фиброларингоскопия является быстрым и несложным способом осмотра гортани без применения наркоза. Ларингофарингеальный рефлюкс можно диагностировать по характерным изменениям, связанным с воспалением и отеком гортани [202], которые включают псевдорозды (подсвязочный отек), облитерацию желудочков гортани, эритему черпаловидного хряща, отек задней стенки гортани и наличие слизи.

### 5.3.6. Кашлевые провокационные тесты

**Рекомендации:**

- На сегодняшний день отсутствуют доказательства в пользу рутинного применения кашлевых провокационных тестов в ведении больных с хроническим кашлем.
- Для использования кашлевых провокационных тестов в исследовательских целях необходима стандартизация методики и точные данные о распределении кашлевой реактивности среди населения.

**Опубликованные доказательства.** Описано много методов количественной оценки чувствительности кашлевого рефлекса для использования в специализированных клиниках кашля. К ним относятся провокационный тест с ингаляцией гипотонического раствора хлорида натрия при спокойном дыхании, провокационный тест с ингаляцией капсаицина [55, 171, 203] или лимонной кислоты [37] при одиночном вдохе. Несмотря на безопасность и относительную простоту этих методов, в обзоре кашлевых провокационных тестов подчеркивается необходимость выработки консенсуса по методикам их применения [204].

В отличие от бронхиальной гиперреактивности диапазон нормальной чувствительности кашлевого рефлекса при провокации кашля достаточно широк. Вследствие этого кашлевые провокационные тесты не имеют четкого приложения в диагностике и больше используются в клинических исследованиях.

## 5.4. Измерение и мониторирование кашля

**Ключевые положения:**

- Точная количественная оценка кашля помогает определить его тяжесть, оценить эффективность

лечения и может иметь диагностическое значение.

- Для объективной оценки кашля сегодня представляется перспективным амбулаторное мониторирование кашля, хотя для широкого использования во врачебной практике этот метод требует дальнейших технических усовершенствований.

*Опубликованные доказательства.* Описано много методов измерения частоты кашля, его интенсивности и тяжести. С этой целью применяют визуальную аналоговую шкалу и заполняемые пациентом дневники кашля, но они не всегда коррелируют с результатами объективных методов, таких как амбулаторное мониторирование кашля [205]. Использование серии различных амбулаторных записывающих мониторов кашля как у взрослых [60, 206], так и у детей [207–209] описано в литературе. Хотя в настоящее время существуют некоторые технические ограничения этих методов, они являются лучшими объективными способами записи кашля. Также исследовались различия в кашлевых звуках и характеристиках выдыхаемого воздушного потока при астме, бронхите и интерстициальном фиброзе [210]. Недавно проведен анализ записи ночного кашля, выявивший разницу в кашлевых звуках у больных с муковисцидозом и криптогенным фиброзирующим альвеолитом [211]. Эти наблюдения открывают новые диагностические возможности для оценки кашля.

## 5.5. Оценка воспаления в дыхательных путях

### 5.5.1. Индуцированная мокрота

*Рекомендации:*

- Наличие эозинофилии в мокроте имеет важное значение и должно анализироваться в клиниках кашля.
- Метод индуцированной мокроты должен использоваться после исключения распространенных причин кашля.

*Опубликованные доказательства.* В нескольких независимых исследованиях анализировали диагностические стратегии с использованием метода индуцированной мокроты [84, 124, 195]. Выявление эозинофилии в мокроте (> 3 % эозинофилов от общего числа клеток в мокроте) у больных без функциональных нарушений (особенно без бронхиальной гиперреактивности) в сочетании с картиной астмы помогает диагностировать эозинофильный бронхит как самостоятельную причину кашля. Эозинофильный бронхит является причиной кашля у 15% больных, направленных на консультацию к специалисту по кашлю [124], хотя продолжается дискуссия о том, является ли эозинофильный бронхит отдельной диагностической единицей [212].

### 5.5.2. Выдыхаемый воздух

*Рекомендации.* Пока недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать рутинное использование ана-

лиза выдыхаемого воздуха для клинической оценки хронического кашля.

*Опубликованные доказательства.* Уровень оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе у кашляющих неастматиков ниже, что позволяет некоторым образом дифференцировать астму как причину кашля [213]. NO выдыхаемого воздуха может представлять определенную альтернативу методу индуцированной мокроты, но его роль в диагностике и ведении больных с хроническим кашлем пока недостаточно определена. Повышение уровня NO в конденсате выдыхаемого воздуха описано у кашляющих детей, больных астмой, в отличие от детей с кашлем, но без астмы [214]. Измерение различных воспалительных молекул в конденсате выдыхаемого воздуха пока остается научно-исследовательской процедурой, но в будущем может иметь свое место в диагностике причин хронического кашля.

## 5.6. Рекомендованный диагностический протокол (см. приложение 2, части 1 и 2)

Диагностика и ведение взрослых больных с кашлем состоят из 2 фаз. Фаза 1 может применяться всеми врачами первичного и вторичного звена уже при первом визите кашляющего больного. Неэффективность лечения потребует использования фазы 2 диагностического алгоритма. Этот алгоритм имеется только на сайте [www.thoraxjnl.com/supplemental](http://www.thoraxjnl.com/supplemental).

## 6. Новые методы лечения кашля

*Рекомендации.* Новые лекарственные препараты для лечения кашля должны пройти мультицентровые испытания фазы II в нескольких специализированных центрах с количественной оценкой кашля объективными методами, оценкой качества жизни и выраженности симптомов.

### 6.1. Введение

Хронический кашель связан со многими воспалительными заболеваниями дыхательных путей, такими как астма, ХОБЛ, вирусные инфекции, легочный фиброз, бронхоэктазы [10]. В некоторых случаях для подавления лежащих в основе кашля воспалительных процессов можно применять определенные лекарственные препараты – например, кортикостероиды при лечении астмы и ХОБЛ или ИПП при лечении гастро-эзофагеального рефлюкса. Однако всегда остается часть больных, которые не отвечают на такую терапию, и больные с неустановленной причиной кашля, что не позволяет назначить специфическое лечение. Таким образом, существует необходимость разработки лекарств, непосредственно подавляющих чувствительность нервных структур (за счет блокады периферических или центральных механизмов), которые теоретически будут устранять кашель любой этиологии.

## 6.2. Новые разрабатываемые методы лечения

### 6.2.1. Опиаты

Предпринимаются попытки увеличить терапевтический индекс опиатов за счет топического использования поляризованного аналога энкефалина с периферической активностью BW443C81, который подавляет цитрат-индуцированный кашель у морских свинок [215]. Однако у здоровых добровольцев этот препарат не влиял на капсаицин-индуцированный кашель [215]. Новый опиоидный пептид ноцицептин, который связывается с аналогом опиоидного рецептора I (NOP), подавлял капсаицин-индуцированный кашель у морских свинок и механически вызванный кашель у кошек, однако нет данных о его эффективности у человека [216, 217].

### 6.2.2. Антагонисты нейрокининовых (NK) рецепторов

Антагонист нейрокининовых рецепторов NK2 SR 48968 подавляет цитрат-индуцированный кашель у морских свинок [218, 219]; противокашлевая активность антагонистов NK1 рецепторов пока обсуждается. Опубликовано сообщение о противокашлевом эффекте двойного антагониста NK1 / NK2 рецепторов (FK224) при брадикинин-индуцированном кашле у астматиков [220], но другие исследователи не смогли продемонстрировать противокашлевую активность препаратов того же типа [221]. Недавние работы показали роль активации рецепторов NK3 в возникновении кашлевой реакции за счет периферического механизма [222, 223], несмотря на то, что пока отсутствуют данные о наличии функциональных антагонистов NK3 рецепторов в легких человека.

### 6.2.3. Агонисты рецепторов гамма-аминобутирата (ГАБ)

Агонисты ГАБ (например, баклофен) подавляют капсаицин-индуцированный кашель у морских свинок [224, 225] и здоровых добровольцев [226] и оказывают некоторый положительный эффект у больных с хроническим кашлем [227].

### 6.2.4. Агонисты каннабионидных рецепторов CB2

Агонисты рецепторов CB2 снижают нервную чувствительность у морских свинок и человека *in vitro* и кашлевой рефлекс у морских свинок. Это позволяет предположить, что создание агонистов рецепторов CB2, не влияющих на рецепторы CB1 с центральной активностью, откроет новое и безопасное направление в лечении хронического кашля [228]. Данные об эффектах этого класса препаратов у человека пока отсутствуют.

### 6.2.5. Местные анестетики

Местные анестетики, такие как лидокаин, доставляются местно в дыхательные пути и ослабляют капсаицин-индуцированный кашель у человека [229]. Однако их противокашлевой эффект кратковременный

и сопровождается анестезией ротовой полости и глотки, что создает риск аспирации мокроты и пищи в дыхательные пути.

### 6.2.6. TRP (transient receptor potential)-каналы

Недавно описаны и воспроизведены искусственным путем рецепторы CMR1, чувствительные к холоду и ментолу [230]. Интересно, что ментол давно используется как противокашлевое средство и способен подавлять цитрат-индуцированный кашель у здоровых добровольцев [28]. Чувствительные к теплу каналы TRPV1 активируются капсаицином, основным ингредиентом, обуславливающим остроту перца чили [231, 232]. Капсазепин, блокатор этих каналов, подавляет капсаицин- и цитрат-индуцированный кашель у морских свинок [233]. Повышение экспрессии RTPV1 эпителиальными нервными структурами описано у больных с неастматическим хроническим кашлем [234]. Лекарственные препараты на этой основе в настоящее время находятся в стадии клинической разработки.

### 6.2.7. Стимуляторы калиевых каналов

NS1619, вещество, увеличивающее проводимость активируемых кальцием калиевых каналов, как было показано, у морских свинок подавляет активность чувствительных нервов и кашель, индуцированный цитратом [235]. Чувствительные к АТФ калиевые каналы также могут быть хорошей мишенью для действия этих препаратов.

## 6.3. Заключение

Лечение причин кашля часто является эффективной терапевтической стратегией. Однако в настоящее время отсутствует метод эффективного воздействия на кашель как таковой, с приемлемым «терапевтическим окном». В недалеком будущем ожидается открытие нескольких новых механизмов, однако большинство из этих исследований проведены на моделях животных и могут оказаться несостоятельными в отношении человека, как это было в прошлом при переходе от доклинической к клинической стадии испытания противокашлевых препаратов. Более того, противокашлевые препараты не оценивались в крупных клинических исследованиях, и большинство исследований, приведенных в данных рекомендациях, изучали эффективность препаратов в простых протоколах с капсаициновым провокационным тестом у здоровых добровольцев. Таким образом, существует настоятельная необходимость испытания новых противокашлевых препаратов в мультицентровых клинических исследованиях II фазы в нескольких специализированных центрах с использованием объективных методов количественной оценки кашля и оценки качества жизни и тяжести симптомов у больных с хроническим кашлем.

## 7. Дальнейшие исследования

- Определение оптимальной методики исследования противокашлевых лекарственных препаратов.
- Разработка простого диагностического теста, в частности, для диагностики гастро-эзофагеального рефлюкса.
- Изучение причин семейного кашля (генетическая основа?).
- Изучение взаимоотношений между кашлем—рефлюксом—астмой.
- Сравнение эффективности фундопликации и лекарственного лечения кашля.

### Приложение 1. Информационный лист пациента

#### Информационный лист пациента

Вас беспокоит



Большинство случаев кратковременного кашля обусловлено вирусной инфекцией. При этом антибиотики не помогут, даже если Вы откашливаете мокроту, поэтому Вы, вероятно, не нуждаетесь в визите к врачу.

Возможно, у вас недомогание, насморк или заложен нос, небольшая температура и ломота в костях.

Мы рекомендуем домашние средства, такие как мед и лимон, если вы ощущаете необходимость в лечении.

Вы можете принимать фармакологические лекарственные препараты. Противокашлевые средства, содержащие декстрометорфан, наиболее эффективны. Можете принять парацетамол. Также помогут ментоловые леденцы и паровые ингаляции.

Предотвратите ухудшение кашля — прекратите курить!

Помните: кашель и чихание способствуют распространению болезни, постарайтесь не заражать окружающих! Пользуйтесь носовым платком и не забывайте мыть руки.

Вы должны показаться врачу, если:

- у Вас откашливается кровь;
- у Вас появилась одышка;
- лихорадка сохраняется долго, и Вы не чувствуете себя здоровым;
- у Вас есть заболевания, такие как хронический бронхит (ХОБЛ), сердечно-сосудистые заболевания, диабет, астма;
- Вы недавно лежали в стационаре;
- Ваши симптомы сохраняются более 3 нед.

## Приложение 2. Протокол оценки хронического кашля у взрослых

Части 1 и 2 приложения 2 доступны только в электронном виде на сайте

<http://www.thoraxjnl.com/supplemental>.

## Приложение 3. Вопросник оценки кашля

Имя		
Возраст		
Курение:	да / нет / никогда	пачко-лет
Профессия:		
Продолжительность кашля:		
Предшествующие инфекции верхних дыхательных путей:	да / нет	

Опишите кашель (своими словами)	
Сухой / продуктивный	
Внезапное начало? Аспирация	
Мокрота (если есть):	
Ночью:	да / нет
Пробуждения из-за кашля:	да / нет
Трудности засыпания из-за кашля:	да / нет

Типичные раздражители, вызывающие кашель			
Физическая нагрузка:	да / нет	Разговор / смех / пение:	да / нет
Холодный воздух:	да / нет	Прием пищи:	да / нет
Аэрозоли:	да / нет	Смена положения тела:	да / нет
Кашель при подъеме из горизонтального положения:	да / нет	Прием пищи и период времени после еды:	да / нет

Лекарства, облегчающие кашель (поставьте галочкой, какие Вы пробовали принимать)			
Безрецептурные:	да / нет	Ингаляторы:	да / нет (укажите подробности)
Курс пероральных стероидов:	да / нет	Антирефлюксные препараты:	да / нет (укажите подробности)
Антибиотики:	да / нет	Назальные спреи:	да / нет (укажите подробности)
Кодеин / опиаты:	да / нет	Гомеопатические препараты:	да / нет (укажите подробности)

Сопутствующие респираторные симптомы			
Хрипы:	да / нет	Боли в грудной клетке:	да / нет
Одышка:	да / нет		

Другие сопутствующие симптомы	
Изжога / боли в эпигастрии:	да / нет
Постназальное затекание:	да / нет
Изменения голоса:	да / нет

Предшествующие заболевания (респираторные)		
Хрипы в детстве:	да / нет	
Атопия:	да / нет	кошки / собаки / трава / пища

Предшествующие заболевания (нереспираторные)	
Лекарственный анамнез (особенно ингибиторы АПФ / $\beta$ -блокаторы / нестероидные противовоспалительные препараты)	
Семейный анамнез кашля	
Систематические вопросы	
Обследование	

#### Приложение 4. Положение о специализированных клиниках кашля

##### Зачем нужны специализированные клиники кашля?

Специализированные клиники кашля имеют множество очевидных преимуществ:

1. Улучшают состояние пациента: эффективность лечения кашля значительно выше в специализированных клиниках кашля, чем в пульмонологических клиниках общего профиля.
2. Избежание ненужных назначений: неопределенность диагноза ведет к неоправданному назначению антибиотиков и ингаляционных стероидов.
3. Обучение: специализированные клиники кашля занимаются обучением и повышением квалификации врачей (подготовкой специалистов — руководителей по респираторным обучающим программам), функционалистов и медсестер специализированных респираторных служб.
4. Клинические исследования: углубленное изучение патофизиологии кашля, разработка и оценка новых противокашлевых препаратов требуют сотрудничества клиницистов, ученых и фармакологической промышленности. Специализированные клиники кашля предоставляют возможности для подробного обследования больных с кашлем и сочетают их интересы с интересами клинических и фармакологических исследований.
2. Весь персонал должен быть обучен в соответствии с ролью в обслуживании больных.
3. Адекватный контроль за пробным лечением, включающим оценку тяжести кашля (по визуальной аналоговой шкале и вопросам по качеству жизни).
4. Как минимум, необходимы условия для оценки легочной функции с помощью спирометрии.
5. Необходима возможность проведения рентгенографии грудной клетки и бронхопровокационных тестов с метахолином.
6. Возможность направления в соответствующие учреждения для исследования пищевода.
7. Возможность обследования ЛОР-органов либо на месте (условия для выполнения прямой ларингоскопии), либо возможность направить больного в ЛОР-клинику.
8. Возможность проведения бронхоскопии и КТ грудной клетки при необходимости.
9. Результаты обследования и лечения должны регулярно контролироваться.

##### Где можно организовать специализированные клиники кашля?

Специализированные клиники кашля должны сочетать диагностические и лечебные возможности. Обычно эти клиники создаются на основе медицинских учреждений вторичного звена, но могут быть организованы и на основе учреждений первичной медицинской помощи. Сравнительная информация об эффективности и стоимости обследования и лечения между клиниками отсутствует, что не позволяет отдать предпочтение какой-либо одной клинике.

##### Основные требования

1. За обслуживание каждого пациента должен нести ответственность конкретный врач общего профиля или консультант.

##### Желательное оборудование

1. Оборудование для сбора и анализа индуцированной мокроты.
2. Кашлевые провокационные тесты.

##### Стоимость

###### Капитальная стоимость:

- Обязательный пункт: спирометр (200–2 500 фунтов).
- Необязательные: гибкий ларингоскоп (примерно 7 000 фунтов), оборудование для кашлевого провокационного теста, дозиметр и небулайзер (примерно 4 000 фунтов).

###### Регулярные расходы:

- Штат клиник состоит из врача, функционалиста, медсестры и отдела канцелярии.
- Регулярные расходы — например, на провокационный тест с метахолином (около 50 фунтов на 1 исследование).

## Литература

1. Schappert S.M. National ambulatory medical care survey: 1991 summary. *Adv. Data* 1993; 230: 1–16.
2. McGarvey L.P.A., Heaney L.G., 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; 52: 158–161.
3. Birring S.S., Prudon B., Carr A.J. et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003; 58: 339–343.
4. French C. T., Irwin R.S., Fletcher K.E. et al. Evaluation of cough-specific quality of life questionnaire. *Chest* 2002; 121: 1123–1131.
5. Irwin R.S. et al. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 1s–292s.
6. Morice A.H., Fontana G.A., Sovijarvi A.R.A. et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 481–492.
7. Anon. Cough guidelines choke on evidence. *Lancet* 2006; 367: 276.
8. Widdicombe J., Fontana G. Cough: what's in a name? *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 10–15.
9. Curley F.J., Irwin R.S., Pratter M.R. et al. Cough and the common cold. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 305–311.
10. Irwin R.S., Boulet L.P., Cloutier M.M. et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114: 133S–181S.
11. Johnston S.L., Holgate S.T. Epidemiology of respiratory tract infections. In: Myint S., Taylor-Robinson D., eds. *Viral other infections of the human respiratory tract*. London: Chapman & Hall, 1996.
12. Reid D.D., Williams R.E., Hirsch A. Colds among office workers, an epidemiological study. *Lancet* 1953; 265: 1303–1306.
13. Eccles R., Loose I., Jawad M. et al. Effects of acetylsalicylic acid on sore throat pain and other pain symptoms associated with acute upper respiratory tract infection. *Pain Med.* 2003; 4: 118–124.
14. Proprietary Association of Great Britain (PAGB). Annual review and report 2002. London: Proprietary Association of Great Britain; 2002: 1–30.
15. Office of Population Censuses and Surveys. Morbidity statistics from general practice: 4th national study 1991–1992, series MB5, 3. London: HMSO, 1995.
16. Morice A.H. Epidemiology of cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15: 253–259.
17. Schaberg T., Gialdroni-Grassi G., Huchon G. et al. An analysis of decisions by European general practitioners to admit to hospital patients with lower respiratory tract infections. The European Study Group of Community Acquired Pneumonia (ESOCAP) of the European Respiratory Society. *Thorax* 1996; 51: 1017–1022.
18. Loudon R.G. Weather and cough. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 89: 352–359.
19. Monto A.S., Gravenstein S., Elliott M. et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 3243–3247.
20. Fleming D., Harcourt S., Smith G. Influenza and adult hospital admissions for respiratory conditions in England 1989–2001. *Commun. Dis. Publ. Hlth* 2003; 6: 231–237.
21. Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B. et al. The economic burden of noninfluenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163: 487–494.
22. Bramley T.J., Lerner D., Sames M. Productivity losses related to the common cold. *J. Occup. Environ. Med.* 2002; 44: 822–829.
23. Gwaltney J.M. Jr., Phillips C.D., Miller R.D. et al. Computed tomographic study of the common cold. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 25–30.
24. Puhakka T., Lavonius M., Varpula M. et al. Pulmonary imaging and function in the common cold. *Scand. J. Infect. Dis.* 2001; 33: 211–214.
25. Hutchings H.A., Eccles R., Smith A.P. et al. Voluntary cough suppression as an indication of symptom severity in upper respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 1449–1454.
26. Parvez L., Vaidya M., Sakhardande A. et al. Evaluation of antitussive agents in man. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1996; 9: 299–308.
27. Manap R.A., Wright C.E., Gregory A. et al. The antitussive effect of dextromethorphan in relation to CYP2D6 activity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 48: 382–387.
28. Morice A.H., Marshall A.E., Higgins K.S. et al. Effect of inhaled menthol on citric acid induced cough in normal subjects. *Thorax* 1994; 49: 1024–1026.
29. Janson C., Chinn S., Jarvis D. et al. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 647–654.
30. Barbee R.A., Halonen M., Kaltenborn W.T. 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; 99: 20–26.
31. Cullinan P. Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in south east England. *Respir. Med.* 1992; 86: 143–149.
32. 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; 4: 257–266.
33. Ford A.C., Forman D., Moayyedi P. et al. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax* 2006 (epub ahead of print).
34. Bjornsson E., Plaschke P., Norrman E. et al. Symptoms related to asthma and chronic bronchitis in three areas of Sweden. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 2146–2153.
35. Ludviksdottir D., Bjornsson E., Janson C. et al. Habitual coughing and its associations with asthma, anxiety, and gastroesophageal reflux. *Chest* 1996; 109: 1262–1268.
36. Fujimura M., Kasahara K., Kamio Y. et al. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1624–1626.
37. Kastelik J.A., Thompson R.H., Aziz I. et al. Sex-related differences in cough reflex sensitivity in patients with chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 961–964.
38. Turner D., Wailoo A., Nicholson K. et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Hlth. Technol. Assess* 2003; 7: iii–xiii.



39. Zemp E., Elsasser S., Schindler C. et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). The SAPALDIA Team. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1257–1266.
40. Braun-Fahrlander C., Wutrich B., Gassner M. et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom with Respect to Air Pollution and Climate. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1997; 8: 75–82.
41. Vedal S., Petkau J., White R. et al. Acute effects of ambient inhalable particles in asthmatic and nonasthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1034–1043.
42. Montnemery P., Bengtsson P., Elliot A. et al. Prevalence of obstructive lung diseases and respiratory symptoms in relation to living environment and socio-economic group. *Respir. Med.* 2001; 95: 744–752.
43. Viegi G., Pedreschi M., Baldacci S. et al. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1999; 3: 1034–1042.
44. Gehring U., Heinrich J., Jacob B. et al. Respiratory symptoms in relation to indoor exposure to mite and cat allergens and endotoxins. Indoor Factors and Genetics in Asthma (INGA) Study Group. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 555–563.
45. French C.L., Irwin R.S., Curley F.J. et al. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1657–1661.
46. Dicipinigaitis P.V., Tso R. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic cough (abstract). *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: A520.
47. French C.T., Fletcher K.E., Irwin R.S. A comparison of gender differences in health-related quality of life in acute and chronic coughers. *Chest* 2005; 127: 1991–1998.
48. French C.T., Fletcher K.E., Irwin R.S. Gender differences in health-related quality of life in patients complaining of chronic cough. *Chest* 2004; 125: 482–488.
49. Birring S.S., Patel R.B., Prudon B. et al. Quality of life in chronic cough (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: A135.
50. Morice A.H., Kastelik J.A. Cough – 1: Chronic cough in adults. *Thorax* 2003; 58: 901–907.
51. Jansen D.F., Schouten J.P., Vonk J.M. et al. Smoking and airway hyperresponsiveness especially in the presence of blood eosinophilia increase the risk to develop respiratory symptoms: a 25-year follow-up study in the general adult population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 259–264.
52. Dicipinigaitis P.V. Cough reflex sensitivity in cigarette smokers. *Chest* 2003; 123: 685–688.
53. Mello C.J., Irwin R.S., Curley F.J. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 997–1003.
54. Everett C.F., Ojoo J.C., Thompson R.H. et al. A questionnaire survey of individuals complaining of chronic cough (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (suppl.): A316.
55. McGarvey L.P., Heaney L.G., Lawson J.T. et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998; 53: 738–743.
56. Ojoo J.C., Kastelik J.A., Morice A.H. A boy with a disabling cough. *Lancet* 2003; 361: 674.
57. O'Connell F., Thomas V.E., Studham J.M. et al. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir. Med.* 1996; 90: 279–286.
58. Cerveri I., Accordini S., Corsico A. et al. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 413–417.
59. Power J.T., Stewart I.C., Connaughton J.J. et al. Nocturnal cough in patients with chronic bronchitis and emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 999–1001.
60. Hsu J.Y., Stone R.A., Logan Sinclair R.B. et al. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1246–1253.
61. Hargreaves M., Channon K. Mechanism of pacemaker induced cough. *Br. Heart J.* 1994; 71: 484–486.
62. Raj H., Singh V.K., Anand A. et al. Sensory origin of lobeline-induced sensations: a correlative study in man and cat. *J. Physiol. Lond.* 1995; 482: 235–246.
63. Morice A.H., Lowry R., Brown M.J. et al. Angiotensin converting enzyme and the cough reflex. *Lancet* 1987; 2: 1116–1118.
64. Bonnet R., Jorres R., Downey R. et al. Intractable cough associated with the supine body position. Effective therapy with nasal CPAP. *Chest* 1995; 108: 581–585.
65. Mittal R.K., Balaban D.H. The esophagogastric junction. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 924–932.
66. Everett C.F., Morice A.H. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respir. Med.* 2006 (epub ahead of print).
67. Sesoko S., Kaneko Y. Cough associated with the use of captopril. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145: 1524.
68. Yeo W.W., Foster G., Ramsay L.E. Prevalence of persistent cough during longterm enalapril treatment: controlled study versus nifedipine. *Quart. J. Med.* 1991; 80: 763–770.
69. Morimoto T., Gandhi T.K., Fiskio J.M. et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Eval. Clin. Pract.* 2004; 10: 499–509.
70. Ojoo J.C., Kastelik J.A., Morice A.H. Duration of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) induced cough (abstract). *Thorax* 2001; 56 (suppl. III): iii72.
71. Pitt B., Segal R., Martínez F.A. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–752.
72. Peyriere H., Mauboussin J.M., Arnaud A. et al. Chronic cough induced by abacavir apart from a context of hypersensitivity. *Allerg. Immunol. (Paris)* 2002; 34: 359–360.
73. Isler M., Akhan G., Bardak Y. et al. Dry cough and optic neuritis: two rare complications of interferon alpha treatment in chronic viral hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 1303–1304.
74. Kern J., Mustajbegovic J., Schachter E.N. et al. Respiratory findings in farmworkers. *J. Occup. Environ. Med.* 2001; 43: 905–913.
75. Gordon S.B., Curran A.D., Wong C.H. et al. Chronic respiratory symptom excess in bottle factory workers. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 23s.
76. Blanc P., Liu D., Juarez C. et al. Cough in hot pepper workers. *Chest* 1991; 99: 27–32.
77. Pauwels R.A., Buist A.S., Ma P. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic

- obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir. Care* 2001; 46: 798–825.
78. *Smyrniotis N.A., Irwin R.S., Curley F.J.* Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest* 1995; 108: 991–997.
  79. *Hopwood P., Stephens R.J.* Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *Br. J. Cancer*. 1995; 71: 633–636.
  80. *Bergman B., Aaronson N.K., Ahmedzai S. et al.* The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQC30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur. J. Cancer*. 1994; 30A: 635–642.
  81. *Galdi E., Moscato G.* Pertussis in the aetiology of chronic cough in adults. *Monaldi Arch. Chest Dis*. 2002; 57: 229–230.
  82. *Birkebaek N.H., Kristiansen M., Seefeldt T. et al.* Bordetella pertussis and chronic cough in adults. *Clin. Infect. Dis*. 1999; 29: 1239–1242.
  83. *Jansen D.F., Rijcken B., Schouten J.P. et al.* The relationship of skin test positivity, high serum total IgE levels, and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 159: 924–931.
  84. *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; 58: 14–18.
  85. *McGarvey L., Morice A.H.* Atopic cough: little evidence to support a new clinical entity. *Thorax* 2003; 58: 736–737.
  86. *Haider A.W., Larson M.G., O'Donnell C.J. et al.* The association of chronic cough with the risk of myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Am. J. Med*. 1999; 106: 279–284.
  87. *Birring S.S., Brightling C.E., Symon F.A. et al.* Idiopathic chronic cough: association with organ specific autoimmune disease and bronchoalveolar lymphocytosis. *Thorax* 2003; 58: 1066–1070.
  88. *Kok C., Kennerson M.L., Spring P.J. et al.* A locus for hereditary sensory neuropathy with cough and gastroesophageal reflux on chromosome 3p22–p24. *Am. J. Hum. Genet*. 2003; 73: 632–637.
  89. *McGarvey L.P., Heaney L.G., Lawson J.T. et al.* Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998; 53: 738–743.
  90. *Birring S.S., Passant C., Patel R.B. et al.* Chronic tonsillar enlargement and cough: preliminary evidence of a novel and treatable cause of chronic cough. *Eur. Respir. J*. 2004; 23: 199–201.
  91. *Koufman J.A.* The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101: 1–78.
  92. *Thiadens H.A., De Bock G.H., Dekker F.W. et al.* Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *Br. Med. J*. 1998; 316: 1286–1290.
  93. *Yu M.L., Ryu J.H.* Assessment of the patient with chronic cough (see comment). *Mayo Clin. Proc*. 1997; 72: 957–959.
  94. *Lawler W.R.* An office approach to the diagnosis of chronic cough. *Am. Fam. Physician* 1998; 58: 2015–2022.
  95. *D'Urzo A., Jugovic P.* Chronic cough. Three most common causes. *Can. Fam. Physician* 2002; 48: 1311–1316.
  96. *Irwin R.S., Corrao W.M., Pratter M.R.* Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1981; 123: 413–417.
  97. *Poe R.H., Harder R.V., Israel R.H. et al.* Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989; 95: 723–728.
  98. *Irwin R.S., Curley F.J., French C.L.* Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1990; 141: 640–647.
  99. *Pratter M.R., Bartter T., Akers S. et al.* An algorithmic approach to chronic cough. *Ann. Intern. Med*. 1993; 119: 977–983.
  100. *Palombini B.C., Villanova C.A., Araujo E. et al.* A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116: 279–284.
  101. *Celli B.R., MacNee W.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J*. 2004; 23: 932–946.
  102. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58 (suppl. 1): i1–i94.
  103. *Cockcroft D.W., Jokic R., Marciniuk D.D. et al.* The current dilemma with spirometric inclusion criteria for asthma drug trials. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 1997; 79: 226–228.
  104. *Thiadens H.A., De Bock G.H., Van Houwelingen J.C. et al.* Can peak expiratory flow measurements reliably identify the presence of airway obstruction and bronchodilator response as assessed by FEV<sub>1</sub> in primary care patients presenting with a persistent cough? *Thorax* 1999; 54: 1055–1060.
  105. *Corrao W.M., Braman S.S., Irwin R.S.* Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N. Engl. J. Med*. 1979; 300: 633–637.
  106. *Gibson P.G., Dolovich J., Denburg J. et al.* Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1: 1346–1348.
  107. *Hunter C.J., Brightling C.E., Woltmann G. et al.* A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002; 121: 1051–1057.
  108. *Puolijoki H., Lahdensuo A.* Causes of prolonged cough in patients referred to a chest clinic. *Ann. Med*. 1989; 21: 425–427.
  109. *Al-Mobeireek A.F., Al-Sarhani A., Al-Amri S. et al.* Chronic cough at a nonteaching hospital: are extrapulmonary causes overlooked? *Respirology* 2002; 7: 141–146.
  110. *Kastelik J.A., Aziz I., Ojoo J.C. et al.* Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur. Respir. J*. 2005; 25: 235–243.

111. *Mise K., Sviliic A., Bradaric A.* Foreign bodies in the bronchial system of adults (abstract). *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl.): 48s.
112. *Poe R.H., Israel R.H., Utell M.J. et al.* Chronic cough: bronchoscopy or pulmonary function testing? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 160–162.
113. *Packham S.* The role of bronchoscopy in the management of chronic cough (abstract). *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl. 33): 378s.
114. *Sen R.P., Walsh T.E.* Fiberoptic bronchoscopy for refractory cough. *Chest* 1991; 99: 33–35.
115. *El Hennawi D.D., Iskander N.M., Ibrahim I.H. et al.* Persistent cough: prevalence of gastroesophageal reflux and study of relevant laryngeal signs. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2004; 131: 767–772.
116. *Packham S.* The sensitivity of high resolution computed tomography and flexible bronchoscopy in the diagnosis of chronic cough (abstract). *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl.): 450s.
117. *Ojoo J.C., Kastelik J.A., Mulrennan S.A.* Selective use of thoracic computed tomographs in patients with chronic cough (abstract). *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl.): 449s.
118. *Padley S.P., Hansell D.M., Flower C.D. et al.* Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin. Radiol.* 1991; 44: 222–226.
119. *van der Bruggen-Bogaarts B.A., van der Bruggen H.M., van Waes P.F. et al.* Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high-resolution CT. *Chest* 1996; 109: 608–611.
120. *Volpe J., Storto M.L., Lee K. et al.* High-resolution CT of the lung: determination of the usefulness of CT scans obtained with the patient prone based on plain radiographic findings. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169: 369–374.
121. *Irwin R.S., Madison J.M.* The diagnosis and treatment of cough. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1715–1721.
122. *Fitch P.S., Brown V., Schock B.C. et al.* Chronic cough in children: bronchoalveolar lavage findings. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 1109–1114.
123. *Higgins B.G., Britton J.R., Chinn S. et al.* Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiologic studies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 588–593.
124. *Brightling C.E., Ward R., Goh K.L. et al.* Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 406–410.
125. *Brightling C.E., Bradding P., Symon F.A. et al.* Mast cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1699–1705.
126. *Pavord I.D., Brightling C.E., Woltmann G. et al.* Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma (letter). *Lancet* 1999; 353: 2213–2214.
127. *Green R.H., Brightling C.E., Woltmann G. et al.* Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57: 875–879.
128. *Cheriyian S., Greenberger P.A., Patterson R.* Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. *Ann. Allergy* 1994; 73: 478–480.
129. *Dicpinigaitis P.V., Dobkin J.B., Reichel J.* Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J. Asthma* 2002; 39: 291–297.
130. *Rafferty P., Jackson L., Smith R. et al.* Terfenadine, a potent histamine H1-receptor antagonist in the treatment of grass pollen sensitive asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 30: 229–235.
131. *Brightling C.E., Ward R., Wardlaw A.J. et al.* Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 682–686.
132. *Braman S.S., Corrao W.M.* Chronic cough. Diagnosis and treatment. *Prim. Care* 1985; 12: 217–225.
133. *Koh Y.Y., Jeong J.H., Park Y. et al.* Development of wheezing in patients with cough variant asthma during an increase in airway responsiveness. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 302–308.
134. *Hancox R.J., Leigh R., Kelly M.M. et al.* Eosinophilic bronchitis. *Lancet* 2001; 358: 1104.
135. *O'Connell F., Thomas V.E., Studham J.M. et al.* Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir. Med.* 1996; 90: 279–286.
136. *Ferrari M., Olivieri M., Sembenini C. et al.* Tussive effect of capsaicin in patients with gastroesophageal reflux without cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 557–561.
137. *Benini L., Ferrari M., Sembenini C. et al.* Cough threshold in reflux oesophagitis: influence of acid and of laryngeal and oesophageal damage. *Gut* 2000; 46: 762–767.
138. *Chernow B., Johnson L.F., Janowitz W.R. et al.* Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux: a diagnostic approach. *Dig. Dis. Sci.* 1979; 24: 839–844.
139. *Corwin R.W., Irwin R.S.* The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 576–581.
140. *Crausaz F.M., Favez G.* Aspiration of solid food particles into lungs of patients with gastroesophageal reflux and chronic bronchial disease. *Chest* 1988; 93: 376–378.
141. *Irwin R.S., French C.L., Curley F.J. et al.* Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993; 104: 1511–1517.
142. *Giudicelli R., Dupin B., Surpas P. et al.* Gastroesophageal reflux and respiratory manifestations: diagnostic approach, therapeutic indications and results (in French). *Ann. Chir.* 1990; 44: 552–554.
143. *Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B.* Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 160–167.
144. *Patti M.G., Debas H.T., Pellegrini C.A.* Esophageal manometry and 24-hour pH monitoring in the diagnosis of pulmonary aspiration secondary to gastroesophageal reflux. *Am. J. Surg.* 1992; 163: 401–406.
145. *DeMeester T.R., Bonavina L., Iacone C. et al.* Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux. A prospective clinical study and results of surgical therapy. *Ann. Surg.* 1990; 211: 337–345.
146. *Fouad Y.M., Katz P.O., Hatlebakk J.G. et al.* Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1464–1467.
147. *Knight R.E., Wells J.R., Parrish R.S.* Esophageal dysmotility as an important cofactor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 2000; 110: 1462–1466.

148. *Kastelik J.A., Redington A.E., Aziz I. et al.* Abnormal oesophageal motility in patients with chronic cough. *Thorax* 2003; 58: 699–702.
149. *Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B.* Chronic persistent cough and clearance of esophageal acid. *Chest* 1992; 102: 1668–1671.
150. *Kastelik J.A., Jackson W., Davies T.W. et al.* Measurement of gastric emptying in gastroesophageal reflux-related chronic cough. *Chest* 2002; 122: 2038–2041.
151. *Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B.* Chronic persistent cough and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1991; 46: 479–483.
152. *Ours T.M., Kavuru M.S., Schilz R.J. et al.* A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 3131–3138.
153. *Kiljander T.O., Salomaa E.R., Hietanen E.K. et al.* Chronic cough and gastroesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 633–638.
154. *Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B.* A randomised double-blind placebo controlled crossover study of ranitidine in patients with chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: A11.
155. *Vaezi M.F., Richter J.E.* Twenty-four-hour ambulatory esophageal pH monitoring in the diagnosis of acid reflux-related chronic cough. *South Med. J.* 1997; 90: 305–311.
156. *Kamel P.L., Hanson D., Kahrilas P.J.* Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am. J. Med.* 1994; 96: 321–326.
157. *Kuo B., Castell D.O.* Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91: 1532–1538.
158. *Xue S., Katz P.O., Banerjee P. et al.* Bedtime H<sub>2</sub> blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 1351–1356.
159. *Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al.* Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *J. A. M. A.* 2003; 290: 66–72.
160. *Novitsky Y.W., Zawacki J.K., Irwin R.S. et al.* Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: efficacy of antireflux surgery. *Surg. Endosc.* 2002; 16: 567–571.
161. *Menon M.S., Mulrennan S.A., Everett C.F. et al.* Experience with baclofen in cough secondary to gastroesophageal reflux disease (abstract). *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: A323.
162. *Dicpinigaitis P.V.* Effect of the GABA-agonist baclofen on bronchial responsiveness in asthmatics. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1999; 12: 257–260.
163. *Allen C.J., Anvari M.* Gastro-oesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax* 1998; 53: 963–968.
164. *Allen C.J., Anvari M.* Preoperative symptom evaluation and esophageal acid infusion predict response to laparoscopic Nissen fundoplication in gastroesophageal reflux patients who present with cough. *Surg. Endosc.* 2002; 16: 1037–1041.
165. *Irwin R.S., Zawacki J.K., Wilson M.M. et al.* Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/near-total elimination of esophageal acid. *Chest* 2002; 121: 1132–1140.
166. *Morice A.H.* Post-nasal drip syndrome—a symptom to be sniffed at? *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004; 17: 343–345.
167. *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; 51: 810–814.
168. *Dicpinigaitis P.V., Gayle Y.E.* Effect of the second-generation antihistamine fexofenadine on cough reflex sensitivity and pulmonary function. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 56: 501–504.
169. *Gawchik S., Goldstein S., Prenner B. et al.* Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90: 416–421.
170. *Puhakka T., Makela M.J., Malmstrom K. et al.* The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 726–731.
171. *O’Connell F., Thomas V.E., Pride N.B. et al.* Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 374–380.
172. *Birring S.S., Murphy A.C., Scullion J.E. et al.* Idiopathic chronic cough and organ-specific autoimmune diseases: a case-control study. *Respir. Med.* 2004; 98: 242–246.
173. *Haque R.A., Usmani O.S., Barnes P.J.* Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest* 2005; 127: 1710–1713.
174. *Mund E., Christensson B., Gronneberg R. et al.* Noneosinophilic CD4 lymphocytic airway inflammation in menopausal women with chronic dry cough. *Chest* 2005; 127: 1714–1721.
175. *Prudon B., Birring S.S., Vara D.D. et al.* Cough and glottic-stop reflex sensitivity in health and disease. *Chest* 2005; 127: 550–557.
176. *Lee S.Y., Cho J.Y., Shim J.J. et al.* Airway inflammation as an assessment of chronic nonproductive cough. *Chest* 2001; 120: 1114–1120.
177. *Boulet L.P., Milot J., Boutet M. et al.* Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 482–489.
178. *McGarvey L.P., Forsythe P., Heaney L.G. et al.* Bronchoalveolar lavage findings in patients with chronic nonproductive cough. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 59–65.
179. *Niimi A., Torrego A., Nicholson A.G. et al.* Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 565–570.
180. *Birring S.S., Parker D., Brightling C.E. et al.* Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 15–19.
181. *Mund E., Christensson B., Larsson K. et al.* Sex dependent differences in physiological ageing in the immune system of lower airways in healthy nonsmoking volunteers: study of lymphocyte subsets in bronchoalveolar lavage fluid and blood. *Thorax* 2001; 56: 450–455.
182. *Birring S.S., Pavord I.D.* Idiopathic chronic cough and organ-specific autoimmune disease. *Chest* 2006; 129: 213–214.
183. *Birring S.S., Patel R.B., Parker D. et al.* Airway function and markers of airway inflammation in patients with treated hypothyroidism. *Thorax* 2005; 60: 249–253.
184. *Brightling C.E., Symon F.A., Birring S.S. et al.* A case of cough, lymphocytic bronchoalveolitis and coeliac disease with improvement following a gluten free diet. *Thorax* 2002; 57: 91–92.

185. *Birring S.S., Morgan C.N., Prudon B. et al.* Respiratory symptoms in patients with treated hypothyroidism and inflammatory bowel disease. *Thorax* 2003; 58: 533–536.
186. *Raphael J.H., Stanley G.D., Langton J.A.* Effects of topical benzocaine and lignocaine on upper airway reflex sensitivity. *Anaesthesia* 1996; 51: 114–118.
187. *Jackson J., Wright C.E., Menon M. et al.* Opiate therapy in chronic intractable cough (abstract). *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: A321.
188. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (suppl. I): 1–232.
189. *Muers M.F., Round C.E.* Palliation of symptoms in non-small cell lung cancer: a study by the Yorkshire Regional Cancer Organisation Thoracic Group. *Thorax* 1993; 48: 339–343.
190. *Crystal R.G., Fulmer J.D., Roberts W.C. et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann. Intern. Med.* 1976; 85: 769–788.
191. *Hope-Gill B.D., Hilldrup S., Davies C. et al.* A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 995–1002.
192. *Carney I.K., Gibson P.G., Murree-Allen K. et al.* A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 211–216.
193. *Lin L., Poh K.L., Lim T.K.* Empirical treatment of chronic cough: a cost effectiveness analysis. *Proc. AMIA Symp.* 2001: 383–387.
194. *Chung K.F., Laloo U.G.* Diagnosis and management of chronic persistent dry cough. *Postgrad. Med. J.* 1996; 72: 594–598.
195. *Kim C.K., Kim J.T., Kang H. et al.* Sputum eosinophilia in cough-variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33: 1409–1414.
196. *Gibson P.G., Hargreave F.E., Girgis-Gabardo A. et al.* Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin. Exp. Allergy* 1995; 25: 127–132.
197. *Irwin R.S., Pratter M.R., Holland P.S. et al.* Postnasal drip causes cough and is associated with reversible upper airway obstruction. *Chest* 1984; 85: 346–352.
198. *Bucca C., Rolla G., Brussino L. et al.* Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction? *Lancet* 1995; 346: 791–795.
199. *Patterson R.N., Johnston B.T., MacMahon J. et al.* Oesophageal pH monitoring is of limited value in the diagnosis of “reflux-cough”. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 724–727.
200. *Sifrim D., Holloway R., Silny J. et al.* Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH impedance recording. *Gastroenterology* 2001; 120: 1588–1598.
201. *Davidson T.M., Brahme F.J., Gallagher M.E.* Radiographic evaluation for nasal dysfunction: computed tomography versus plain films. *Head Neck Surg.* 1989; 11: 405–409.
202. *Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A.* The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111: 1313–1317.
203. *Dicpinigaitis P.V.* Short- and long-term reproducibility of capsaicin cough challenge testing. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16: 61–65.
204. *Morice A.H., Kastelik J.A., Thompson R.* Cough challenge in the assessment of cough reflex. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52: 365–375.
205. *Chang A.B., Newman R.G., Carlin J.B. et al.* Subjective scoring of cough in children: parent-completed vs child-completed diary cards vs an objective method. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 462–466.
206. *Coyle M.A., Keenan B.D., Mayleben D.W. et al.* Objective assessment of cough over a 24-hr period in patients with COPD (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004: A606.
207. *Chang A.B., Newman R.G., Phelan P.D. et al.* A new use for an old Holter monitor: an ambulatory cough meter. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1637–1639.
208. *Corrigan D.L., Paton J.Y.* Pilot study of objective cough monitoring in infants. *Pediatr. Pulmonol.* 2003; 35: 350–357.
209. *Munyard P., Bush A.* How much coughing is normal? *Arch. Dis. Child.* 1996; 74: 531–534.
210. *Piirila P., Sovijarvi A.R.* Differences in acoustic and dynamic characteristics of spontaneous cough in pulmonary diseases. *Chest* 1989; 96: 46–53.
211. *Hall L.E., Smith A., Earis J.E. et al.* Patterns of cough in cystic fibrosis and cryptogenic fibrosing alveolitis (abstract). *Thorax* 2001; 56 (Suppl III): iii71.
212. *McGarvey L., Heaney L., MacMahon J. et al.* Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough (letter). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1763–1764.
213. *Chatkin J.M., Ansarin K., Silkoff P.E. et al.* Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1810–1813.
214. *Formanek W., Inci D., Lauener R.P. et al.* Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 487–491.
215. *Adcock J.J., Schneider C., Smith T.W.* Effects of codeine, morphine and a novel opioid pentapeptide BW443C, on cough, nociception and ventilation in the unanaesthetized guinea-pig. *Br. J. Pharmacol.* 1988; 93: 93–100.
216. *McLeod R.L., Parra L.E., Mutter J.C. et al.* Nociceptin inhibits cough in the guinea-pig by activation of ORL(1) receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 1175–1178.
217. *Bolser D.C., McLeod R.L., Tulshian D.B. et al.* Antitussive action of nociceptin in the cat. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 430: 107–111.
218. *Advenier C., Girard V., Naline E. et al.* Antitussive effect of SR 48968, a nonpeptide tachykinin NK(2) receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.* 1993; 250: 169–171.
219. *Girard V., Naline E., Vilain P. et al.* Effect of the two tachykinin antagonists, SR 48968 and SR 140333, on cough induced by citric acid in the unanaesthetized guinea-pig. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1110–1114.
220. *Ichinose M., Nakajima N., Takahashi T. et al.* Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. *Lancet* 1992; 340: 1248–1251.
221. *Fahy J.V., Wong H.H., Geppetti P. et al.* Effect of an NK1 receptor antagonist (CP-99,994) on hypertonic saline-induced bronchoconstriction and cough in male asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 879–884.
222. *Daoui S., Cognon C., Naline E. et al.* Involvement of tachykinin NK3 receptors in citric acid-induced cough

- and bronchial responses in guinea pigs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 42–48.
223. *Hay D.W., Giardina G.A., Griswold D.E. et al.* Nonpeptide tachykinin receptor antagonists. III. SB 235375, a low central nervous system-penetrant, potent and selective neurokinin-3 receptor antagonist, inhibits citric acid-induced cough and airways hyper-reactivity in guinea pigs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 300: 314–323.
224. *Bolser D.C., Aziz S.M., DeGennaro F.C. et al.* Antitussive effects of GABAB agonists in the cat and guinea-pig. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 110: 491–495.
225. *Bolser D.C., DeGennaro F.C., O'Reilly S. et al.* Peripheral and central sites of action of GABA-B agonists to inhibit the cough reflex in the cat and guinea pig. *Br. J. Pharmacol.* 1994; 113: 1344–1348.
226. *Dicpinigaitis P.V., Dobkin J.B., Rauf K. et al.* Inhibition of capsaicin-induced cough by the gamma-aminobutyric acid agonist baclofen. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38: 364–367.
227. *Dicpinigaitis P.V., Dobkin J.B.* Antitussive effect of the GABA-agonist baclofen. *Chest* 1997; 111: 996–999.
228. *Patel H.J., Birrell M.A., Crispino N. et al.* Inhibition of guinea-pig and human sensory nerve activity and the cough reflex in guinea-pigs by cannabinoid (CB2) receptor activation. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 140: 261–268.
229. *Choudry N.B., Fuller R.W., Anderson N. et al.* Separation of cough and reflex bronchoconstriction by inhaled local anaesthetics. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 579–583.
230. *McKemy D.D., Neuhausser W.M., Julius D.* Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002; 416: 52–58.
231. *Caterina M.J., Schumacher M.A., Tominaga M. et al.* The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816–824.
232. *Caterina M.J., Leffler A., Malmberg A.B. et al.* Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306–313.
233. *Laloo U.G., Fox A.J., Belvisi M.G. et al.* Capsazepine inhibits cough induced by capsaicin and citric acid but not by hypertonic saline in guinea pigs. *J. Appl. Physiol.* 1995; 79: 1082–1087.
234. *Groneberg D.A., Niimi A., Dinh Q.T. et al.* Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1276–1280.
235. *Fox A.J., Barnes P.J., Venkatesan P. et al.* Activation of large conductance potassium channels inhibits the afferent and efferent function of airway sensory nerves in the guinea pig. *J. Clin. Invest* 1997; 99: 513–519.

Поступила 15.12.06  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.24-008.41-053.8