

Рекомендации Европейского респираторного общества по диагностике и лечению хронического кашля у взрослых и детей

Alyn H. Morice¹, Eva Millqvist², Kristina Bieksiene³, Surinder S. Birring^{4,5}, Peter Dicpinigaitis⁶, Christian Domingo Ribas⁷, Michele Hilton Boon^{8}, Ahmad Kantar^{9**}, Kefang Lai^{10,21}, Lorcan McGarvey¹¹, David Rigau¹², Imran Satia^{13,14}, Jacky Smith¹⁵, Woo-Jung Song^{16,22***}, Thomy Tonia¹⁷, Jan W. K. van den Berg¹⁸, Mirjam J.G. van Manen¹⁹, Angela Zacharasiewicz²⁰*

- ¹ Группа респираторных исследований, Медицинская школа Халл-Йорк, Университет Халла (Халл, Соединенное Королевство)
- ² Кафедра внутренних болезней, респираторной медицины и аллергологии, Университетская больница Сальгренска, Гётеборгский университет (Гётеборг, Швеция)
- ³ Кафедра пульмонологии, Литовский университет медицинских наук (Каунас, Литва)
- ⁴ Центр изучения человека и прикладных физиологических наук, Школа фундаментальных и медицинских биологических наук, Факультет естественных наук и медицины, Королевский колледж Лондона (Лондон, Соединенное Королевство)
- ⁵ Отделение респираторной медицины, больница Королевского колледжа (Лондон, Соединенное Королевство)
- ⁶ Медицинский колледж Альберта Эйнштейна, Медицинский центр Монтефиоре, (Бронкс Нью-Йорк, США)
- ⁷ Пульмонологическая служба, Корпорасьо Санитария Парк Таули (Сабадель), Медицинский факультет, Автономный университет Барселоны (Барселона, Испания)
- ⁸ Отделение социальных и медицинских наук MRC / CSO, Университет Глазго (Глазго, Соединенное Королевство)
- ⁹ Педиатрический центр кашля и бронхиальной астмы, Институт при больнице Бергамо, Университетские и исследовательские больницы (Бергамо, Италия)
- ¹⁰ Отделение клинических исследований, Главная государственная лаборатория респираторных заболеваний, Институт респираторного здоровья Гуанчжоу, Первая дочерняя больница Медицинского университета Гуанчжоу (Гуанчжоу, Китай)
- ¹¹ Центр экспериментальной медицины, Школа медицины, стоматологии и биомедицинских наук, Королевский университет Белфаста (Белфаст, Соединенное Королевство)
- ¹² Иberoамериканский Кохрейновский центр (Барселона, Испания)
- ¹³ Кафедра медицины, Пульмонологическое отделение, Университет Макмастера (Гамильтон, Онтарио, Канада)
- ¹⁴ Манчестерский университет, Отделение инфекций, иммунитета и респираторной медицины, Манчестерский академический научный центр здравоохранения (Манчестер, Соединенное Королевство)
- ¹⁵ Манчестерский университет, Отделение инфекций, иммунитета и респираторной медицины, Целевой фонд NHS Манчестерского университета (Манчестер, Соединенное Королевство)
- ¹⁶ Лаборатория по изучению чувствительности дыхательных путей и кашля, Отделение аллергии и клинической иммунологии, Медицинский центр Асан, Медицинский колледж Университета Ульсана (Сеул, Корея)
- ¹⁷ Бернский университет (Берн, Швейцария)
- ¹⁸ Отделение респираторной медицины, больница Хустполи Исала (Зволле, Нидерланды)
- ¹⁹ Отделение респираторной медицины, Медицинский центр Университета имени Эразма Роттердамского (Роттердам, Нидерланды)
- ²⁰ Педиатрическое отделение, Клиническая больница Венского университета, больница Вильгельминен (Вена, Австрия)
- ²¹ Представитель Китайского торакального общества
- ²² Представитель Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по аллергии, бронхиальной астме и клинической иммунологии

✉ Alyn H. Morice, Hull York Medical School, University of Hull, Respiratory Research Group, Castle Hill Hospital, Castle Road, Cottingham, East Yorkshire, HU16 5JQ, UK (Соединенное Королевство); e-mail: a.h.morice@hull.ac.uk

Резюме

В рекомендации включены последние достижения в понимании патофизиологии хронического кашля (ХК), его диагностики и лечения. Кашлевая гиперчувствительность явилась объединяющим термином, с помощью которого описывается исключительная чувствительность пациентов к внешним раздражителям, таким как холодный воздух, запахи, дым и отбеливатели. Таким образом, симптомы у взрослых с ХК получили ясное физиологическое объяснение, основанное на афферентной гиперчувствительности блуждающего

* ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2240-7923>; ** ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3445-4612>; *** ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4630-9922>.

нерва. Существуют различные излечимые черты этой патологии — кашлевой вариант бронхиальной астмы / эозинофильный бронхит, которые отвечают на терапию противовоспалительными препаратами; не кислотный рефлюкс, поддающийся терапии прокинетическими препаратами, а не препаратами для уменьшения желудочной кислотности. Альтернативной стратегией борьбы с кашлем становится снижение гиперчувствительности за счет нейромодуляции. У пациентов с кашлем, устойчивым к другим методам лечения, очень эффективен морфин в низких дозах. Также рекомендуются габапентин и прегабалин, но их применение ограничивается нежелательными явлениями. Возможно, наиболее многообещающими фармакологическими разработками являются препараты, при воздействии которых снижается нейрональная гиперчувствительность, блокирующая возбудимость афферентных нервов, например, за счет ингибирования рецепторов аденозинтрифосфорной кислоты (P2X3). Наконец, очень эффективной может быть кашель-контролирующая терапия при условии проведения ее опытным врачом. Дети — это не маленькие взрослые, у них следует стремиться выявить первопричину кашля. Например, среди детей раннего возраста распространена аспирация инородных тел. Частой причиной влажного кашля у детей является затяжной бактериальный бронхит, что ранее было малоизвестно. Излечения в этих случаях можно добиться с помощью терапии антибактериальными препаратами (АБП) (выбор АБП, дозы и продолжительности применения еще предстоит определить). У детей следует использовать специальный педиатрический алгоритм.

Конфликт интересов: *A.H.Morice* сообщает о получении грантов, персональных гонораров, нефинансовой поддержки и другой помощи (участие в работе консультационного совета) от компаний *Merck Sharp & Dohme Corp.*, *Bayer AG Research & Development*, *Bayer US*, *Sanofi u Phillips Respironics*, персональных гонораров, нефинансовой поддержки и другой помощи (участие в работе консультационного совета) от компании *Bellus Health*, персональных гонораров и нефинансовой поддержки от компаний *AstraZeneca*, *Chiesi Ltd u Boehringer Ingelheim*, грантов, персональных гонораров и нефинансовой поддержки от компаний *GlaxoSmithKline* и *Respivant Sciences Inc.*, грантов, персональных гонораров и другой помощи (участие в работе консультационного совета) от компании *NeRRe Therapeutics*, грантов от компании *Menlo Therapeutics*, в период проведения исследования. *E.Millqvist* подал заявку на международный патент (согласно РСТ) на применение капсаицина в качестве противокашлевого препарата 3 января 2014 г. В настоящее время рассматриваются заявки на патенты в США, Канаде и ЕС. 17 августа 2017 г. был получен патент в Австралии. Однако этот метод лечения не описан, не рекомендован и никак не выделяется ни в одних рекомендациях. *K.Bieksiene* заявляет об отсутствии конфликтов интересов. *S.S.Birring* сообщает о получении грантов от компаний *Merck*, персональных гонораров за работу в составе консультационного совета от компаний *Merck*, *Bayer*, *GlaxoSmithKline*, *Menlo u Sanofi*, возмещения транспортных расходов от компании *Boehringer Ingelheim*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями. *P.Dicpinigaitis* заявляет об отсутствии конфликтов интересов. *C.Domingo Ribas* сообщает о получении персональных гонораров за чтение лекций и участие в работе консультационного совета от компаний *MSD*, *AstraZeneca*, *ALK u Sanofi-Aventis*, персональных гонораров за чтение лекций, участие в работе консультационного совета и нефинансовой поддержки (совместное проведение исследования) от компаний *Novartis* и *Teva*, персональных гонораров за участие в совещаниях от компаний *Allergy Therapeutics*, *Immunotek*, *Esteve u Menarini*, персональных гонораров от компаний *Chiesi*, персональных гонораров за чтение лекций от компании *Ferrer*, нефинансовой поддержки (совместное проведение исследования) от компаний *GlaxoSmithKline*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями. *M.Hilton Boon* сообщает о получении грантов от Совета по медицинским исследованиям (Соединенное Королевство) (MC_UU_12017/15) и от Управления главного научного эксперта Правительства Шотландии (SPHSU15), во время проведения исследования. *A.Kantar* является консультантом по дизайну исследования незарегистрированного препарата (*Merck Sharp & Dohme*, США), консультантом по дизайну исследований безрецептурных препаратов (*Sanofi*, Германия и *Infirst*, Соединенное Королевство) и заявляет об отсутствии конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей публикации. *K.Lai* сообщает о получении грантов и персональных гонораров от компаний *AstraZeneca*, *GlaxoSmithKline*, *Merck*, *Daiichi Sankyo* и *Novartis*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями. *L.McGarvey* сообщает о получении персональных гонораров от компаний *Merck & Co. Inc.* и *AstraZeneca*, грантов, персональных гонораров и нефинансовой поддержки от компаний *Chiesi*, персональных гонораров и нефинансовой поддержки от компаний *Boehringer Ingelheim*, грантов и нефинансовой поддержки от компаний *GlaxoSmithKline*, грантов и персональных гонораров от компаний *Almirall*, грантов от компаний *NC3R*, в период проведения исследования; грантов в рамках научной программы *European Union Interreg VA Health & Life Science Programme*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями. *D.Rigau* является методологом ERS. *I.Satia* в настоящее время получает стипендию по программе *ERS Marie Curie Respire 3 Global Fellowship programme* (713406) и сообщает о получении грантов от фонда *BMA James Trust Award*, грантов от фонда *North West Lung Centre Charity Grant*, персональных гонораров за чтение лекций от компаний *GlaxoSmithKline* и *AstraZeneca*, возмещение транспортных расходов на посещение конференций от компаний *GSK* и *Chiesi*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями. *J.Smith* сообщает о получении грантов и персональных гонораров за консалтинговые услуги и работу в составе консультационного совета от компаний *GlaxoSmithKline*, грантов и персональных гонораров за консалтинговые услуги от компаний *NeRRe Pharmaceuticals*, *Menlo*, *Bayer*, *Axalbio u Merck*, персональных гонораров за консалтинговые услуги от компаний *Boehringer Ingelheim*, *Genentech*, *Neomed*, *Chiesi u Bellus*, нефинансовой поддержки (предоставление оборудования для мониторинга кашля) от компании *Vitalograph*, грантов и персональных гонораров от компаний *Afferent*, персональных гонораров за консалтинговые услуги и нефинансовой поддержки (поддержка совместной научной работы) от компаний *AstraZeneca*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями; владеет патентом на способ генерации выходных данных. *W.-J.Song* заявляет об отсутствии конфликтов интересов. *T.Tonia* является методологом ERS. *J.W.K. van den Berg* сообщает о получении персональных гонораров за работу в составе консультационного совета от компаний *MSD*, грантов от компаний *Bayer*, вне связи с работой над настоящими рекомендациями. *M.J.G. van Manen* заявляет об отсутствии конфликтов интересов. *A.Zacharasiewicz* сообщает о получении оплаты консалтинговых услуг от компаний *Vertex*, *Novartis*, *Abbvie* и *Loewenstein*, оплату транспортных расходов от компаний *Mylan*, *Chiesi u Teva*, поддержки исследований от компаний *Abbvie*.

Заявление о спонсорстве. Эта работа финансировалась Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society — ERS*). Сведения о финансировании были переданы в реестр *Crossref Funder Registry*.

@ERS publications

Новые рекомендации Европейского респираторного общества по хроническому кашлю существенно изменили наши представления об этой патологии. У взрослых доминирующим диагнозом стала кашлевая гиперчувствительность, а большинство случаев влажного кашля у детей связано с персистирующим бактериальным бронхитом, что изменяет терапевтические рекомендации (<http://bit.ly/2kycX8D>). Документ одобрен исполнительным комитетом ERS 26 августа 2019 г.

Рекомендации, опубликованные Европейским респираторным обществом, включают данные исчерпывающего систематического обзора самых последних на тот момент исследований. Врачей призывают учитывать эти рекомендации в клинической практике. Однако данные клинические рекомендации не могут применяться во всех ситуациях. Врач обязан сверяться с другими необходимыми источниками информации, чтобы принимать целесообразные и правильные решения с учетом состояния здоровья конкретного пациента, при необходимости обсуждая свои рекомендации с пациентом (и / или лицом, осуществляющим уход), а также соблюдать официальные требования, применимые к рассматриваемым лекарственным препаратам и медицинским устройствам.

На сайте erj.ersjournals.com размещены дополнительные материалы к этой статье.

Получено: 24.05.19. **Принято после проверки:** 01.08.19

Авторское право ©ERS, 2020

Заявление об отказе от ответственности. Этот переведенный материал не проверялся перед выпуском, поэтому Европейское респираторное общество не несет ответственности за любые ошибки, упущения или неточности, а также за любые последствия, возникающие в связи с этим в содержании. Воспроизведено с разрешения © ERS, 2021.

European Respiratory Journal. 2020; 55 (6): 1951136. DOI: 10.1183/13993003.51136-2019. Опубликовано 19.11.20.

Перевод — Чашникова Е.П. Редактор перевода — к. м. н. Вознесенский Н.А.

Для цитирования: Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. European Respiratory Society guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019

European Respiratory Society guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children

Alyn H. Morice¹, Eva Millqvist², Kristina Bieksiene³, Surinder S. Birring^{4,5}, Peter Diczpinigaitis⁶, Christian Domingo Ribas⁷, Michele Hilton Boon^{8*}, Ahmad Kantar^{9**}, Kefang Lai^{10,21}, Lorcan McGarvey¹¹, David Rigau¹², Imran Satia^{13,14}, Jacky Smith¹⁵, Woo-Jung Song^{16,22***}, Thomy Tonia¹⁷, Jan W.K. van den Berg¹⁸, Mirjam J.G. van Manen¹⁹, Angela Zacharasiewicz²⁰

¹ Respiratory Research Group, Hull York Medical School, University of Hull, Hull, UK

² Dept of Internal Medicine/Respiratory Medicine and Allergy, Sahlgrenska University Hospital, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

³ Dept of Pulmonology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

⁴ Centre for Human and Applied Physiological Sciences, School of Basic and Medical Biosciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, UK

⁵ Dept of Respiratory Medicine, King's College Hospital, London, UK

⁶ Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Medical Center, Bronx, NY, USA

⁷ Pulmonary Service, Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell), Dept of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

⁸ MRC/CSO Social and Public Health Sciences Unit, University of Glasgow, Glasgow, UK

⁹ Pediatric Cough and Asthma Center, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, University and Research Hospitals, Bergamo, Italy

¹⁰ Dept of Clinical Research, State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

¹¹ Centre for Experimental Medicine, School of Medicine, Dentistry and Biomedical Sciences, Queen's University Belfast, Belfast, UK

¹² Iberoamerican Cochrane Centre, Barcelona, Spain

¹³ Dept of Medicine, Division of Respiratory, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

¹⁴ University of Manchester, Division of Infection, Immunity and Respiratory Medicine, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK

¹⁵ University of Manchester, Division of Infection, Immunity and Respiratory Medicine, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, UK

¹⁶ Airway Sensation and Cough Research Laboratory, Dept of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

¹⁷ University of Bern, Bern, Switzerland

¹⁸ Dept of Respiratory Medicine, Hoestpoli Isala hospital, Zwolle, The Netherlands

¹⁹ Dept of Respiratory Medicine, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

²⁰ Dept of Pediatrics, Teaching Hospital of the University of Vienna, Wilhelminen Hospital, Vienna, Austria

²¹ Representing the Chinese Thoracic Society

²² Representing the Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI)

✉ Alyn H. Morice, Hull York Medical School, University of Hull, Respiratory Research Group, Castle Hill Hospital, Castle Road, Cottingham, East Yorkshire, HU16 5JQ, UK. E-mail: a.h.morice@hull.ac.uk

Abstract

These guidelines incorporate the recent advances in chronic cough pathophysiology, diagnosis and treatment. The concept of cough hypersensitivity has allowed an umbrella term that explains the exquisite sensitivity of patients to external stimuli such as cold air, perfumes, smoke and bleach. Thus, adults with chronic cough now have a firm physical explanation for their symptoms based on vagal afferent hypersensitivity. Different treatable traits exist with cough variant asthma (CVA)/eosinophilic bronchitis responding to anti-inflammatory treatment and non-acid reflux being treated with prokinetic agents rather than the anti-acid drugs. An alternative antitussive strategy is to reduce hypersensitivity by neuromodulation. Low-dose morphine is highly effective in a subset of patients with cough resistant to other treatments. Gabapentin and pregabalin are also advocated, but in clinical experience they are limited by adverse events. Perhaps the most promising future developments in pharmacotherapy are drugs which tackle neuronal hypersensitivity by blocking excitability of afferent nerves by inhibiting targets such as the ATP receptor (P2X3). Finally, cough suppression therapy when performed by competent practitioners can be highly effective. Children are not small adults and a pursuit of an underlying cause for cough is advocated. Thus, in toddlers, inhalation of a foreign body is common. Persistent bacterial bronchitis is a common and previously unrecognised cause of wet cough in children. Antibiotics (drug, dose and duration need to be determined) can be curative. A paediatric-specific algorithm should be used.

* ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2240-7923>; ** ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3445-4612>; *** ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4630-9922>.

Conflict of interest: *A.H.Morice* reports grants, personal fees, non-financial support and other (advisory board participation) from Merck Sharp & Dohme Corp., Bayer AG Research & Development, Bayer US, Sanofi and Phillips Respironics, personal fees, non-financial support and other (advisory board participation) from Bellus Health, personal fees and non-financial support from AstraZeneca, Chiesi Ltd and Boehringer Ingelheim, grants, personal fees and non-financial support from GlaxoSmithKline and Respiant Sciences, Inc., grants, personal fees and other (advisory board participation) from NeRR Therapeutics, grants from Menlo Therapeutics, during the conduct of the study. *E.Millqvist* filed an international patent application (PCT application) for the use of capsaicin as a cough-reducing product on January 3, 2014. There is a pending patent application in the USA, Canada and the EU. In Australia a patent was issued on August 17 2017. However, this treatment method is not described, recommended or emphasised in any way in the guidelines. *K.Bieksiene* has nothing to disclose. *S.S.Birring* reports grants from Merck, personal fees for advisory board work from Merck, Bayer, GSK, Menlo and Sanofi, travel expenses reimbursement from Boehringer Ingelheim, outside the submitted work. *P.Dicpinigaitis* has nothing to disclose. *C.Domingo Ribas* reports personal fees for lectures and advisory board participation from MSD, AstraZeneca, ALK and Sanofi-Aventis, personal fees for lectures, advisory board participation and non-financial support (study collaboration) from Novartis and Teva, personal fees for meeting attendance from Allergy Therapeutics, Immunotek, Esteve and Menarini, personal fees from Chiesi, personal fees for lectures from Ferrer, non-financial support (study collaboration) from GlaxoSmithKline, outside the submitted work. *M.Hilton Boon* reports grants from Medical Research Council (UK) (MC_UU_12017/15), and from Scottish Government Chief Scientist Office (SPHSU15), during the conduct of the study. *A.Kantar* is advisor for study design of an unlicensed product (Merck Sharp & Dohme, USA); advisor for study design of an over-the-counter product (Sanofi, Germany) and (Infirst, UK). No financial or intellectual conflicts of interest regarding the content of this manuscript. *K.Lai* reports grants and personal fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck, Daiichi Sankyo and Novartis, outside the submitted work. *L.McGarvey* reports personal fees from Merck & Co. Inc. and AstraZeneca, grants, personal fees and non-financial support from Chiesi, personal fees and non-financial support from Boehringer Ingelheim, grants and non-financial support from GlaxoSmithKline, grants and personal fees from Almirall, grants from NC3R, during the conduct of the study; grants from European Union Interreg VA Health & Life Science Programme, outside the submitted work. *D.Rigau* acts as methodologist for the ERS. *I.Satia* is currently supported by ERS Marie Curie Respire 3 Global Fellowship programme (713406), and reports grants from BMA James Trust Award, grants from North West Lung Centre Charity Grant, personal fees for lectures from GlaxoSmithKline and AstraZeneca, travel Awards for attending conferences from GlaxoSmithKline and Chiesi, outside the submitted work. *J.Smith* reports grants and personal fees for consultancy and advisory board work from GlaxoSmithKline, grants and personal fees for consultancy from NeRR Pharmaceuticals, Menlo, Bayer, Axalbio and Merck, personal fees for consultancy from Boehringer Ingelheim, Genentech, Neomed, Chiesi and Bellus, non-financial support (provision of cough monitoring equipment) from Vitalograph, grants and personal fees from Afferent, personal fees for consultancy and non-financial support (scientific collaboration support in kind) from AstraZeneca, outside the submitted work; and has a patented method for generating output data licensed. *W.-J.Song* has nothing to disclose. *T.Tonia* acts as ERS methodologist. *J.W.K. van den Berg* reports personal fees for advisory board work from MSD, grants from Bayer, outside the submitted work. *M.J.G. van Manen* has nothing to disclose. *A.Zacharasiewicz* reports payment for consultancy work for Vertex, Novartis, Abbvie and Loewenstein, travel sponsorship from Mylan, Chiesi and Teva, support for research from Abbvie.

Support statement: This work was funded by the European Respiratory Society. Funding information for this article has been deposited with the Crossref Funder Registry.

@ERS publications

New ERS guideline on chronic cough details the paradigm shift in our understanding. In adults, cough hypersensitivity has become the overarching diagnosis, and in children, persistent bacterial bronchitis explains most wet cough, changing treatment advice (<http://bit.ly/2kycX8D>).

This document was endorsed by the ERS Executive Committee on August 26, 2019.

The guidelines published by the European Respiratory Society (ERS) incorporate data obtained from a comprehensive and systematic literature review of the most recent studies available at the time. Health professionals are encouraged to take the guidelines into account in their clinical practice. However, the recommendations issued by this guideline may not be appropriate for use in all situations. It is the individual responsibility of health professionals to consult other sources of relevant information, to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and the patient's caregiver where appropriate and/or necessary, and to verify rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription.

This article has supplementary material available from erj.ersjournals.com

Received: May 24, 2019. **Accepted after revision:** August 01, 2019

Copyright ©ERS 2020

Disclaimer Acknowledgement. This translated material has not been reviewed prior to release; therefore the European Respiratory Society may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the content. Reproduced with permission of the ©ERS 2021. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 1951136. DOI: 10.1183/13993003.51136-2019. Published 19 November 2020.

Translation – Chashnikova E.P. Translation editor – Voznesenskiy N.A., Candidate of Medicine

For citation: Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. European Respiratory Society guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019

Кашель – жизненно важный защитный рефлекс, предотвращающий аспирацию и способствующий очищению дыхательных путей (ДП). Однако при чрезмерно выраженном и продолжительном кашле, частота жалоб на который у взрослых людей составляет 5–10 %, серьезно нарушается состояние здоровья [1]. Тяжелый кашель приводит к значительному снижению качества жизни (КЖ) и может сопровождаться недержанием мочи, кашлевыми обмороками и дисфонией, которые, в свою очередь, вызывают трудности в отношениях с людьми и приводят к социальной изоляции и депрессии [2].

Хотя хронический кашель (ХК) может быть связан с широким спектром заболеваний, в последнее время стало очевидным, что у большинства взрослых пациентов, обращающихся с основной жалобой на ХК,

наблюдается весьма сходная клиническая картина [3]. Обычно они жалуются на сильную чувствительность к вдыханию различных раздражителей (парфюмерия, отбеливатели, холодный воздух), которые вызывают щекотание / раздражение в горле и позывы к кашлю. Эти признаки указывают на повышенную чувствительность нервных путей, опосредующих кашель [4]. Кроме того, выявляется уникальная эпидемиологическая картина, при которой 1/3 пациентов составляют женщины, причем максимальная распространенность приходится на 50–60-летних. На основании этих наблюдений в качестве диагноза сформулирована концепция **синдрома кашлевой гиперчувствительности** [5]. У детей ХК проявляется совершенно по-иному и имеет различную этиологию. Дети – не маленькие взрослые [6].

Настоящие рекомендации направлены на повышение точности диагностики и максимальное внедрение терапии, основанной на доказательствах, у детей и взрослых на уровне как первичной, так и вторичной медицинской помощи. Рекомендации предназначены для всех медицинских работников, занимающихся лечением пациентов с ХК. Рекомендации разработаны многопрофильной международной группой клиницистов и ученых, компетентность которых в этой области подтверждена их научными публикациями. Информацию о взглядах и предпочтениях пациентов получали с помощью Европейского пульмонологического фонда, предоставившего консультативную группу представителей пациентов, которые выразили свои предпочтения в ходе телеконференций, на конгрессе Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) и в письменной форме. Они помогли сформулировать и сделать приоритетными основные вопросы.

Обзор и структура рекомендаций

Настоящие рекомендации следуют гибридной модели рабочей группы по клиническим рекомендациям и Научного совета ERS [7], которая сочетает в себе научную строгость рекомендаций по оценке качества доказательств *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE), применявшихся для рассмотрения ключевых вопросов, и описательную часть (нарратив) для отражения консенсуса экспертов рабочей группы. Нарратив описывает клинически важные аспекты ХК, тогда как при помощи 8 ключевых вопросов систематически изучались имеющиеся доказательства в областях с клинически значимыми противоречиями.

Полное описание методологии и анализа отдельных вопросов представлено в дополнительном материале. В таблице представлено резюме по 8 вопросам (2 диагностических и 6 терапевтических), уровни доказательности и рекомендации, следующие из систематического обзора. Все остальные предложения

следует рассматривать как описательные высказывания.

Определение хронического кашля

Определение ХК через его продолжительность, безусловно, является субъективным подходом. В ранних исследованиях в качестве критерия ХК использовалась его продолжительность 3 мес., исходя из определения хронического бронхита (ХБ), разработанного Советом по медицинским исследованиям [8]. В более поздних рекомендациях предложены границы продолжительности кашля 8 нед. у взрослых [9] и 4 нед. — у детей [10]. В исследованиях новых противокашлевых средств включаются только лица с рефрактерным кашлем, продолжающимся > 1 года, тогда как некоторые пациенты кашляют ежедневно в течение многих лет, у других болезнь протекает с обострениями и ремиссиями, что затрудняет использование определения, основанного исключительно на длительности. Диагноз ХК следует устанавливать на основании совокупной клинической оценки с учетом особенностей фенотипов кашля, подробно описанных далее. Если не распознать синдром ХК, можно ошибочно диагностировать рецидивирующие легочные инфекции, резистентную БА или обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

У детей кашель часто называется хроническим при его продолжительности > 4 нед., хотя кашель у детей продолжительностью 3–8 нед. предлагается называть затяжным острым кашлем [10, 11]. Независимо от точной продолжительности болезни, ХК у детей отличается от такового у взрослых из-за различий в морфологии ДП, более высокой их чувствительности к вредным воздействиям, снижения контроля над кашлевым рефлексом и различий в степени зрелости нервной и иммунной систем у детей разных возрастных групп [6]. ХК у детей корректнее рассматривать как симптом основного заболевания.

Таблица
Рекомендации, сила рекомендаций, уровни доказательности, поддерживающие примечания

Table of recommendations, strength and level of evidence, and supporting remarks

Рекомендация	Сила рекомендации	Уровень доказательности	Ценность и предпочтения	Примечания
Вопрос 1. Следует ли проводить компьютерную томографию органов грудной клетки в рутинном порядке пациентам с хроническим кашлем, у которых отсутствует патология по данным рентгенографии органов грудной клетки и при физикальном осмотре?				
Рекомендация 1 Предлагается не проводить КТ ОГК в рутинном порядке у пациентов с ХК при нормальной РГ ОГК и отсутствии патологии при физикальном осмотре	Слабая	Очень низкий	Эта рекомендация больше значение придает влиянию на ведение пациентов и исходы, включая НЯ вследствие облучения. Меньшее значение придавалось диагностической чувствительности и специфичности	По данным литературы, частота любых дополнительных находок при КТ ОГК у пациентов с ХК с нормальными результатами РГ ОГК и физикального обследования значительно различалась. Однако члены рабочей группы решили, что этими отклонениями, вероятно, не оказывающими влияния на ведение пациентов, вряд ли можно объяснить кашель

Начало. Продолжение таблицы см. на стр. 423–425

Продолжение таблицы. Начало см. на стр. 422

				У пациентов без ясного диагноза или ХК, рефрактерного к терапии сопутствующих состояний, по данным КТ ОГК высокого разрешения можно выявить слабовыраженное интерстициальное заболевание легких, недиагностируемое при РГ (например, легочный фиброз или гиперчувствительный пневмонит), бронхоэктазы или слизистые пробки, при которых требуются бронхоскопия для очистки, лаваж и посев. Однако неизвестно, являются ли эти слабовыраженные изменения причиной кашля или следствием основной патологии, такой как повторяющаяся аспирация Есть опасения по поводу потенциального риска рака вследствие облучения во время КТ [89]. По результатам приблизительной оценки в рамках исследования [88], прогнозируемое количество раковых заболеваний в будущем, которые могут быть связаны с КТ ОГК, составляло 4 100 случаев (границы 95%-ной вероятности – 1 900–8 100) на 7 100 000 КТ-исследований, выполненных в США. У детей и женщин оценка этого риска была выше
Вопрос 2. Следует ли использовать показатель соотношения фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (F_{ENO}) / эозинофилы крови для прогнозирования ответа на лечение глюкокортикостероидами / антилейкотриеновыми препаратами при хроническом кашле?				
Рекомендация 2	–	Очень низкий	Эта рекомендация больше значение придает способности предсказывать ответ на лечение и влиянию на выбор тактики. Меньшее значение придавалось диагностической чувствительности и специфичности	Существует потребность в удобных, безопасных и практичных тестах для прогнозирования ответа на противовоспалительную терапию при ХК. В рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с различными респираторными заболеваниями уровни F_{ENO} или эозинофилов в крови были положительно связаны с ответом на противовоспалительную терапию [133–135]. Тем не менее нет доказательств высокого качества, которые позволили бы сформулировать рекомендации, как использовать эти параметры в качестве предикторов ответа на лечение у пациентов с ХК и какие пороговые уровни этих показателей являются оптимальными для использования у таких пациентов
Вопрос 3. Следует ли использовать противоастматические препараты (противовоспалительные или бронхолитические) для лечения хронического кашля?				
Рекомендация 3а	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы иГКС для некоторых пациентов с астматическим кашлем (или эозинофильным воспалением ДП) и низкой значимости НЯ	Астматический кашель (кашлевой вариант БА и эозинофильный бронхит) – частый фенотип ХК. Доказательства продолжающегося эозинофильного воспаления ДП можно получить при изучении клеточного состава индуцированной мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, однако в большинстве клиник эти методы недоступны. Кроме того, нет доказательств высокого качества в пользу рутинного определения F_{ENO} или уровня эозинофилов в крови у пациентов с ХК (рекомендация 2). Следовательно, можно рассмотреть эмпирическую терапию при астматическом кашле По данным литературы, эффективность иГКС у взрослых больных с ХК гетерогенна. Вариабельность ответа на лечение, вероятно, в первую очередь обусловлена характеристиками пациентов, в частности, эозинофильным воспалением Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что высокие дозы иГКС в качестве пробной терапии могут быть эффективнее низких / средних доз. Ответ на лечение обычно наблюдался в течение 2–4 нед., поэтому эмпирическую терапию следует прекращать при отсутствии ответа в течение 2–4 нед. У членов рабочей группы вызывает беспокойство практика длительного чрезмерного использования иГКС в отсутствие достаточных доказательств или ответа на лечение, а также риск пневмонии в связи с использованием флутиказона у пациентов с сопутствующей ХОБЛ
Рекомендация 3б	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы иГКС у некоторых пациентов с астматическим кашлем (или эозинофильным воспалением) и более низкой значимости НЯ	Общие примечания такие же, как и для взрослых Эмпирическую терапию следует прекратить при отсутствии ответа в течение 2–4 нед.
Рекомендация 3с	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы антилейкотриеновых препаратов у некоторых пациентов с астматическим кашлем (или эозинофильным воспалением ДП) и более низкой значимости НЯ	Общие комментарии сходны с комментариями для иГКС В настоящее время клинические доказательства имеются только для пациентов специфических подгрупп, например, с кашлевым вариантом БА или atopическим кашлем. Общая эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов у пациентов с неспецифическим ХК остается неопределенной Пробную терапию следует прекратить при отсутствии ответа в течение 2–4 нед.

Продолжение таблицы. Начало см. на стр. 422

Рекомендация 3d	Слабая	Среднее	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы комбинации ИГКС и длительно действующего бронходилататора у взрослых с ХК и фиксированной обструкцией ДП	Имеется беспокойство по поводу риска пневмонии в связи с использованием флутиказона у пациентов с сопутствующей ХОБЛ Пробную терапию следует прекратить при отсутствии ответа в течение 2–4 нед.
Вопрос 4. Следует ли использовать антацидные препараты (ингибиторы протонной помпы и H ₂ -гистаминоблокаторы) для лечения хронического кашля?				
Рекомендация 4	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы антацидных препаратов только для некоторых пациентов с кислотным рефлюксом и более низкой значимости НЯ	При приеме антацидных препаратов едва ли улучшатся результаты лечения кашля, если у пациента нет пептических симптомов или доказанного кислотного рефлюкса Клинические преимущества ингибиторов протонной помпы перед плацебо в отношении исходов лечения кашля оказались недостаточными у пациентов без кислотного рефлюкса и только небольшими – у лиц с кислотным рефлюксом. При назначении этих препаратов эффективно блокируется выработка кислоты в желудке и облегчаются симптомы, связанные с кислотностью, но они оказывают незначительное влияние на выраженность рефлюкса, его частоту и объем. Желудочная кислота, по-видимому, не играет большой роли в этиологии ХК Считается, что ингибиторы протонной помпы обычно хорошо переносятся, однако существует беспокойство по поводу повышенного риска таких осложнений, как пневмония, дефицит железа и витамина В ₁₂ , избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, связанная с <i>Clostridium difficile</i> , диарея, переломы костей [118]
Вопрос 5. Следует ли применять препараты, стимулирующие желудочно-кишечную моторику (ингибиторы рефлюкса, прокинетики и макролиды с прокинетической активностью) для лечения хронического кашля?				
Рекомендация 5	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы от препаратов с прокинетической активностью у некоторых пациентов с ХБ и более низкой значимости НЯ	Современные доказательства поддерживают только применение азитромицина у пациентов с фенотипом ХБ. При этом предполагается, что эффективность азитромицина в отношении кашля включает его прокинетические механизмы действия [136] Поскольку у пациентов с ХК часто выявляется нарушение моторики пищевода, можно рассматривать применение препаратов с прокинетической активностью (метоклопрамид, домперидон и азитромицин), хотя данных клинических исследований этих препаратов при кашле недостаточно
Вопрос 6. Какие нейромодуляторы (прегабалин, габапентин, трициклические антидепрессанты, опиаты) следует использовать для лечения хронического кашля?				
Рекомендация 6a	Сильная	Среднее	Эта рекомендация основана на высокой значимости клинической пользы и НЯ от опиатов при рефрактерном ХК	Препараты, действующие непосредственно на кашлевую гиперчувствительность, а не на излечимые причины, составляющие основу этой гиперчувствительности, являются многообещающей стратегией для будущих разработок. Показано, что имеющиеся препараты эффективны, но вызывают значимые НЯ. Эти неблагоприятные воздействия можно ослабить, применяя более низкие дозы, чем для лечения боли Клинический опыт показывает, что на опиаты отвечают примерно 50 % пациентов. У лиц, отвечающих на лечение, ответ явно выражен и развивается очень быстро (обычно в течение 1 нед.). Поэтому рекомендуется отменить препарат, если ответа не получено в течение 1–2 нед. Кодеин обычно не рекомендуется (за исключением случаев, когда это единственный доступный опиат) из-за межиндивидуальной генетической вариативности его метаболизма (CYP2D6) и, как следствие, меньшей предсказуемости ответа на лечение и профиля безопасности, особенно у детей
Рекомендация 6b	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на высокой значимости клинической пользы и НЯ от габапентина при рефрактерном ХК	Клинический опыт показывает, что частота ответа на габапентин и прегабалин ниже, чем на опиаты, а НЯ развиваются чаще. Частые НЯ – нечеткость зрения, дезориентация, головокружение, сухость во рту, усталость и тошнота

Окончание таблицы. Начало см. на стр. 422

Вопрос 7. Следует ли использовать немедикаментозную терапию (кашель-контролирующую терапию) у пациентов с хроническим кашлем?				
Рекомендация 7	Слабая	Среднее	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы кашель-контролирующей терапии для некоторых пациентов с рефрактерным ХК и более низкой значимости НЯ	Многокомпонентные физиотерапевтические и логопедические вмешательства могут быть рассмотрены для краткосрочного улучшения КЖ, связанного со здоровьем, и уменьшения частоты кашля у пациентов с рефрактерным ХК или у тех, кто желает получить альтернативу медикаментозному лечению. Однако это сложное вмешательство и требуются дальнейшие исследования с целью определить, какие именно его компоненты представляют ценность. Таким образом, физиотерапию против кашля и логопедическую / речевую терапию должны проводить опытные врачи. В настоящее время во многих странах не хватает квалифицированных специалистов по кашель-контролирующей терапии, при их подготовке требуются дополнительные ресурсы
Вопрос 8. Следует ли назначать эмпирическую антибактериальную терапию детям с хроническим влажным кашлем при нормальных данных рентгенографии органов грудной клетки, спирометрии и при отсутствиистораживающих симптомов?				
Рекомендация 8	Слабая	Низкое	Эта рекомендация основана на более высокой значимости клинической пользы от антибактериальной терапии при влажном ХК по сравнению с более низкой значимостью НЯ	ЗББ – частая излечимая причина кашля у детей. Пока не установлено, какие антибактериальные препараты, их дозы и продолжительность терапии являются предпочтительными Всегда следует внимательно изучать симптомы, которые могут указывать на специфическое заболевание

Примечание: КТ – компьютерная томография; РГ – рентгенография; ОГК – органы грудной клетки; ДП – дыхательные пути; ХК – хронический кашель; ХБ – хронический бронхит; НЯ – нежелательные явления; ЗББ – затяжной бактериальный бронхит; F_{ено} – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КЖ – качество жизни; данные рекомендации подготовлены без редакторской правки со стороны ERS. Конфликты интересов раскрыты, заявления можно найти в соответствующем разделе в конце этой публикации.

Note: these guidelines have been prepared without editorial revision by ERS. Conflicts of interest have been disclosed and statements can be found in the relevant section at the end of this publication.

Эпидемиология

Кашель – это распространенная медицинская проблема, которая несет серьезное социально-экономическое бремя [12]. Однако точные данные о бремени ХК отсутствуют, т. к. ранее ХК считался не отдельной патологией, а симптомом других респираторных заболеваний. Не существует и согласованного определения ХК для эпидемиологических исследований [8].

По данным метаанализа [1], распространенность ХК в общей взрослой популяции в мире составляет около 10 %. ХК более распространен в Европе, Америке и Океании по сравнению с Азией и Африкой. Распространенность ХК у взрослых ассоциирована с рядом демографических характеристик [13–16]. По результатам недавнего международного опроса взрослых пациентов ($n = 10\,032$), обратившихся в специализированные клиники по лечению кашля, $\frac{2}{3}$ составляли женщины, чаще всего – в возрасте около 60 лет [3]. Считается, что такая демографическая картина связана с различиями в обработке ощущения кашля в центральной нервной системе у мужчин и женщин. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов были синдром раздраженного кишечника, ожирение и различные нейропатические синдромы. Ятрогенный ХК вследствие медикаментозного лечения часто остается нераспознанным.

Примерно 35 % детей дошкольного возраста общались о кашле хотя бы 1 раз в течение 1 мес. [17], однако до сих пор нет исследований, в которых систематически изучалась бы распространенность ХК у де-

тей в разных странах. Распространенность ХК у детей различается следующим образом: 1 % – в Индии [18], 9 % – в Восточной Европе [19] и 5–12 % – в Китае; наиболее высокие показатели выявлены в областях с сильным загрязнением воздуха [20]. При различиях между субъективным восприятием и сообщениями родителей о симптомах усиливаются расхождения в оценках распространенности кашля [21]. Необходимы сравнительные исследования распространенности ХК по всему миру.

Влияние на пациентов

ХК доставляет сильные неудобства больному и окружающим. Наиболее частые причины обращения за медицинской помощью пациентов с кашлем включают беспокойство по поводу серьезного основного заболевания, рвоту, истощение, нарушения сна, чувство стыда перед окружающими, трудности при разговоре по телефону, недержание мочи и неудобства для семьи, друзей и коллег по работе [22].

При ХК отмечается широкий спектр осложнений [23]. Наибольшее влияние на КЖ, связанное со здоровьем, оказывают стрессовое недержание мочи, влияние на речь и депрессия [24]. Однако существуют и другие не менее неприятные осложнения, например, обмороки. В среднем отдельные пациенты сообщают о 8 неблагоприятных симптомах, которые у них сопутствуют кашлю [22].

Стрессовое недержание мочи особенно важно, поскольку женщины страдают кашлем намного чаще,

чем мужчины. У женщин, страдающих кашлем, при недержании мочи ухудшается КЖ, связанное со здоровьем [24]. У 25 % пациентов недержание мочи является тяжелым, но этот симптом редко обсуждается с врачом. Поэтому на приеме следует спрашивать пациента с кашлем о недержании мочи.

Влияние кашля формализовано можно оценить качественно и количественно с помощью валидированных инструментов для оценки КЖ, связанного со здоровьем, таких как Лестерский опросник по кашлю (*Leicester Cough Questionnaire* – LCQ) или Опросник по КЖ, связанному с кашлем (*Cough-specific Quality of Life Questionnaire* – CQLQ) [25, 26]. Сильной стороной инструментов для оценки КЖ, связанного со здоровьем, при кашле является то, что их можно использовать для подтверждения клинической значимости эффективности противокашлевой терапии. Пожалуй, самый простой способ получить субъективную оценку успеха лечения – это вопрос: «Оцените свой кашель по 10-балльной шкале», [27], который следует задавать на каждом приеме.

В педиатрической популяции основным мотивом для обращения за медицинской помощью является беспокойство родителей / опекунов о первопрочине кашля [28]. У детей кашель лучше всего рассматривать как симптом основного заболевания. Таким образом, на бремя заболевания оказывают влияние качество системы здравоохранения, а также не зависящие от здравоохранения факторы – возраст [29–31], пол, загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений [32].

Этиология и механизмы

Кашель – жизненно важный защитный рефлекс, предотвращающий аспирацию в легкие. Пациенты с нарушениями кашлевого рефлекса, например, страдающие неврологическими заболеваниями, подвержены повторяющимся эпизодам аспирации [33], которые часто ошибочно диагностируются как инфекции нижних ДП. Кашель – это рефлекс, возникающий при стимуляции афферентных волокон блуждающего нерва. Рецепторные поля кашлевого рефлекса в основном расположены в гортани и проводящих ДП, однако кашель может возникать и при раздражении рецепторов, расположенных в альвеолярных перегородках и паренхиме легких (например, при тромбоэмболии легочной артерии, сердечной недостаточности, височной болезни), глотке, пищеводе и даже в наружном ухе (афферентные волокна блуждающего нерва приходят в ушной канал от яремных ганглиев – рефлекс Арнольда) [34].

Вредные стимулы (например, желудочный сок, кислота, сигаретный дым, твердые частицы, гиперили гипотонические растворы) распознаются рецепторами и ионными каналами (например, TRPV1, TRPA1, TRPV4, ASIC, P2X3), расположенными на окончаниях афферентных волокон блуждающего нерва в слизистой оболочке ДП [35]. Афферентные волокна блуждающего нерва, регулирующие кашель, являются полимодальными, т. е. реагируют на множество различных химических и механических раздра-

жителей. По-видимому, важным стимулом является высвобождение аденозинтрифосфорной кислоты при клеточном стрессе [36]. Афферентные нервные импульсы передаются через аксоны блуждающего нерва в ствол мозга по крайней мере 2 различными биохимическими механизмами [37]. Кора головного мозга модулирует кашлевой рефлекс. У женщин площадь соматосенсорной коры, участвующей в формировании кашля, больше, чем у мужчин. Эта система отличается заметной избыточностью, пластичностью и адаптируемостью. Недавно опубликован фундаментальный обзор нейробиологии кашля [38].

Кашель может быть вызван чрезмерной стимуляцией нормального кашлевого рефлекса, например, при аспирации инородного тела или вдыхании токсических паров. Однако у большинства пациентов с ХК наблюдаются признаки гиперчувствительности кашлевого рефлекса, поскольку реагируют кашлем на слабую термическую, химическую или механическую стимуляцию [5]. Синдром кашлевой гиперчувствительности в настоящее время принят как обобщающий диагноз с различными фенотипами, которые зависят от типа и локализации воспаления. Предполагается наличие как центральных, так и периферических механизмов гиперчувствительности кашлевого рефлекса [39].

Этиологические механизмы кашлевой гиперчувствительности остаются дискуссионными и более подробно рассматриваются далее. Примерно у 1/4 пациентов отмечается воспаление в ДП, ассоциированное с Th2-лимфоцитами, хотя оно может быть связано не с атопией, а со стимуляцией врожденной иммунной системы [40]. При этом развиваются фенотипы кашлевого варианта БА и эозинофильного бронхита (ЭБ) [41]. Часто обнаруживаются рефлюкс, особенно не кислотный рефлюкс газов в ДП, и нарушение моторики пищевода [42]. Также сформулированы гипотезы о центральных механизмах кашлевой гиперчувствительности, косвенные подтверждения для которых были получены с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии [43]. Предполагается, что основу кашлевой гиперчувствительности составляет нейропатический процесс [44] и эта точка зрения подтверждается развитием кашля при определенных формах наследственной соматосенсорной нейропатии [45].

Фенотипы хронического кашля

Астматический кашель / эозинофильный бронхит

БА – это клинический диагноз. Не существует одного общепринятого теста, при помощи которого возможно было бы устанавливать или исключать диагноз БА, и поскольку проявления БА варьируемы, существуют различные мнения о том, как описывать этот синдром у пациентов с ХК. Эозинофильное воспаление может быть полезным биомаркером астматического кашля и оказать помощь при выборе тактики лечения. Наличие эозинофильного воспаления можно оценивать у всех взрослых и детей с ХК. Уровень эозинофилов

в мокроте — возможно, наиболее точный показатель, но этот анализ чаще недоступен для широкой практики, а если доступен, то для его осуществления требуются время и экспертная интерпретация. Показатель фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (F_{eNO}) можно использовать в качестве суррогатного маркера эозинофильного воспаления ДП и чувствительности к ингаляционным глюкокортикостероидам (иГКС) при классической БА, но его роль при БА и ХК diskutabelна. По данным метаанализа наблюдательных исследований показано, что при прогнозировании БА у взрослых пациентов с ХК F_{eNO} имеет относительно высокую специфичность — 0,85 [46]. Однако единого мнения относительно порогового значения этого показателя для подтверждения диагноза до сих пор не достигнуто. Содержание эозинофилов в крови — простой и доступный показатель, но он характеризуется суточной и сезонной изменчивостью [47], поэтому его нужно измерять несколько раз [48]. Количество эозинофилов $> 0,3$ кл. / мкл может указывать на эозинофильное воспаление в ДП [49, 50].

Выделено 3 подгруппы астматического кашля. Классическая БА характеризуется вариабельностью воздушного потока и гиперреактивностью бронхов, поэтому следует обязательно проводить спирометрию. Кашлевой вариант БА в качестве единственного симптома изначально описывался как встречающийся у больных БА кашель, который при применении бронходилататоров уменьшается [51]. Мнения относительно того, следует ли проводить бронхопровокационный тест для установления этого диагноза, расходятся. Некоторые специалисты считают его важной частью обследования, а другие находят, что этот метод играет небольшую роль.

Третья форма астматического кашля — ЭБ без бронхиальной обструкции и бронхиальной гиперреактивности. Предполагается, что при отсутствии последних 2 признаков требуется выделение ЭБ в качестве отдельной нозологической единицы — неастматического ЭБ [52]. Однако в случае ХК коммуникация между пациентом и врачом может улучшиться, если рассматривать это состояние как часть астматического спектра, в частности, потому, что на противовоспалительную противоастматическую терапию могут отвечать все 3 подгруппы. Подтверждение или опровержение диагноза астматического кашля приобретает большое значение в контексте выбора терапии (обсуждается далее в вопросах), поскольку астматический кашель может рассматриваться в качестве излечимого.

Кашель при рефлюксе

Роль рефлюкса, нарушения моторики пищевода и аспирации при ХК является противоречивой. По разным оценкам, распространенность рефлюкса различается от 0 до почти 100 %. По данным ранних исследований с использованием критериев кислотного рефлюкса показаны низкая частота и плохая взаимосвязь во времени [53]. По результатам систематического обзора [54] не обнаружено значимого

превосходства ингибиторов протонной помпы над плацебо у пациентов без кислотного рефлюкса, показаны лишь умеренные преимущества этих препаратов даже у пациентов с кислотным рефлюксом. Предполагается, что этиологическим фактором может быть некилотный рефлюкс — как жидкий, так и газообразный [55]. Однако сейчас нет надежных технологий для обнаружения такого рефлюкса, и диагноз основывается на анамнезе, подтвержденном валидированными опросниками, такими как Опросник для оценки рефлюкса в ДП Халла (*Hall Airway Reflux Questionnaire — HARQ*) [56] (версии на различных языках доступны на сайте www.issc.info) или индекс симптомов рефлюкса (*Reflux Symptom Index — RSI*) [57]. Ситуация осложняется тем, что у пациентов с ХК наблюдается высокая распространенность нарушений моторики пищевода [42], поэтому основной проблемой может быть пищеводно-глоточный рефлюкс, а не гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Рефлюксом и аспирацией можно объяснить многие симптомы ХК. Часто наблюдаются изменение голоса, назальные симптомы и дисгевзия [58]. Частые инфекции нижних ДП, бронхит и даже явные бронхоэктазы при многократной аспирации могут быть следствием, а не причиной кашля. Неудивительно, что после аспирации желудочного содержимого развивается воспаление. Воспаление может быть нейтрофильным или эозинофильным и приводить к развитию астматического кашля и гиперсекреции слизи [59].

Синдром постназального затека, или синдром кашля из верхних дыхательных путей

В рекомендациях по лечению кашля Американской коллегии торакальных терапевтов (*American College of Chest Physicians*, 2006) предложен термин «синдром кашля из верхних ДП» для описания разнообразных симптомов, которые раньше обозначались другими терминами, включая синдром постназального затека, ринит и риносинусит [60]. Однако при пересмотре номенклатуры продолжающиеся споры относительно существования этого синдрома и механизмов, с помощью которых он может вызывать ХК, не разрешились.

В отсутствие адекватных данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для лечения данного синдрома рекомендованы антигистаминные препараты 1-го поколения и деконгестанты. При этом считается, что антигистаминные препараты 1-го поколения обладают противокашлевым эффектом благодаря их центральному антихолинергическому действию [61].

Синдром кашля из верхних ДП у некоторых пациентов можно рассматривать как этиологическую причину ХК, поскольку он запускает кашлевую гиперчувствительность (неизвестный на данный момент механизм). Отсутствие доказательств эффективности местной терапии может свидетельствовать о том, что симптомы со стороны верхних ДП просто отражают генерализованное воспаление в ДП, вызванное БА или рефлюксом в ДП.

Ятрогенный кашель

ХК возникает примерно у 15 % пациентов, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). У большинства пациентов при приеме ингибиторов АПФ повышается чувствительность кашлевого рефлекса [62], и, вероятно, для клинически значимого воздействия требуются дополнительные факторы. Поскольку цепь рефлекса возвращается в исходное состояние, тесная связь во времени между кашлем и назначением или отменой препарата может отсутствовать [63]. Пациентам с кашлем нельзя назначать ингибиторы АПФ. При появлении кашля на фоне приема ингибитора АПФ этот препарат следует отменить. Антагонисты ангиотензина II не оказывают влияния на кашлевой рефлекс.

Ранее существовавшая рефлюксная болезнь может усугубиться при назначении таких лекарственных препаратов, как бифосфонаты или антагонисты кальциевых каналов, при этом также может усиливаться кашель, а глазные капли с простаноидами, такие как латанопрост, могут спускаться по слезному каналу и раздражать глотку [64].

Хронический кашель у детей

ХК у детей отличается от такового у взрослых как по причинам, так и по терапевтической тактике. Кашель у детей все чаще считается хроническим при его продолжительности > 4 нед. Детей с ХК, независимо от возраста, следует тщательно обследовать согласно педиатрическим протоколам [65].

В детстве ДП и нервная система претерпевают ряд процессов анатомического и физиологического созревания, которые влияют на кашлевой рефлекс. Кроме того, происходит развитие иммунных реакций и формирование иммунной памяти, что делает преобладающими причинами кашля у детей инфекции и врожденные аномалии [66]. Так, помимо частых причин (БА и постинфекционный кашель), у детей возможны бронхоэктазы, трахеомалиция и затяжной бактериальный бронхит (ЗББ) [67]. ЗББ — не новое заболевание, подобные ЗББ случаи описаны еще в 1980-х гг. [68]. Специалистами рабочей группы ERS недавно разработано надежное определение ЗББ для повседневной клинической практики, согласно которому, должны выполняться все 3 из следующих критериев:

- наличие непрерывного хронического (продолжительностью > 4 нед.) влажного или продуктивного кашля;
- отсутствие характерных симптомов, позволяющих заподозрить другие причины влажного или продуктивного кашля;
- разрешение кашля после приема перорального адекватного антибактериального препарата (АБП) 2–4-недельным курсом [69].

Следует отметить также, что ЗББ может быть предшественником бронхоэктазов [70].

Начальная оценка ХК у детей включает подробный анамнез и тщательное физикальное обследование для выявления возможного основного заболевания как

специфической причины кашля. Внезапный приступ кашля у здорового дошкольника может указывать на аспирацию инородного тела, при которой требуется проведение бронхоскопии. Важную роль играют РГ органов грудной клетки (ОГК) и спирометрия, если ребенок способен выполнить это обследование. При подозрении на специфическую причину ХК необходимы дальнейшие обследования. Специалистами Экспертной группы, составившими настоящие рекомендации, отмечено, что в случаях, когда никаких специфических симптомов не обнаружено, а данные РГ ОГК и спирометрия в норме, рекомендуется наблюдать больного в течение еще 4 нед. Если кашель сохраняется, следует установить, сухой он или влажный [71]. Причиной сухого ХК могут быть раздражители окружающего воздуха (например, табачный дым, продукты горения, выхлопные газы и т.д.), аллергены или перенесенная недавно инфекция. В случае влажного кашля следует сделать посев мокроты.

Привычный или тиковый кашель — еще одна этиологическая разновидность, наблюдаемая, в частности, у детей. Обычно можно выявить типичные клинические особенности тиков, включая подавляемость, отвлекаемость, внушаемость, изменчивость и наличие предчувствия, независимо от того, имеется ли у ребенка только тиковый кашель и / или другие тики. Кашель, ранее называвшийся психосоматическим, теперь следует обозначать как соматическое кашлевое расстройство, этот диагноз следует устанавливать только после углубленного обследования, в т. ч. для исключения тиковых расстройств и редких причин ХК [72].

Коморбидные психические расстройства присутствуют у всех пациентов с ХК различной этиологии, они часто уменьшаются после успешного лечения кашля [73]. Существуют ограниченные критерии для диагностики психогенного (соматического) кашля. Описанные в литературе признаки психогенного кашля не являются характерными исключительно для этого состояния [72]. Термин «соматическое кашлевое расстройство» часто использовался для описания кашля неясной этиологии, однако по данным недавних исследований показано, что психогенный кашель может быть вызван конкретными нейробиологическими причинами [43]. Наличие депрессии или тревоги нельзя использовать для диагностики психогенного кашля, т. к. эти психические симптомы могут развиваться как у взрослых, так и у детей с постоянно беспокоящим ХК, который не поддается лечению. В составе комплексного лечения предлагались такие эмпирические немедикаментозные методы, как гипноз, суггестивная терапия, психотерапия, направление к психологу и / или психиатру, но эти подходы не имеют доказательной базы.

Хронический рефрактерный кашель

У части пациентов с ХК, особенно взрослых, кашель персистирует, несмотря на тщательное обследование и лечение в соответствии с опубликованными практическими рекомендациями. Для описания этого клинического состояния использовались та-

кие термины, как идиопатический, необъяснимый и рефрактерный ХК [74]. По результатам успешных исследований применения препаратов с нейромодулирующим действием, таких как опиаты, габапентин и антагонисты P2X₃, сделано предположение, что основу этого состояния составляют, вероятно, нейрофизиологические нарушения. В настоящих рекомендациях термин «рефрактерный ХК» используется для обозначения того, что кашель не поддается традиционному лечению связанных с кашлем состояний или черт.

Хронический кашель при других заболеваниях

Большинство хронических респираторных заболеваний ассоциированы с кашлем. Физическое искривление ДП, такое как при раке легких или бронхоэктазах при муковисцидозе и ХБ, вызывает кашель из-за механического воздействия. Однако кашлевая гиперчувствительность из-за повреждения клеток и воспаления составляет основу большей части случаев усиления кашля при другой патологии. Различия в патологических механизмах заболеваний приводят к неоднородности этиологии кашля при других заболеваниях легких.

Например, при интерстициальных заболеваниях легких кашель наблюдается у 30–90 % больных. Пациенты с интерстициальными заболеваниями легких часто плохо отвечают на обычную противокашлевую терапию. По данным открытого исследования у лиц с идиопатическим легочным фиброзом при назначении пирфенидона снижалось объективное число приступов кашля в течение 24 ч и улучшалось КЖ, связанное с кашлем [75]. При приеме нового препарата кромогликата натрия отмечено улучшение суточной объективной частоты кашля на 31 % при идиопатическом легочном фиброзе, тогда как при идиопатическом ХК эффект отсутствовал [76]. Вероятно, каждое отдельное респираторное заболевание имеет свои особенности кашля, зависящие от способствующих кашлю факторов при данном заболевании.

Хронический кашель, табак и никотин

Курение — основная, но поддающаяся коррекции причина ХК, которая также неразрывно связана с ХОБЛ. По данным эпидемиологических исследований продемонстрирована связь между кумулятивным воздействием курения и ХК [77]. Кроме того, анамнез курения и количество выкуриваемых сигарет в день на момент обследования являются предикторами объективно измеренной частоты кашля [78]. Таким образом, логично было бы сделать вывод о том, что табачный дым и его компоненты способствуют кашлю. Однако в исследованиях с участием здоровых курящих и некурящих лиц получены дополнительные сведения, противоречащие этому общему предположению.

По данным многочисленных исследований с участием здоровых курящих людей продемонстрировано

подавление чувствительности кашлевого рефлекса к вдыхаемому капсаицину [79, 80]. При использовании электронных сигарет доставка никотина в легкие обеспечивается в отсутствие горения. Один эквивалент сигареты с табаком вызывал значимое подавление чувствительности кашлевого рефлекса [81]. Эти данные согласуются с таковыми, полученными по результатам клинических наблюдений о том, что в течение 1-го месяца после отказа от курения происходит временное усиление кашля [82]. Всем больным с ХК следует рекомендовать отказаться от курения, но при этом их следует предупредить о возможном кратковременном усилении кашля. Если у пациента не получается бросить курить из-за сильного кашля, электронные сигареты могут служить поддерживающей мерой [83].

Оценка кашля в клинической практике

Первичная оценка

Сбор анамнеза, физикальное обследование и инструментальные исследования у пациентов с ХК проводятся для исключения излечимых факторов заболевания, для которых может быть предложена направленная терапия. Специалистами Экспертной группы перед рассмотрением вопроса о назначении доступных в настоящее время нейромодуляторов большее значение придавалось контролю над любой патологией, такой как рефлюкс или эозинофилия ДП. Сбор подробного анамнеза и обследование должны быть направлены на исключение злокачественных новообразований, инфекции, аспирации инородных тел или приема ингибиторов АПФ. Влияние кашля следует оценивать либо путем записи простых показателей, таких как оценка кашля по шкале от 1 до 10, либо по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), либо с помощью более подробных валидированных показателей КЖ при кашле (LCQ или CQLQ). При использовании валидированных опросников (HARQ и RSI) выявляются признаки рефлюкса в ДП и гиперчувствительность ДП [84].

При первичном обследовании следует проводить спирометрию и РГ ОГК (Положение о надлежащей практике).

Компьютерная томография органов грудной клетки

Вопрос 1. Следует ли проводить рутинную компьютерную томографию органов грудной клетки пациентам с хроническим кашлем с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки и отсутствием патологии по результатам физикального осмотра?

Предлагается не проводить рутинную компьютерную томографию (КТ) ОГК у пациентов с ХК с нормальной РГ ОГК и отсутствием патологии по результатам осмотра (слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств).

По результатам некоторых проспективных и ретроспективных когортных исследований у 6,5–58 % пациентов с кашлем и нормальной РГ ОГК по дан-

ным КТ выявлялись диагностические находки. Однако причинно-следственная связь с кашлем либо не определена, либо считалась маловероятной [85–87]. Есть опасения по поводу потенциального риска рака вследствие облучения во время КТ [88, 89], поэтому необходимо сопоставить потенциальный риск неблагоприятных последствий облучения с пользой от возможных диагностических находок, особенно у лиц уязвимых популяций, таких как дети и женщины.

Дополнительные обследования для выявления излечимых факторов хронического кашля

В зависимости от анамнеза следует рассмотреть необходимость дополнительного обследования для выявления БА, ЭБ, риносинусита, рефлюкса и нарушения моторики пищевода (рис. 1).

Бронхиальная астма и эозинофильное воспаление

Для объективных доказательств классического астматического кашля обычно требуется подтверждение вариабельной бронхиальной обструкции путем выявления вариабельности пиковой скорости выдоха и обратимость обструкции при выполнении брон-

ходилатационного теста с сальбутамолом $> 12\text{--}15\%$. Однако эти обследования имеют очень низкую отрицательную прогностическую ценность, особенно у пациентов с нормальной функцией легких [86]. Некоторые специалисты считают нужным провести дальнейшее обследование на предмет гиперреактивности бронхов с использованием ингаляционного теста с метахолином или гистамином, хотя их польза для диагностики ставится под сомнение. Доказательства текущего эозинофильного воспаления в ДП можно получить путем анализа клеточного состава индуцированной мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа. В таких случаях повышенное содержание эозинофилов ($> 3\%$) в ДП при отсутствии гиперреактивности бронхов может указывать на ЭБ, который выявлялся примерно у 13% пациентов, обращавшихся в клиники по поводу кашля [41]. Однако в большинстве центров нет возможности провести подобные обследования, поэтому неинвазивной альтернативой является использование F_{eNO} или уровня эозинофилов в крови в качестве суррогатного маркера содержания эозинофилов в ДП. Клиническая ценность F_{eNO} или числа эозинофилов в крови для диагностики или прогнозирования ответа на лечение у пациентов с ХК еще не подвергалась систематической оценке [90].

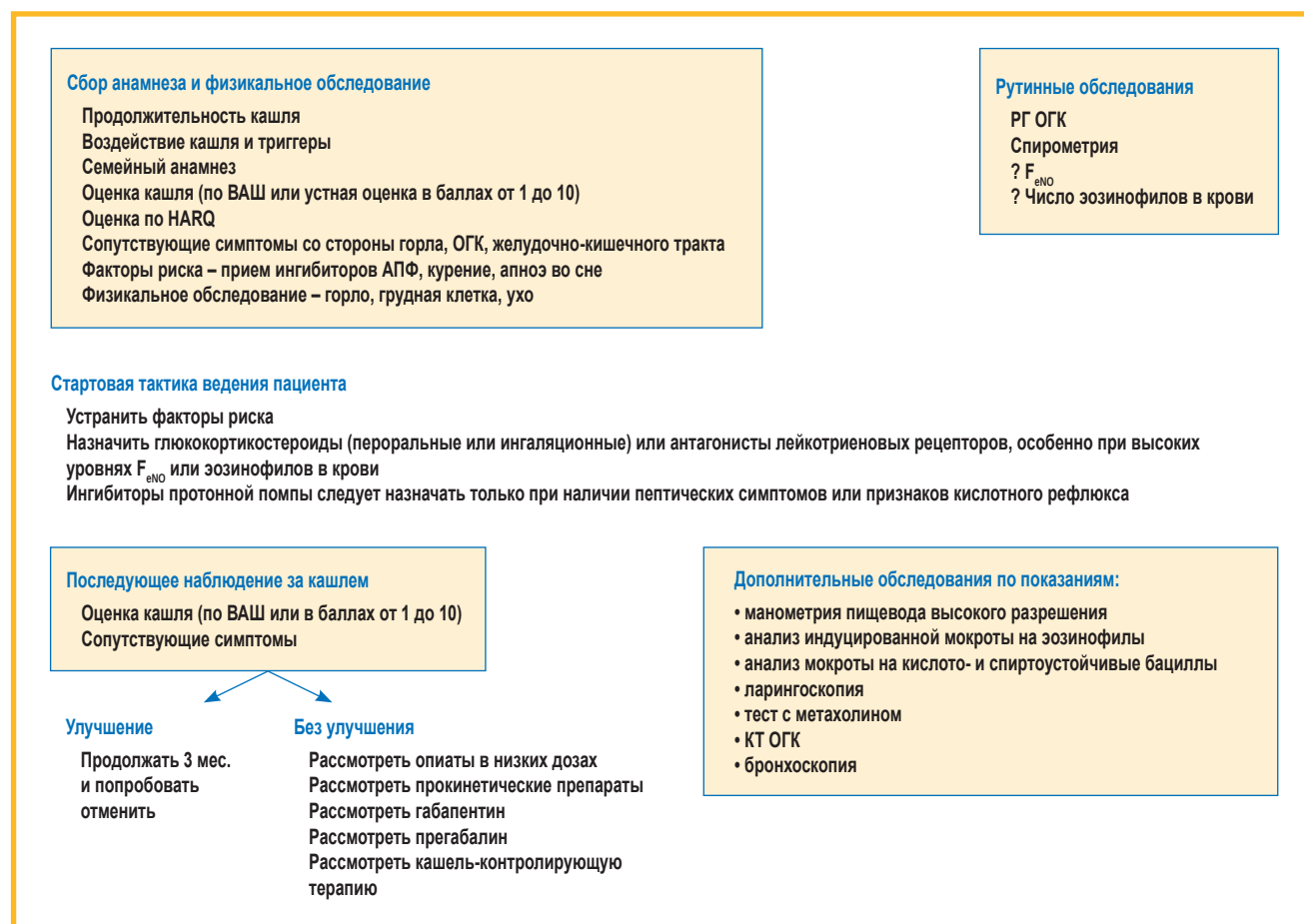


Рис. 1. Обследование при кашле у взрослых

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ОГК – органы грудной клетки; HARQ (Hull Airway Reflex Questionnaire) – Опросник для оценки рефлюкса в дыхательные пути Халла; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; F_{eNO} – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; КТ – компьютерная томография.

Figure 1. Cough assessment in adults

Вопрос 2. Следует ли использовать показатель соотношения F_{eNO} / число эозинофилов в крови для прогнозирования ответа на лечение глюкокортикостероидами / антилейкотриеновыми препаратами при хроническом кашле?

Существует потребность в удобных и практичных тестах для прогнозирования ответа на противовоспалительную терапию при ХК. Однако качественных доказательств все еще недостаточно. Для оценки применимости этих показателей у пациентов с ХК необходимы плацебоконтролируемые исследования, а также требуется консенсус в отношении пороговых уровней.

По данным РКИ [91] с участием взрослых некурящих пациентов с ХК показано, что исходные уровни F_{eNO} (> 30 и < 20 ppb) не позволяли предсказать ответ на прием антилейкотриеновых препаратов. В конце лечения в группах с высокой и низкой F_{eNO} установлены одинаковые показатели частоты кашля и КЖ. Согласно результатам наблюдательных исследований показано, что у пациентов, не отвечающих на терапию иГКС, исходно могут отмечаться достоверно более низкие уровни F_{eNO} [92, 93], но эти результаты были неустойчивыми [94]. Необходимы РКИ полезности F_{eNO} в качестве предиктора ответа на лечение у пациентов с ХК. На данный момент не существует исследований прогностической ценности числа эозинофилов в крови при ХК.

При астматическом кашле может быть показана эмпирическая терапия определенными препаратами, т. к. отмечается неопределенность результатов диагностических тестов. У взрослых пероральный прием преднизолона в течение 1 нед. может вызвать резкое уменьшение кашля [95]. Использовать иГКС можно в случаях, когда пероральные ГКС противопоказаны, предпочтительно — у детей. Однако иГКС могут быть менее эффективными, поскольку воспаление при кашлевом варианте БА и ЭБ локализовано не в тех частях ДП, что при классической БА [96], и может развиваться с участием других механизмов, например, системы врожденного иммунитета [97]. Этим также можно объяснить более высокую эффективность при астматическом кашле системных антагонистов лейкотриеновых рецепторов, таких как монтелукаст [98].

Рефлюкс и нарушения моторики

При отсутствии пептических симптомов 24-часовой мониторинг pH бесполезен для выявления рефлюксной болезни. Однако у пациентов с ХК очень часто встречаются физиологические нарушения со стороны пищевода, которые могут быть выявлены, хотя и с низкой чувствительностью, при РГ с бариевой взвесью. Манометрия пищевода высокого разрешения обладает большей точностью и позволяет получить информацию о локализации и механизмах нарушения моторики у большинства пациентов [42].

Верхние дыхательные пути

У пациентов, которые сообщают о симптомах со стороны верхних ДП, может быть проведена оптоволо-

конная ларингоскопия. В гортани у них обычно выявляется покраснение и признаки воспаления. Однако это обследование имеет низкую чувствительность и специфичность. У некоторых больных при ларингоскопии обнаруживается индуцируемая обструкция гортани, связанная с кашлем, что помогает запланировать кашель-контролирующую терапию в будущем [99]. Риноскопия может быть полезна для выявления полипов и удаления секрета из закупоренных носовых пазух при рецидивирующих риносинуситах, но рутинная ларингоскопия, риноскопия или КТ носовых пазух не рекомендуются, т. к. диагностические находки в области носа напрямую не связаны с кашлем [100, 101].

Хронический кашель у детей

При лечении ХК у детей следует использовать специальные педиатрические протоколы и алгоритмы, в которых тактика зависит от этиологии кашля. Наиболее распространенные причины ХК у детей — перенесенная инфекция, БА и ЗББ (рис. 2).

Терапия хронического кашля

Даже при тщательном клиническом обследовании не всегда возможно определить, какой из излечимых факторов с наибольшей вероятностью вызывает ХК у пациента. Отдельные больные могут по-разному отвечать на различные методы лечения. Специалисты Экспертной группы, составившие настоящие рекомендации, считают предпочтительным подходом последовательно назначать эмпирическую терапию каждым из лекарственных средств, прекращая его применение при отсутствии ответа. Продолжительность такой эмпирической терапии зависит от фармакологических характеристик препарата. Ответ на морфин развивается в течение 1 нед. Эффекты иГКС могут проявиться в течение 1 мес. Специалисты Экспертной группы уверены, что в случае успеха лечение можно продолжить в течение нескольких месяцев, чтобы устранить гиперчувствительность нейронов. Затем можно прекратить лечение, чтобы определить, наступила ли ремиссия. Комментарии к представленным рекомендациям изложены в таблице.

Противоастматические препараты

Вопрос 3. Следует ли использовать противоастматические препараты (противовоспалительные или бронхолитические) для лечения хронического кашля?

Предлагается назначать краткосрочную эмпирическую терапию иГКС (2–4 нед.) у взрослых пациентов с ХК (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Найдено 10 РКИ по изучению ХК, но они сильно неоднородны по характеристикам пациентов, вмешательствам, изучаемым исходам и ответу на лечение. По данным исследований с участием пациентов с ХК (критерии отбора не включали гиперчувствительность ДП или эозинофилию мокроты) показаны достовер-

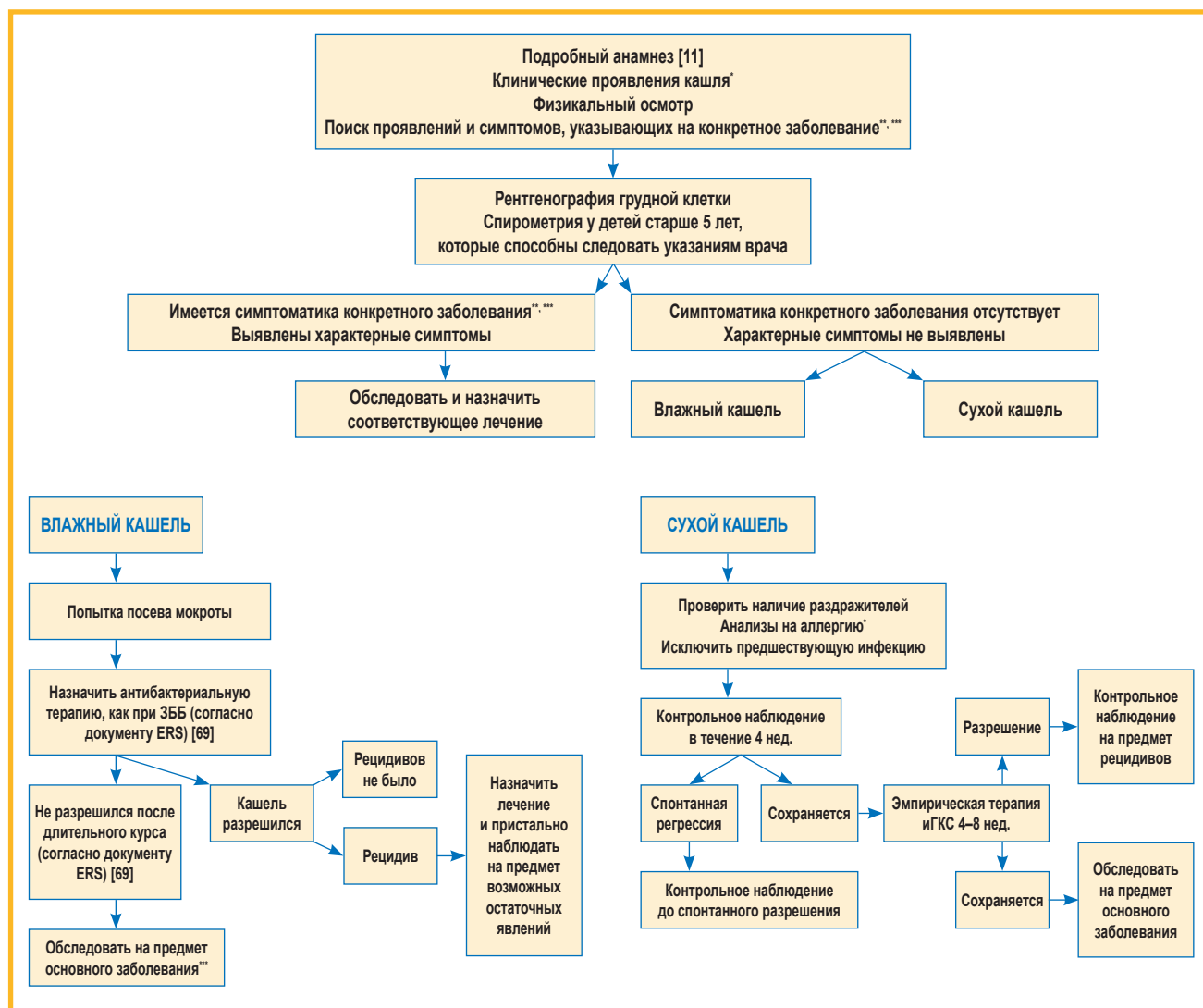


Рис. 2. Обследование при кашле у детей

Примечание: ЗББ — затяжной бактериальный бронхит; ERS — Европейское респираторное общество; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; * — как и когда начался кашель, динамика кашля, природа и качество кашля, сопутствующие симптомы, триггеры кашля, дневные и ночные особенности, кашель в ответ на раздражители в помещении и на улице; ** — боль в груди, подозрение на попадание в дыхательные пути инородного тела, одышка, одышка при физической нагрузке, кровохарканье, отсутствие прибавки массы тела, трудности при кормлении (включая поперхивание и рвоту), сердечно-сосудистые патологии или нарушения нейроразвития, рецидивирующие синусопульмональные инфекции, иммунодефицит, эпидемиологические факторы риска заражения туберкулезом, признаки респираторного дистресс-синдрома, симптом барабанных палочек, деформация грудной стенки, крепитация при аускультации, изменения на рентгенограмме грудной клетки (кроме изменений в прикорневых областях); *** — муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, иммунодефицит, туберкулез, синдромы аспирации, трахеобронхомаляция, соматический и тиковый кашель, бронхоэктазы, интерстициальное заболевание легких у детей, синдром кашля верхних дыхательных путей, бронхиальная астма, кашель, вызванный ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента; * — анализы на аллергию не проводятся в плановом порядке, их следует проводить при наличии признаков и симптомов аллергии.

Figure 2. Cough assessment flow chart for children

Note: *, how and when the cough started, time-course of cough, nature and quality of cough, symptoms associated with cough, triggers of cough, diurnal and nocturnal variations, cough associated with indoor and outdoor irritants; **, chest pain, history suggestive of inhaled foreign body, dyspnoea, exertional dyspnoea, haemoptysis, failure to thrive, feeding difficulties (including choking/vomiting), cardiac or neurodevelopmental abnormalities, recurrent sinopulmonary infections, immunodeficiency, epidemiological risk factors for exposure to tuberculosis, signs of respiratory distress, digital clubbing, chest wall deformity, auscultatory crackles, chest radiographic changes (other than perihilar changes); ***, cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, immune deficiency, tuberculosis, aspiration syndromes, tracheobronchomalacia, somatic and tic cough, bronchiectasis, children's interstitial lung disease, upper airway syndrome, asthma, angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough; *, testing for allergy is not to be routinely performed; it should be undertaken in the presence of features and signs of allergy.

ные преимущества 2-недельного лечения высокими дозами иГКС по сравнению с плацебо в отношении тяжести кашля [102] и субъективной частоты кашля, однако в другом исследовании у пациентов с ХК и хотя бы одним дополнительным респираторным симптомом, но с нормальной функцией легких, при 8-недельном применении иГКС в средних дозах тяжесть кашля по сравнению с плацебо значимо не улуч-

шилась. В исследованиях [103, 104] у пациентов с не-астматическим ХК (с отрицательным тестом на бронхальную гиперреактивность с метахолином) при терапии иГКС преимуществ по улучшению результатов лечения перед плацебо не выявлено. В исследованиях у пациентов с ХБ или ХОБЛ при применении иГКС субъективная оценка кашля по сравнению с плацебо значимо не улучшилась [105–108].

Хотя первоначальное определение кашлевого варианта БА включало улучшение кашля при терапии бронходилататорами (показанное у небольшого числа пациентов), использовать монотерапию бронходилататорами в качестве поддерживающего лечения кашля у пациентов с БА не рекомендуется. В современных рекомендациях Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* – GINA, 2019) предлагается использовать комбинацию низких доз ИГКС с формотеролом или только ИГКС в низких дозах, при этом требуется дополнительное изучение эффективности этих терапевтических подходов при кашлевом варианте БА и астматическом кашле.

Предлагается краткосрочная (2–4 нед.) эмпирическая терапия ИГКС у детей с сухим ХК (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

По результатам РКИ с участием детей ($n = 50$) в возрасте от 1 года до 10 лет с персистирующим ночным кашлем показано, что при 2-недельном курсе ИГКС в высоких дозах отмечено умеренное, но достоверное превосходство над плацебо по влиянию на объективную частоту кашля [109]. В исследовании с участием детей ($n = 43$) в возрасте 6–17 лет с рецидивирующим кашлем (2 эпизода кашля длительностью по 2 нед. за последние 12 мес.) через 4–5 нед. не показано значимого влияния ИГКС на исходы лечения кашля; также не найдено связи между ответом на терапию ИГКС и наличием гиперреактивности ДП при выполнении теста с ингаляцией гипертонического раствора [110].

Предлагается краткосрочная (2–4 нед.) эмпирическая терапия антилейкотриеновыми препаратами у взрослых пациентов с ХК, в особенности астматическим (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

По результатам РКИ [111, 112] с участием взрослых с кашлевым вариантом БА (диагноз устанавливался по анамнезу, отсутствию других частых заболеваний и наличию гиперреактивности в тесте с метахолином) показано значимое превосходство пероральных антагонистов лейкотриеновых рецепторов (курс 2–4 нед.) над плацебо по субъективным оценкам частоты или тяжести кашля. Однако по данным исследования [113] показано, что у взрослых больных с atopическим кашлем (ХК с повышенной кашлевой чувствительностью к капсаицину, при наличии atopической конституции, но без гиперреактивности бронхов) значимого превосходства монтелукаста (курс 2 нед.) над плацебо по субъективной оценке кашля не обнаружено. О нежелательных явлениях (НЯ) сообщалось в исследовании [112], но ни одно НЯ не было достоверно связано с исследуемым препаратом. Исследований антилейкотриеновых препаратов у любых пациентов с ХК (без селекции) не проводилось. Не проводились также РКИ по применению антилейкотриеновых препаратов у детей. Более чем у 10 % детей развиваются легкие переходящие нейropsychиатрические НЯ [114].

Предлагается краткосрочная (2–4 нед.) эмпирическая терапия комбинацией ИГКС и бронходилататора длительного действия у взрослых с ХК и фиксированной обструкцией ДП (слабая рекомендация, среднее качество доказательств).

По данным РКИ [108], у больных ХОБЛ с ХБ, историей курения и по крайней мере 1 эпизодом обострения симптомов ХОБЛ за предшествующий год изучалось применение салметерола, флутиказона и их комбинаций. При использовании комбинации салметерола и флутиказона 50 / 500 мкг 2 раза в день значительно уменьшалась тяжесть кашля по сравнению с плацебо, тогда как при монотерапии салметеролом или флутиказоном кашель достоверно не уменьшался. Лечение переносилось хорошо, за исключением увеличения частоты кандидоза ротоглотки (8 % – в группе комбинации и 2 % – в группе плацебо).

Антацидные средства

Вопрос 4. Следует ли использовать антацидные препараты (ингибиторы протонной помпы и H_2 -гистаминоблокаторы) для лечения хронического кашля?

Клиницистам предлагается отказаться от рутинного назначения антацидных препаратов взрослым пациентам с ХК (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

При назначении антацидных препаратов едва ли улучшаются исходы лечения кашля, если у пациентов нет пептических симптомов или признаков кислотного рефлюкса. По данным систематических обзоров, значимого превосходства ингибиторов протонной помпы над плацебо у взрослых пациентов без кислотного рефлюкса не выявлено, показан только слабый эффект этих препаратов у пациентов с кислотным рефлюксом [54]. Не обнаружено и достоверного превосходства терапии эзомепразолом в дозе 20 мг 2 раза в день над плацебо по субъективной частоте кашля, степени тяжести кашля или показателям КЖ, связанного с кашлем, через 8 нед. [115], хотя у пациентов с диспепсией, получавших эзомепразол, наблюдалась тенденция к более выраженному улучшению. У пациентов с ХК с редкой изжогой или без таковой не наблюдалось положительных эффектов долгосрочной терапии высокими дозами эзомепразола (40 мг 2 раза в день в течение 12 нед.) в отношении КЖ, связанного с кашлем, или оценки кашля [116]. Хотя ингибиторы протонной помпы часто считаются безопасными, результаты наблюдательных исследований говорят о потенциальных рисках возникновения дефицита железа, витамина B_{12} , гипомagneмии, связанной с диареей, обусловленной *Clostridium difficile*, связанных с остеопорозом переломов костей, деменции, пневмонии [117, 118]. Однако прямых доказательств небезопасности ингибиторов протонной помпы у пациентов с ХК нет. Для формулирования рекомендации относительно применения данных препаратов у детей доказательств недостаточно.

Прокинетики

Вопрос 5. Следует ли применять препараты, стимулирующие желудочно-кишечную моторику, для лечения хронического кашля?

В настоящее время недостаточно данных в пользу рутинной терапии макролидами при ХК. При кашле на фоне ХБ, резистентного к другой терапии, мож-

но рассмотреть возможность эмпирической терапии макролидами в течение 1 мес. с учетом рекомендаций по рациональной противомикробной терапии (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

У пациентов с ХК РКИ по изучению препаратов, стимулирующих желудочно-кишечную моторику (таких как баклофен, метоклопрамид или домперидон), не проводились. Проведено 3 РКИ макролидов с прокинетической активностью у взрослых пациентов с ХК. В исследовании у больных ХОБЛ ≥ 2 стадии по классификации Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) и продуктивным ХК продемонстрировано значимое преимущество низких доз азитромицина (250 мг 3 раза в неделю в течение 12 нед.) перед плацебо в отношении КЖ, связанного с кашлем – среднее различие по LCQ составило 1,3 балла (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,3–2,3; $p = 0,01$) [119]. Значимых различий по профилю НЯ не выявлено. В исследованиях [120, 121] у пациентов с необъясненным или резистентным к терапии кашлем при лечении низкими дозами макролидов (эритромицин 250 мг в день в течение 12 нед. или азитромицин 250 мг 3 раза в неделю в течение 8 нед.) не отмечено достоверного превосходства плацебо по объективной частоте кашля, тяжести кашля или КЖ, связанному с кашлем.

Нейромодуляторы

Вопрос 6. Какие нейромодуляторы (прегабалин, габапентин, трициклические антидепрессанты, опиаты) следует использовать для лечения хронического кашля?

Рекомендуется эмпирическая терапия низкими дозами морфина медленного высвобождения (5–10 мг 2 раза в день) у взрослых пациентов с рефрактерным ХК (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

По данным РКИ [27], при назначении морфина в низких дозах (5–10 мг 2 раза в день) у взрослых больных с рефрактерным ХК отмечено достоверное превосходство над плацебо по снижению тяжести кашля (самооценка в баллах от 0 до 9) (среднее различие – (–1,96) балла; 95%-ный ДИ – от –1,09 до –2,11 балла) и улучшению КЖ, связанного с кашлем (LCQ) (среднее различие – 2 балла; 95%-ный ДИ – 0,93–3,07 балла). Частыми НЯ являлись запоры и сонливость у пациентов, получавших морфин.

Предлагается эмпирическая терапия габапентином или прегабалином у взрослых пациентов с рефрактерным ХК (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Значимое превосходство препарата над плацебо по улучшению оценки LCQ (среднее различие – 1,8 балла; 95%-ный ДИ – 0,56–3,04 балла), снижению частоты кашля (только за 1 ч наблюдения среднее различие составило (–27,31) %; 95%-ный ДИ – от –2,87 до –51,75 %) и тяжести кашля по ВАШ от 0 до 100 баллов (среднее различие – (–12,33) балла; 95%-ный ДИ – от –1,23 до –23,23) показано по результатам РКИ терапии габапентином (в максимально пере-

носимой суточной дозе 1 800 мг) у взрослых с рефрактерным ХК [122]. Также у взрослых пациентов с рефрактерным ХК проведено 1 РКИ терапии прегабалином (300 мг в день) наряду с логопедической терапией [123]. При использовании прегабалина в комбинации с логопедической терапией достоверно улучшалось КЖ, связанное с кашлем (среднее различие по LCQ – 3,5 балла; 95%-ный ДИ – 1,11–5,89 при минимальном клинически значимом различии 1,3 балла), и снижалась степень тяжести кашля по ВАШ от 0 до 100 баллов (среднее различие –25,1 балла; 95%-ный ДИ – от –10,6 до –39,6 балла) по сравнению с логопедической терапией и плацебо. Достоверного снижения частоты кашля не наблюдалось. Сравнения плацебо и прегабалина в монотерапии не проводилось. Отсутствие влияния на частоту кашля объясняется тем, что препараты центрального действия скорее изменяют восприятие кашля, а не оказывают собственное противокашлевое воздействие. Кроме того, они могут повлиять на интенсивность кашля, не уменьшая его частоту. В качестве частых НЯ габапентина и прегабалина отмечаются головокружение, усталость, когнитивные нарушения, тошнота и нечеткость зрения. По данным систематического обзора показано, что риск отмены этих препаратов из-за НЯ в 2,3 раза выше, чем при у плацебо [124].

Многообещающей стратегией для будущих разработок являются препараты, действующие непосредственно на кашлевую гиперчувствительность, а не на излечимые факторы, вызывающие эту гиперчувствительность. Имеющиеся препараты эффективны у взрослых, но вызывают значимые НЯ. Их неблагоприятное воздействие можно ослабить, применяя более низкие дозы, чем для лечения боли.

Нейромодуляторы кашля (опиоиды, габапентин, прегабалин) не применяются у детей из-за НЯ, возможной токсичности и отсутствия клинических исследований [125].

Немедикаментозная терапия для контроля кашля

Вопрос 7. Следует ли использовать немедикаментозную терапию (кашель-контролирующую терапию) у пациентов с хроническим кашлем?

Предлагается эмпирическая кашель-контролирующая терапия у взрослых пациентов с ХК (слабая рекомендация, среднее качество доказательств).

Обнаружено 2 РКИ кашель-контролирующей терапии (физиотерапии и речевой терапии) у взрослых пациентов с рефрактерным ХК. Так, *A.E. Vertigan et al.* [126] продемонстрировано, что при 2-месячной терапии достоверно снизилась субъективная оценка кашля по сравнению с плацебо (2–10 баллов, среднее различие – 2,8 балла; 95%-ный ДИ – 1,3–4,0). По данным многоцентрового исследования *S.A. Chamberlain et al.* [127] показано, что еженедельное вмешательство в течение 4 нед. превосходило плацебо по КЖ, связанному с кашлем (различия по LCQ – 1,53 балла; 95%-ный ДИ – 0,21–2,85 балла) и объективной частоте кашля (отношение частоты – 0,59; 95%-ный ДИ – 0,36–0,95), однако не отмечено достоверных пре-

имуществ при оценке тяжести кашля по ВАШ и другим показателям КЖ. В группе терапии достигнутое улучшение сохранялось ≤ 3 мес., НЯ не обнаружено. РКИ с участием детей не проводились. Это сложное вмешательство, при котором требуются дальнейшие исследования, чтобы определить, какие именно его компоненты представляют ценность. Кашель-контролирующую физиотерапию и логопедическую / речевую терапию должны проводить опытные специалисты.

Антибактериальные препараты при хроническом влажном кашле у детей

Вопрос 8. Следует ли назначать эмпирическую терапию антибактериальными препаратами детям с хроническим влажным кашлем при нормальных данных рентгенографии органов грудной клетки и спирометрии и отсутствиистораживающих симптомов?

Предлагается назначать эмпирическую антибактериальную терапию детям с влажным ХК при нормальных данных РГ, спирометрии и отсутствиистораживающих симптомов (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

В РКИ [128] изучалось применение АБП у детей раннего возраста (средний возраст — 1,9 года; межквартильный интервал — 0,9–5,1 года) с влажным ХК продолжительностью > 3 нед. Изучалось пероральное применение амоксициллина / клавуланата 2 раза в день в течение 2 нед. (разовая доза — 22,5 мг / кг). Частота разрешения кашля (определялось как уменьшение на ≥ 75 %) была значимо выше у детей, получавших амоксициллин / клавуланат (48 % vs 16 % в группе плацебо; $p = 0,015$). Между группами значимых различий по НЯ не выявлено, за исключением того, что в группе АБП легкая диарея наблюдалась несколько чаще (у 5 vs 2 из 25 пациентов) [128].

Будущие направления исследований и новые препараты

По мере старения населения распространенность ХК в мире увеличивается. Частично это связано с повышением осведомленности об этой проблеме, изменением диагностических подходов, загрязнением воздуха и активизацией усилий по обучению специалистов здравоохранения. Рост распространенности ожирения также способствует действию факторов, ведущих к ХК. Понимание патофизиологии ХК значительно улучшилось за последнее десятилетие благодаря появлению знаний о том, что синдром обусловлен нейрональной гиперчувствительностью. Недавно показана перспективность такого терапевтического подхода, как десенсибилизация с помощью агонистов кашля (капсаицин) [129]. Однако достаточного понимания сложного взаимодействия периферической и центральной нервной системы пока не достигнуто. По результатам функциональной магнитно-резонансной томографии можно представить центральные пути формирования кашля, что позволит еще многое понять в будущем. При этом самые обнадеживающие терапевтические разработки связаны с изучением

фармакологических вмешательств на уровне периферических афферентных волокон блуждающего нерва.

Много усилий направлено на разработку блокаторов ноцицепторов, в основном рецепторов временного потенциала, которые отвечают за восприятие ирритантов и приводят к ощущению шекотания, предшествующее кашлю. Хотя эти препараты были эффективны на животных моделях, в клинических исследованиях они оказались неэффективными [130, 131]. В исследованиях II фазы показана умеренная эффективность антагониста субстанции Р орвепитанта. Тем не менее в исследованиях II фазы при приеме одного класса препаратов отмечено значительное уменьшение ХК [132]. Аденозинтрифосфорная кислота высвобождается при повреждении клеток и воздействует на афферентные сенсорные нервы через пуриnergические рецепторы P2X3. Первый антагонист этих рецепторов гефапиксант изучался на нескольких сотнях пациентов с ХК и привел к разрешению кашля у большинства из них. В разработке находятся и другие соединения этого класса, при этом впервые за более чем 40 лет могут наконец появиться эффективные лекарства от ХК.

Проблемы в исследованиях и рекомендации для будущих исследований

Поскольку ХК только недавно был признан отдельным состоянием, серьезной задачей является внедрение знаний о кашлевой гиперчувствительности у взрослых и таких состояниях у детей, как ЗББ. Целью данных рекомендаций является повышение осведомленности, при этом специалисты осознают масштабы задачи и рекомендуют ERS предложить ввести ХК в качестве отдельной рубрики в Международную классификацию болезней Всемирной организации здравоохранения.

О естественном течении ХК известно очень мало. Рекомендуется проведение наблюдательных когортных исследований для определения истинной распространенности ХК в популяции, демографических характеристик пациентов этой группы, естественного течения ХК, клинического и психосоциального воздействия ХК на пациентов, экономического бремени ХК как для человека, так и для общества.

Нужно совершенствовать обследование больных с ХК как в клинических, так и в исследовательских целях. Современные инструменты оценки КЖ нуждаются в доработке, чтобы их можно было использовать в повседневной клинической практике. Необходимо разработать и валидировать самоопросники для пациентов. Существует острая потребность в полностью автоматизированной технологии регистрации кашля для непрерывного мониторинга в режиме реального времени. Такие устройства облегчат подтверждение диагноза в клинической практике и при отборе в клинические исследования, а также обеспечат объективную оценку ответа на терапию. Кроме того, нынешний клинический подход основан на последовательных курсах эмпирической терапии одним препаратом за другим. Поэтому для выявления излечимых черт и принятия

решений о выборе терапии в клинической практике необходимо разработать практические биомаркеры.

Проведено очень мало исследований кашля при других заболеваниях, в настоящее время пациенты с синдромом ХК часто ошибочно считаются страдающими другими заболеваниями. Срочно необходимы исследования того, как перекрываются между собой респираторные заболевания и ХК, особенно с целью выявления различий в патофизиологии и излечимых факторов.

Литература / References

- Song W.J., Chang Y.S., Faruqi S. et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1479–1481. DOI: 10.1183/09031936.00218714.
- Chamberlain S.A., Garrod R., Douiri A. et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung.* 2015; 193 (3): 401–408. DOI: 10.1007/s00408-015-9701-2.
- Morice A.H., Jakes A.D., Faruqi S. et al. A worldwide survey of chronic cough: A manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1149–1155. DOI: 10.1183/09031936.00217813.
- Millqvist E. The airway sensory hyperreactivity syndrome. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (3): 263–266. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.10.001.
- Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G. et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1132–1148. DOI: 10.1183/09031936.00218613.
- Chang A.B. Pediatric cough: Children are not miniature adults. *Lung.* 2010; 188 (Suppl. 1): S33–40. DOI: 10.1007/s00408-009-9166-2.
- Miravittles M., Tonia T., Rigau D. et al. New era for European Respiratory Society clinical practice guidelines: Joining efficiency and high methodological standards. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (3): 1800221. DOI: 10.1183/13993003.00221-2018.
- Song W.J., Chang Y.S., Faruqi S. et al. Defining chronic cough: a systematic review of the epidemiological literature. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; 8 (2): 146–155. DOI: 10.4168/aair.2016.8.2.146.
- Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G. et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (6): 1256–1276. DOI: 10.1183/09031936.00101006.
- Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129 (1, Suppl.): S260–283. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
- Shields M.D., Bush A., Everard M.L. et al. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* 2008; 63 (Suppl. 3): iii1–15. DOI: 10.1136/thx.2007.077370.
- Morice A.H. Epidemiology of cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15 (3): 253–259. DOI: 10.1006/pupt.2002.0352.
- Ford A.C., Forman D., Moayyedi P., Morice A.H. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax.* 2006; 61 (11): 975–979. DOI: 10.1136/thx.2006.060087.
- Çolak Y., Nordestgaard B.G., Laursen L.C. et al. Risk factors for chronic cough among 14,669 individuals from the general population. *Chest.* 2017; 152 (3): 563–573. DOI: 10.1016/j.chest.2017.05.038.
- Kang M.G., Song W.J., Kim H.J. et al. Point prevalence and epidemiological characteristics of chronic cough in the general adult population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2012. *Medicine* (Baltimore). 2017; 96 (13): e6486. DOI: 10.1097/MD.00000000000006486.
- Lähti A.M., Pekkanen J., Koskela H.O. Defining the risk factors for acute, subacute and chronic cough: a cross-sectional study in a Finnish adult employee population. *BMJ Open.* 2018; 8 (7): e022950. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022950.
- Kogan M.D., Pappas G., Yu S.M., Kotelchuck M. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA.* 1994; 272 (13): 1025–1030. DOI: 10.1001/jama.1994.03520130063034.
- Singh D., Arora V., Sobti P.C. Chronic/recurrent cough in rural children in Ludhiana, Punjab. *Indian Pediatr.* 2002; 39 (1): 23–29. Available at: <https://indianpediatrics.net/jan2002/jan-23-29.htm>
- Leonardi G.S., Houthuys D., Nikiforov B. et al. Respiratory symptoms, bronchitis and asthma in children of Central and Eastern Europe. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (4): 890–898. DOI: 10.1183/09031936.02.00260802.
- Pan G., Zhang S., Feng Y. et al. Air pollution and children's respiratory symptoms in six cities of Northern China. *Respir. Med.* 2010; 104 (12): 1903–1911. DOI: 10.1183/09031936.02.00260802.
- Dales R.E., White J., Bhungara C., McMullen E. Parental reporting of childrens' coughing is biased. *Eur. J. Epidemiol.* 1997; 13 (5): 541–545. DOI: 10.1023/a:1007311912777.
- French C.L., Irwin R.S., Curley F.J., Krikorian C.J. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158 (15): 1657–1661. DOI: 10.1001/archinte.158.15.1657.
- Raj A.A., Birring S.S. Clinical assessment of chronic cough severity. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (4): 334–337. DOI: 10.1016/j.pupt.2006.10.002.
- French C.L., Crawford S.L., Bova C., Irwin R.S. Change in psychological, physiological, and situational factors in adults after treatment of chronic cough. *Chest.* 2017; 152 (3): 547–562. DOI: 10.1016/j.chest.2017.06.024.
- French C.T., Irwin R.S., Fletcher K.E., Adams T.M. Evaluation of cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest.* 2002; 121 (4): 1123–1131. DOI: 10.1378/chest.121.4.1123.
- 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 (4): 339–343. DOI: 10.1136/thorax.58.4.339.
- Morice A.H., Menon M.S., Mulrennan S.A. et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (4): 312–315. DOI: 10.1164/rccm.200607-892OC.
- Marchant J.M., Newcombe P.A., Juniper E.F. et al. What is the burden of chronic cough for families? *Chest.* 2008; 134 (2): 303–309. DOI: 10.1378/chest.07-2236.
- Kantar A., Bernardini R., Paravati F. et al. Chronic cough in preschool children. *Early Hum. Dev.* 2013; 89 (Suppl. 3): S19–24. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.07.018.
- Luyt D.K., Burton P.R., Simpson H. Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma, and cough in preschool children in Leicestershire. *BMJ.* 1993; 306 (6889): 1386–1390. DOI: 10.1136/bmj.306.6889.1386.
- Chang A.B., Landau L.I., Van Asperen P.P. et al. Cough in children: definitions and clinical evaluation. *Med. J. Aust.* 2006; 184 (8): 398–403. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00290.x.
- Demoulin-Alexikova S., Plevkova J., Mazurova L. et al. Impact of air pollution on age and gender related increase in cough reflex sensitivity of healthy children in Slovakia. *Front. Physiol.* 2016; 7: 54. DOI: 10.3389/fphys.2016.00054.
- Ebihara S., Ebihara T., Kohzaki M. Effect of aging on cough and swallowing reflexes: implications for preventing aspiration pneumonia. *Lung.* 2012; 190: 29–33. DOI: 10.1007/s00408-011-9334-z.
- Canning B.J. Functional implications of the multiple afferent pathways regulating cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (3): 295–299. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.01.008.
- Belvisi M.G., Birrell M.A., Khalid S. et al. Neurophenotypes in airway diseases. Insights from translational cough studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193: 1364–1372. DOI: 10.1164/rccm.201508-1602OC.
- Bonvini S.J., Birrell M.A., Grace M.S. et al. Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 and airway sensory afferent activation: role of adenosine triphosphate. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 249–261. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.044.
- Morice A.H., Kitt M.M., Ford A.P. et al. The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: a randomised placebo-controlled study. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (1): 1900439. DOI: 10.1183/13993003.00439-2019.
- Mazzone S.B., Farrell M.J. Heterogeneity of cough neurobiology: clinical implications. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 55: 62–66. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.02.002.
- Mazzone S.B., Chung K.F., McGarvey L. The heterogeneity of chronic cough: a case for endotypes of cough hypersensitivity. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6: 636–646. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30150-4.
- Lund S., Walford H.H., Doherty T.A. Type 2 innate lymphoid cells in allergic disease. *Curr. Immunol. Rev.* 2013; 9: 214–221. DOI: 10.2174/1573395510666140304235916.
- 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. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9810100.
- Burke J.M., Jackson W., Morice A.H. The role of high resolution oesophageal manometry in occult respiratory symptoms. *Respir. Med.* 2018; 138: 47–49. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.03.027.
- Ando A., Smallwood D., McMahon M. et al. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax.* 2016; 71 (4): 323–329. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207425.
- Chung K.F., McGarvey L., Mazzone S.B. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 412–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70043-2.

45. Spring P.J., Kok C., Nicholson G.A. et al. Autosomal dominant hereditary sensory neuropathy with chronic cough and gastro-oesophageal reflux: clinical features in two families linked to chromosome 3p22-p24. *Brain*. 2005; 128 (Pt 12): 2797–2810. DOI: 10.1093/brain/awh653.
46. Song W.J., Kim H.J., Shim J.S. et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (3): 701–709. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.11.037.
47. Mathur S.K., Fichtinger P.S., Evans M.D. et al. Variability of blood eosinophil count as an asthma biomarker. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 117 (5): 551–553. DOI: 10.1016/j.anai.2016.08.010.
48. Hamad G.A., Cheung W., Crooks M.G., Morice A.H. Eosinophils in COPD: how many swallows make a summer? *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): 1702177. DOI: 10.1183/13993003.02177-2017.
49. Wagener A.H., de Nijs S.B., Lutter R. et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015; 70 (2): 115–120. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634.
50. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
51. 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. DOI: 10.1056/NEJM197903223001201.
52. Gibson P.G., Dolovich J., Denburg J. et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet*. 1989; 1 (8651): 1346–1348. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92801-8.
53. Irwin R.S., French C.L., Curley F.J. et al. Chronic cough due to gastro-oesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest*. 1993; 104 (5): 1511–1517. DOI: 10.1378/chest.104.5.1511.
54. Kahrilas P.J., Howden C.W., Hughes N., Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Chest*. 2013; 143 (3): 605–612. DOI: 10.1378/chest.12-1788.
55. Patterson N., Mainie I., Rafferty G. et al. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43 (5): 414–419. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818859a3.
56. Morice A.H., Faruqi S., Wright C.E. et al. Cough hypersensitivity syndrome: a distinct clinical entity. *Lung*. 2011; 189 (1): 73–79. DOI: 10.1007/s00408-010-9272-1.
57. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J. Voice*. 2002; 16 (2): 274–277. DOI: 10.1016/S0892-1997(02)00097-8.
58. Everett C.F., Morice A.H. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respir. Med.* 2007; 101 (2): 345–348. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.05.006.
59. Pacheco A., Faro V., Cobeta I. et al. Gastro-oesophageal reflux, eosinophilic airway inflammation and chronic cough. *Respirology*. 2011; 16 (6): 994–999. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02010.x.
60. Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C. et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (1, Suppl.): S1–23. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
61. Dicipingaitis P.V., Morice A.H., Birring S.S. et al. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol. Rev.* 2014; 66 (2): 468–512. DOI: 10.1124/pr.111.005116.
62. Morice A.H., Lowry R., Brown M.J. et al. Angiotensin – converting enzyme and the cough reflex. *Lancet*. 1987; 2 (8568): 1116–1118. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91547-9.
63. Yeo W.W., Chadwick I.G., Kraskiewicz M. et al. Resolution of ACE inhibitor cough: changes in subjective cough and responses to inhaled capsaicin, intradermal bradykinin and substance-P. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40 (5): 423–429.
64. Fahim A., Morice A.H. Heightened cough sensitivity secondary to latanoprost. *Chest*. 2009; 136 (5): 1406–1407. DOI: 10.1378/chest.09-0070.
65. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M. et al. Use of management pathways or algorithms in children with chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2017; 151 (4): 875–883. DOI: 10.1016/j.chest.2016.12.025.
66. Kantar A. Update on pediatric cough. *Lung*. 2016; 194 (1): 9–14. DOI: 10.1007/s00408-015-9815-6.
67. Chang A.B., Robertson C.F., van Asperen P.P. et al. A cough algorithm for chronic cough in children: a multicenter, randomized controlled study. *Pediatrics*. 2013; 131 (5): e1576–1583. DOI: 10.1542/peds.2012-3318.
68. Taussig L.M., Smith S.M., Blumenfeld R. Chronic bronchitis in childhood: what is it? *Pediatrics*. 1981; 67 (1): 1–5.
69. Kantar A., Chang A.B., Shields M.D. et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1602139. DOI: 10.1183/13993003.02139-2016.
70. Wurzel D.F., Marchant J.M., Yerkovich S.T. et al. Protracted bacterial bronchitis in children: natural history and risk factors for bronchiectasis. *Chest*. 2016; 150 (5): 1101–1108. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.030.
71. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M. et al. Children with chronic wet or productive cough – treatment and investigations: a systematic review. *Chest*. 2016; 149 (1): 120–142. DOI: 10.1378/chest.15-2065.
72. Haydon Q., Alahdab F., Farah M. et al. Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: a systematic review. *Chest*. 2014; 146 (2): 355–372. DOI: 10.1378/chest.14-0795.
73. Vertigan A.E. Somatic cough syndrome or psychogenic cough – what is the difference? *J. Thorac. Dis.* 2017; 9: 831–838. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.119.
74. McGarvey L., Gibson P.G. What is chronic cough? Terminology. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 1711–1714. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.04.012.
75. van Manen M.J.G., Birring S.S., Vancheri C. et al. Effect of pirfenidone on cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1701157. DOI: 10.1183/13993003.01157-2017.
76. Birring S.S., Wijsenbeek M.S., Agrawal S. et al. A novel formulation of inhaled sodium cromoglicate (PA101) in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic cough: a randomised, double-blind, proof-of-concept, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (10): 806–815. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30310-7.
77. Freund K.M., Belanger A.J., D'Agostino R.B., Kannel W.B. The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. *Ann. Epidemiol.* 1993; 3 (4): 417–424. DOI: 10.1016/1047-2797(93)90070-k.
78. Sumner H., Woodcock A., Kolsum U. et al. Predictors of objective cough frequency in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (9): 943–949. DOI: 10.1164/rccm.201211-2000OC.
79. Millqvist E., Bende M. Capsaicin cough sensitivity is decreased in smokers. *Respir. Med.* 2001; 95 (1): 19–21. DOI: 10.1053/rmed.2000.0965.
80. Dicipingaitis P.V. Cough reflex sensitivity in cigarette smokers. *Chest*. 2003; 123 (3): 685–688. DOI: 10.1378/chest.123.3.685.
81. Dicipingaitis P.V., Lee Chang A., Dicipingaitis A.J., Negassa A. Effect of e-cigarette use on cough reflex sensitivity. *Chest*. 2016; 149 (1): 161–165. DOI: 10.1378/chest.15-0817.
82. Cummings K.M., Giovino G., Jaen C.R., Emrich L.J. Reports of smoking withdrawal symptoms over a 21 day period of abstinence. *Addict. Behav.* 1985; 10 (4): 373–381. DOI: 10.1016/0306-4603(85)90034-6.
83. Hajek P., Phillips-Waller A., Przulj D. et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (7): 629–637. DOI: 10.1056/NEJMoa1808779.
84. Nordin S., Palmquist E., Bende M., Millqvist E. Normative data for the chemical sensitivity scale for sensory hyperreactivity: the vasterbotten environmental health study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2013; 86 (7): 749–753. DOI: 10.1007/s00420-012-0812-2.
85. 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 (2): 235–243. DOI: 10.1183/09031936.05.00140803.
86. 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 (9): 738–743. DOI: 10.1136/thx.53.9.738.
87. French C.T., Diekmeyer R.L., Irwin R.S. et al. Assessment of intervention fidelity and recommendations for researchers conducting studies on the diagnosis and treatment of chronic cough in the adult: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2015; 148 (1): 32–54. DOI: 10.1378/chest.15-0164.
88. Berrington de Gonzalez A., Mahesh M., Kim K.P. et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (22): 2071–2077. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.440.
89. Brenner D.J., Hall E.J. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (22): 2277–2284. DOI: 10.1056/NEJMra072149.
90. Sadeghi M.H., Wright C.E., Hart S. et al. Phenotyping patients with chronic cough: evaluating the ability to predict the response to anti-inflammatory therapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (3): 285–291. DOI: 10.1016/j.anai.2017.12.004.
91. Sadeghi M.H., Wright C.E., Hart S. et al. Does FeNO predict clinical characteristics in chronic cough? *Lung*. 2018; 196 (1): 59–64. DOI: 10.1007/s00408-017-0074-6.
92. Watanabe K., Shinkai M., Shinoda M. et al. Measurement of eNO with portable analyser might improve the management of persistent cough at primary care practice in Japan. *Clin. Respir. J.* 2016; 10 (3): 380–388. DOI: 10.1111/crj.12228.
93. Hahn P.Y., Morgenthaler T.Y., Lim K.G. Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82 (11): 1350–1355. DOI: 10.4065/82.11.1350.

94. Prieto L., Ferrer A., Ponce S. et al. Exhaled nitric oxide measurement is not useful for predicting the response to inhaled corticosteroids in subjects with chronic cough. *Chest*. 2009; 136 (3): 816–822. DOI: 10.1378/chest.08-2942.
95. Doan T., Patterson R., Greenberger P.A. Cough variant asthma: usefulness of a diagnostic-therapeutic trial with prednisone. *Ann. Allergy*. 1992; 69 (6): 505–509.
96. 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 (22): 1699–1705. DOI: 10.1056/NEJMoa012705.
97. Jia Y., Fang X., Zhu X. et al. IL-13⁺ type 2 innate lymphoid cells correlate with asthma control status and treatment response. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016; 55: 675–683. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0099OC.
98. Takemura M., Niimi A., Matsumoto H. et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma. *Respiration*. 2012; 83 (4): 308–315. DOI: 10.1159/000332835.
99. Vertigan A.E., Kapela S.M., Kearney E.K., Gibson P.G. Laryngeal dysfunction in cough hypersensitivity syndrome: a cross-sectional observational study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (6): 2087–2095. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.015.
100. O'Hara J., Jones N.S. "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology*. 2006; 44 (4): 270–273. Available at: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=594>
101. Pratter M.R., Bartter T., Lotano R. The role of sinus imaging in the treatment of chronic cough in adults. *Chest*. 1999; 116 (5): 1287–1291. DOI: 10.1378/chest.116.5.1287.
102. Chaudhuri R., McMahon A.D., Thomson L.J. et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (6): 1063–1070. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.03.019.
103. 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 (2, Pt 1): 482–489. DOI: 10.1164/ajrccm.149.2.8306050.
104. Pizzichini M.M., Pizzichini E., Parameswaran K. et al. Nonasthmatic chronic cough: no effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia. *Can. Respir. J.* 1999; 6 (4): 323–330. DOI: 10.1155/1999/434901.
105. Engel T., Heinig J.H., Madsen O. et al. A trial of inhaled budesonide on airway responsiveness in smokers with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1989; 2 (10): 935–939. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/2/10/935.full.pdf>
106. Wesseling G.J., Quaedy M., Wouters E.F. Inhaled budesonide in chronic bronchitis. Effects on respiratory impedance. *Eur. Respir. J.* 1991; 4 (9): 1101–1105. Available at: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.915.9499&rep=rep1&type=pdf>
107. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD study group. *Lancet*. 1998; 351 (9105): 773–780. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)03471-5.
108. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9356): 449–456. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12459-2.
109. Davies M.J., Fuller P., Picciotto A., McKenzie S.A. Persistent nocturnal cough: randomised controlled trial of high dose inhaled corticosteroid. *Arch. Dis. Child.* 1999; 81 (1): 38–44. DOI: 10.1136/adc.81.1.38.
110. Chang A.B., Phelan P.D., Carlin J.B. et al. A randomised, placebo controlled trial of inhaled salbutamol and beclomethasone for recurrent cough. *Arch. Dis. Child.* 1998; 79 (1): 6–11. DOI: 10.1136/adc.79.1.6.
111. Dicipinigitis 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 (4): 291–297. DOI: 10.1081/jas-120002285.
112. Spector S.L., Tan R.A. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93 (3): 232–236. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61493-7.
113. Kita T., Fujimura M., Ogawa H. et al. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough. *Allergol. Int.* 2010; 59 (2): 185–192. DOI: 10.2332/allergolint.09-OA-0112.
114. Benard B., Bastien V., Vinet B. et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1700148. DOI: 10.1183/13993003.00148-2017.
115. Faruqi S., Molyneux I.D., Fathi H. et al. Chronic cough and esomeprazole: a double-blind placebo-controlled parallel study. *Respirology*. 2011; 16 (7): 1150–1156. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02014.x.
116. Shaheen N.J., Crockett S.D., Bright S.D. et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33 (2): 225–234. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04511.x.
117. Giuliano C., Wilhelm S.M., Kale-Pradhan P.B. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2012; 5 (3): 337–344. DOI: 10.1586/ecp.12.20.
118. Moayyedi P., Leontiadis G.I. The risks of PPI therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9 (3): 132–139. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.272.
119. Berkhof F.F., Doornwaard-ten Hertog N.E., Uil S.M. et al. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 125. DOI: 10.1186/1465-9921-14-125.
120. Yousaf N., Monteiro W., Parker D. et al. Long-term low-dose erythromycin in patients with unexplained chronic cough: a double-blind placebo controlled trial. *Thorax*. 2010; 65 (12): 1107–1110. DOI: 10.1136/thx.2010.142711.
121. Hodgson D., Anderson J., Reynolds C. et al. The effects of azithromycin in treatment-resistant cough: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest*. 2016; 149 (4): 1052–1060. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.036.
122. Ryan N.M., Birring S.S., Gibson P.G. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9853): 1583–1589. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4.
123. Vertigan A.E., Kapela S.L., Ryan N.M. et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest*. 2016; 149 (3): 639–648. DOI: 10.1378/chest.15-1271.
124. Zaccara G., Giovannelli F., Giorgi F.S. et al. Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2017; 73 (7): 811–817. DOI: 10.1007/s00228-017-2245-z.
125. Gardiner S.J., Chang A.B., Marchant J.M., Petsky H.L. Codeine versus placebo for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 7 (7): CD011914. DOI: 10.1002/14651858.CD011914.pub2.
126. Vertigan A.E., Theodoros D.G., Gibson P.G., Winkworth A.L. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax*. 2006; 61 (12): 1065–1069. DOI: 10.1136/thx.2006.064337.
127. Chamberlain S., Garrod R., Birring S.S. Cough suppression therapy: does it work? *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (5): 524–527. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.03.012.
128. Marchant J., Masters I.B., Champion A. et al. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax*. 2012; 67 (8): 689–693. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201506.
129. Ternesten-Hasseus E., Johansson E.L., Millqvist E. Cough reduction using capsaicin. *Respir. Med.* 2015; 109 (1): 27–37. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.11.001.
130. Belvisi M.G., Birrell M.A., Wortley M.A. et al. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (10): 1255–1263. DOI: 10.1164/rccm.201704-0769OC.
131. Morice A.H. TRPA1 receptors in chronic cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 47: 42–44. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.05.004.
132. Abdulqawi R., Dockry R., Holt K. et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2015; 385 (9974): 1198–1205. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61255-1.
133. Smith A.D., Cowan J.O., Brassett K.P. et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (21): 2163–2173. DOI: 10.1056/NEJMoa043596.
134. Price D.B., Buhl R., Chan A. et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *Lancet. Respir. Med.* 2018; 6 (1): 29–39. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30424-1.
135. Cheng S.L. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2775–2784. DOI: 10.2147/COPD.S175017.
136. Mertens V., Blondeau K., Pauwels A. et al. Azithromycin reduces gastro-esophageal reflux and aspiration in lung transplant recipients. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54 (5): 972–979. DOI: 10.1007/s10620-009-0725-4.