

## КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И РЕЦЕПТОРНО-РЕФЛЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАШЛЯ

В. А. НИКИТИН, Л. В. ВАСИЛЬЕВА

### CLINICAL VARIANTS AND RECEPTOR REFLEX MECHANISMS OF THE COUGH

V. A. NIKITIN, L. V. VASILEVA

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж

Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko, Voronezh, RF

Представлены современные данные о клинической трактовке кашля на основе анализа рецепторно-рефлекторных механизмов его возникновения. Рассмотрена роль легочных рецепторов SAR, RAR и С-волокон в формировании кашля. Описаны клинические варианты возникновения кашля как легочного, так и нелегочного происхождения. Лечение кашля должно проводиться только после установления диагноза. В развитых странах точная диагностика происхождения кашля составляет 25%, часто причиной кашля могут быть два заболевания и больше.

Предложены варианты диагностического поиска причин при наличии кашля для оптимизации проводимой терапии. Лечение кашля должно быть направлено либо на подавление кашля, либо на облегчение экспекторации.

*Ключевые слова:* кашель, клинические варианты, рецепторно-рефлекторные механизмы, рефлекторная дуга, кашлевой рефлекс, кашлевые рецепторы, этиотропная терапия, экспекторанты.

The paper presents the current data of clinical understanding of the cough based on the analysis of receptor-reflex mechanisms of the cough development. The role of SAR, RAR pulmonary receptors and C-fibers has been investigated as regards the development of the cough. The clinical variants of the cough development both of pulmonary and extrapulmonary nature have been described. The cough is to be managed only after the diagnosis is definite. In the developed countries the accurate diagnostics of the cough nature makes 25%, often the cough can be caused by the two disorders and more.

The variants for diagnostic search of the cough cause have been offered in order to optimize the therapy. The treatment of the cough is to be targeted at the suppression of cough or at the easement of expectoration.

*Key words:* cough, clinical variants, receptor-reflex mechanisms, reflex arch, cough reflex, cough receptors, causal treatment, expectorants.

Кашель является рефлексом, возникающим при воспалительном, химическом или термическом раздражении рецепторов [14] или определенных отделов рефлекторной дуги, и представляет собой резкий выдох, направленный на очищение дыхательных путей, когда одной активности мерцательного эпителия для этого недостаточно. Создающийся при этом стремительный воздушный поток увлекает за собой слизь и инородные частицы, находящиеся в просвете дыхательных путей. Чаще всего кашель – проявление патологического процесса, прямо или косвенно стимулирующего кашлевые рецепторы – чувствительные окончания волокон языкоглоточного, блуждающего и тройничного нервов [3]. Наиболее чувствительные зоны, раздражение которых вызывает кашель, – это гортань, бифуркация трахеи и места отхождения долевых бронхов. По мере уменьшения диаметра бронхов плотность кашлевых рецепторов уменьшается. В мелких бронхах рецепторы кашлевого рефлекса отсутствуют (это так называемая немая зона), поэтому при их избирательном поражении патологический процесс может длительно протекать без кашля, проявляясь только одышкой [20].

В легочной ткани кашлевых рецепторов нет. Этим объясняется отсутствие кашля в определенные периоды течения некоторых разновидностей пневмонии при отсутствии вовлечения плевры или бронхов в воспалительный процесс [15]. В большинстве случаев кашель возникает при раздражении рецепторов дыхательных путей и плевры, изредка – при возбуждении центров головного мозга (так называемый центральный кашель) или рецепторов, расположенных вне дыхательного тракта (в пищеводе, наружном слуховом проходе и др.) [1].

Исследователи, описывая кашель [2], отмечают его следующие характеристики: длительность – острый (менее 3 нед.), подострый (от 3 до 8 нед.), хронический (более 8 нед.); время появления – утренний, дневной, вечерний, ночной; характер – продуктивный и непродуктивный; ритм – покашливание, серия кашлевых толчков, приступообразный; тембр – короткий, лающий, сильный и беззвучный.

На уровне гортани, трахеи и бронхов кашель является рефлекторным защитным механизмом, физиологическая роль которого состоит в очищении дыхательных путей не только от секрета, но и от по-

сторонних веществ, попавших в организм извне (аспирированных инородных тел, желудочного содержимого, избытка мокроты с адсорбированными микроорганизмами и вирусами, частичками пыли и т. п.) [16]. Продуктивность кашля и его интенсивность зависят от вязкости, эластичности и текучести секрета бронхиального дерева [8].

Внешние и внутренние факторы (колебания температуры и влажности воздуха, табачный дым, назальная слизь, мокрота, воспаление слизистой дыхательных путей и т. д.) возбуждают кашлевые рецепторы, подразделяющиеся на быстро адаптирующиеся рецепторы (RAR), медленно адаптирующиеся рецепторы растяжения (SAR) и С-волокна. Взгляд на происхождение кашля у клиницистов менялся по мере развития учения о его рецепторно-рефлекторном механизме. Изначально считалось, что кашель – это симптом болезней легких, однако, как выяснилось, это легочный симптом других заболеваний [30]. Для понимания происхождения кашля необходимо помнить об участии в его формировании открытых не так давно легочных рецепторов SAR и RAR и С-волокон [30].

RAR отличаются от других афферентов дыхательных путей быстрой адаптацией (1-2 с) к устойчивым инфляциям легких, высокой чувствительностью к коллапсам легких и/или к дефляции легких, способностью реагировать на изменения в динамической податливости легких (и, следовательно, их чувствительность к бронхоспазмам) и скоростью их проводимости (от 4 до 18 м/с). Гистамин, капсаицин, вещество Р и брадикинин активируют RAR так, что может быть заметно ингибируемо или отменено влияние на местные органы-мишени, которые эти раздражители производят (например, бронхоспазм и секреции слизи) [16, 20].

SAR очень чувствительны к механическим силам, которые возникают во время дыхания. Активность их увеличивается во время вдоха, и пик деятельности приходится как раз на начало выдоха (рефлекс Геринга – Брейера). SAR также могут быть дифференциально распределены по всем дыхательным путям: они появляются для того, чтобы сначала сделать ограничения во внутрилегочных дыхательных путях. SAR также отличаются от RAR тем, что по отношению к рефлексам они неактивны [20].

Большинство афферентных нервов, иннервирующих дыхательные пути и легкие, – это немиелинизированные С-волокна. Они во многом похожи на немиелинизированные соматические сенсорные нервы, иннервирующие кожу, скелетные мышцы, суставы и кости, которые реагируют на вредные химические и механические раздражители (так называемые болевые рецепторы). В дополнение к их скорости проводимости (более 2 м/с) блуждающие афферентные С-волокна дыхательных путей отличаются от RAR и SAR их

относительной нечувствительностью к механическим раздражениям и инфляции легких. Кроме того, они непосредственно активируются брадикинином и капсаицином, а простагландины E<sub>2</sub>, адреналин и аденозин повышают чувствительность С-волокон к капсаицину и брадикинину через прямое воздействие на их периферийные нервные окончания [15, 16].

Рефлекторная дуга кашля состоит из афферентного, центрального и эфферентного звеньев. По афферентным нервным волокнам импульсы с рецепторов вместе с импульсами из высших центров коры головного мозга поступают в кашлевой центр продолговатого мозга, который организует координированное сокращение мышц диафрагмы, грудной клетки, живота, гортани и бронхов [30]. Начинается кашлевой акт с усиленного вдоха и смыкания голосовой щели. На фоне увеличения внутригрудного давления до 60-300 мм рт. ст. резко открывается голосовая щель и воздушный поток устремляется по трахее со скоростью 100-280 м/с [7, 26]. Голосовая щель мгновенно раскрывается и происходит форсированный выдох. Значительная разность между давлением в дыхательных путях и атмосферным давлением в сочетании с сужением трахеи приводит к созданию потока воздуха, скорость которого в дыхательных путях в 20-30 раз превышает таковую при обычном дыхании [15].

Так как число анатомических областей, содержащих кашлевые рецепторы, а также нервных дуг, передающих кашлевой рефлекс, ограничено, то и число состояний, стимулирующих эти рецепторы и, соответственно, вызывающих кашель, будет невелико. Причем далеко не все из них относятся к патологии органов дыхания [27]. Поэтому при диагностическом поиске по поводу кашля после исключения, по данным анамнеза, нескольких наиболее явных его причин (курение, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) предложено ограничиваться обследованием и лечением трех наиболее вероятных в этой ситуации заболеваний, не углубляясь в поиски относительно редких и сложных для диагностики причин [28].

Первой из них является острый бронхит (ОБ) и острое респираторное заболевание (ОРЗ). Различить ОБ и ОРЗ довольно сложно, поскольку их проявления весьма схожи. На практике в случаях, когда диагноз не очевиден, рекомендуют отложить диагностический поиск на срок до 3 нед. и проводить терапию согласно схеме для ОБ. В большинстве случаев ОБ за это время излечивается и при сохранении кашля будет обоснованным поиск других его причин.

При ОРЗ, как правило, развивается кашель, связанный с так называемым синдромом постназального затекания (PNDS – post nasal drip syndrome [22]), который сочетается с заложенностью носа, насморком, охриплостью голоса. Связь симптомов с контактом с аллергенами дает повод подо-

зреть вазомоторный ринит. Лечение включает антигистаминные препараты, деконгестанты или назальные кортикостероиды [9]. Дополнительным критерием может служить ответ на лечение данными средствами. Причиной синдрома кашля, вызывающего поражение верхних дыхательных путей, может быть также инфицирование различными патогенами, в том числе *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Исходя из этого, врачи очень часто назначают больным ОБ антибиотики. Однако в результате многочисленных исследований и метаанализов эффективность применения антибиотиков при ОБ не доказана, их назначение при ОБ необязательно (уровень доказательности D) [21]. Кашель при ОБ может быть затяжным и непродуктивным. Такой кашель обусловлен не инфекцией, а гиперреактивностью дыхательных путей на ее фоне [24]. Для лечения эффективно назальное применение ипратропия бромидом и кортикостероидов [6]. Вместе с тем, по данным Кокрановского обзора пяти рандомизированных клинических исследований, широкое применение  $\beta_2$ -адреноагонистов внутрь или в ингаляциях неэффективно и не рекомендуется (уровень доказательности D). Противокашлевые и муколитические средства рекомендуется применять кратковременно для симптоматического купирования кашля (уровень доказательности C) [29]. Не стоит также забывать, что при выборе бронходилатирующего препарата при ОБ в амбулаторной практике необходимо убедиться в наличии у больного бронхиальной обструкции [19].

При хронических воспалительных заболеваниях носа и глотки кашель обычно упорный, сухой: 2-3 кашлевых толчка с паузами. Этот кашель легко отличим от кашля, сопровождающего течение трахеобронхита (усиливается ночью, в положении лежа на спине). Ощущения характеризуются больными как сухость, першение и ощущение комка в горле, что вызывает желание откашляться или прочистить горло [6, 21, 23].

При стенозирующем ларинготрахеите, т. е. воспалении гортани и трахеи, сопровождающемся сильным отеком и сужением гортани, например при дифтерии и аллергическом отеке, кашель лающий. Кроме того, характерно стенотическое дыхание. При остром ларинготрахеите вирусной природы кашель упорный, приступообразный, непродолжительный. Ощущение характеризуется больными как першение в горле; возможны боль в горле, слизистые выделения из носа и носоглотки, осиплость. При патологии наружного и среднего уха (серная пробка, острый и хронический средний отит) имеет место сухой, упорный кашель, сопровождающийся нарушениями слуха, выделениями из уха. При подозрении на заболевание ЛОР-органов необходимы проведение ЛОР-осмотра, аллергологическое обследование, рентгенологическое исследование околоносовых пазух [18, 21, 23].

Следующей причиной является кашлевой вариант бронхиальной астмы, при котором повышается чувствительность к индукции кашлевого рефлекса [23] на фоне изменений, типичных для бронхиальной астмы: утолщение субэпителиального слоя слизистой оболочки бронхов и ремоделирование дыхательных путей. Поэтому отрицательный результат пробы с метахолином исключает кашлевой вариант астмы. В широкой клинической практике допустимо не проводить провокационных проб, а при выявлении обратимой бронхообструкции – эмпирически назначать терапию противоастматическими средствами (уровень доказательности A) и диагноз кашлевого варианта астмы подтверждать на основании эффективности их применения [6].

Особое внимание следует обратить на кашель при туберкулезе легких, который имеет свою специфику и связан с действием кислотоустойчивых микобактерий. Учитывая, что туберкулез – болезнь с множеством масок, кашель при нем также многообразен и зависит от локализации, активности, выраженности инфекционного процесса и от индивидуальных особенностей больного [13, 17]. При очаговых формах заболевания кашель отсутствует вовсе. И часто именно кашель является первым симптомом заболевания, особенно если продолжается более 3 нед., сопровождается субфебрильной температурой и нарастающей слабостью. Более выраженным он становится при милиарном туберкулезе – крайне мучительный, усиливающий тяжелую одышку у больного. При деструктивных формах кашель звучит глухо, пусто, имеет характерный металлический тембр, связанный с образующимся резонансом в полости крупной каверны и может быть болезненным. Хриплый, беззвучный кашель, связанный с затруднением закрытия голосовой щели, характерен для туберкулеза гортани. Что касается характеристик кашля, то при туберкулезе он чаще всего утренний, появляется после пробуждения при перемене положения тела. При фиброзных формах туберкулеза наблюдается интенсивный, постоянный, чаще ночью, истощающий больного сухой кашель с очень малым количеством трудноотделяемой мокроты [12, 17]. Что касается мокроты, то по виду и свойствам она мало чем отличается от мокроты при хронических заболеваниях легких: стекловидно-слизистая при начальных формах туберкулеза, более вязкая, густая, слизисто-гнойная по мере прогрессирования заболевания и развития каверны. Реакция свежей мокроты почти всегда щелочная. Характерной особенностью является наличие в мокроте большого количества белка (10-12%), особенно при значительном распаде. Одним из основных признаков наличия туберкулеза является кровохарканье, характерное для инфильтративного туберкулеза, когда с приступом кашля выделяется небольшое количество свежей крови [17].

Еще одной частой причиной хронического кашля является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Предполагают, что развитие гастроэзофагеального рефлюкса обусловлено слабостью нижнего сфинктера пищевода, который не способен предотвратить заброс кислого содержимого желудка в пищевод и далее в дыхательные пути. Если выраженность такого заброса небольшая (микроаспирация), в большинстве (75%) случаев развивается только хронический сухой кашель, обычно усиливающийся в положении лежа. Иногда перед приступом кашля появляются изжога, отрыжка, ощущение кислого привкуса во рту, дисфония, охриплость голоса, боль в горле. Если объем заброса более значительный (макроаспирация), то присоединяются свистящие хрипы, одышка, кровохарканье, боли в грудной клетке, ночные поты, лихорадка в ночные часы [5, 25]. Эпизоды рефлюкса могут встречаться у здоровых лиц и протекать бессимптомно [11]. Для подтверждения диагноза проводятся гастроэзофагоскопия и 24-часовое раздельное измерение pH пищевода и гортаноглотки [18]. Для профилактики кашля при ГЭРБ пациентам рекомендуют снизить массу тела, прекратить курение, сократить содержание кислых продуктов в диете, а также продуктов, снижающих тонус нижнего сфинктера пищевода. В схему лекарственной терапии включают  $H_2$ -антагонисты и ингибиторы протонной помпы, причем эффект от терапии иногда достигается только через 6 мес. Следует также учитывать, что симптоматика ГЭРБ может усиливаться на фоне назначения некоторых лекарственных препаратов (теофиллины, антагонисты кальция, нитраты, трициклические антидепрессанты) [4].

Среди причин нелегочного кашля выделяются нежелательные эффекты при приеме лекарственных веществ (ИАПФ, амиодарона и др.), вдыхание порошковых форм лекарственных препаратов, кислорода, психоэмоциональные расстройства, в том числе психогенный (привычный) кашель, патология сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и др.) [13, 17].

Причиной кашля может также стать аспирация – резкое вдыхание какого-либо инородного тела. Указание на появление кашля после приема алкоголя и пищи позволяет заподозрить нарушение работы глоточной мускулатуры. Наиболее типичны ситуации кашля, возникающие у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, инсультом, деменцией, у которых возможна аспирация, вызывающая хронический кашель [23, 27].

Одной из сложных диагностических ситуаций является кашель как проявление невротического соматоформного расстройства, т. е. кашель на нервной почве [25]. Такой кашель характеризуется непродуктивностью, нередко возникает в стандартных для больного ситуациях (выступление, проведение

уроков, проповеди и др.). Ожидание и предвидение кашля неизбежно провоцирует его появление. Обычно у больных подозревают заболевание легких или сердечно-сосудистую патологию и назначаемое при этом лекарственное лечение оказывается неэффективным.

Характерны частые вздохи и зевота, отмечаемые самими больными или их окружающими. Постоянное желание делать глубокие вдохи приводит к развитию гипоксии (резкому снижению в крови количества углекислого газа), что сопровождается головокружением, внезапно наступающей слабостью, обморочными состояниями, иногда судорогами. Часто дыхательные нарушения сопровождаются кардиальными симптомами (боли в области сердца, нарушения ритма), чувством тревоги и страха, другими проявлениями нарушений вегетативной системы [27]. Сердечная недостаточность, возникающая на фоне ишемической болезни сердца или пороков сердца, также может проявляться кашлем. При этом кашель сопровождается отделением слизистой мокроты, нередко с примесью крови. Диагностике помогают эхокардиографическое исследование и выявление других признаков сердечной недостаточности. Дифференциально-диагностическим признаком может быть уменьшение или исчезновение кашля после назначения мочегонных препаратов [21, 24].

Лечение кашля должно включать устранение (или ослабление) действия провоцирующих факторов, этиотропную или патогенетическую терапию заболевания, одним из симптомов которого является кашель, и воздействие собственно на кашель, когда терапевтическое вмешательство может быть направлено либо на его подавление, либо на облегчение экспекторации [14]. Экспекторанты способствуют выведению бронхиальной слизи из просвета дыхательных путей, а муколитики, изменяя реологические свойства мокроты, способствуют уменьшению ее вязкости и/или продукции более жидкого бронхиального секрета [30].

К сожалению, в ряде случаев, несмотря на диагностику в достаточном объеме, причину кашля установить не удастся. Неслучайно даже в странах с высоким уровнем диагностики (в США) до 23% случаев кашля остается без установленной причины и лечится, как правило, симптоматически.

С учетом того, что кашель является не самостоятельным заболеванием, а клиническим симптомом (нередко единственным) какого-либо заболевания или патологического состояния, попытки устранить этот симптом без уточнения природы кашля ошибочны [10]. При этом у 25% пациентов, которых беспокоит хронический кашель, удается установить несколько патологических состояний или заболеваний, каждое из которых в отдельности может обусловить появление этого симптома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Березняков И. Г. Механизмы возникновения кашля // Новости медицины и фармации. – 2005. – № 20-22 (180-182). – С. 3-7.
2. Волкова О. В. Лечение кашля у детей // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 16-20.
3. Гембицкая Т. Е., Черменский А. Г. Дифференцированный подход к лечению кашля // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 12. – С. 4-8.
4. Дворецкий Л. И. Кашель: дифференциальный диагноз // *Consilium Medicum*. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 5-8.
5. Дворецкий Л. И., Дидковский Н. А. Кашляющий больной // *Consilium Medicum*. – 2003. – Vol. 69, № 10. – P. 552-557.
6. Денгин В. В. Диагностика и терапия хронического кашля: роль бронхолитина // Фарматека. – 2008. – № 12. – С. 36-42.
7. Камкин А. Г. Фундаментальная и клиническая физиология / под ред. А. А. Каменского. – М.: Академия, 2004. – 1072 с.
8. Княжеская Н. П., Новикова Ю. К., Бобков Е. В. N-ацетилцистеин (флуимуцил) в терапии острых и хронических заболеваний органов дыхания // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 4. – С. 56-60.
9. Крюков А. И., Царапкин Г. Ю., Туровский А. Б. Postnasal drip syndrom или «синдром постназального затекания» // Вестник оториноларингологии. – 2006. – № 2. – С. 34-35.
10. Морис А. Ч., Фонтана Дж. А., Белвизи М. Дж. и др. Клинические рекомендации Европейского респираторного общества по оценке кашля // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 15-56.
11. Овсянников Е. С., Семенова Г. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как причина хронического кашля // *Consilium Medicum*. – 2004. – Т. 6, № 10. – С. 728-730.
12. Овчаренко С. И. Кашель: симптом легочных и внелегочных заболеваний // Врач. – 2012. – № 2. – С. 2-5.
13. Овчаренко С. И. Кашель: этиология, диагностика, подходы к лечению // *Consilium Medicum*. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 22-26.
14. Овчаренко С. И. Эффективный выбор противокашлевой терапии // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 1. – С. 15-18.
15. Овчинников А. Ю., Детошка Я. В. Кашель. Эффективно и современно: новое решение старой проблемы // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2010. – № 2. – С. 74-78.
16. Радциг Е. Ю. Кашель – защитный механизм и симптом инфекций дыхательных путей // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 112-116.
17. Синопальников А. И., Клячкина И. Л. Кашель // *Consilium Medicum*. – 2004. – Т. 6, № 10. – С. 720-728.
18. Солдатский Ю. Л. Оториноларингологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // РМЖ. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 54-57.
19. Шмелев Е. И. Применение комбинированной бронхолитической терапии при обострении хронического бронхита // *Consilium Medicum*. – 2007. – Vol. 9, № 10. – P. 14-17.
20. Шмелев Е. И., Шмелева Н. М. Опыт совершенствования амбулаторной пульмонологии // Терапевтический архив. – 2011. – № 3. – С. 44-48.
21. Braman S. S. Chronic cough due to acute bronchitis. ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*. – 2006. – Vol. 129. – P. 955-1035.
22. Braman S. S. Common causes of chronic unexplained cough // *Pulm. Perspect.* – 2000. – Vol. 95. – P. 4-6.
23. D'cypinigtis P. V. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence based clinical practice Guidelines // *Chest*. – 2006. – Vol. 129. – P. 75-79.
24. Jackson I., Cherry J., Wang S. et al. Frequency of serologic evidence of Bortetella infections and mixed respiratory infections with other respiratory pathogens in university students with cough illness // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31. – P. 3-6.
25. Kijander T., Saloma E., Hietanen E. et al. Gastroesophageal reflux and bronchial responsiveness: correlation and the effect of fundoplication // *Respiration*. – 2002. – Vol. 69. – P. 434-439.
26. Medici T., Hacki M., Spiegel M. Husten und auswurf: ursachen und differential diagnose // *Schweiz. Med. Forum*. – 2001. – Bd. 27. – P. 697-703.
27. Morice A., Fontana G., Sovijarvi A. et al. The diagnosis and management of chronic cough // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24. – P. 481-492.
28. Pratter M. R. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*. – 2006. – Vol. 129. – P. 59-62.
29. Smicny J., Flynn C., Becker L. et al. Beta2-antagonists for acute bronchitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004. – Vol. 1.
30. Usmani O. S., Belvisi M. G. Theobromine inhibits sensory nerve activation and cough // *Faseb. J.* – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 231-233.

## REFERENCES

1. Bereznyakov I.G. Mechanisms of cough development. *Novosti Meditsiny i Farmatsii*, 2005, no. 20-22 (180-182), pp. 3-7. (In Russ.)
2. Volkova O.V. Managing cough in children. *Pediatrics*, 2004, no. 3, pp. 16-20. (In Russ.)
3. Gembitskaya T.E., Chermenskiy A.G. Differential approach to cough management. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2008, no. 12, pp. 4-8. (In Russ.)
4. Dvoretzky L.I. Cough: differential diagnostics. *Consilium Medicum*, 2006, vol. 8, no. 3, pp. 5-8. (In Russ.)
5. Dvoretzky L.I., Didkovskiy N.A. The coughing patient. *Consilium Medicum*, 2003, vol. 69, no. 10, pp. 552-557. (In Russ.)
6. Den'gin V.V. Diagnostics and therapy of the chronic cough: role of broncholytin. *Pharmateka*. 2008, no. 12, pp. 36-42. (In Russ.)
7. Kamkin A.G. *Fundamental'naya i klinicheskaya fiziologiya*. [Fundamental and clinical physiology]. Ed. by A.A. Kamenskiy, Moscow, Akademiya Publ., 2004, 1072 p.
8. Knyazheskaya N.P., Novikova Yu.K., Bobkov E.V. N-acetylcysteine (flumucil) in the treatment of acute and chronic respiratory diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2012, no. 4, pp. 56-60. (In Russ.)
9. Kryukov A.I., Tsarapkin G.Yu., Turovskiy A.B. Postnasal drip syndrome. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2006, no. 2, pp. 34-35. (In Russ.)
10. Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G. et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Pulmonologiya*, 2009, no. 3, pp. 15-56. (In Russ.)
11. Ovsyannikov E.S., Semenkova G.G. Gastroesophageal reflux disease as a cause of chronic cough. *Consilium Medicum*, 2004, vol. 6, no. 10, pp. 728-730. (In Russ.)
12. Ovcharenko S.I. Cough: the symptom of pulmonary and extrapulmonary diseases. *Vrach*, 2012, no. 2, pp. 2-5. (In Russ.)
13. Ovcharenko S.I. Cough: etiology, diagnostics and approaches to treatment. *Consilium Medicum*, 2006, vol. 8, no. 1, pp. 22-26. (In Russ.)
14. Ovcharenko S.I. Effective choice of anti-coughing therapy. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2012, no. 1, pp. 15-18. (In Russ.)
15. Ovchinnikov A.Yu., Detochka Ya.V. Cough. Effective and contemporary: new solution of the old problem. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i Otorinolaringologiya*, 2010, no. 2, pp. 74-78. (In Russ.)
16. Radtsig E.Yu. Cough – protective mechanism and symptom of the respiratory infection. *Pediatrics*, 2009, vol. 88, no. 5, pp. 112-116. (In Russ.)
17. Sinopal'nikov A.I., Klyachkina I.L. Cough. *Consilium Medicum*, 2004, vol. 6, no. 10, pp. 720-728. (In Russ.)
18. Soldatskiy Yu.L. Otorhinolaryngological manifestations of gastroesophageal reflux disease. *RMJ*, 2007, vol. 9, no. 2, pp. 54-57. (In Russ.)
19. Shmelev E.I. Use of combined broncholytic therapy in the exacerbation of chronic bronchitis. *Consilium Medicum*, 2007, vol. 9, no. 10, pp. 14-17. (In Russ.)
20. Shmelev E.I., Shmeleva N.M. Experience of improvement of out-patient care in pulmonology. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2011, no. 3, pp. 44-48. (In Russ.)
21. Braman S.S. Chronic cough due to acute bronchitis. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006, vol. 129, pp. 955-1035.
22. Braman S.S. Common causes of chronic unexplained cough. *Pulm. Perspect.*, 2000, vol. 95, pp. 4-6.
23. D'cypinigtis P.V. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence based clinical practice Guidelines. *Chest*, 2006, vol. 129, pp. 75-79.
24. Jackson I., Cherry J., Wang S. et al. Frequency of serologic evidence of Bortetella infections and mixed respiratory infections with other respiratory pathogens in university students with cough illness. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, vol. 31, pp. 3-6.
25. Kijander T., Saloma E., Hietanen E. et al. Gastroesophageal reflux and bronchial responsiveness: correlation and the effect of fundoplication. *Respiration*, 2002, vol. 69, pp. 434-439.

26. Medici T., Hackl M., Spiegel M. Husten und auswurf: ursachen und differential diagnose. *Schweiz. Med. Forum*, 2001, Bd. 27, pp. 697-703.
27. Morice A., Fontana G., Sovijarvi A. et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur. Respir. J.*, 2004, vol. 24, pp. 481-492.
28. Pratter M.R. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006, vol. 129, pp. 59-62.
29. Smitny J., Flynn C., Becker L. et al. Beta2-antagonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004, vol. 1,
30. Usmani O.S., Belvisi M.G. Theobromine inhibits sensory nerve activation and cough. *FASEB J.*, 2005, vol. 19, no. 2, pp. 231-233.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Васильева Людмила Валентиновна**  
ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой терапии ИДПО,  
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.  
Тел.: 8 (473) 236-68-31.  
E-mail: ludmilaasil@mail.ru

Поступила 18.09.2015