

ХРОНИЧЕСКИЙ КАШЕЛЬ

КТО ВИНОВАТ И ЧТО ДЕЛАТЬ?

В данном обзоре литературы описана новая теория патогенеза хронического кашля. В последние годы открыты специфические кашлевые рецепторы и доказана ключевая роль изменения их чувствительности в развитии хронического кашля. На основе полученных данных сформулирована патогенетическая концепция хронического кашля как самостоятельного заболевания. Показаны гендерные и возрастные различия в распространенности хронического кашля и чувствительности кашлевых рецепторов.

Ключевые слова:

кашель
кашлевая гиперчувствительность
рецепторы TRP
гастро-эзофагеальный рефлюкс
гендерные различия
лечение
тиолы
эрдостеин

ВВЕДЕНИЕ

Кашель представляет собой крайне важную проблему практической пульмонологии. По данным британских ученых, ежедневным или еженедельным кашлем страдают в среднем около 12% населения [1].

В зависимости от длительности существования кашель подразделяется на острый (длительностью не более 3 нед.) и хронический (длительностью более 8 нед.). Острый кашель, как правило, возникает на фоне острой респираторной инфекции и в большинстве случаев прекращается в течение 3 нед. даже без специального лечения.

Кашель продолжительностью от 3 до 8 нед. называют подострым, или постинфекционным. Некоторые возбудители респираторных инфекций (вирусы гриппа и парагриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Bordetella pertussis*) вызывают острые заболевания с продолжительностью кашля до нескольких месяцев; нередко такой кашель сопровождается бронхиальной гиперреактивностью при отсутствии признаков бронхиальной астмы [2]. В большинстве случаев острый и подострый кашель прекращается даже без специального лечения, поэтому такие больные нечасто попадают в поле зрения врачей.

Хронический кашель сопровождает многие хронические респираторные заболевания, но в то же время вызывает разнообразные осложнения, самым серьезным из которых является беталепсия – синкопальные состояния на фоне кашлевых приступов. Частым осложнением хронического кашля, особенно у женщин, является недержаж-

ние мочи, что существенно снижает качество жизни. Немаловажная психологическая проблема кашляющих больных – реакция окружающих на кашель, который в обществе ассоциируется прежде всего с туберкулезом или другими «опасными» инфекционными заболеваниями. Хронический кашель может вызывать социальную изоляцию, мешая выполнению профессиональных обязанностей, посещению театров и других общественных мест. Сохраняясь в течение многих лет, эти проблемы не только влияют на качество жизни, но и могут приводить к депрессивным состояниям [1].

ПОНЯТИЕ ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ

Термин «хронический кашель» изначально применяли ко всем случаям длительного кашля на фоне хронических заболеваний: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), рака легкого, идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и т. д. Однако по мере накопления новой научной информации смысл, вкладываемый в это понятие, менялся, и в 90-х гг. XX в. термин «хронический кашель» стали использовать только в тех случаях, когда при первоначальном рутинном обследовании больного (сбор анамнеза, рентгенография легких, клинический и биохимический анализы крови, спирометрия) причина кашля не обнаруживалась. Было продемонстрировано, что 24–33% таких случаев такого кашля обусловлены БА, 20–40% – ГЭР и 30–57% – хроническими заболеваниями носа и околоносовых пазух [1]. Таким образом,

Хронический кашель сопровождает многие хронические респираторные заболевания, но в то же время вызывает разнообразные осложнения, самым серьезным из которых является беталепсия – синкопальные состояния на фоне кашлевых приступов

было сформировано понятие «кашлевой триады», которая объединила наиболее частые причины хронического кашля: БА, ГЭР и синдром постназального затекания. Однако даже этот подход не мог объяснить генез кашля примерно у четверти больных, которых объединили в

группу «идиопатического кашля» [3]. Дальнейшие наблюдения позволили предположить, что кашель является самостоятельным патологическим состоянием, не связанным непосредственно с другими известными заболеваниями, но имеющим отдельный патогенез и несколько клинических фенотипов [4]. Именно эта концепция легла в основу теории кашлевой гиперчувствительности.

Синдром кашлевой гиперчувствительности включает кашель, не имеющий очевидных причин, сопровождающийся ощущением щекотания или раздражения в горле или за грудиной, дисфонией/охриплостью голоса и иногда дисфункцией голосовых связок (обструкцией верхних дыхательных путей). Синдром кашлевой гиперчувствительности применим не только к больным с хроническим идиопатическим кашлем, но и ко всем больным с кашлем, рефрактерным к стандартной терапии, в отличие от большинства людей, у которых в сходных клинических ситуациях кашель нередко прекращается без специального лечения [5]. Взаимосвязь синдрома кашлевой гиперчувствительности с другими заболеваниями (БА, ХОБЛ, бронхоэктазы, ИЛФ), которые также сопровождаются хроническим кашлем, требует дальнейшего уточнения.

У больных с синдромом кашлевой гиперчувствительности диапазон триггеров, провоцирующих кашель, весьма широк: это не только химическое воздействие табачного дыма или резких запахов на рецепторы в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, но и такие физиологические процессы, как речевая нагрузка [5]. В то же время кашлевую гиперчувствительность трудно доказать, поскольку сегодня в мире отсутствуют применимые в повседневной клинической практике диагностические методы для оценки кашлевого порога [4].

ПАТОГЕНЕЗ КАШЛЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Гиперчувствительность кашлевого рефлекса чаще всего формируется на фоне острой инфекции верхних отделов дыхательных путей, которая является универсальным пусковым механизмом кашля. У большинства людей после элиминации возбудителя кашлевой рефлекс возвращается к нормальному уровню, но иногда острая респираторная инфекция становится началом хронического кашля. Несколько лет назад были открыты рецепторы TRPV (ваниллоидные рецепторы) и TRPA (анкириновые рецепторы), расположенные в стенках дыхательных путей и участвующие в активации кашлевого рефлекса. В исследованиях *in vitro* показано, что эти рецепторы могут активироваться под влиянием риновируса [6]. Таким образом, не исключено, что вирусная либо бактериальная инфекция может менять экспрессию генов, приводя к фенотипическим изменениям [5]. Патофизиологической основой хронического кашля может быть и генетическая предрасположенность в виде однонуклеотидного полиморфизма генов TRPV1 [7].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КАШЛЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Больные хроническим кашлем обычно кашляют в ответ на самые тривиальные раздражители, такие как парфюмерные запахи, смена температуры вдыхаемого воздуха, речевая нагрузка, смена положения тела. Кашлевая гиперчувствительность лежит в основе симптоматики многих заболеваний, проявляющихся в числе других признаков и хроническим кашлем: БА, хронического ринита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Однако не каждый больной, страдающий этими заболеваниями, будет иметь хронический кашель.

Кашлевая гиперчувствительность лежит в основе симптоматики многих заболеваний, проявляющихся в числе других признаков и хроническим кашлем: БА, хронического ринита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

При БА бронхиальная гиперреактивность и эозинофильное воспаление дыхательных путей не связаны напрямую с кашлевым рефлексом; тем не менее недавно показано, что рецепторы TRPV1 участвуют в патогенезе рефрактерной БА [8]. Эозинофильное воспаление в дыхательных путях можно диагностировать по числу эозинофилов в клиническом анализе крови и в цитологическом анализе индуцированной мокроты, а также по концентрации оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе [5]. Характерной чертой эозинофильного воспаления является его реакция на терапию кортикостероидами, как системными, так и ингаляционными. В то же время у некоторых больных с хроническим кашлем и эозинофильным воспалением в дыхательных путях ингаляционные стероиды могут оказаться недостаточно эффективными, поэтому в таких ситуациях рекомендуется назначать системные стероиды [5].

При заболеваниях верхних дыхательных путей особое внимание еще недавно отводилось синдрому постназального затекания. Механическое раздражение носовой полости назальной слизью расценивалось как потенциальный механизм хронического кашля. Однако постназальное затекание – процесс физиологический. Сегодня взаимосвязь между хроническим ринитом и хроническим кашлем объясняется нарушением регуляции назальных афферентных нервных волокон [9].

Еще одной причиной хронического кашля длительное время считали ГЭР и аспирацию кислого желудочного содержимого. Однако сегодня известно, что далеко не всегда ГЭР является кислотным. Как кислотный, так и некислотный ГЭР вызывают воспаление в слизистой оболочке верхних отделов дыхательных путей в ответ на повреждение эпителия дыхательных путей пепсином, желчными кислотами или низким pH желудочного сока. Это воспаление, как и любое другое, повышает чувствительность рецепторов семейства TRP, вызывая хрониче-

ский кашель. Нижние дыхательные пути могут вовлекаться в этот процесс за счет аспирации [10]. У таких больных кашель может провоцироваться даже слабым раздражением рецепторов пищеварительного тракта. К сожалению, сегодня отсутствуют доступные методы объективизации некислотного ГЭР, и диагноз этого заболевания основывается только на анамнестических данных (кашель, связанный с приемом пищи и изменением положения тела, охриплость голоса, желание «прочистить горло», неприятный вкус во рту) [5].

При изучении кашлевой чувствительности в провокационном тесте с капсаицином кашлевой порог не различался у мальчиков и девочек детского возраста, однако после наступления пубертатного периода кашлевая чувствительность у девочек значительно превышала таковую у мальчиков; эти различия сохранялись и в более старшем возрасте

Таким образом, причиной «хронизации» кашля может быть различное сочетание биологических, неврологических, генетических иммунологических механизмов вместе с факторами окружающей среды (температура воздуха, инфекция, irritants, поллютанты), однако на сегодняшний день механизм формирования хронического кашля окончательно не выяснен.

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

Хронический кашель преобладает у женщин среднего возраста вне зависимости от региона проживания и максимально распространен в перименопаузальном периоде (40–50 лет). Женщины страдают хроническим кашлем вдвое чаще мужчин. У женщин чаще возникает кашель на фоне лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [4].

При изучении кашлевой чувствительности в провокационном тесте с капсаицином кашлевой порог не различался у мальчиков и девочек детского возраста, однако после наступления пубертатного периода кашлевая чувствительность у девочек значительно превышала таковую у мальчиков; эти различия сохранялись и в более старшем возрасте. Ученые объясняют эти различия эволюционной защитой от аспирации во время беременности. В то же время нельзя считать единственной причиной гендерных различий эстрогены, т. к. хронический кашель и гиперреактивность кашлевого рефлекса наблюдаются у женщин и в постменопаузальном возрасте [4, 11].

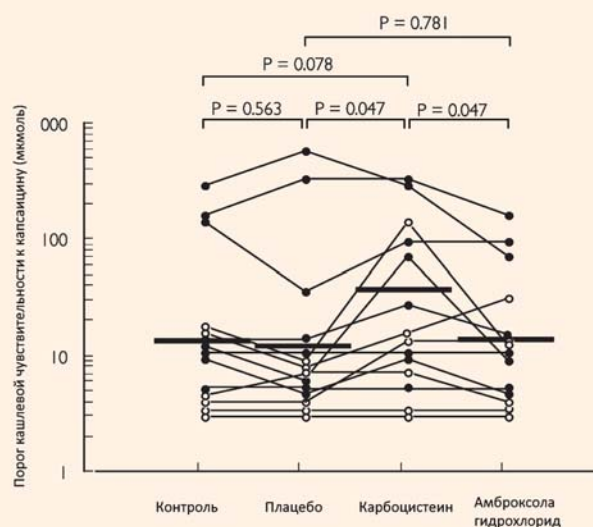
ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ

На сегодняшний день не существует ни одного лекарственного препарата, способного эффективно влиять на хронический кашель. В последние годы предпринима-

лись попытки создать лекарственный препарат, блокирующий рецепторы TRPV1 и TPRA1, однако сложная структура молекулы и неблагоприятный фармакокинетический профиль стали препятствием внедрения этих препаратов в клиническую практику. Некоторая противокашлевая активность выявлена у опиатов (морфин, кодеин, декстрометорфан), нейролептиков центрального действия (баклофен, амитриптилин и др.), местного анестетика лидокаина, макролидов, ингибиторов фосфодиэстераз (метилксантины, рофлумиласт), однако их широкому использованию с этой целью в клинической практике препятствуют побочные эффекты, отсутствие достаточной доказательной базы их противокашлевой эффективности [10]. Что касается существующих сегодня противокашлевых препаратов, муколитиков и бронходилататоров, то малочисленность исследований их эффективности при кашле не позволяет сделать уверенные выводы за или против их использования [12]. Однако кашляющие больные обращаются и будут обращаться к врачу независимо от уровня развития современной медицины.

В начале 2000-х гг. опубликовано два исследования, в которых показан противокашлевый эффект мукоактивного препарата карбоцистеина. Карбоцистеин является мукоактивным веществом с мукорегуляторными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Не обладая прямым воздействием на бронхиальную слизь, карбоцистеин стимулирует выработку сиаломуцинов секреторными клетками слизистой оболочки и секреторными железами подслизистого слоя бронхиальной стенки, благодаря чему нормализуется соотношение фуко- и сиаломуцинов в бронхиальной слизи и улучшаются ее реологические свойства [13]. В основе этого эффекта, вероятно, лежит способность карбоцистеина повышать транспорт хлоридов через клеточную

Рисунок 1. Изменение чувствительности кашлевых рецепторов на фоне лечения карбоцистеином, амброксомом и плацебо [14]



мембрану бронхиального эпителия. Кроме того, карбоцистеин может уменьшать чувствительность кашлевых рецепторов, повышая порог кашлевой чувствительности у больных БА [14].

Впервые эти свойства карбоцистеина были продемонстрированы в экспериментальном исследовании: морских свинок сенсибилизировали различными аэрозольными аллергенами, некоторым из них затем вводили карбоцистеин интраперитонеально в разных дозах. Чувствительность кашлевых рецепторов определяли в ингаляционном провокационном тесте с капсаицином. Карбоцистеин в дозозависимом режиме уменьшал интенсивность кашля, вызванного ингаляцией капсаицина, не влияя на выраженность кашля у несенсибилизированных морских свинок. Авторы связывают полученный результат со способностью препарата восстанавливать активность нейтральной эндопептидазы, которая подавляется при повреждении бронхиального эпителия [15].

На сегодняшний день не существует ни одного лекарственного препарата, способного эффективно влиять на хронический кашель

Тремя годами позже эти свойства карбоцистеина были подтверждены в клиническом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием 14 больных легкой и среднетяжелой стабильной БА. Помимо стандартной базисной терапии, пациенты принимали в течение 28 дней карбоцистеин, амброк-

сол или плацебо. Порог чувствительности кашлевых рецепторов, т. е. доза капсаицина, вызывающая кашель, был достоверно выше после приема карбоцистеина, чем после амброксола и плацебо, при отсутствии изменений в легочной функции больных за период исследования (рис. 1). На основании этого авторы пришли к заключению, что карбоцистеин обладает противокашлевым эффектом, по крайней мере у больных БА, включая и кашлевой вариант БА.

Таким образом, не исключено, что карбоцистеин может оказывать клинически значимое влияние на кашлевую гиперчувствительность у больных БА. Для уточнения дозы препарата, длительности лечения и других факторов, влияющих на реализацию этого эффекта, требуются дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы сделан значительный шаг в изучении патогенеза хронического кашля, а именно открыты специфические кашлевые рецепторы и доказана ключевая роль изменения их чувствительности в развитии этого состояния. На основе полученных данных сформулирована новая патогенетическая концепция хронического кашля как самостоятельного заболевания, которая позволяет объяснить возникновение хронического кашля в практически любой клинической ситуации, включая и т. н. идиопатический кашель. Новый взгляд на эту старую, но по-прежнему актуальную проблему вселяет надежду на появление в ближайшем будущем новых лекарственных препаратов патогенетической направленности для лечения хронического кашля.



ЛИТЕРАТУРА

1. Morice AH. Chronic cough: diagnosis, treatment and psychological consequences. *Breathe*, 2006. 3. 2: 165-174.
2. Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006. 129. (Suppl. 1): 138S-146S.
3. Faruqi S, Murdoch RD, Allum F, Morice AH. On the definition of chronic cough and current treatment pathways: an international qualitative study. *Cough*, 2014. 10. 5. doi: 10.1186/1745-9974-10-5.
4. Morice AH. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough*, 2013. 9: 14-17.
5. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur. Respir. J.*, 2014. 44. 5: 1132-1148.
6. Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac. Allergy*, 2014. 4 (1): 3-13.
7. Smit LA, Kogevinas M, Anto JM et al. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respir. Res.*, 2012. 13: 26.
8. McGarvey LP, Butler CA, Stokesberry S et al. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014. 133. 3: 704-712.
9. Plevkova J, Song WJ. Chronic cough in subjects with upper airway diseases: analysis of mechanisms and clinical applications. *Asia Pac. Allergy*, 2013. 3: 127-135.
10. Morjaria LB, Dickinson RS, Morice AH. Novel antitussive strategies. *Drug Discovery Today*, 2013. 18: 380-388.
11. Song WJ, Kim JY, Jo EJ et al. Capsaicin cough sensitivity is related to the older female predominant feature in chronic cough patients. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2014. 6. 5: 401-408.
12. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014. 11. CD001831.
13. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur. Respir. Rev.*, 2010. 19. 116: 127-133.
14. Ishiura Y, Fujimura M, Yamamori C et al. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2003. 55. 6: 504-510.
15. Katayama N, Fujimura M, Akihito U et al. Effects of carbocysteine on antigen-induced increases in cough sensitivity and bronchial responsiveness in guinea pigs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001. 297. 3: 975-980.