

66. Fournel M.A., Newgren J.O., Betancourt C.M., Irwin R.G. Preclinical evaluation of  $\alpha_1$ -Pi Pharmacokinetics and safety studies. *Am. J. Med.* 1988; 84(6): 43-47.
67. Goldman J., Bennett J. Gastro-oesophageal reflux and respiratory disorders in adults. *Lancet* 1988; 2 (8609): 493-494.
68. Gonzalez A.B., Alvarino J.P., Pérez R.P. et al. Enfizema pulmonar y ulcera peptica. *Rev. Cub. Med.* 1987; 26(1): 12-14.
69. Hutchison D.C. Alpha-1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir. Med.* 1998; 92 (3): 367-377.
70. Imaizumi T., Hayakawa K., Horiguchi M. Serum enzymes in respiratory failure — relation to blood urea nitrogen. *Jikeikai Med. J.* 1985; 32(3): 487-493.
71. Krishnamoorthy M., Mintz A., Liem T., Applebaum H. Diagnosis and treatment of respiratory symptoms of initially unsuspected gastroesophageal reflux in infants. *Am. Surg.* 1994; 60: 783-785.
72. Kumashiro R., Pavlides C., Kholoussy A. et al. Thrombotic etiology of stress ulcers. I. The effect of anticoagulant and antiplatelet aggregators in the development of stress ulcers in rats. *Ibid.* 1983; 49 (8): 417-422.
73. Mahadeva R., Lomas D.A. Genetics and respiratory disease, 2. Alpha-1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax* 1998; 53 (6): 501-505.
74. Malroot A., Dab I. Pathophysiology and mechanisms of gastroesophageal reflux in childhood asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 11 (suppl.): 55-56.
75. Moseley R.H. Pulmonary hypertension and liver disease. *Ann. Intern. Med.* 1988; 109 (8): 679.
76. Patrick H., Patrick F. Chronic cough. *Med. Clin. N. Am.* 1995; 79: 361-372.
77. Perlmutter D.H. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Semin. Liver Dis.* 1998; 18 (3): 217-225.
78. Pinsky M.R., Summer W.R. Cardiac augmentation by phasic high intrathoracic pressure support in man. *Chest* 1983; 84: 370-375
79. Richardson P.D.J., Withrington P.G. Liver blood flow intrinsic and nervous control of liver blood flow. *Gastroenterology* 1981; 81 (1): 158-178.
80. Schan C.A., Harding S.M., Hail T.M. et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state of the art technology. *Chest* 1994; 106: 731-737.
81. Schwaiblmair M., Vogelmeier C. Alpha-1-antitrypsin. Hope on the horizon for emphysema sufferers? *Drugs Aging* 1998; 12 (6): 429-440.
82. Simpson W.G. Gastroesophageal reflux disease and asthma. Diagnosis and management. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155 (8): 798-803.
83. Sontag S.J., O'Connell S., Khandelwal S. et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99 (3): 613-620.
84. Tada T. et al. Prognosis in relation of pulmonary hemodynamics in patients with chronic respiratory failure. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1987; 25 (12): 1315-1321.
85. Tucci F., Resti M., Fontana R. et al. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma prevalence and effect of cisaprid therapy. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993; 17: 265-270.
86. Valero A., Alroy G., Eisenkraft B., Itskovitch J. Ammonia metabolism in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to congestive right ventricular failure. *Thorax* 1974; 29 (6): 703-706.
87. Vallejo A.E. Pulmonary emphysema, liver cirrhosis and primary hepatocarcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency (editorial). *Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.* 1987; 71 (6): 521.
88. Widimsky J. Vasodilatory treatment of pulmonary hypertension. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 68: 161-166.

Поступила 27.06.2000

© ОВЧИННИКОВ А.А., 2002

УДК 616.24-008.41-036.12-079.4

А.А.Овчинников

## ПАТОГЕНЕЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ

Кафедра хирургических болезней №3 ММА им. И.М.Сеченова

Кашель является одним из респираторных рефлексов, представляющих второй эшелон механической защиты дыхательных путей от попадающих в них инородных частиц. Первым барьером защиты, как известно, служат реснички мерцательного эпителия и секреторный аппарат дыхательных путей, которые постоянно и незаметно эвакуируют из бронхов и трахеи большую часть ингалированных примесей. В патологических условиях, обусловленных воспалением и раздражением желез и клеток, секретирующих слизь, изменяется ее состав и количество, реснитчатый "эскалатор" перестает справляться со своей функцией. Реснички покрываются избыточным количеством слизи, скопившийся секрет начинает раздражать кашлевые рецепторы дыхательных путей и возникает кашель, быстро очищающий дыхательные

пути от мокроты и инородных примесей. Известный американский бронхолог *Ch.Jackson* [46] назвал кашель "сторожевым псом" легких. Но кашель не всегда выполняет защитную функцию. В этом случае его называют неадекватным, или патологическим. Персистирующий, постоянный кашель — частое явление среди населения, особенно среди жителей крупных городов и промышленных центров. Эпидемиологические обзоры показывают, что от 2 до 25% взрослого населения страдает хроническим кашлем [84]. Многие воспринимают кашель как одну из превратностей судьбы и обращаются к врачу лишь в тех случаях, когда кашель существенно меняет свой характер и нарушает привычные условия жизни.

**Патофизиология кашля.** Наши знания о причинах и механизме возникновения кашля далеко не

полные. Известно, что кашель — это сложный рефлекс, начинающийся в чувствительных окончаниях блуждающего нерва, которые имеются не только в дыхательных путях, но и во многих других органах: плевре, желудке, наружном слуховом проходе и др. По афферентным путям блуждающего нерва раздражение передается в "кашлевой центр", расположенный в продолговатом мозгу вблизи дыхательного центра, а оттуда по эфферентным двигательным путям спускается к респираторным мышцам грудной клетки, брюшного пресса, диафрагме и мышцам гортани. Существует и высший центр кашля, благодаря которому мы можем произвольно кашлять и задерживать кашель. Он находится в краниальной части моста [52,19].

Различают 3 фазы механизма кашля. Во время инспираторной фазы за счет глубокого вдоха при полностью открытой голосовой щели достигается максимальный объем легких, что можно сравнить с растяжением пружины в ударном механизме ружья или пистолета. Фаза компрессии начинается с плотного смыкания голосовых складок благодаря сокращению мышц, приводящих черпаловидные хрящи. Одновременно начинается активное сокращение экспираторных мышц, за счет чего резко возрастает внутригрудное или внутриплевральное давление, способное создать максимальный поток выдыхаемого воздуха. Во время третьей, экспираторной фазы на фоне продолжающегося сокращения грудных и брюшных мышц внезапно раскрывается голосовая щель и воздух с очень большой скоростью выталкивается наружу. Создаваемый при этом поток способен удалить из дыхательных путей не только патологический секрет, но и довольно крупные инородные тела. Выход воздуха сопровождается характерным звуком, возникающим за счет вибрации голосовых складок и стенок гортани. Эта вибрация способствует отделению слизи от стенок дыхательных путей и созданию взвеси секрета в выделяемом воздухе [19,43].

Высокое внутригрудное, или внутриплевральное давление, создаваемое сокращением экспираторных мышц, вызывает динамическую компрессию трахеобронхиального дерева. Это уменьшает поперечное сечение дыхательных путей и способствует созданию еще более высокой линейной скорости воздуха, необходимой для эффективного кашля, ибо скорость газового потока при том же объеме увеличивается пропорционально уменьшению площади сечения воздушного пути [57]. Поперечное сечение трахеи при этом уменьшается на 40% и более, что позволяет при том же объеме воздуха увеличить его линейную скорость до 80–120 м/с или почти до 400 км/ч, что составляет около 1/3 скорости звука [56]. Для того чтобы сравнить скорость воздушной струи в трахее и гортани кашляющего человека со скоростью ветра, встречающегося в природе, вспомним шкалу Бофорта [1], согласно которой самый сильный ветер — ураган, производящий разрушительные и опустошитель-

ные действия, характеризуется скоростью 30 м/с или около 108 км/ч. Это значительно уступает скорости воздуха при кашле.

Однако компрессии подвергаются главным образом крупные дыхательные пути. Дело в том, что внутриальвеолярное давление всегда выше, чем внутриплевральное, так как на стенки альвеол действуют добавочные силы эластичности легочной ткани. На ротовом конце дыхательной трубки (трахеи) при открытой голосовой щели давление равно атмосферному, т.е. значительно ниже внутриплеврального. Таким образом, в каком-то участке дыхательных путей должна быть точка, в которой давление внутри просвета дыхательной трубки равно внутриплевральному. Эту точку *P.Macklem* [57] назвал точкой эквивалентного (или равного) давления. В оральную сторону от этой точки отмечается компрессия дыхательных путей, а в дистальном направлении дыхательные пути остаются растянутыми. Поэтому высокая скорость воздушной струи создается лишь проксимальнее точки эквивалентного давления. К тому же общая площадь сечения каждой генерации бронхов прогрессивно увеличивается по направлению к альвеолам. Отсюда эффективность кашля в мелких дыхательных путях невелика. Это хорошо знают бронхологи, которые нередко видят во время бронхоскопии у астматиков в субсегментарных бронхах плотные сгустки мокроты, которые больным не удается откашлять даже при форсированных кашлевых усилиях [10].

Согласно наблюдениям и расчетам *P.Macklem* [56,57], расположение точки эквивалентного давления не зависит от кашлевых усилий и определяется только объемом легких с соответствующим повышением внутриальвеолярного давления: чем объем легких больше, тем ближе точка эквивалентного давления пододвигается ко рту и наоборот. Соответственно кашель при больших объемах легких в начальный период экспираторной фазы будет вызывать динамическую компрессию и более эффективное очищение крупных дыхательных путей, а по мере уменьшения легочного объема во время выдоха компрессия передвигается в дистальном направлении к более мелким дыхательным путям. Таким образом, именно во второй половине экспираторной фазы кашель наиболее эффективно удаляет секрет из мелких дыхательных путей в крупные, откуда он элиминируется в начале следующего кашлевого усилия. Отсутствие или нарушение функции тех или иных механизмов, обеспечивающих кашель, тяжело сказывается на состоянии респираторной системы и ведет к развитию серьезной легочной патологии. Примером являются тяжелые трахеобронхиты и пневмонии у трахеотомированных и оперированных больных, у больных с полирадикулоневритами и миастенией [13], у которых отсутствует или серьезно нарушен гортанный или мышечный компонент кашля. То же происходит у больных с выраженной бронхоконстрикцией на высоте астматического состояния и у больных с эмфиземой легкого,

пневмосклерозом и другими рестриктивными нарушениями. Отсутствие эффективного откашливания ведет у них к задержке мокроты, воспалению в дыхательных путях и гнойным легочным осложнениям.

Каков же механизм раздражения кашлевого рецептора и передачи от него нервных импульсов к афферентным проводящим путям? Ответить на этот вопрос непросто, так как наши знания о структуре кашлевых рефлексов далеко не полные. При исследовании дыхательных путей с помощью электронной микроскопии между эпителиальными клетками слизистой могут быть обнаружены переплетающиеся между собой тончайшие нервные окончания [33,48]. Тем не менее полный кашлевой рецептор до сих пор не обнаружен. По всей вероятности, существует несколько видов рецепторов, воспринимающих механические, химические и физические стимулы. Считают, что различные по характеру раздражители воспринимаются различными рецепторами и даже различными нервными волокнами — миелиновыми и немиелиновыми [83]. Ингалированные механические раздражители воспринимаются миелиновыми волокнами, расположенными более поверхностно. Немиелиновые, так называемые С-волокна, так же реагируют на туссогенные раздражители, но, располагаясь в толще гладких мышц бронхиальной стенки, больше отвечают на изменения тонуса бронха и химические гуморальные факторы.

Широко распространена так называемая бронхотоническая теория кашля [79], которая предполагает, что раздражение слизистой ведет вначале к бронхоконстрикции, которая в свою очередь является нервным стимулом для кашлевых рецепторов. Эту теорию, тем не менее, разделяют далеко не все и она нередко оказывается несостоятельной при проверке в эксперименте. Так, в опытах на собаках [81] было показано, что гистамин может провоцировать кашель и при отсутствии изменений в легочной механике. Было обнаружено [32], что ингаляция гипотонического солевого раствора и изотонического раствора декстрозы провоцирует кашель и не вызывает бронхоконстрикции. Следовательно, нервные пути для кашля и бронхоконстрикции разделены и каждый ответ может восприниматься независимо.

Далеко не всегда при кашле отмечается бронхоконстрикция, но то, что бронхоспазм может провоцировать кашель, доказывают клинические и экспериментальные наблюдения. У ряда больных с хроническим непродуктивным кашлем отмечается положительная провокационная проба с препаратами ацетилхолина, что свидетельствует о повышенной реактивности дыхательных путей у этих больных [25,23]. Это же подтверждают положительные результаты лечения хронического кашля бронходилататорами [19,69]. Этот факт позволил выделить отдельную форму бронхиальной астмы, так называемую атипичную, или вариантную астму, при которой кашель является единственным манифестирующим симптомом [60].

Каким образом, происходит раздражение кашлевых рецепторов при бронхоспазме — за счет механической деформации стенки бронха или в результате выделения химических медиаторов — в настоящее время до конца не выяснено. Зато известно, что если механорецепторы кашля располагаются преимущественно в проксимальных дыхательных путях — гортани, трахее, крупных бронхах, то месторасположение хеморецепторов — в более дистальных отделах бронхиальной системы. Существует мнение [19], что симптомы астмы зависят от уровня обструкции дыхательных путей: при обструкции крупных бронхов (долевых, сегментарных, субсегментарных) возникает кашель, в то время как обструкция более мелких дыхательных разветвлений проявляется затруднениями дыхания и другими симптомами бронхоконстрикции.

Какие же вещества являются химическими кашлевыми раздражителями? К ним можно отнести большую группу экзогенных газов и растворов. При этом играет роль концентрация, рН и осмолярность ингалируемого раствора. Жидкий слой, покрывающий бронхиальную слизистую, обладает мощными буферными свойствами и частично нейтрализует действие экзогенных поллютантов, однако изменение химического состава внутренней среды бронхов может привести к развитию кашля. Так, ингаляция изотонического раствора поваренной соли не обладает туссогенным эффектом. Однако при уменьшении концентрации ионов хлора в ингалируемом растворе частота кашля возрастает [36]. Это наблюдение находит свое подтверждение и в практическом опыте. Известно, что при длительном пребывании человека в условиях сухого и жаркого климата, так же как и при вдыхании сухого и очень холодного воздуха, развивается кашель. В этих условиях, когда перестает действовать кондиционирующая функция носа, согревающего и увлажняющего вдыхаемый воздух, происходит испарение воды с поверхности бронхов. Это ведет к уменьшению концентрации анионов в покрывающей слизистую жидкости и вызывает кашель. Аналогичные явления могут наблюдаться и у лиц с нарушенным носовым дыханием (полипы, аденоиды, аллергические риниты, хронические синуситы), вынужденных дышать ртом. Кашель, неправильно трактуемый как проявление хронического бронхита, проходит у таких больных после восстановления носового дыхания.

Среди эндогенных факторов, способных раздражать кашлевые хеморецепторы, следует в первую очередь назвать производные арахидоновой кислоты — простагландины  $F_2$  и  $E_{2\alpha}$  [26,34]. Сразу же отметим, что по характеру действия на гладкую мускулатуру бронхов эти вещества являются антагонистами: простагландин  $F_2$  вызывает бронхоконстрикцию, а простагландин  $E_{2\alpha}$  преимущественно расслабляет бронхиальную мускулатуру [59]. Экспериментальные исследования [26] показали, что простагландины во много раз превосходят по своей туссогенной способности такие кашлевые раздражители, как ацетилхо-

лин и лимонная кислота, вызывая кашлевой рефлекс в значительно меньших концентрациях. Интересно, что кашлевая реакция на ингаляцию простагландинов имеет 2 фазы: первая возникает непосредственно в момент ингаляции, а вторая спустя 1–5 мин и длится от 10 до 15 мин. Вторая фаза, по всей вероятности, является следствием повышенной секреции слизи в результате раздражения секретирующих элементов бронхиальной стенки или же является вторичным ответом на возникшую бронхоконстрикцию. Высокая туссогенная активность простагландинов может объяснить появление навязчивого сухого кашля в начальных стадиях бронхиальной астмы и при других патологических состояниях, при которых имеет место дегрануляция тучных клеток, сопровождающаяся высвобождением большого количества производных арахидоновой кислоты [15]. Сходный механизм кашля может иметь место и при инфекциях респираторного тракта, ибо в настоящее время доказано выделение метаболитов арахидоновой кислоты — простагландинов и тромбаксана — при воспалении легочной ткани и мелких бронхов [14,16].

При аллергическом воспалении, когда в тканях накапливается большое количество гистамина и других биогенных аминов, нередко наблюдается навязчивый непродуктивный кашель. Роль гистамина в раздражении кашлевых хеморецепторов в настоящее время доказана экспериментально и клинически, так же как и развитие бронхоконстрикторных реакций. Гистамин возбуждает быстродействующие рецепторы путем прямого воздействия на нервные окончания, а также путем бронхоконстрикции [19]. Значение другого биогенного амина брадикинина в развитии патологического кашля подтверждается наблюдениями за больными артериальной гипертензией, получающими лечение ингибиторами ангиотензинконвертирующего фермента — каптоприлом, эналаприлом или их аналогами. Описан ряд наблюдений за больными, сухой кашель у которых возник вскоре после назначения каптоприла и продолжался в течение нескольких месяцев до тех пор, пока лечение не было прекращено [18,35,47,50,55,63,72,73,75]. Высказано мнение [76], что кашель в подобных ситуациях возникает в результате повышения уровня брадикинина, ибо ангиотензинконвертирующий фермент в добавление к его действию на ангиотензин способствует деструкции брадикинина. Брадикинин вызывает стимуляцию немиелиновых афферентных С-волокон и чувствительных хеморецепторов в легких [20]. В целом же механизм действия кашлевых раздражителей и характер специфических рецепторов, раздражение которых вызывает кашель, требует дальнейшего изучения.

**Осложнения кашля.** Кашель, помимо своего защитного эффекта, может сопровождаться и отрицательными последствиями. В фазу компрессии кашлевой маневр повторяет пробу Вальсальвы и сопровождается повышением внутригрудного давления, которое препятствует возврату венозной крови,

уменьшает сердечный выброс и влияет на подъем спинномозгового давления [61,67]. Эти гемодинамические эффекты могут заканчиваться обмороком — беттолепсией [2,5,28]. В основе этого явления, по мнению большинства описавших его авторов, лежат нарушения кровообращения мозга, вызванные изменениями сердечного ритма, расстройствами кислотно-щелочного баланса и снижением  $p_aO_2$  крови. Беттолепсия наблюдается, как правило, у тучных людей с обструктивными заболеваниями легких, с потерей тонуса бронхиальной стенки и гипоксической энцефалопатией.

Повышение венозного давления в момент пароксизма кашля может явиться причиной церебральной апоплексии, субконъюнктивальных кровоизлияний, анального кровотечения [43]. Постоянный непродуктивный кашель раздражает гортань, вызывая развития острого или хронического ларингита, а сильная мышечная контрактура в момент пароксизма кашля может закончиться разрывом мышечных волокон в прямых мышцах живота и даже переломом ребер. Описаны случаи пневмоторакса, пневмомедиастинума, пневмоперитонеума и интерстициальной легочной эмфиземы после судорожного кашля с резким повышением внутригрудного, а стало быть и внутриальвеолярного давления [27]. В момент кашлевого пароксизма может наблюдаться рвота, недержание мочи и другие системные реакции [52,54].

**Причины патологического кашля.** Каждый из нас хорошо знаком с кашлем, что позволяет нам различать так называемый нормальный и патологический кашель. Люди начинают проявлять интерес к кашлю, когда он длится необычно долго или сопровождается неприятными ощущениями, возникает в виде пароксизма или не имеет отчетливого предшественника, т.е. носит характер беспричинности. Внезапно возникший кашель чаще всего является следствием острых респираторных вирусных инфекций. Он становится причиной более 50% всех обращений к врачу в зимний период. Как правило, этот кашель непродолжителен и исчезает по мере стихания острого воспаления в дыхательных путях. Нас больше интересует кашель хронический, персистирующий, который может быть симптомом большого числа легочных и внелегочных заболеваний [44].

Каковы же наиболее частые причины хронического кашля? Согласно эпидемиологическим исследованиям [43,84], наиболее частой причиной постоянного кашля является курение. Чаще кашель возникает при курении сигарет, реже — трубки и сигар [84]. Очевидно это связано с меньшей глубиной ингаляций дыма у курильщиков сигар и трубок. Тем не менее даже длительное вдыхание задымленного воздуха некурящими лицами, например, на рабочем месте в помещении, где несколько человек интенсивно курят, вызывает развитие хронических легочных заболеваний, сопровождающихся кашлем [82]. Курение вызывает кашель двумя путями: непосредственным раздражением кашлевых рецепторов ингалируемым

дымом и содержащимися в нем химическими веществами, а также в результате воспаления слизистой дыхательных путей и увеличения количества секрета. Прекращение курения является наиболее эффективным средством лечения у этой категории лиц. Изучение результатов полного прекращения курения у 200 человек, страдающих хроническим кашлем, показало, что 77% из них отметили полное исчезновение кашля, а у 17% наблюдалось его значительное уменьшение [43].

Роль поллютантов в развитии хронического кашля признается не всеми авторами. Ингаляция высоких концентраций раздражающих веществ — сажи, кислот, аммиака, угольной пыли и других токсических пылей и газов может вызвать острый приступ кашля. При длительной ингаляции повышенных концентраций этих веществ развивается так называемый пылевой бронхит, характеризующийся развитием атрофических изменений в слизистой бронхов [7,11]. Однако при этом люди, постоянно живущие в запыленных районах, далеко не всегда страдают хроническим кашлем, если концентрация поллютантов во вдыхаемом воздухе не достигает критического уровня. Отмечено, что даже длительная ингаляция низких концентраций многих раздражающих веществ не всегда приводит к развитию легочного заболевания [84]. Исключения составляют пыли, содержащие окись силиция, которые в наибольшей степени вызывают поражение интерстиция легкого [6,11]. Следует заметить, что помимо концентрации поллютантов во вдыхаемом воздухе немаловажную роль играет его температурный режим и влажность. Так, среди рабочих угольной промышленности Англии, где климат сырой и холодный, частота хронически кашляющих лиц значительно превышает частоту хронических "кашлюнов" среди угольщиков США, где погодные условия более благоприятные [43].

Среди заболеваний, сопровождающихся хроническим кашлем, на первое место ставят патологию верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа [43]. Сюда относятся аллергические риниты, синуситы, ринолиты, носовые полипы и другая, более редкая патология носовых ходов и носоглотки. При всех этих заболеваниях избыточная секреция стекает по задней стенке глотки и раздражает гортаноглоточную зону, что характеризуется термином "постназальная секреция" (*postnasal drip* — дословный перевод: постназальное капание). Следствием этого является постоянный, навязчивый непродуктивный кашель, возникающий порой в самые неподходящие моменты и очень трудно сдерживаемый. Немаловажную роль у этих больных играет и уже упомянутое нарушение кондиционирующей функции носа, что ведет к раздражению трахеи неувлажненным и несогретым воздухом.

Персистирующий кашель является одним из первых симптомов хронического обструктивного бронхита, который нередко сочетается с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. В

дальнейшем к нему присоединяется одышка и свистящее дыхание, но в течение длительного времени сухой или продуктивный кашель, возникающий главным образом в холодное время года, остается основным признаком хронического воспаления в бронхах [17]. Упорный кашель возникает и при вторичных бронхитах, сопровождающих бронхоэктазы, хронические абсцессы легкого и другие формы длительно протекающих неспецифических, паразитарных и туберкулезных заболеваний легких, но при этом всегда сочетается с достаточно характерной клинической и рентгенологической симптоматикой, редко оставляющей сомнения относительно правильного диагноза. Исключения составляют некоторые виды бронхомикозов, при которых кашель долго может оставаться главным проявлением инфекции [3].

Кашель — частый симптом бронхиальной астмы, но, как правило, сопровождается и другими признаками — приступами одышки и затрудненного дыхания, составляя классическую триаду астмы. Наряду с этим, как уже упоминалось, кашель может быть единственным симптомом так называемый атипичной, или вариантной, астмы, свидетельствующей о скрытой до времени повышенной реактивности дыхательных путей [25].

Одной из наиболее серьезных причин хронического кашля является бронхогенный рак [39,71]. Частота его среди других причин длительно существующего кашля относительно невелика [69], однако тяжелый прогноз при поздней диагностике этого заболевания заставляет считать своевременное выявление рака легкого одной из наиболее важных задач у длительно кашляющих больных. Частота кашля рака бронхов варьирует от 21 до 87%, тем не менее кашель возникает в течение заболевания у 70–90% больных раком легкого [43,71]. Важным критерием является изменение характера кашля и мокроты у курильщика, для которого кашель считался делом привычным [77]. Реже встречающиеся доброкачественные опухоли трахеи и крупных бронхов так же могут являться причиной хронического кашля, иногда сопровождающегося астмоидным синдромом [4,10,12]. Рентгенологическая симптоматика при этом нередко полностью отсутствует.

Интенсивный приступообразный кашель, как правило, сопровождает аспирацию инородных тел, а затем сменяется постоянным откашливанием гнойной, временами кровавой мокроты и может усиливаться при перемене положения тела больного. Аналогичные симптомы возникают и у больных с эндогенными инородными телами бронхов — бронхолитами, представляющими собой фрагменты обызвествленных на фоне специфического воспаления лимфатических узлов, пенетрирующих бронхиальную стенку [10]. У больных, перенесших резекции легких, навязчивый кашель могут вызывать швы или скобки, прорезывающиеся в просвет культи бронха [34,78].

Среди редких заболеваний легких причинами хронического кашля может быть остеопластическая тра-

хеобронхопатия — системное заболевание, связанное с нарушениями минерального обмена, при котором на слизистой трахеи и крупных бронхов появляются кальцификаты, иногда достигающие значительных размеров [10,21]. При цилиарной дискинезии, являющейся генетически обусловленной патологией, например при синдроме Картагенера [22], хронический кашель связан с нарушением нормального механизма самоочистки бронхов и возникает в связи с необходимостью удаления из дыхательных путей мокроты и ингалированных примесей.

Аспирация желудочного содержимого у больных с нарушением функции нижнего пищеводного сфинктера и рефлюксной болезнью другая весьма нередкая причина хронического кашля [41]. Недостаточность кардии и гастроэзофагеальный рефлюкс — частая находка во время гастроскопического исследования. Иногда в основе патологии лежит грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. При этом заболевании содержимое желудка в ночное время может попадать в гортань и трахею, вызывая хронический кашель, бронхоспазм, мигрирующие пневмонии [30,42,45,68,80]. Появление кашля в ночное время, провокация кашля при введении эуфилина, расслабляющего нижний пищеводный сфинктер, клиника желудочно-пищеводного рефлюкса заставляют подумать об этой патологии [37,66]. Окончательный диагноз устанавливается на основании 24-часового измерения рН в пищеводе [29] или методом измерения рН в разных положениях тела больного [42]. По мнению других авторов [37,51,58,66], кашель при рефлюксной болезни может вызываться и передачей патологических нервных импульсов со слизистой пищевода, подвергающейся воздействию желудочного содержимого, особенно при развитии эрозивного или язвенного эзофагита. Другой, более редкой причиной кашля могут быть трахеопищеводные свищи в результате распадающейся опухоли пищевода [65].

Персистирующий непродуктивный кашель часто встречается при митральном стенозе и левожелудочковой недостаточности и может быть единственным симптомом этой патологии [49]. Наиболее частой причиной кашля у больных с заболеванием сердца является застой крови в сосудах малого круга кровообращения. Как правило, "сердечный" кашель усиливается к вечеру и при физической нагрузке, может сопровождаться выделением мокроты с прожилками свежей или измененной крови и уменьшается или проходит при приеме кардиотонических средств. Инфаркт легкого вызывает кашель, сопровождающийся болью в груди и кровохарканьем. При сухом и выпотном перикардите, чаще всего ревматической этиологии, нередко появляется резкий, раздражающий сухой кашель, сопровождающийся болью в предсердечной области. Описаны случаи интенсивного кашля при сдавлении дыхательных путей аневризмой дуги аорты, двойной дугой аорты [31], левосторонней дугой аорты с правосторонним расположением нисходящей аорты [62], расширением легочной артерии [49].

У детей, среди которых встречается немало хронических "кашлюнов", характер причин кашля зависит от возраста. При обследовании группы из 38 детей в возрасте от новорожденности до 16 лет, страдавших длительным, непрекращающимся кашлем, было отмечено [38], что основной причиной кашля у грудных детей были аномальные сосуды, в частности aberrantная безымянная артерия, сдавливающая трахею, а также кашлевый атипичный вариант бронхиальной астмы. По одному наблюдению составили синусит, трахеомалация, гастроэзофагеальный рефлюкс, бронхогенная киста, субглоточный стеноз и инородное тело бронха. В более старшем возрасте основными причинами были синуситы и астма, а у подростков чаще наблюдался кашлевой вариант бронхиальной астмы и так называемый психогенный кашель, изредка возникающий у эмоционально лабильных субъектов.

**Дифференциальная диагностика.** Каковы пути диагностики основных причин хронического кашля? *R.Irwin и соавт.* [43] считают, что наиболее часто причины кашля могут быть установлены путем расспроса и физического обследования пациента. Для получения правильного представления о кашле, по мнению *А.Н.Кокосова* [8], необходимо уточнить время его появления (утром, днем, вечером, ночью), характер (постоянный или приступообразный), интенсивность, продуктивность (сухой или влажный, количество мокроты и ее характер), причины, вызывающие или усиливающие кашель, чем сопровождается кашель (головная боль, тошнота, рвота, удушье), от чего уменьшается или проходит кашель. Важными деталями являются длительность курения, ингаляции поллютантов, предвестники аллергии и астмы, синуситы, перенесенные респираторные заболевания.

Как считают *C.Collins* [24] и *R.Irwin и соавт.* [43], при рассмотрении возможных причин хронического кашля в основу диагностики должен быть положен анатомический принцип и последовательно рассмотрены все анатомические области, где локализируются рецепторы и афферентные нервные пути блуждающего нерва и его ветвей. При этом необходимую информацию может дать как рутинное физикальное обследование, так и инструментальные методы диагностики. Необходимо только последовательно произвести осмотр и обследование полости рта, носа, ушей, гортани, придаточных пазух носа, дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

Важное значение в диагностике причин кашля придают функциональному исследованию респираторной системы, в частности провокационному тесту с производными ацетилхолина — карбахолином и метахолином [43]. Эти исследования позволяют выявить скрытую повышенную реактивность бронхов, которая со временем может дать развернутую клиническую картину бронхиальной астмы [23]. Выявлению патологии легких и придаточных пазух носа помогает рентгенологическое, бактериологическое, микологическое и цитологическое обследование боль-

ного и выделяемой им мокроты. Аспирацию желудочного содержимого позволяет, как уже было сказано выше, установить гастроскопия и многократное измерение рН в просвете пищевода. А какова роль бронхоскопии? Ее значение в диагностике причин хронического кашля оценивается неоднозначно. "Отец" бронхофиброскопии *Sh. Ikeda* [40] считает, что длительный, необъяснимый кашель служит вторым после кровохарканья показанием к диагностической бронхоскопии. Этому же мнению придерживаются и другие бронхологи [53,70,74,77]. Наряду с этим существует мнение, что при раке легкого, раннее выявление которого служит основной целью бронхоскопического исследования, редко отмечается изолированный симптом кашля. Как правило, он сочетается с изменениями на рентгенограммах. Так, при обследовании 103 длительно кашляющих больных с нормальными рентгенограммами легких, собранных за 6 лет в трех госпиталях США [69], лишь у 1 больного была обнаружена опухоль в крупном бронхе, так называемый рентгенонегативный рак. Основываясь на этом наблюдении, авторы отвели бронхоскопии роль резервного исследования, к которому следует прибегать лишь при невозможности установить причину кашля с помощью других, менее инвазивных методов. Значительно больше информации было получено ими при проведении функциональной пробы с карбахолином: бронхиальная астма была установлена у 59 человек, из которых у 14 провокационная проба оказалась единственным методом, позволившим установить повышенную реактивность дыхательных путей. В результате терапии бронходилататорами кашель существенно уменьшился или полностью исчез у всех 14 пациентов. Прямо противоположный вывод о роли бронхоскопии у больных с резистентным кашлем позволяют сделать опубликованные *Г.И. Лукомским и соавт.* [9] результаты бронхоскопического исследования 171 пациента, страдавшего хроническим кашлем, не поддающимся противовоспалительному лечению. У 52 больных из 171, т.е. почти у одной трети, были обнаружены прямые или косвенные признаки рака и у 49 из них злокачественный процесс был верифицирован путем биопсии. Данные исследования свидетельствуют, что за симптомом кашля, резистентного к терапии, очень часто кроется рак легкого. Были обнаружены и другие эндобронхиальные причины хронического кашля — бронхолиты, инородное тело бронха, стеноз бронха, остеопластическая трахеопатия и пр. Следовательно, целенаправленное бронхологическое обследование должно быть обязательным компонентом диагностического алгоритма у больных, страдающих хроническим кашлем, резистентным к противовоспалительной и бронходилатирующей терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бофорта шкала. В кн.: БСЭ 2-е изд. М: ГНИ БСЭ; 1951; т.6: 7.
2. Голиков Б.М., Ефременко Л.И. Случай беттолепсии. Тер. арх. 1986; 4: 137-138.
3. Даниляк И.Г., Плахотная Г.А. О распространенности бронхолегочного аспергиллеза в пульмонологическом стационаре. Тер. арх. 1989; 3: 97-100.
4. Даниляк И.Г. Бронхообструкционный синдром.— М.: Ньюдиамед.— 1996.
5. Дейнега В.Г., Харитонов С.А. Беттолепсия (кашлевой синдром) в клинике профессиональных заболеваний. Тер. арх. 1986; 4: 139-140.
6. Дубынина В.П. Силикотуберкулез. М.: Медицина; 1978.
7. Евгенова М.В., Зерцалова В.И., Иванова И.С. Профессиональные пылевые бронхиты. М.: Медицина; 1972.
8. Кокосов А.Н. Симптомы заболевания и диагноз. В кн.: Кокосова А.Н. (ред.) Основы пульмонологии: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1976.
9. Лукомский Г.И., Герасимова В.Д., Овчинников А.А. Диагностическое значение кашля, резистентного к терапии. Сов. мед. 1981; 4: 195-106.
10. Лукомский Г.И., Шулутко М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопульмонология. М.: Медицина; 1982.
11. Овчинников А.А., Милишников В.В., Горизонтова М.Н. и др. Клинико-эндоскопическая и цитоморфологическая характеристика хронического бронхита у рабочих пылевых производств. В кн.: Профессиональные бронхиты. Сборник науч. трудов НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний АМН СССР. М.; 1978. 94-101.
12. Перельман М.И., Королева Н.С. Астматический синдром при заболеваниях трахеи. Тер. арх. 1978; 3: 31-35.
13. Попова Л.М. Клиника и лечение тяжелых форм полирадикулоневрита. М.; Медицина; 1974.
14. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб: Невский Диалект, 1998. 92-110.
15. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина; 1985.
16. Шмелев Е.И. Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб: Невский Диалект; 1998. 82-91.
17. Шмелев Е.И. Хронический обструктивный бронхит. Там же. 39-56.
18. Addis W.L. Cromolyn for cough due to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Preliminary observation. Chest 1991; 100 (6): 741-742.
19. Banner A.S. Cough: Physiology, evaluation and treatment (review). Lung 1986; 164 (2): 79-92.
20. Bucca C., Rollaa G., Pinna G. et al. Hyperresponsiveness of the extrathoracic airway in patients with captopril-induced cough. Chest 1990; 98 (5): 1133-1137.
21. Cavaliere S., Beamis J. Atlas of therapeutic bronchoscopy. Brescia: R.I.B.e L.; 1991.
22. Chee Yam Cheng. Chronic cough. Br. J. Clin. Pract. 1985; 39 (7): 451-453.
23. Clay T.P., Thompson M.A. Irritant induced cough as a model of intrapulmonary airway reactivity. Lung 1985; 163: 183-191.
24. Collins C. Symptoms and signs. Bristol: Wright; 1987.
25. Corrao W.M., Bramans S.S., Irwin R.C. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. N. Engl. J. Med. 1979; 300 (12): 633-637.
26. Costello J.F., Dunlop L.S., Gardiner P.J. Characteristic of prostoglandin induced cough in man. Br. J. Clin. Pharm. 1985; 20: 355-359.
27. Crofton J., Douglas A. (Крофтон Дж., Дуглас А.) Заболевания органов дыхания: Пер. с англ. М.: Медицина; 1974.
28. Deloff L. Симптоматология и методы исследования при болезнях системы дыхания. В кн.: Гарбинский Т. (ред.) Болезни системы дыхания: Пер. с пол. Варшава: Пол. гос. мед. изд-во; 1967. 82.
29. DeMeester T.R. Technique, indications and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1980; 79: 656-670.
30. Ducloux A. et al. Gastroesophageal reflux in patients with asthma and chronic bronchitis. Am. J. Respir. Dis. 1987; 135: 327. Цит. По Nelson H.S. Airway Dis. 1987; 3 (2): 2-10.

31. *Ekim N.N., Turktas H., Tatlicioglu T. et al.* A rare cause of cough. *Chest* 1992; 102 (2): 573-574.
32. *Eschenbacher W.L., Boushey H.A., Sheppard D.* Alteration in osmolarity of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permanent anion causes cough alone. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 211-215.
33. *Fillenz M., Widdicombe J.* Receptors of the lungs and airways. In: Neil E., ed. *Handbook of sensory physiology*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1971; 3: 81-112.
34. *Gardiner P.J., Copas J.L., Elliott R.D. et al.* Tracheobronchial irritancy of inhaled prostaglandins in conscious cat. *Prostaglandins* 1978; 15: 303-315.
35. *Gibson G.* Enalapril-induced cough. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 2701-2703.
36. *Godden D.J., Borland C., Lowry R. et al.* Chemical specificity of coughing in man. *Clin. Sci.* 1986; 70: 301-306.
37. *Herve P. et al.* Intra-esophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hypoventilation in asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 986. Цит. по: Nelson H.S. *Airway Dis.* 1987; 3 (2): 2-10.
38. *Holinger L.D.* Chronic cough in infants and children. *Laryngoscope* 1986; 96 (3): 316-322.
39. *Hyde L., Hyde C.* Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65: 299-306.
40. *Ikeda Sh.* Atlas of flexible bronchofiberscopy. Tokyo: Igaku Shoin Ltd.; 1974.
41. *Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B.* Chronic persistent cough and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1991; 46: 479-483.
42. *Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B.* Chronic persistent cough and clearance of esophageal acid. *Chest* 1992; 102 (6): 1668-1671.
43. *Irwin R.S., Rosen M.J., Braman S.S.* Cough: a comprehensive review. *Arch. Intern. Med.* 1977; 137 (9): 1186-1191.
44. *Irwin R.S., Corrao W.M., Pratter M.R.* Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123 (4): 413-417.
45. *Irwin R.S., Zawacki J.K., Curley E.J. et al.* Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Ibid.* 1989; 140: 1294-1300.
46. *Jackson Ch.* Postulates on cough reflex in some of its medical and surgical phases. *Ther. Gaz.* 1920; 44: 609. Цит. по: Holinger L. *Laryngoscope* 1986; 96 (3): 316-322.
47. *Jayarajan A., Prakash O.* Cough syncope induced by enalapril. *Chest* 1993; 103 (1): 327-328.
48. *Jeffrey P., Reid L.* Intra-epithelial nerves in normal rat airways: a quantitative electron microscopic study. *J. Anat. (Zond.)* 1973; 114: 35-45.
49. *Jonas V. (Йонаш В.)* Клиническая кардиология: Пер. с чеш. Прага: Гос. изд-во. мед. лит.; 1966: 171-176.
50. *Just P.M.* The positive association of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 82-87.
51. *Kjellen G., Tibbing L., Wranne B.* Bronchial obstruction after oesophageal acid perfusion in asthmatics. *Clin. Physiol.* 1981; 1: 285. Цит. по: Nelson H.S. *Airway Dis.* 1987; 3 (2): 2-10.
52. *Korpas J., Tomori Z.* Cough and other respiratory reflexes. *Progr. Respir. Res.* 1979; 12. Цит. по: Banner A. *Lung* 1986; 164 (2): 79-92.
53. *Landa J.F.* Indications for bronchoscopy. *Chest* 1978; 73 (suppl): 686-690.
54. *Leith D.E.* Cough. In: *Respiratory defense mechanisms*. Brain J., Proctor D., Reid L. eds. New York: Marcel Dekker; 1977; 545-592.
55. *Levey B.A.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. *Chest* 1990; 98 (5): 1052-1053.
56. *Macklem P.T., Wilson N.J.* Measurement of intrabronchial pressure in man. *J. Appl. Physiol.* 1965; 20: 653-663.
57. *Macklem P.T.* Physiology of cough. *Ann. Otol.* 1974; 83 (6): 761-768.
58. *Mansfield L.E., Stein M.R.* Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann. Allergy.* 1978; 41: 224. Цит. по: Nelson H.S. *Airway Dis.* 1987; 3 (2): 2-10.
59. *Mathe A., Hedquist P.* Effect of prostaglandin F<sub>2</sub>alpha and E<sub>2</sub> on airway conductance in healthy subjects and asthmatic patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 111: 313-320.
60. *McFadden E.* Exertional dyspnea and cough as preludes to attacks of asthma. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 555-559.
61. *McIntosh H.D., Bates E.H., Warren J.V.* The mechanism of cough syncope. *Am. Heart J.* 1956; 52: 70-82. Цит. по: Banner A.S. *Lung* 1986; 164 (2): 79-92.
62. *Minami K., Sagoo K.S., Matthies W. et al.* Left aortic arch, retroesophageal aortic segment, right descending aorta and right patent ductus arteriosus: a very rare "vascular ring" malformation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 34: 395-397.
63. *Mitchell A., Gillies A., Carney A.J. et al.* Cough and captopril. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146 (5): 1017.
64. *Mitchell I.* Chronic cough caused by endobronchial sutures. *Chest* 1992; 105 (5): 1637.
65. *Mitchel R.S., Pierce J.A.* Cough. In: MacBryde C., Blacklow R. *Signs and symptoms*. 5-th ed. Philadelphia: J.B.Lippincott Comp.; 1970. 324-333.
66. *Nelson H.S.* Gastroesophageal reflux and bronchial asthma. *Airway Dis.* 1987; 3 (2): 2-10.
67. *Pedersen A., Sandoz E., Hvidberg E. et al.* Studies on the mechanism of tussive syncope. *Acta Med. Scand.* 1977; 179: 653-661.
68. *Pellegrini C.A.* Gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration: incidence, functional abnormality and result of surgical therapy. *Surgery* 1979; 86: 110. Цит. по: Nelson H.S. *Airway Dis.* 1987; 3 (2): 2-10.
69. *Poe R.H., Israel R.H., Utell M.J. et al.* Chronic cough: bronchoscopy or pulmonary function testing? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126 (1): 160-162.
70. *Sackner M.A.* Bronchofiberscopy. *Ibid.* 1975; 111 (1): 62-68.
71. *Scagliotti G.V.* Symptoms and signs and staging of lung cancer. In: Spiro S.G., ed. *Carcinoma of the lung*. Sheffield; 1995.— *Eur. Respir. Monogr.* 1995; 1 (1): 91-136.
72. *Sebastian J.L., McKinney W.P., Kaufman J. et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. Prevalence in outpatient medical clinic population. *Chest* 1991; 99 (1): 36-39.
73. *Semple P.F., Herd G.W.* Cough and wheeze caused by inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314 (1): 61.
74. *Sen R.P., Walsh T.E.* Fiberoptic bronchoscopy for refractory cough. *Chest* 1991; 99 (1): 33-35.
75. *Sesoko S., Kaneko J.* Cough associated with the use of captopril. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145 (8): 1524.
76. *Stark R.D.* Mechanism of cough with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ibid.* 1986; 146 (6): 1227.
77. *Stradling P.* Diagnostic bronchoscopy: An introduction. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1976.
78. *Shure D.* Endobronchial suture. A foreign body causing chronic cough. *Chest* 1991; 100 (5): 1193-1196.
79. *Tiffeneau R.* The acetylcholine cough test. *Dis. Chest* 1957; 31: 404-422.
80. *Urschel H.C., Paulson D.L.* Gastroesophageal reflux and hiatal hernia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1967; 53: 21-28. Цит. по: Nelson H.S. *Airway Dis.* 1987; 3 (2): 2-10.
81. *Vidruk E.H., Hahn H.L., Nadel J.A. et al.* Mechanism by which histamine stimulates rapidly adapting receptors in dog lungs. *J. Appl. Physiol.* 1977; 43: 397-402.
82. *White J.R., Froeb H.F., Kulik J.A.* Respiratory illness in non-smokers chronically exposed to tobacco smoke in the work place. *Chest* 1991; 100 (1): 39-43.
83. *Widdicombe J.G.* Mechanism of cough and its regulation. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl.110): 11-20.
84. *Wynder E.L., Lemon F.R., Mantel N.* Epidemiology of persistent cough. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1965; 91: 679-700.

Поступила 14.12.00