

Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия

А.А. ЗАЙЦЕВ¹, С.В. ОКОВИТЫЙ²

¹ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва; ²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России

Cough: Differential diagnosis and rational pharmacotherapy

A.A. ZAYTSEV¹, S.V. OKOVITYI²

¹N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia, Moscow; ²Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

Аннотация

Публикация посвящена актуальным вопросам ведения пациентов с кашлем. Представлены эпидемиология кашля, его клиническая классификация, анализ причин, перечень необходимых методов диагностики и направления фармакотерапии. Уделено внимание дифференциальной диагностике различных патологических состояний и заболеваний, ведущим клиническим признаком которых является кашель. Авторы приводят подробную характеристику лекарственных препаратов для лечения кашля, принципы рациональной противокашлевой и мукоактивной фармакотерапии.

Ключевые слова: кашель, дифференциальный диагноз, противокашлевые средства, мукоактивная терапия.

This publication deals with topical problems in the management of patients with cough. It presents its epidemiology and clinical classification, an analysis of its causes, a list of required diagnostic techniques, and areas of pharmacotherapy. Emphasis is laid on the differential diagnosis of different abnormalities and diseases, the leading clinical sign of which is cough. The authors provide the detailed characteristics of medicaments for its treatment and the principles of rational antitussive and mucoactive pharmacotherapy.

Key words: cough, differential diagnosis, antitussive agents, mucoactive therapy.

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
БА — бронхиальная астма
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
МЦК — мукоцилиарный клиренс
ОБ — острый бронхит
ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции

СОБ — слизистая оболочка бронхов
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ФБС — фибробронхоскопия
ХБ — хронический бронхит
ХК — хронический кашель
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Больные, жалующиеся на кашель, представляют одну из наиболее многочисленных групп в практике терапевта [1, 2]. По мнению британских врачей, острый кашель, сопровождающий течение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), наблюдается у 45–48 млн больных в Великобритании ежегодно, при этом около 12 млн обращаются за медицинской помощью [3]. Хронический кашель (ХК) является наиболее частым симптомом различных бронхолегочных заболеваний и обуславливает от 10 до 38% обращений за медицинской помощью к пульмонологу. Актуальность ХК подчеркивают результаты эпидемиологических исследований, согласно которым до 18% жителей США, 16% населения Великобритании, по 11% в Швеции и Италии предъявляют жалобы на постоянный кашель [2, 4–6]. Подобное исследование проведено и в Рязанской области Российской Федерации, в котором отмечено, что жалобы на ХК предъявляли 14,8% опрошенных [2].

Таким образом, принимая во внимание ежегодные цифры официальной статистики по заболеваемости ОРВИ (27,3 — 41,2 млн случаев ежегодно, из которых по крайней мере $\frac{1}{3}$ — обращения к врачу с жалобами на кашель [7]), распространенность хронических заболеваний верхних (риниты, синуситы) и нижних

дыхательных путей (хронический бронхит — ХБ, бронхиальная астма — БА, пневмония и пр. [8, 9]), становится очевидным, что кашель занимает одно из ведущих мест в отечественной клинической практике.

Причины, характеристика, классификация кашля. В настоящее время выделяют более 50 различных заболеваний/патологических состояний, протекающих с возникновением кашля [2, 3, 10]. Среди них заболевания органов дыхания (острый бронхит — ОБ, ХБ, БА, пневмония, абсцесс легкого, туберкулез, сдавление трахеи и бронхов увеличенными лимфатическими узлами средостения — саркоидоз, лимфома), опухоли средостения, интерстициальные заболевания легких, плевриты); заболевания сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии — ТЭЛА, перикардит, пороки сердца); заболевания ЛОР-органов (риносинуситы, фарингиты, опухоли гортани, рефлекторный кашель при патологии наружного и среднего уха); заболевания желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — ГЭРБ, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы); побочное действие лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фер-

Сведения об авторах:

Оковитый Сергей Владимирович — д.м.н., проф., зав. каф. фармакологии; e-mail: okovityu@mail.ru

Контактная информация:

Зайцев Андрей Алексеевич — д.м.н., главный пульмонолог МО РФ, начальник пульмонологического отделения; тел.: +7(499)263-1047; e-mail: a-zaicev@yandex.ru



Основные причины кашля у взрослых.

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

мента — АПФ, аэрозольные средства, кислород); психогенный, невротический кашель.

По характеру кашля выделяют непродуктивный, или сухой, и продуктивный (т.е. с выделением/экспекторацией мокроты). Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительными/инфекционными поражениями дыхательных путей, сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи. В этом контексте важно выделять ложную продуктивность кашля, которая может наблюдаться при постназальном затеке у больных с заболеваниями ЛОР-органов (синуситы, риниты). По интенсивности выделяют покашливание, легкий и сильный кашель. По продолжительности кашлевого акта: эпизодический кратковременный или приступообразный и постоянный кашель.

Наиболее важным критерием, позволяющим уточнить основные причины кашля, является его длительность (см. рисунок). Выделяют острый (кратковременный) кашель продолжительностью менее 3 нед и хронический (длительный) кашель, наблюдающийся более 8 нед. В случае кашля длительностью от 3 до 8 нед принято говорить о подостром (затяжном), или «постинфекционном», кашле. Данная клиническая классификация позволяет актуализировать перечень причин кашля и определить направления диагностического поиска и лечения [2, 10—15].

Так, острый кашель, как правило, обусловлен острыми вирусными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, наблюдается при пневмонии, при обострениях БА, ХОБЛ. Подострый («постинфекционный») кашель чаще всего обусловлен гиперреактивностью бронхов вследствие перенесенной вирусной или вирусноподобной (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) инфекции. Недооцененной причиной подострого кашля у взрослых может также быть коклюш [16].

Длительный (более 8 нед) продуктивный кашель может наблюдаться при ХОБЛ, бронхоэктатической болезни, новообразованиях в дыхательных путях и легких, абсцессе легкого. Сухой длительный кашель нередко наблюдается у пациентов с хрониче-

скими заболеваниями ЛОР-органов (синусит, ринит), больных ГЭРБ.

Основные диагностические подходы к ведению пациентов с кашлем. Диагностическая программа ведения больного с кашлем включает анализ жалоб, уточнение анамнеза заболевания, объективный осмотр пациента, проведение лабораторных, инструментальных исследований. Расспрос больного должен отражать характеристику кашля по его длительности, характеру (сухой или продуктивный), интенсивности, анализ провоцирующих факторов (аллергены, прием лекарственных препаратов, физические усилия и пр.), в какое время суток возникает, чем купируется и др. Приводится анализ отделяемой мокроты — количество, цвет, характер. Анализируются анамнестические данные: факт курения с определением длительности, семейный анамнез в отношении БА, туберкулеза, связь с приемом препаратов, профессиональные вредные факторы.

В ряде случаев в дифференциальной диагностике помогает тщательный анализ клинических особенностей кашлевого акта. Например, приступообразный «лающий» кашель (кашлевые репризы — частые, следующие друг за другом кашлевые толчки) характерен для инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* (коклюш). Грубый, приступообразный кашель, усиливающийся во время разговора, смеха, характерен для синдрома трахеобронхиальной дискинезии (экспираторный стеноз трахеи). Приступообразный ночной кашель является нередким симптомом БА, а малопродуктивный утренний кашель характерен для ХБ «курильщика». Кашель, усиливающийся в положении лежа, может быть признаком патологического процесса в средостении (лимфаденопатия при саркоидозе, лимфопролиферативном или неопластическом процессе). Напротив, исчезающий в горизонтальном положении, кашель, возможно, связан с заболеванием плевры.

Анализ количества, характера и цвета мокроты в случае продуктивного кашля также имеет огромное диагностическое значение. Так, увеличение объема обычно отделяемой мокроты пациентом, страдающим ХБ/ХОБЛ, служит критерием обострения, а

усиление ее гнойности (мокрота приобретает зеленоватый оттенок/цвет) — одним из показаний к назначению антибактериальной терапии. Постоянное обильное выделение, как правило, пенистой мокроты от 1 до 3 л в сутки (бронхорея) является патогномичным симптомом при бронхиоло-альвеолярном раке. Для пациентов с отеком легкого, обусловленного острой левожелудочковой недостаточностью, характерно отделение большого количества пенистой розовой мокроты. Вязкая, трудно отделяемая, так называемая стекловидная мокрота наблюдается при БА. При крупозной пневмонии больные нередко жалуются на отделение «ржавой» мокроты. Отделяемое в виде «смородинового» или «малинового» желе характерно для пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. В желтый цвет мокроту окрашивают эозинофилы (БА, эозинофильные процессы в легких).

Особую настороженность должны вызывать больные с жалобами на кровохарканье. В числе основных причин кровохарканья стоит выделить ТЭЛА, новообразования, аутоиммунные заболевания (синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера).

При объективном обследовании необходимо тщательно осмотреть ротоглотку, обращая внимание на миндалины, гиперемию задней стенки. Наличие на задней стенке слизи свидетельствует в пользу синусита или ринита (постназальный затек).

Аускультация легких является важным элементом осмотра. Наличие сухих свистящих хрипов свидетельствует о поражении нижних отделов дыхательных путей — ОБ, обострение ХБ или БА. Выявление участка влажных мелкопузырчатых хрипов служит типичным признаком пневмонии. Множественные фокусы влажных хрипов наблюдаются при отеке легких. Инспираторная крепитация («треск целлофана») характерна для интерстициальных заболеваний легких.

Большое значение имеет общеклиническое исследование мокроты, позволяющее определить наличие клеточных элементов (нейтрофилы, эозинофилы, эритроциты), специфических показателей — спирали Куршмана, кристаллы Шарко—Лейдена. Наличие в мокроте эозинофилов, спиралей Куршмана, кристаллов Шарко—Лейдена свидетельствует в пользу БА. Высокое содержание нейтрофилов свидетельствует о воспалительном процессе (например, обострение ХБ) и требует решения о назначении антибактериальной терапии. Наличие эритроцитов в мокроте должно насторожить врача в плане исключения ТЭЛА, неопластического процесса.

У пациентов с воспалительными процессами (пневмония, обострение ХБ) необходимо выполнение бактериоскопии с окраской по Граму и микробиологического исследования образца мокроты.

При обследовании больного, предъявляющего жалобы на кашель, обязателен осмотр отоларинголога с целью исключения заболеваний ЛОР-органов.

Ключевым моментом является проведение рентгенологического исследования, позволяющего определить ряд патологических процессов, сопровождающихся кашлем (пневмония, синусит и пр.) или по крайней мере уточнить круг заболеваний, обуславливающих необходимость дальнейшего обследования, а также, напротив, вовсе исключить патологию легких из дифференциально-диагностического поиска.

При подозрении на экспираторный стеноз трахеи (трахеобронхиальная дискинезия) рекомендовано выполнение рентгенографии трахеи с функциональными тестами (кашель, резкий выдох). Обязательным при обследовании больного с кашлем является проведение рентгенографии околоносовых пазух. При наличии показаний выполняется компьютерная томография высокого разрешения, позволяющая уточнить характер поражения легочной ткани, средостения.

Исследование функции внешнего дыхания дает возможность уточнить характер изменений вентиляционной способности легких — обструктивный или рестриктивный тип нарушений. При наличии обструкции необходимо выполнение теста на ее обратимость с бронхолитиком (сальбутамол 400 мкг, ипратропия бромид 80 мкг) для исключения БА.

Диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) должна быть зарезервирована для диагностики неопластических процессов, саркоидоза, аспирации инородного тела. Помимо осмотра трахе-

обронхиального дерева при ФБС выполняют взятие материала для цитологического и гистологического исследований, а в случае необходимости исключения специфического процесса — для выполнения микробиологической и ПЦР-диагностики. Для диагностики саркоидоза выполняется трансbronхиальная биопсия легкого, лимфатических узлов.

Если имеется подозрение на ГЭРБ, проводят гастроскопию.

Общие лечебные подходы к ведению пациента с кашлем. Лечение кашля в первую очередь должно быть этиотропным, т.е. направленным на устранение причины кашля. С целью ликвидации/уменьшения кашля используют два основных метода: фармакологический и немедикаментозный. В числе немедикаментозных методов стоит упомянуть отказ от курения (позволяет уменьшить выраженность кашля у курильщиков, пациентов с ХОБЛ), повышенное употребление жидкости у больных с ОРВИ, обеспечение достаточной влажности воздуха в помещении, отмена провоцирующих кашель препаратов. Фармакологический метод предполагает назначение противокашлевых средств.

Противокашлевые препараты включают лекарственные средства, подавляющие кашель в центральном или периферическом звене, и мукоактивные препараты.

Назначение препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс может быть оправдано только в случае сухого кашля, значительно снижающего качество жизни пациента [2, 10, 14, 17]. Например, у больных с новообразованиями дыхательных путей, при сухом переносимом ночном кашле у больных с коклюшем, трахеобронхиальной дискинезией.

К средствам, позволяющим управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета, относятся мукоактивные препараты. Среди них выделяют следующие 3 основные группы:

1) мукокинетики — препараты, влияющие на реологические свойства (объем, вязкость, подвижность) преимущественно зелевого компонента бронхиального секрета;

2) муколитики — препараты, влияющие на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность) преимущественно гелевого компонента бронхиального секрета;

3) мукорегуляторы — лекарственные средства, изменяющие продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в слизистой оболочке бронхов (СОБ) [10, 14, 17, 18];

К этим 3 группам примыкают стимуляторы мукоцилиарного клиренса (МЦК) — препараты, восстанавливающие или поддерживающие функциональную активность цилиарных клеток СОБ. Как правило, они оказывают бронхолитическое действие.

Характеристика лекарственных препаратов для лечения кашля. Опиоидные противокашлевые средства. К наиболее известным опиоидным противокашлевым средствам относят кодеин (табл. 1). Действие препарата основано на взаимодействии с μ -опиатными рецепторами кашлевого центра мозга с подавлением его функции. Для кодеина характерно сочетание противокашлевого, обезболивающего и успокаивающего действия. При этом он уменьшает дыхательный объем и секрецию бронхиальных желез. Это приводит к повышению вязкости бронхиального секрета, что противопоказано при ряде клинических ситуаций (ОБ, обострение БА, ХОБЛ). Кроме того, противокашлевое действие опиоидных препаратов не является избирательным, одновременно они могут угнетать дыхательный центр. При регулярном применении кодеина наблюдается привыкание и может развиваться зависимость. С 1 июня 2012 г. в Российской Федерации прекращен оборот безрецептурных содержащих кодеин препаратов.

Декстрометорфан — синтетическое противокашлевое средство, по химической структуре близкое к опиатам. Механизм противокашлевого действия опосредуется за счет подавления активности кашлевого центра и блокады NMDA-рецепторов в центральной нервной системе. В отличие от кодеина декстрометорфан не дает обезболивающего или успокаивающего эффекта, при его применении, как правило, не наблюдается выраженного угнетения дыхательного центра, сухости во рту, подавления функции реснитчатого эпителия бронхов. Декстрометорфан по противокашлевому эффекту уступает опиоидным препаратам.

Противокашлевые средства периферического действия блокируют периферические звенья кашлевого рефлекса за счет сниже-

Таблица 1. Противокашлевые препараты центрального и периферического действия

Препараты центрального действия		Препараты периферического действия
опиоидные	неопиоидные	
Метилморфин (кодеин) Декстрометорфан	Бутамират (синекод) Глауцин	Преноксдиазин (либексин)
Комбинированные средства		
Кодеин + терпингидрат (терпинкод Н) Кодеин + терпингидрат + натрия гидрокарбонат (терпинкод) Кодеин + трава термопсиса + корень солодки + натрия гидрокарбонат (коделак) Кодеин + трава термопсиса + корень солодки + трава тимьяна (коделак фито) Декстрометорфан + терпингидрат + левоментол (гликодин) Декстрометорфан + гвайфенезин (туссин плюс)	Бутамират + гвайфенезин (стоптуссин) Глауцин + эфедрин + масло базилика (бронхолитин)	

Таблица 2. Мукокинетики прямого и рефлекторного действия

Препараты прямого действия		Препараты непрямого (рефлекторного) действия		
		стимуляторы бронхиальных желез		
местные регидранты и секреторетики	действующие на бронхиальные железы	действующие через мукокинетический вагусный гастропульмональный рефлекс		
		содержащие эметины	содержащие сапонины	содержащие эфирные масла
Растворы NaCl	Гвайфенезин	Термопсиса трава	Истода корневища и корни	Тимьяна трава
Натрия гидрокарбонат	Калия йодид		Аллея и синюхи корневища и корни	Девясила корневища и корни
Натрия бензоат	Натрия йодид		Солодки корни	Эвкалипта листья
Аммония хлорид	Терпингидрат		Первоцвета корень	Масло базилика
			Плюща листья (геделикс)	Масло анисовое
			Фиалки трава	
			Подорожника трава	
Комбинированные препараты				
Аллея корни + аниса масло + солодки корни + натрия бензоат + натрия гидрокарбонат + аммония хлорид (микстура от кашля для детей)				
Термопсиса трава + аниса масло + солодки корни + натрия бензоат + натрия гидрокарбонат + аммония хлорид (микстура от кашля для взрослых)				
Термопсиса трава + натрия гидрокарбонат (таблетки от кашля)				
Первоцвета корни + тимьяна трава (бронхипрет ТП, гербион, бронхикум ТП)				
Плюща листья + тимьяна трава (бронхипрет)				
Эвкалипта листья + ромашки цветки (эвкарот)				

Таблица 3. Муколитики и мукорегуляторы

Нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета	Действующие в просвете бронхов:	
	на дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов	на пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты
Вазичиноиды (бромгексин, амброксол) Гвайфенезин ¹ Карбоцистеин ²	Ацетилцистеин Эрдостеин	Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дорназа альфа)
Комбинированные препараты		
Бромгексин + гвайфенезин + салбутамол (аскорил)		
Амброксол + натрия глицирризинат + тимьяна трава (коделак бронхо с чабрецом)		

Примечание. 1 — гвайфенезин обладает свойствами муколитика и мукокинетики; 2 — карбоцистеин обладает свойствами мукорегулятора и муколитика.

ния чувствительности рецепторов нервных окончаний блуждающего нерва, расположенных в органах дыхания и небольшого бронхорасширяющего действия. По выраженности терапевтического эффекта значительно уступают препаратам центрального действия.

Мукокинетики (отхаркивающие средства) разделяются по механизму действия на препараты прямого и рефлекторного действия (**табл. 2**).

Препараты прямого действия после всасывания в желудочно-кишечном тракте способны выделяться СОБ, увеличивая ги-

длатирование и объем слизи (секретолитическое действие), повышая ее подвижность, уменьшая сопротивление движению ресничек в периферическом слое, что способствует отхождению мокроты. Следует отметить, что препараты этой группы никогда не подвергались серьезному клиническому изучению и терапевтическая ценность их неочевидна.

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

Единственным препаратом, получившим широкое распространение, является гвайфенезин, обладающий свойствами мукокинетики и муколитика [17]. Препарат стимулирует секреторные клетки СОБ, вырабатывающие нейтральные полисахариды, и способствует деполимеризации кислых мукополисахаридов, улучшая реологические свойства слизи, снижая вязкость и увеличивая объем мокроты. Под влиянием гвайфенезина происходит активация цилиарного аппарата бронхов, облегчается удаление мокроты, что способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный.

Муколитики и мукоурегуляторы. По действию на бронхиальный секрет принято выделять 2 группы препаратов — средства, реализующие свой эффект преимущественно в просвете бронхов, и преимущественно нормализующие образование бронхиального секрета (табл. 3).

Основными целями муколитической терапии являются уменьшение образования мокроты, ее регидратация, разжижение и стимуляция выведения.

Муколитическое действие содержащих тиол препаратов, в частности ацетицистеина, реализуется в просвете бронхов и основывается на наличии в его молекуле сульфгидрильных (SH-) групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой. Помимо этого ацетицистеин оказывает прямое (за счет сульфгидрильных групп) и непрямое (за счет активации синтеза глутатиона) антиоксидантное действие.

Действие ферментных препаратов основано на расщеплении комплекса мукопротеинов или нуклеиновых кислот, что тем самым уменьшает вязкость мокроты. Клинические возможности данной группы ограничиваются в настоящее время использованием дорназа альфа у больных муковисцидозом.

Особую группу составляют препараты, нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета. Речь идет о бромгексине, амброкsole и карбоцистеине. Бромгексин является пролекарством и в организме метаболизируется с образованием активного метаболита — амброкsole, который и определяет основные эффекты препарата. Они оказывают муколитическое и секретолитическое действие [19], повышают активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей, вследствие чего происходит высвобождение лизосомальных ферментов, гидролизующих мукопротеиды и мукополисахариды. Происходит восстановление МЦК за счет стимуляции выработки нейтральных полисахаридов и сурфактанта. Отличительной особенностью бромгексина является его небольшое самостоятельное противокашлевое действие.

Карбоцистеин обладает одновременно мукоурегулирующим и муколитическим свойствами. Механизм действия препарата связан с активацией сиаловой трансферазы бокаловидных клеток СОБ и нормализацией соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов в секрете бронхов (восстановление вязкости и эластичности слизи), что роднит его с муколитиками. Собственно мукоурегуляторное действие заключается в уменьшении в СОБ

при патологии избыточное количество бокаловидных клеток и снижения количества вырабатываемой слизи. Применение карбоцистеина сопровождается восстановлением секреции IgA, улучшением МЦК за счет восстановления активности реснитчатых клеток и реализуется на всем протяжении респираторного тракта (полость носа, околоносовые пазухи, верхние и нижние дыхательные пути), имеющих сходное строение эпителия и наличие реснитчатых клеток.

Эрдоцистеин — муколитический препарат смешанного действия, содержащий 2 сульфгидрильные группы, которые освобождаются в процессе метаболизма. В результате образуется 3 активных метаболита, которые обладают муколитическими и антиоксидантными свойствами. Механизм влияния на МЦК опосредуется за счет снижения вязкости мокроты (разрыв дисульфидных мостиков), усиления секреторной функции эпителия дыхательных путей, стимуляции моторной функции, препарат также дает умеренный противокашлевой эффект [10]. Благодаря сульфгидрильным группам у эрдоцистеина присутствует антиоксидантное действие за счет снижения образования активных форм кислорода. Эрдоцистеин увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей.

Стимуляторы МЦК. Среди стимуляторов МЦК наибольшее признание нашли селективные β_2 -адреномиметики (сальбутамол, фенотерол) [17]. Применение метилксантинов в настоящее время ограничено в связи с их непредсказуемой фармакокинетикой и узким терапевтическим интервалом. Сальбутамол, являющийся селективным агонистом β_2 -адренорецепторов, способен увеличивать МЦК, повышать секрецию слизистых желез и продукцию сурфактанта. Он оказывает дозозависимое бронхолитическое действие (при наличии бронхообструкции), снижает продукцию и высвобождение гистамина, медленнее реагирующей субстанции анафилаксии из тучных клеток, факторов хемотаксиса из нейтрофилов. Помимо этого препарат стимулирует митотическую активность и восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей, а также модулирует холинэргическую нейротрансмиссию. Все эти свойства позволяют использовать сальбутамол как модулятор МЦК и бронхолитическое средство. В определенных клинических ситуациях (например, у пациентов с ОБ, обострением ХОБЛ) терапия β_2 -агонистами в купе с муколитическими препаратами является наиболее целесообразной.

Комбинированные мукоактивные препараты. В случае, если у больного имеет одновременно несколько симптомов поражения трахеобронхиального дерева (кашель, трудно отделяемая мокрота, бронхообструкция), целесообразно использовать комбинированные препараты. Примером эффективной мукоактивной комбинации является препарат аскорил, содержащий муколитик (бромгексин), муколитик/мукокинетик (гвайфенезин) и β_2 -адреномиметик (сальбутамол). Все компоненты оказывают синергичное действие, улучшая МЦК, регулируя секрецию мокроты и ее реологические свойства, снижая избыточный тонус бронхов. В результате происходит быстрое очищение бронхов от измененного трахеобронхиального секрета и уменьшение/исчезновение кашля. Аскорил одновременно воздействует практически на все звенья патогенеза острых и хронических бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся образованием трудно отделяемого вязкого секрета (БА, ОБ и ХБ, пневмония и др.).

Препарат имеет высокий профиль безопасности, а его эффективность изучена в целом ряде клинических исследований у взрослых и детей [20–25]. Его применение позволяет снизить длительность лечения заболевания, уменьшить количество применяемых лекарственных средств и риск побочных эффектов, повысить приверженность больного лечению.

Нефармакологические методы воздействия на МЦК. *Высоко-частотная перкуSSIONная вентиляция легких.* Данный метод респираторной терапии основан на подаче пациенту маленьких объемов воздуха («перкуссия») через маску или загубник с высокой регулируемой частотой (60–400 циклов минуту) и управляемым уровнем давления через специальный открытый дыхательный контур. Другим методом является методика высокочастотных колебаний (осцилляции) грудной стенки, которые через грудную клетку передаются на дыхательные пути и проходящий по ним поток газа. Высокочастотные колебания создаются с по-

мощью надувного жилета, который плотно облегает грудную клетку и соединен с воздушным компрессором [8].

Кинезитерапия включает различные методы дыхательной гимнастики, общую лечебную физкультуру, проведение ингаляционной терапии. Наиболее простыми и эффективными методами кинезитерапии являются дренажные положения тела, упражнение «сантиметр», дыхательная гимнастика, в том числе с сопротивлением выдоху, флаттер-терапия, клопф-массаж, хаффинг [26].

Общие принципы рациональной фармакотерапии при кашле. Рациональная мукоактивная терапия предполагает назначение препаратов, необходимых в конкретной клинической ситуации с учетом их прогнозируемого клинического эффекта и безопасности для пациента. Так, наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью больного с острым кашлем является ОРВИ (простуда, острый фарингит). В данной ситуации целесообразны назначение смягчающих, увлажняющих средств, обильное питье теплых растворов, щелочные ингаляции. Назначение мукоактивных препаратов чаще всего не требуется. Применение муколитиков может быть зарезервировано у больного с ОРВИ с жалобами на продуктивный кашель (нередко такая ситуация наблюдается у курильщиков). Противокашлевые препараты не рекомендуется назначать пациентам с острым кашлем, а также для подавления продуктивного кашля, так как в указанной ситуации их назначение может сопровождаться застоем мокроты в дыхательных путях и способствовать развитию инфекционных осложнений (пневмония). Назначение препаратов, подавляющих кашель, может быть оправдано только при сильном надсадном сухом кашле, нарушающем сон и дневную активность пациента. Одновременный прием противокашлевых и мукоактивных препаратов недопустим.

Напротив, пациенты с ОБ, симптомами которого являются продуктивный кашель, одышка, свистящее дыхание, повышение температуры тела, общее недомогание и сухие хрипы, выслушиваемые при аускультации легких, нуждаются в мукоактивной терапии (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин, сироп

плюща). В случае нередкого сочетания продуктивного кашля с бронхообструктивным синдромом (ОБ, ХОБЛ) применяются комбинированные препараты, дающие, как муколитический, так и бронходилатирующий эффекты (аскорил). Применение бронхолитиков (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид) оправдано у пациентов с клинически выраженной бронхообструкцией, неотвязным кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности.

Чрезвычайно важна муколитическая терапия у больных пневмонией. Адекватное отделение мокроты способствует более быстрому разрешению заболевания. В данной ситуации возможно сочетание различных препаратов — муколитиков и мукокинетиков и путей их введения. У пациентов с тяжелыми формами заболевания целесообразен парентеральный или небулайзерный путь введения препаратов.

При стабильном течении ХОБЛ у пациентов с постоянным продуктивным кашлем (фенотип, характеризующийся частыми обострениями заболевания) существуют предпосылки к длительному приему мукоактивных препаратов, оказывающих антиоксидантный эффект (ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдоцистеин). У больных с бронхоэктазами, муковисцидозом, выделяющими большой объем мокроты, целесообразно длительное применение мукоагентов (карбоцистеин), уменьшающих избыточное образование секрета.

Пациентам с БА, как правило, мукоактивная терапия не требуется. Продуктивный кашель регрессирует при усилении базисной противовоспалительной терапии. В случае присоединения бактериальной инфекции целесообразно добавление муколитической терапии. Использование препаратов для небулайзерного применения не рекомендуется из-за опасности провоцирования бронхоспазма.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Morice A. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 253—259.
- Чучалин А.Г., Амбросимов В.Н. Кашель. М: Эхо 2012; 128.
- Morice A., McGarvey L., Pavord I. et al. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61: 1—24.
- Cullinan P. Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in south east England. *Respir Med* 1992; 86: 143—149.
- Lundback B., Nystrom L., Rosenhall L. et al. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur Respir J* 1991; 4: 257—266.
- Cerveri I., Accordini S., Corsico A. et al. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur Respir J*. 2003; 22 (3): 413—417.
- По данным отчетов Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ». Доступно на: <http://www.fcgsen.ru/>
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Москва 2014. Доступно на: http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear_cache=Y
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Москва 2014. Доступно на: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>
- Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель. М: Медицинское информационное агентство 2013; 168.
- Curley F., Irwin R., Pratter M. et al. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 305—311.
- Ojoo J., Everett C., Mulrennan S. et al. Management of patients with chronic cough using a clinical protocol: a prospective observational study. *Cough* 2013; 9 (1): 2.
- McCrory D., Coeytaux R., Yancy W. et al. Assessment and Management of Chronic Cough [Internet]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23367526>
- Зайцев А.А. Кашель. Подходы к диагностике и лечению. *Consilium medicum* 2013; 3: 50—54.
- Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Дифференциальный диагноз. Кашель. *Consilium Medicum* 2004; 10. Доступно на: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/12781>
- Frumkin K. Pertussis and Persistent Cough: Practical, Clinical and Epidemiologic Issues. *J Emerg Med* 2012; 12. 10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287746>
- Оковитый С.В., Анисимова Н.А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии. *Рус мед журн* 2011; 23: 1150—1158.

18. *Клячкина И.Л.* Выбор лекарственных препаратов при продуктивном кашле. *Consilium Medicum. Пульмонология* 2007; 1. Доступно на: <http://consilium-medicum.com/magazines/magazines/cm/pylmo/article/9569>
19. *Шмелева Н.М.* Мукорегулирующая терапия при заболеваниях органов дыхания: возможности амброксола. *Consilium Medicum* 2012; 11. Доступно на: <http://www.consilium-medicum.com/medicum/article/22064/>
20. *Клячкина И.Л.* Лечение кашля при острой респираторной инфекции и гриппе у пациентов группы риска. *Фарматека* 2010; 5: 125—132.
21. *Мещеряков В.В., Синевич О.Ю., Павлинова Е.Б. и др.* Эффективность и безопасность оральной формы сальбутамола (на примере препарата Аскорил) в лечении обострений бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия* 2003; 6: 68—70.
22. *Ровкина Е.И.* Эффективность и безопасность отхаркивающего лекарственного средства Аскорил. *Новые СПб врачебные ведомости* 2000; 4: 54—55.
23. *Ainapure S., Desai A., Korde K.* Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough — National Study Group report. *J Indian Med Assoc* 2001; 99: 111—114.
24. *Jayaram S., Desai A.* Efficacy and safety of Ascoril expectorant and other cough formula in the treatment of cough management in paediatric and adult patients — a randomized double-blind comparative trial. *J Indian Med Assoc* 2000; 98: 68—70.
25. *Prabhu Shankar S., Chandrashekharan S., Bolmall C.S., Baliga V.* Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised control comparative study. *J Indian Med Assoc* 2010; 108: 313—320.
26. *Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский Л.К. и др.* Мукоактивная терапия. Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М: Атмосфера 2006; 127.

Поступила 28.09.2014