



Современный взгляд на патофизиологию кашля

А.В. БУДНЕВСКИЙ¹, С.Н. АВДЕЕВ², Е.С. ОВСЯННИКОВ¹, С.Н. ФЕЙГЕЛЬМАН¹

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, РФ

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Кашель обеспечивает очищение верхних дыхательных путей от инородных частиц, слизи, микроорганизмов, поэтому врачу любой специальности необходимо знать особенности физиологии данного безусловного рефлекса для лучшего понимания его природы. В обзоре представлено 43 литературных источника. Анализируются виды, частота, распространенность хронического кашля, афферентное и эфферентное звенья кашлевого рефлекса, центральная регуляция и участие медиаторов воспаления.

Ключевые слова: кашель, патофизиология кашля, гиперчувствительность кашлевого рефлекса, хронический кашель.

Для цитирования: Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Современный взгляд на патофизиологию кашля // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 118–126. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-118-126>

A Modern View of Cough Pathophysiology

A.V. BUDNEVSKIY¹, S.N. AVDEEV², E.S. OVSYANNIKOV¹, S.N. FEYGELMAN¹

¹ Voronezh State Medical Academy Named after N.N. Burdenko, Russian Ministry of Health, Voronezh, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

Cough ensures cleansing of the upper respiratory tract from foreign particles, mucus, and microorganisms, so a health care professional specializing in any field needs to know the physiology of this unconditional reflex for a better understanding of its nature. 43 publications are presented in the review. It analyzes types, frequency, prevalence of chronic cough, afferent and efferent links of the cough reflex, central regulation, and involvement of inflammatory mediators.

Key words: cough, pathophysiology of cough, hypersensitivity of the cough reflex, chronic cough.

For citation: Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Feygelman S.N. A modern view of cough pathophysiology. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 118–126. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-118-126>

Для корреспонденции:
Фейгельман Софья Николаевна
E-mail: s.feygelman@gmail.com

Correspondence:
Sophya N. Feygelman
Email: s.feygelman@gmail.com

Введение

Кашель – это защитный безусловный рефлекс, способствующий очищению дыхательных путей от патологического секрета и чужеродных веществ. Он является одной из самых распространенных жалоб пациентов, заставляющих обратиться к врачу [4]. Некоторые больные не воспринимают кашель как симптом заболевания, поэтому не обращаются к врачу своевременно, что приводит к поздней диагностике заболеваний, ухудшению прогноза и развитию осложнений [14].

Систематическая оценка и анализ опубликованных исследований кашля у взрослых показыва-

ли, что распространенность данного симптома во всем мире составляет 9,6% (кашель более 3 месяцев у 7,9%). В Европе (12,7%) и Америке (11%) встречаемость хронического кашля несколько выше, чем в Азии (4,4%) и Африке (2,3%) [39]. В Европе распространенность хронического кашля также отличается в зависимости от региона. Этнические или генетические особенности не являются основной причиной данных различий. Однако такие внешние факторы, как урбанизация и особенности образа жизни могут частично объяснить региональные различия в распространенности хронического кашля [29, 39]. Распространенность кашля зависит не только от экзогенных причин, но и от возраста

и пола. Чувствительность кашлевых рецепторов повышается в детстве и пубертатном периоде, снижается – в пожилом возрасте. При этом она более выражена у женщин, чем у мужчин. В исследовании Ebihara S. и соавт., в котором приняли участие 14 молодых и 12 пожилых некурящих женщин, было выявлено, что достоверных различий в пороге кашлевого рефлекса в тесте с лимонной кислотой между молодыми и пожилыми испытуемыми не было. Однако позывы к кашлю были значительно менее выражены у пожилых лиц в сравнении с молодыми [21].

Афферентное звено кашлевого рефлекса

Кашель возникает из-за воздействия раздражителей на сенсорные нервные волокна, которые берут начало от двух вагально-сенсорных ганглиев (яремного и nodозного ганглия), иннервируют глотку, гортань, трахею и бронхи. Эти вагально-сенсорные нервные волокна отличаются друг от друга по своим анатомическим, эмбриональным, химическим, механическим и физиологическим свойствам. Их нервные окончания, так называемые кашлевые рецепторы, которые расположены повсеместно в эпителии дыхательных путей, глотки, гортани, трахеи и бронхов, активируются механическими и химическими стимулами, а также высвобождающимися медиаторами воспаления (брадикинин, простагландины и др.). Стимул достигает ствола мозга по Аδ и С волокнам блуждающего нерва [9].

Кашлевые рецепторы можно разделить на три группы по их электрофизиологической конфигурации: волокна Аδ (А-дельта) типа «быстро адаптирующиеся (RAR - rapid-adapting mechanoreceptors) механорецепторы» и «медленно адаптирующиеся (SAR- slow-adapting mechanoreceptors) механорецепторы» и С-волокна. Тела механочувствительных нейронов находятся в nodозном ганглии, а С-волокна – в яремном ганглии [41, 43].

«Быстро адаптирующиеся механорецепторы» или RAR миелинизированы и проводят потенциалы действия со скоростью 14–23 м/с. Несмотря на то, что RAR распространены на протяжении всего респираторного тракта, они наиболее представлены в крупных дыхательных путях, где быстро реагируют на механические раздражители, такие как легкое прикосновение и гиперинфляция/дефляция легких. Считается, что RAR в основном имеют nodозное происхождение. Первоначально считалось, что они непосредственно активируются химическими стимулами, такими как капсаицин и брадикинин, хотя данные стимулы могут косвенно активировать эти волокна в результате бронхоконстрикции и гиперкрии. RAR обеспечивают защитный кашлевой рефлекс даже под воздействием анестезии, так как у них очень высокая чувствительность к механическим раздражителям [8].

«Медленно адаптирующиеся механорецепторы» или SAR также являются быстропроводящими волокнами nodозного происхождения, чувстви-

тельными к механической стимуляции. Тем не менее, они менее чувствительны, чем RAR к потоку вдыхаемого воздуха в покое. Также они играют важную роль в рефлексе Геринга-Брейера. Считается, что SAR участвуют напрямую в кашлевой реакции [8].

С-волокна составляют большую часть блуждающего нерва, иннервирующего дыхательные пути. Они отличаются от волокон типа Аδ своей нечувствительностью к механической стимуляции. Однако их активация может происходить при вдыхании аллергенов, брадикинина, капсаицина, химических раздражителей, гипертонического солевого раствора, озона, провоспалительных медиаторов, сухого холодного воздуха и сигаретного дыма. С-волокна отвечают за возникновение царапающего, раздражающего, медленно нарастающего кашля («ощущение позыва к кашлю»). Строгого функционального различия между Аδ и С-волокнами не существует, кроме того, в недавно проведенных исследованиях имеются данные о их взаимодействии между собой [9, 14].

Центральная регуляция кашля

Через волокна Аδ и С блуждающего нерва кашлевой стимул достигает ствола мозга, главным образом, ядро одиночного пути. Под влиянием и при модуляции центрального пейсмекера, представляющего собой скопление инспираторных и экспираторных нейронов, расположенных в вентrolатеральной области продолговатого мозга, кашель вызывается рефлекторно через моторные нейроны [9, 11]. Помимо сенсорных, моторных и когнитивных центров коры головного мозга, в формировании кашля участвуют и подкорковые области, такие как островок и передняя поясная извилина. Влияние этих областей мозга, например, коры головного мозга, можно наблюдать в случае произвольного кашля или его подавления, а также при отсутствии кашля во время общей анестезии [16, 22, 30].

Дискриминационный элемент коркового контроля над кашлем дает пациенту возможность оценки кашлевого раздражителя, а именно его интенсивность. Аффективный элемент оценивает результат кашлевой реакции (например, «как я себя чувствую?») и, таким образом, может способствовать подавлению или усилению моторного компонента кашля. Когнитивное осознание раздражителя может вызывать позывы к кашлю (например, «голод вызывает аппетит»). Несмотря на возникновение данных сенсорных переживаний, которые можно охарактеризовать как премоторная фаза кашля, не все позывы сопровождаются появлением кашля. Более того, не все прямые раздражения кашлевых рецепторов способствуют переходу кашлевых позывов в настоящий кашель, что связано с подавляющим воздействием коры больших полушарий. Mazzone S.B. и соавт. в своем исследовании выявили ак-

тивацию корковых и подкорковых областей во время индуцированных капсаицином позывов к кашлю при магнитно-резонансной томографии головного мозга. Причем зоны активации отличались у здоровых лиц и пациентов с хроническим кашлем, а порог кашля, индуцированного капсаицином у женщин, был значительно ниже, чем у мужчин. Воздействие капсаицина вызывало активацию многих зон головного мозга, в том числе в соматосенсорной, премоторной, префронтальной, лимбической и мозжечковой областях. Повышенная активность билатерально распределялась в первичной сенсорной коре и распространялась на первичную моторную кору (S1/M1), верхние височные извилины (область Бродмана (BA) 22, 42 и 38), орбитофронтальную кору (BA 11), переднюю часть средней поясной коры (BA 24/32), нижнюю (BA 47) и среднюю (BA 10 справа и BA 9 слева) лобные извилины, островок (BA 13) и мозжечок. Односторонние активации были ограничены правой нижней теменной долей (BA 40). Была выявлена умеренная корреляция между императивными позывами к кашлю и изменениями сигналов в левой средней лобной извилине и левом полушарии мозжечка. Все другие области мозга, в которых наблюдалась активация, вызванная капсаицином, плохо коррелировали с позывами испытываемого [34].

Эфферентное звено кашлевого рефлекса

Основной функцией кашля является привлечение высокоскоростного воздушного потока для очистки дыхательных путей. Поток воздуха при кашле создается за счет сокращения экспираторных мышц при закрытой голосовой щели, что создает высокое положительное давление в подсвязочном пространстве. Кашлевой акт начинается с глубокого вдоха (инспираторная фаза), за которым следует полное закрытие голосовой щели, что позволяет значительно повысить давление в подсвязочном пространстве (компрессионная фаза). Далее следует быстрое открытие голосовой щели (экспираторная фаза), через которую под давлением с высокой скоростью выходит воздух, захватывающий с собой инородные тела, пыль, слизь и т.д. [2, 31].

Приступы изгнания, возникающие после однократного вдоха, также включаются в определение кашля. Начало кашля сопровождается сильным вдохом, за которым следуют множественные выбросы во время уменьшения объема выдоха. Экспульсивное событие, возникающее после первоначальной кашлевой экспираторной последовательности, характеризуется повторным закрытием голосовой щели, компрессионной фазой такой же продолжительности, за которой следует быстрое открытие голосовой щели, и фазой пикового экспираторного потока воздуха, который обычно меньше, чем начальный эпизод, однако он повторно ускоряет экспираторный поток воздуха. Паттерн множе-

ственных экспульсивных явлений за один вдох был назван повторным ускорением кашля. Увеличение интенсивности кашлевого стимула вызывает увеличение числа повторных кашлевых ускорений на одном вдохе [31].

Преимущество экспульсивных событий с повторным ускорением кашля после вдоха заключается в повторяющихся сдвигающих усилиях, воздействующих на дыхательные пути. Начальная фаза ускорения потока воздуха на выдохе при кашле создает силы сдвига, смещающие материал со стенок бронхов. Повторные приступы изгнания способствуют движению частиц к выходу из дыхательных путей. Временное повторное закрытие голосовой щели позволяет подсвязочному давлению снова увеличиваться, тем самым создавая новые силы сдвига при повторном открытии голосовой щели. Этот механизм поддерживает движение материала к отверстию дыхательных путей без прерывания фазы вдоха, избегая повторного прикрепления материала к стенке дыхательных путей и поддерживая необходимый диаметр просвета. Следовательно, измерение ускорения объема выдыхаемого воздуха и его пиковой скорости при кашле может использоваться для оценки эффективности и силы кашля, так как скорость воздушного потока прямо пропорциональна сдвигающей силе, смещающей материал со стенок респираторного тракта [31].

Роль ионных каналов переходных рецепторных потенциалов, N-метил-D-аспартата и рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в кашлевых рефлексах

TRP-каналы (TRP – Transient receptor potential, транзитный рецепторный потенциальный канал), а именно TRPV (ваниллоидные) и TRPA (анкириновые), являются неотъемлемой частью защитных механизмов дыхательных путей при воспалении. Однако они же участвуют в возникновении бронхоспазма, кашля, гиперреактивности кашлевых рецепторов, лейкоцитарной инфильтрации, а также гиперпродукции слизи и цитокинов [3]. Снижение возбудимости сенсорных нервных волокон у пациентов с хроническим кашлем, ингибирование взаимодействия между сенсорными нервными волокнами, опосредующими кашель, и нейронами на центральном уровне, а также модуляция кашлевых рецепторов путем блокирования TRPV1, TRPA1 и N-метил-D-аспартата (NMDA) и/или стимуляции ГАМК-рецепторов являются потенциальными фармакологическими мишенями для новых стратегий лечения хронического кашля.

Ионные каналы TRPV1, TRPV4, TRPA1 и TRPM8, экспрессируются на клеточных мембранах нервных волокон и нейронов. Активация рецепторов TRPV1 и TRPA1 приводит к повышению возбудимости вагально-сенсорных нервных волокон с запуском кашлевого рефлекса. Противокашлевое действие ментола предполагает сти-

муляцию TRPM8-рецепторов, которые подавляют кашлевой рефлекс [7, 8].

Аллергический, вирусный и бактериальный риносинусит могут вызывать кашель, хотя нос и пазухи не иннервируются афферентными волокнами блуждающего нерва. Классический предполагаемый патомеханизм – стекание слизи в глотку и гортань (синдром постназального затека) с активацией имеющихся там кашлевых рецепторов. Предпочтительная на сегодняшний день гипотеза – это активация сенсорных нервных волокон тройничного нерва слизистой оболочки носа и пазух, которые влияют на порог центрального кашлевого рефлекса. Тригеминальные сенсорные нервные волокна могут как усиливать, так и облегчать кашель. Интраназально применяемые ментол, эвкалипт и камфора оказывают успокаивающее действие на ионные каналы TRPM8 (меластатиновые), которые могут активироваться переходным рецепторным потенциалом [36]. Глотка имеет вагальную и афферентную иннервацию через глоссофарингеальный и тройничный нервы [38]. Воспалительные процессы с высвобождением медиаторов приводят не только к повышению возбудимости нейронов и активации сенсорных нервных волокон, но и к их фенотипическим различиям из-за измененной экспрессии генов, связанной с пластичностью нейронов [27].

N-метил-D-аспартатные (NMDA) рецепторы – это катионные каналы на клеточной мембране нервных клеток, активируемые глутаматом. Dispinigaitis P.V. и соавт. в своем исследовании выявили, что блокатор NMDA-рецепторов мемантин значительно снижает кашлевую чувствительность к капсаицину у здоровых лиц. Однако у пациентов с ОРВИ чувствительность к капсаицину была заметно повышена, и ингибирование чувствительности кашлевого рефлекса мемантином по сравнению с плацебо не достигало статистической значимости. Этими же авторами сравнивалась степень противокашлевого эффекта мемантина, декстрометорфана и кодеина у морских свинок. Мемантин и кодеин были сопоставимы по эффективности и силе действия, но оба превосходили декстрометорфан по чувствительности кашлевого рефлекса после ингаляций лимонной кислоты [17].

ГАМК является важным нейромедиатором, при этом сама ГАМК и ГАМК-рецепторы широко распространены в ЦНС и периферической нервной системе. Dispinigaitis P.V. и соавт. оценивали эффективность баклофена, агониста ГАМК-рецепторов, в отношении купирования кашля, вызванного ингибиторами АПФ. Так, четырехнедельный курс перорального приема баклофена в низкой дозе оказывал выраженный противокашлевой эффект [19]. Также, 14-дневный курс перорального приема баклофена (10 мг три раза в день) подавил капсаицининдуцированный кашель, при этом эффект сохранялся в течение двух недель [18].

Роль медиаторов воспаления в кашлевом рефлексе

Воспалительные медиаторы, такие как тахикинины, брадикинин и простагландины, которые часто вырабатываются при вирусных или бактериальных инфекциях слизистой оболочки дыхательных путей, могут повышать возбудимость сенсорных волокон блуждающего нерва через различные механизмы. Вышеуказанные медиаторы также могут оказывать прямое сенсibiliзирующее действие на кашлевые рецепторы дыхательных путей, инициировать и усиливать кашель [7].

Брадикинин, влияющий на проницаемость соудистой стенки и развитие болевых ощущений, играет ключевую роль в развитии кашля, в особенности при инфекционном воспалении верхних дыхательных путей. Он оказывает прямое воздействие на С-волокна через В2-рецепторы, а также усиливает выработку гистамина, простагландина Е2, тромбксана А2 и лейкотриенов С4 и D4. Лейкотриены, в отличие от гистамина, действуют на крупные бронхи и TRP-рецепторы, обеспечивая их фосфорилирование, что способствует снижению порога чувствительности кашлевого рефлекса. Гистамин воздействует на С-волокна, но мелких бронхов, более того, он является бронхоконстриктором. Особую роль в возникновении кашля из 4 видов гистаминовых рецепторов играют H1-рецепторы, преимущественно расположенные в эндотелии и гладких мышцах бронхов [10].

Опиаты также играют существенную роль в подавлении кашля и используются для его лечения с древнейших времен. Они действуют через 4 группы опиоидных рецепторов – мю, дельта, каппа и ноксипептиды. В кашлевом центре отмечается достаточно высокая концентрация опиатных рецепторов, и при их активации возникает кашель или болевой синдром, сопровождающий кашель. Причем модуляция данных рецепторов является физиологичной, так как в организме постоянно происходит выработка и поддержание определенного уровня опиатных пептидов и рецепторов к ним, оказывающих регулирующее влияние на болевые ощущения и ряд других процессов. К сожалению, экзогенное введение опиоидов ограничивается серьезными побочными реакциями, такими как зависимость, привыкание, угнетение дыхания и др. [35].

Lee S.P. и соавт. в своем исследовании сравнили эффективность и безопасность кодеина и леводропропицина у взрослых пациентов с хроническим кашлем. По данным шкал ВАШ, CSS (Cough Severity Score) и LCQ (Leicester Cough Questionnaire) эффект от лечения кодеином после 2-х недельного курса оказались более выраженным, чем при терапии леводропропицином. Разрешение кашлевого синдрома наступало раньше в группе, принимавшей кодеин. Средняя разница в купировании кашля между двумя группами лечения составила 4 дня. У пациентов с синдромом кашля верхних

дыхательных путей кодеин значительно уменьшал тяжесть кашля и улучшал качество жизни. У пациентов с бронхиальной астмой статистически значимого улучшения качества жизни не наблюдалось. Кроме того, кодеин значительно улучшал общие показатели LCQ и физической области LCQ у пациентов с идиопатическим кашлем. Однако побочные эффекты при терапии кодеином встречались гораздо чаще (44,4%), чем при лечении леводропропином (14,0%). Из 20 пациентов с побочными эффектами, связанными с кодеином, 4 прекратили лечение. Наиболее частыми нежелательными реакциями были сонливость (15,6%), головная боль (11,1%), желудочно-кишечные нарушения, в частности, запор (11,1%) и диспепсия (11,1%) [32].

Гиперчувствительность кашлевого рефлекса

Повышение чувствительности кашлевых рецепторов в периферических афферентах при воспалительных процессах и/или изменение в центральной нервной системе может привести к гиперчувствительности кашлевого рефлекса. При центральной гиперчувствительности основную роль играют нейронные изменения, так называемая пластичность кашлевого рефлекса, о точных механизмах молекулярной патофизиологии которой известно мало. В возникновении гиперчувствительности кашлевого рефлекса предполагается участие нейронных TRP-каналов (TRPV1 и TRPA1) и АТФ-триггерных P2-пуриновых рецепторов P2X3 (P2x-purine receptors). Было продемонстрировано увеличение экспрессии TRPV1 в нервных волокнах у пациентов с хроническим кашлем, TRPV1 и TRPA1 в нейронах после вирусной инфекции, а также противокашлевое действие антагонистов рецепторов P2X3 (например, МК 7264, Gefapixant). Нейрональные изменения могут происходить на разных уровнях дуги кашлевого рефлекса: периферические афференты (TRPV1, TRPV4, TRPA1 и P2X3), ганглии, подкорковые и/или корковые структуры (опиоидные рецепторы, гистаминовые рецепторы 1, ГАМК или NMDA рецепторы). Однако новые фармакологические вещества, блокирующие TRPV1 и TRPA1, кроме P2X3, не оказывают клинически значимого противокашлевого действия [12, 13]. Результаты клинических исследований подтверждают предположение о гиперчувствительности нейронов кашлевого рефлекса, поскольку все эффективные противокашлевые препараты, такие как опиоиды, габапентин, прегабалин и антагонисты рецепторов P2X3, обладают нейромодулирующими свойствами [6, 20, 40]. Сегодня гиперчувствительность кашлевого рефлекса клинически рассматривается как причина хронического идиопатического или рефрактерного кашля при таких заболеваниях, как бронхоэктазы, ГЭРБ, риносинусит, ХОБЛ, бронхиальная астма, эозинофильный бронхит и легочный фиброз [1, 23].

В клинических исследованиях, проведенных у пациентов с хроническим кашлем, причина кашля

оставалась неясной до 46% случаев, несмотря на выполнение всех диагностических мероприятий [24].

Пациенты с высокой чувствительностью кашлевого рефлекса часто предъявляют жалобы на кашель при вдыхании дыма, холодного и/или сухого воздуха, запаха духов или при телефонном разговоре и длительной речи (например, у учителей). Чувствительность кашлевого рефлекса повышается при большинстве респираторных и некоторых не респираторных заболеваний, сопровождающихся кашлем. Она может снизиться самопроизвольно через 14 дней в случае ОРВИ, после прекращения приема ингибиторов АПФ или при достижении контроля над бронхиальной астмой, уменьшении воспаления верхних дыхательных путей или лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Кашель с постоянно повышенной чувствительностью кашлевого рефлекса называется хроническим рефрактерным или хроническим идиопатическим кашлем (ХРК, ХИК) [26].

До конца неизвестно, почему лишь небольшая часть пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом, бронхиальной астмой, синуситом страдает хроническим кашлем. Возможной гипотезой для объяснения является то, что у этих больных изначально повышена периферическая и/или центральная чувствительность кашлевого рефлекса. В дальнейшем кашель уже вызывается низкопороговыми термическими, химическими или механическими раздражителями. Например, данные пациенты кашляют из-за физиологических эпизодов рефлюкса или незначительного загрязнения воздуха. В провокационном тесте с капсаицином кашель вызывался при вдыхании концентрации 1-10 мкмоль/мл препарата, в то время как здоровые лица переносят концентрацию до 500 мкмоль/мл [28].

Если терапия основного заболевания устраняет другие симптомы заболеваний верхних дыхательных путей, бронхиальной астмы, ГЭРБ, но кашель сохраняется, данное явление называется хроническим рефрактерным кашлем (ХРК). Хронический рефрактерный кашель, вызванный двумя или более заболеваниями (например, хроническим синуситом и ГЭРБ), может длительно сохраняться несмотря на то, что данные заболевания были своевременно диагностированы и лечились соответствующим образом. Если причина хронического кашля не была выявлена, несмотря на выполнение алгоритма диагностики, то речь идет о хроническом идиопатическом кашле (ХИК) вследствие повышения чувствительности кашлевого рефлекса.

Большинство пациентов с ХРК и ХИК – женщины (чаще после менопаузы), соотношение женщин и мужчин 2:1. Пациенты с ХИК имеют большую медианную продолжительность кашля (72 месяца против 24 месяцев), чаще сообщают об инфекции верхних дыхательных путей в качестве первоначального триггера кашля (48% против 24%) и имеют значительно более низкий кашлевой порог в ответ

на капсаицин (логарифм концентрации капсаицина, необходимой для того, чтобы вызвать пять или более приступов кашля – 0,009 против 0,592) [25]. Macedo P. и соавт. в своем исследовании сравнивали продолжительность кашля, уровень FeNO (фракция оксида азота) в выдыхаемом воздухе, чувствительность к капсаицину, а также биопсийные материалы бронхов у 2-х групп пациентов: с хроническим объяснимым и хроническим идиопатическим кашлем. Они выявили, что пациенты с ХИК имели большую продолжительность кашля, более низкий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе и более высокую чувствительность к капсаицину. При гистологическом исследовании биопсийного материала было выявлено, что у пациентов с ХИК базальная мембрана была утолщена в большей степени, чем у пациентов с объяснимым кашлем. Однако в обеих группах во всех 100 исследованных биоптатах отмечалось увеличение толщины базальной мембраны, гиперплазия бокаловидных клеток, гипертрофия подслизистых желез с разной степенью нейтрофильной, эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрации. Авторы предположили, что данный феномен происходит в результате травмирования слизистой оболочки дыхательных путей вследствие хронического кашля, вызывая фиброз их стенок, острое или хроническое воспаление. Также имелась обратная зависимость между степенью нейтрофильного воспаления в биоптате и продолжительностью кашля [33].

ХИК и ХРК, вызванные афферентной гиперчувствительностью кашлевого рефлекса, можно рассматривать как нейропатию кашлевого рефлекса, сравнимую с нейропатией болевого рефлекса [15]. Нейропатия может быть вызвана воспалением, инфекцией или аллергией, чаще верхних дыхательных путей, особенно гортани [42].

Ryan N.M. и соавт. описали 2 клинических случая, в которых хронический идиопатический кашель был связан с нейропатией нерва Арнольда (ушная ветвь блуждающего нерва). В обоих случаях кашель был вызван механической стимуляцией наружного

слухового прохода и сопровождался другими нейропатическими проявлениями, такими как першение в горле (парестезия гортани) и кашель, вызванный воздействием некашлевых триггеров, таких как холодный воздух и прием пищи (так называемая аллотуссия). Эти признаки указывают на нейропатическое происхождение кашля. Причем лечение габапентином значительно уменьшало выраженность кашлевого синдрома. Описанные наблюдения подтвердили появившуюся концепцию о том, что сенсорная нейропатия блуждающего нерва может лежать в основе многих случаев ХРК или ХИК [37].

Заключение

Основной функцией кашля является удаление инородных частиц и слизи из дыхательных путей. Если кашель в полной мере выполняет данную функцию, он называется физиологическим. Обычно он самостоятельно проходит при излечении основного заболевания. В некоторых случаях кашель перестает выполнять защитную функцию, изнуряет пациента, значительно снижая качество жизни. Такой кашель называется патологическим. Часто он обусловлен повышением чувствительности кашлевых рецепторов [5].

Хронический кашель представляет для отдельного пациента проблему, связанную с возникновением социальной изоляции, так как окружающие часто воспринимают кашляющего человека как распространителя инфекции. Более того, хронический кашель может осложняться недержанием мочи (у женщин), конъюнктивальными экхимозами, эпистаксисом, гастроэзофагеальным рефлюксом, переломами ребер, эмфиземой средостения, кашлевым обмороком, эпилептиками, разрывами мышц брюшного пресса и т.д. [27].

Для системы здравоохранения кашель представляет огромную социально-экономическую проблему, связанную с высокими прямыми и косвенными затратами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н., Чопоров О.Н., Максимов А.В., Перцев А.В. Спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19 // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 834-841. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-834-841>
2. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Исследование эффективности Левопронта в лечении непродуктивного кашля // Практическая пульмонология. – 2021. – № 2. – С. 65-74. <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12693>
3. Булгакова В.А., Игнатова А.С. Кашель: от понимания патофизиологии к выбору терапии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 1, № 96. – С. 142-150.

REFERENCES

1. Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Feygelman S.N., Choporov O.N., Maksimov A.V., Pertsev A.V. Spectral analysis of cough sounds of patients with COVID-19. *Pulmonologiya*, 2022, vol. 32, no. 6, pp. 834-841. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-834-841>
2. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Feygelman S.N. The study of the efficacy of Levopront for the treatment of non-productive cough. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2021, no. 2, pp. 65-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12693>
3. Bulgakova V.A., Ignatova A.S. Cough: from understanding the pathophysiology to the choice of therapy. *Pediatrya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2017, vol. 1, no. 96, pp. 142-150. (In Russ.)

4. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С. Диагностика кашля: настоящее и будущее // *Туберкулез и болезни легких*. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 56-65. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-56-64>
5. Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н., Алексеева Н.Г. К вопросу о лечении кашля у больных COVID-19 // *Терапия*. – 2022. – Т. 8, № S4(56). – С. 99-102. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.4suppl.100-103>
6. Abdulqawi R., Dockry R., Holt K., Layton G., McCarthy B.G., Ford A.P., Smith J.A. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study // *Lancet*. – 2015. – Vol. 9974, № 385. – P. 1198-1205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61255-1)
7. Bessac B.F., Jordt S.E. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control // *Physiology (Bethesda)*. – 2008. – № 23. – P. 360-370. <https://doi.org/10.1152/physiol.00026.2008>
8. Bonvini S.J., Birrell M.A., Smith J.A., Belvisi M.G. Targeting TRP channels for chronic cough: from bench to bedside // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. – 2015. – № 388. – P. 401-420.
9. Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C., Smith J.A., Mazzone S.B., McGarvey L. Anatomy and neuro- physiology of cough: CHEST Guideline and EXpert Panel report // *Chest*. – 2014. – № 146. – P. 1633-1648. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1481>
10. Canning B.J. Afferent nerves regulating the cough reflex: Mechanisms and Mediators of Cough in Disease // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 2010. – Vol. 1, № 43. – P. 15-25, vii. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.012>
11. Canning B.J. Central regulation of the cough reflex: therapeutic implications // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2009. – № 22. – P. 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.01.003>
12. Choudry N.B., Fuller R.W. Sensitivity Of The Cough Reflex In patients with chronic cough // *Eur Respir J*. – 1992. – № 5. – P. 296-300.
13. Chung K.F., Canning B., McGarvey L. Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2015. – № 35. – P. 76-80. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.08.009>
14. Chung K.F., Pavord I.D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough // *Lancet*. – 2008. – Vol. 9621, № 371. – P. 1364-1374. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60595-4)
15. Chung K.F. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome // *J Thorac Dis.* – 2014. – № 6. – P. 699-707. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.41>
16. Chung K.F. Cough: potential pharmacological developments // *EXpert Opin Investig Drugs*. – 2002. – № 11. – P. 955-963 <https://doi.org/10.1517/13543784.11.7.955>
17. Dicpinigaitis P.V., Canning B.J., Garner R., Paterson B. Effect of memantine on cough reflex sensitivity: translational studies in guinea pigs and humans // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2015. – Vol. 3, № 352. – P. 448-454. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.221218>
18. Dicpinigaitis P.V., Dobkin J.B., Rauf K., Aldrich T.K. Inhibition of capsaicin-induced cough by the gamma-aminobutyric acid agonist baclofen // *J Clin Pharmacol*. – 1998. – № 38. – P. 364-367. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04436.x>
19. Dicpinigaitis P.V. Use of baclofen to suppress cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Ann Pharmacother.* – 1996. – № 30. – P. 1242-1245. <https://doi.org/10.1177/106002809603001106>
20. Driessen A.K., McGovern A.E., Narula M., Yang S.K., Keller J.A., Farrell M.J., Mazzone S.B. Central mechanisms of airway sensation and cough hypersensitivity // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2017. – № 47. – P. 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.01.010>
21. Ebihara S., Ebihara T., Kanezaki M., Gui P., Yamasaki M., Arai H., Kohzuki M. Aging deteriorated perception of urge-to-cough without changing cough reflex threshold to citric acid in female never-smokers // *Cough*. – 2011. – № 7. – P. 3. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-7-3>
22. Eccles R. Central mechanisms IV: conscious control of cough and the placebo effect // *Handb Exp Pharmacol*. – 2009. – № 187. – P. 241-262. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79842-2_12
23. Escamilla R., Roche N. Cough hypersensitivity syndrome: towards a new approach to chronic cough // *European Respiratory Journal*. – 2014. – № 44. – P. 1103-1106. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150614>
4. Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Drobysheva E.S. Cough diagnosis: present and future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 11, pp. 56-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-56-64>
5. Ovsyannikov E.S., Feygelman S.N., Alekseeva N.G. On the issue of cough treatment in COVID-19 patients. *Terapiya*, 2022, vol. 8, no. S4(56), pp. 99-102. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.4suppl.100-103>
6. Abdulqawi R., Dockry R., Holt K., Layton G., McCarthy B.G., Ford A.P., Smith J.A. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2015, vol. 9974, no. 385, pp. 1198-1205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61255-1)
7. Bessac B.F., Jordt S.E. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. *Physiology (Bethesda)*, 2008, no. 23, pp. 360-370. <https://doi.org/10.1152/physiol.00026.2008>
8. Bonvini S.J., Birrell M.A., Smith J.A., Belvisi M.G. Targeting TRP channels for chronic cough: from bench to bedside. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2015, no. 388, pp. 401-420.
9. Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C., Smith J.A., Mazzone S.B., McGarvey L. Anatomy and neuro- physiology of cough: CHEST Guideline and EXpert Panel report. *Chest*, 2014, no. 146, pp. 1633-1648. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1481>
10. Canning B.J. Afferent nerves regulating the cough reflex: Mechanisms and Mediators of Cough in Disease. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 2010, vol. 1, no. 43, pp. 15-25, vii. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.012>
11. Canning B.J. Central regulation of the cough reflex: therapeutic implications. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2009, no. 22, pp. 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.01.003>
12. Choudry N.B., Fuller R.W. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. *Eur. Respir. J.*, 1992, no. 5, pp. 296-300.
13. Chung K.F., Canning B., McGarvey L. Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2015, no. 35, pp. 76-80. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.08.009>
14. Chung K.F., Pavord I.D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*, 2008, vol. 9621, no. 371, pp. 1364-1374. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60595-4)
15. Chung K.F. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J. Thorac. Dis.*, 2014, no. 6, pp. 699-707. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.41>
16. Chung K.F. Cough: potential pharmacological developments. *EXpert. Opin. Investig. Drugs*, 2002, no. 11, pp. 955-963. <https://doi.org/10.1517/13543784.11.7.955>
17. Dicpinigaitis P.V., Canning B.J., Garner R., Paterson B. Effect of memantine on cough reflex sensitivity: translational studies in guinea pigs and humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2015, vol. 3, no. 352, pp. 448-454. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.221218>
18. Dicpinigaitis P.V., Dobkin J.B., Rauf K., Aldrich T.K. Inhibition of capsaicin-induced cough by the gamma-aminobutyric acid agonist baclofen. *J. Clin. Pharmacol.*, 1998, no. 38, pp. 364-367. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04436.x>
19. Dicpinigaitis P.V. Use of baclofen to suppress cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann. Pharmacother.*, 1996, no. 30, pp. 1242-1245. <https://doi.org/10.1177/106002809603001106>
20. Driessen A.K., McGovern A.E., Narula M., Yang S.K., Keller J.A., Farrell M.J., Mazzone S.B. Central mechanisms of airway sensation and cough hypersensitivity. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2017, no. 47, pp. 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.01.010>
21. Ebihara S., Ebihara T., Kanezaki M., Gui P., Yamasaki M., Arai H., Kohzuki M. Aging deteriorated perception of urge-to-cough without changing cough reflex threshold to citric acid in female never-smokers. *Cough*, 2011, no. 7, pp. 3. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-7-3>
22. Eccles R. Central mechanisms IV: conscious control of cough and the placebo effect. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2009, no. 187, pp. 241-262. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79842-2_12
23. Escamilla R., Roche N. Cough hypersensitivity syndrome: towards a new approach to chronic cough. *European Respiratory Journal*, 2014, no. 44, pp. 1103-1106. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150614>

24. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan A.E., Altman K.W., Birring S.S., CHEST Expert Cough Panel. Treatment of unexplained chronic cough: Chest guideline and expert panel report // *Chest*. – 2016. – № 149. – P. 27-44. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1496>
25. Haque R.A., Usmani O.S., Barnes P.J. Chronic Idiopathic Cough: A Discrete Clinical Entity? // *Chest*. – 2005. – № 127. – P. 1710-1713. <https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1710>
26. Hilton E., Marsden P., Thurston A., Kennedy S., Decalmer S., Smith J.A. Clinical features of the urge-to-cough in patients with chronic cough // *Respiratory Medicine*. – 2015. – № 109. – P. 701-707. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.03.011>
27. Kardos P., Dinh Q.T., Fuchs K.H., Gillissen A., Klimek L., Koehler M., Sitter H., Worth H. German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough // *Respir Med*. – 2020. – № 170. – P. 105939. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105939>
28. Kardos P. [Chronic Idiopathic Cough] // *Dtsch Med Wochenschr*. – 2017. – № 142. – P. 197-200. <https://doi.org/10.1055/s-0042-121765>
29. Kauffmann F., Varraso R. The epidemiology of cough // *Pulm Pharmacol Ther*. – 2011. – № 24. – P. 289-294. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.10.012>
30. Lee K.K., Birring S.S. Cough and sleep // *Lung*. – 2010. – № 188 (Suppl 1). – P. 91-94. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9176-0>
31. Lee K.K., Davenport P.W., Smith J.A., Irwin R.S., McGarvey L., Mazzone S.B., Birring S.S., CHEST Expert Cough Panel. Global Physiology and Pathophysiology of Cough: Part 1: Cough Phenomenology – CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest*. – 2021. – Vol. 1, № 159. – P. 282-293. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2086>
32. Lee S.P., Lee S.M., Lee B.J., Kang S.Y. Effectiveness and Safety of Codeine and Levodropropizine in Patients With Chronic Cough // *J Korean Med Sci*. – 2022. – Vol. 36, № 37. – P. e275. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e275>
33. Macedo P., Zhang Q., Saito J., Liang Z., Ffolkes L., Nicholson A.G., Chung K.F. Analysis of bronchial biopsies in chronic cough // *Respir Med*. – 2017. – № 127. – P. 40-44. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.04.001>
34. Mazzone S.B., McLennan L., McGovern A.E., Egan G.F., Farrell M.J. Representation of capsaicin-evoked urge-to-cough in the human brain using functional magnetic resonance imaging // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2007. – Vol. 4, № 176. – P. 327-332. <https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1856OC>
35. Pasternak G.W., Pan Y-X. Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of a Concept // *Pharmacol. Rev*. – 2013. – Vol. 4, № 65. – P. 1257-1317. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007138>
36. Plevkova J., Kollarik M., Poliecek I., Brozmanova M., Surdenikova L., Tatar M., Mori N., Canning B.J. The role of trigeminal nasal TRPM8-expressing afferent neurons in the antitussive effects of menthol // *J Appl Physiol*. – 2013. – № 115. – P. 268-274. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01144.2012>
37. Ryan N.M., Gibson P.G., Birring S.S. Arnold's nerve cough reflex: evidence for chronic cough as a sensory vagal neuropathy // *J Thorac Dis*. – 2014. – № 6 (Suppl 7). – P. 748-752. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.22>
38. Smith J., Houghton L. The esophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes // *Cough*. – 2013. – № 9. – P. 12. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-9-12>
39. Song W.J., Chang Y.S., Faruqi S., Kim J.Y., Kang M.G., Kim S., Jo E.J., Kim M.H., Plevkova J., Park H.W., Cho S.H., Morice A.H. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis // *Eur Respir J*. – 2015. – № 45. – P. 1479-1481. <https://doi.org/10.1183/09031936.00218714>
40. Song W.J., Morice A.H. Cough Hypersensitivity Syndrome: A Few More Steps Forward // *Allergy Asthma Immunol Res*. – 2017. – № 9. – P. 394-402. <https://doi.org/10.4168/air.2017.9.5.394>
41. Undem B.J., Carr M.J. Targeting primary afferent nerves for novel antitussive therapy // *Chest*. – 2010. – № 137. – P. 177-184. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1960>
42. Vertigan A.E., Bone S.L., Gibson P.G. Laryngeal sensory dysfunction in laryngeal hypersensitivity syndrome // *Respirology*. – 2013. – № 18. – P. 948-956. <https://doi.org/10.1111/resp.12103>
43. Widdicombe J. Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs) // *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. – 2003. – № 270. – P. 2-10. <https://doi.org/10.1002/ara.10003>
24. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan A.E., Altman K.W., Birring S.S., CHEST Expert Cough Panel. Treatment of unexplained chronic cough: Chest guideline and expert panel report. *Chest*, 2016, no. 149, pp. 27-44. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1496>
25. Haque R.A., Usmani O.S., Barnes P.J. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest*, 2005, no. 127, pp. 1710-1713. <https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1710>
26. Hilton E., Marsden P., Thurston A., Kennedy S., Decalmer S., Smith J.A. Clinical features of the urge-to-cough in patients with chronic cough. *Respiratory Medicine*, 2015, no. 109, pp. 701-707. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.03.011>
27. Kardos P., Dinh Q.T., Fuchs K.H., Gillissen A., Klimek L., Koehler M., Sitter H., Worth H. German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Respir. Med.*, 2020, no. 170, pp. 105939. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105939>
28. Kardos P. Chronic idiopathic cough. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2017, no. 142, pp. 197-200. <https://doi.org/10.1055/s-0042-121765>
29. Kauffmann F., Varraso R. The epidemiology of cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2011, no. 24, pp. 289-294. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.10.012>
30. Lee K.K., Birring S.S. Cough and sleep. *Lung*, 2010, no. 188, suppl. 1, pp. 91-94. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9176-0>
31. Lee K.K., Davenport P.W., Smith J.A., Irwin R.S., McGarvey L., Mazzone S.B., Birring S.S., CHEST Expert Cough Panel. Global Physiology and Pathophysiology of Cough. Part 1. Cough Phenomenology – CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2021, vol. 1, no. 159, pp. 282-293. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2086>
32. Lee S.P., Lee S.M., Lee B.J., Kang S.Y. Effectiveness and safety of codeine and levodropropizine in patients with chronic cough. *J. Korean Med. Sci.*, 2022, vol. 36, no. 37, pp. e275. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e275>
33. Macedo P., Zhang Q., Saito J., Liang Z., Ffolkes L., Nicholson A.G., Chung K.F. Analysis of bronchial biopsies in chronic cough. *Respir. Med.*, 2017, no. 127, pp. 40-44. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.04.001>
34. Mazzone S.B., McLennan L., McGovern A.E., Egan G.F., Farrell M.J. Representation of capsaicin-evoked urge-to-cough in the human brain using functional magnetic resonance imaging. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 4, no. 176, pp. 327-332. <https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1856OC>
35. Pasternak G.W., Pan Y-X. Mu Opioids and their receptors: evolution of a concept. *Pharmacol. Rev.*, 2013, vol. 4, no. 65, pp. 1257-1317. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007138>
36. Plevkova J., Kollarik M., Poliecek I., Brozmanova M., Surdenikova L., Tatar M., Mori N., Canning B.J. The role of trigeminal nasal TRPM8-expressing afferent neurons in the antitussive effects of menthol. *J. Appl. Physiol.*, 2013, no. 115, pp. 268-274. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01144.2012>
37. Ryan N.M., Gibson P.G., Birring S.S. Arnold's nerve cough reflex: evidence for chronic cough as a sensory vagal neuropathy. *J. Thorac. Dis.*, 2014, no. 6, suppl. 7, pp. 748-752. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.22>
38. Smith J., Houghton L. The esophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough*, 2013, no. 9, pp. 12. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-9-12>
39. Song W.J., Chang Y.S., Faruqi S., Kim J.Y., Kang M.G., Kim S., Jo E.J., Kim M.H., Plevkova J., Park H.W., Cho S.H., Morice A.H. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 45, pp. 1479-1481. <https://doi.org/10.1183/09031936.00218714>
40. Song W.J., Morice A.H. Cough hypersensitivity syndrome: a few more steps forward. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2017, no. 9, pp. 394-402. <https://doi.org/10.4168/air.2017.9.5.394>
41. Undem B.J., Carr M.J. Targeting primary afferent nerves for novel antitussive therapy. *Chest*, 2010, no. 137, pp. 177-184. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1960>
42. Vertigan A.E., Bone S.L., Gibson P.G. Laryngeal sensory dysfunction in laryngeal hypersensitivity syndrome. *Respirology*, 2013, no. 18, pp. 948-956. <https://doi.org/10.1111/resp.12103>
43. Widdicombe J. Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs). *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.*, 2003, no. 270, pp. 2-10. <https://doi.org/10.1002/ara.10003>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Тел.: + 7 (473) 263-81-30

Будневский Андрей Валериевич

Д. м. н., профессор, заслуженный изобретатель РФ,
заведующий кафедрой факультетской терапии
E-mail: budnev@list.ru

Овсянников Евгений Сергеевич

Д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии
E-mail: ovses@yandex.ru

Фейгельман Софья Николаевна

Ассистент кафедры факультетской терапии
E-mail: s.feygelman@gmail.com

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский Университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел.: + 7 (495) 708-35-76

Авдеев Сергей Николаевич

Д. м. н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой
пульмонологии Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского
E-mail: serg_avdeev@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Voronezh State Medical Academy Named after N.N. Burdenko,
Russian Ministry of Health
10 Studencheskaya St., Voronezh 394036
Phone: + 7 (473) 263-81-30

Andrey V. Budnevskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Innovator
of Russia, Head of Faculty Therapy Department
Email: budnev@list.ru

Evgeny S. Ovsyannikov

Doctor of Medical Sciences, Professor of Faculty Therapy
Department
Email: ovses@yandex.ru

Sophya N. Feygelman

Assistant of Faculty Therapy Department
Email: s.feygelman@gmail.com

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991
Phone: + 7 (495) 708-35-76

Sergey N. Avdeev

Doctor of Medical Sciences, Academician of RAS, Professor,
Head of Pulmonology Department, Institute of Clinical
Medicine named after N.V. Sklifosovskiy
Email: serg_avdeev@list.ru

Поступила 27.11.2023

Submitted as of 27.11.2023