

Л.В. Юдина, к.м.н., кафедра фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Если кашель продолжается...



Л.В. Юдина

В структуре заболеваемости самыми частыми являются инфекции верхних дыхательных путей вирусной этиологии.

Как правило, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) проявляется кашлем, который сопровождается заложенностью и выделениями из носа, болью или чувством першения в горле, общим недомоганием. Кашель при этом обычно не требует специального лечения, однако может сохраняться длительное время. Учитывая то, что кашель является одним из проявлений (нередко единственным) какого-либо заболевания или патологического состояния, попытки устранения данного симптома без объяснения его причины, безусловно, ошибочны. Осложнениями ОРВИ могут быть инфекции как верхних (синусит, тонзиллофарингит), так и нижних (бронхит, пневмония) дыхательных путей.

Острый бронхит (ОБ) — это случай ОРВИ с тяжелым или продолжающимся кашлем, сохраняющимся после исчезновения признаков острой респираторной инфекции до 3-4 недель. ОБ, как правило, проявляется кашлем, часто с отделением мокроты желтого или зеленого цвета. Наличие мокроты желтого цвета в таких ситуациях не всегда свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции, чаще это обусловлено выделением отторгнутого эпителия дыхательных путей. Кашель может продолжаться до 3-8 нед. По продолжительности кашель разделяется на острый (до 3 нед), подострый, или затяжной (более 3 нед), и хронический (от 8 нед и дольше, что не эквивалентно хроническому бронхиту).

У 90% больных ОБ имеет вирусную этиологию (вирусы гриппа А и В, парагриппа, риновирусы, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус). Около 70-90% случаев ОБ врачи ассоциируют с инфекционным заболеванием и считают необходимым назначение антибактериальной терапии. Такой подход не является оправданным, поскольку антибиотики (АБ) не имеют точки приложения при вирусной инфекции, а бактериальная природа ОБ выявляется не более чем в 10% случаев. С одной стороны, частое назначение врачами АБ при ОБ объясняется опасением пропустить более тяжелое заболевание (пневмонию, плеврит) со стороны врачей; с другой стороны, пациенты ожидают такого назначения, так как в их сознании высокая температура тела ассоциируется с применением данных лекарственных средств.

Попадая в дыхательные пути, вирус проникает в эпителиальные клетки слизистой оболочки бронхов, нарушает обмен клеток и приводит к их гибели. В дальнейшем (с 3-4-го дня болезни) активизируется бактериальная флора, проникающая вглубь тканей бронхов, и может развиваться ОБ. Ранее большее диагностическое значение придавалось типичным бактериальным возбудителям бронхолегочных инфекций (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*). В настоящее время эти возбудители чаще вызывают ОБ у людей с угнетенным иммунитетом и у детей.

Комплексное микробиологическое/серологическое исследование вне сезона эпидемических вспышек ОРВИ позволяет обнаружить в 10% случаев участие в развитии ОБ таких возбудителей, как *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. В ряде случаев респираторный микоплазмоз, характеризующийся болями в горле, длительным кашлем (4-6 нед) и специфическими симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей, характерен для молодых людей. У пациентов среднего возраста, которых беспокоит острый кашель более 5 дней, доказанная активность *M. pneumoniae* выявляется менее чем в 1% случаев. В настоящее время этиологическая роль *S. pneumoniae* в развитии ОБ считается доказанной. Анализ эпидемических вспышек острых респираторных инфекций выявил участие этого патогена в 50% всех случаев заболевания, однако с поправкой на известные сезонные и географические колебания вклад *S. pneumoniae* в развитие ОБ не превышает 5%. Именно поэтому в отдельных случаях заболевания целесообразно назначать АБ, правильный выбор которых и, следовательно, благоприятный исход заболевания определяют три фактора: микробный спектр возбудителя инфекции; чувствительность респираторных патогенов к АБ; распределение и проникновение препарата в мокроту, слизистую бронха, бронхиальные железы, паренхиму легких. При выборе антибактериального средства необходимо знать не только особенности его фармакокинетики, концентрацию в бронхолегочной ткани, но и цитокинетику, т. е. способность накапливаться внутри клетки, что имеет значение для лечения инфекции, вызванной внутриклеточными патогенами (микоплазмами, хламидиями и легионеллами).

Микоплазменные бронхиты чаще наблюдаются у молодых людей. Клиническая картина обычно включает лихорадку, фарингит, миалгии, астению и внегочные осложнения. Заболевание может излечиваться спонтанно в течение 1-2 нед, но нередко продолжается 4-6 нед со всеми проявлениями болезни, включая кашель со слизистой мокротой. Клиническая картина хламидийной инфекции, кроме проявлений собственно ОБ, включает фарингит и ларингит. Обычными признаками являются осиплость голоса, субфебрилитет, постоянный кашель, который часто остается сухим; отделяемая мокрота обычно слизистая. При атипичных бронхитах (нормальная или субфебрильная температура, отсутствие отчетливой интоксикации и одышки, невыразительность физикальных данных при наличии упорного, сухого или непродуктивного коклюшеподобного навязчивого кашля), а также при затяжном течении бронхита препаратами выбора являются макролиды. Высокая эффективность АБ этого класса при инфекциях дыхательных путей обусловлена несколькими факторами. Во-первых, спектр их антимикробной активности включает большинство основных респираторных патогенов, таких как *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*; причем против пневмококков макролиды проявляют отчетливый постантибиотический эффект, более длительный, чем у бензилпенициллина. Как известно, многие штаммы *M. catarrhalis* и *H. influenzae* обладают способностью вырабатывать β-лактамазы, вследствие чего могут быть устойчивыми к аминопенициллинам. Для действия макролидов наличие этого механизма бактериальной защиты не имеет значения. Во-вторых, макролиды обладают благоприятными фармакокинетическими особенностями, позволяющими создавать высокие концентрации в очагах воспаления. В-третьих, они активны против атипичных возбудителей.

Высокую эффективность макролидов при хламидийной или легионеллезной инфекции связывают с тем, что эти препараты, особенно кларитромицин и азитромицин, хорошо накапливаются в тканях, в том числе в полиморфноядерных клетках, и имеют длительную экскрецию из крови и тканей. Концентрация современных макролидов в легких, альвеолярных и других клетках в 1000-10 000 раз превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для хламидий, микоплазмы, легионеллы. Высокая чувствительность атипичных респираторных патогенов к макролидам, большая концентрация в тканях определяют наибольшую эффективность последних среди других АБ.

Наиболее широкое применение имеют современные макролиды. Особенностью кларитромицина являются:

- устойчивость к соляной кислоте желудка, в 100 раз превышающая таковую эритромицина;
- максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 ч;
- активный метаболит (14-гидроксикларитромицин) обладает антибактериальной активностью;
- по отношению к *H. influenzae* метаболит более активен, чем кларитромицин.

В настоящее время в клинической практике доступна новая лекарственная форма кларитромицина с замедленным высвобождением (Фромилид уно), которая характеризуется улучшенным фармакодинамическим профилем в отношении респираторных патогенов. Замедленное высвобождение кларитромицина из таблеток способствует более длительному поддержанию терапевтических концентраций препарата в крови и тканях. Это принципиально важно для макролидных АБ, эффект которых в большей степени определяется длительностью превышения сывороточных концентраций над значением МПК, что позволяет дозировать препарат с более длительными интервалами между приемами (каждые 24 ч), тем самым повышая приверженность к лечению.

Продолжение на стр. 24.

Скорочена інформація про лікарський засіб Фромілід/Фромілід уно (КРКА, Словенія)

Назва та характеристика. Склад: діюча речовина – кларитроміцин; 1 таблетка містить 500 мг кларитроміцину. **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Кларитроміцин. Код АТС J01F A09.

Лікувальні властивості. Показання. Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія тощо); інфекції верхніх дихальних шляхів (гострий синусит, тонзиллофарингіт); інфекції шкіри та м'яких тканин. **Спосіб застосування та дози.** **Фромілід:** рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 250 мг двічі на добу, за більш тяжких інфекцій дозу можна збільшити до 500 мг два рази на добу. **Фромілід уно:** застосовують внутрішньо під час прийому їжі, не

розжовуючи і запиваючи водою; рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 500 мг (1 таблетка) через кожні 24 год, у разі тяжких інфекцій дозу можна збільшити до 1000 мг (2 таблетки) через кожні 24 год.

Протипоказання. Підвищена чутливість до кларитроміцину або інших макролідних антибіотиків чи до будь-яких інгредієнтів препарату; тяжка печінкова або ниркова недостатність; одночасне застосування з терфенадином, цизапридом, пімозидом, астемізолом чи алкалоїдами ріжків; порфірія; період годування груддю; дітячий вік до 12 років. **Побічні реакції.** Нудота, знижений апетит, абдомінальний біль, блювання, діарея, тимчасові зміни смаку; стоматит, глосит, тимчасові зміни відчуття запаху; тимчасове забарвлення зубів та язика; панкреатит, псевдомембранозний

коліт. **Фармакологічні властивості.** Кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів, що взаємодіє з 50S рибосомальною субодиницею бактерій, таким чином пригнічуючи синтез білка. В основному чинить бактеріостатичну, а в деяких випадках – також бактеріцидну дію. **Упаковка. Фромілід уно:** 5 таблеток з модифікованим вивільненням у блистері; 1 блистер у картонній коробці. 7 таблеток з модифікованим вивільненням у блистері; 1 або 2 блистери у картонній коробці. **Фромілід:** 7 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блистері; 2 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Если кашель продолжается...

Продолжение. Начало на стр. 23.

Иногда на фоне адекватной терапии кашель продолжается более длительный срок, приобретая хронический характер. Как правило, даже при отсутствии аускультативной симптоматики пациент лечится от ОБ. При длительном кашле после перенесенной острой респираторной инфекции следует задуматься о его причине. Всегда ли его вызывает бронхит? Для выяснения этого больному желательно задать ряд вопросов.

- Как давно появился кашель?
- Предшествовала ли ему респираторная инфекция?
- Характерны ли сезонные обострения?
- Бывают ли приступы удушья или свистящее дыхание?
- Имеются ли выделения из носа, частые покашливания (ринит, синусит)?
- Беспокоит ли, помимо кашля, изжога, отрыжка?
- Есть ли факторы риска (курение, профессиональные вредности и т. д.)?
- Принимает ли больной ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)?

По данным А.В. Аверьянова, около половины пациентов с синдромом хронического кашля страдают хроническим бронхитом, связанным с курением. Среди оставшихся более чем 3/4 случаев приходится на долю так называемой кашлевой триады:

- воспалительных процессов верхних дыхательных путей (8–58%);
- кашлевого варианта бронхиальной астмы (БА) (6–59%);
- гастроэзофагеального рефлюкса (5–40%). Именно эти заболевания нужно иметь в виду у некурящих больных с хроническим кашлем и направлять диагностический поиск в сторону наиболее вероятной патологии.

Существует ряд клинических ситуаций, при которых в результате воспалительного процесса в полости носа, околоносовых пазухах, носоглотке или без явной причины отделяемое из полости носа стекает по задней стенке глотки в нижележащие отделы дыхательных путей. Ранее это состояние определяли как постназальный синдром (postnasal drip syndrome), но в 2006 г. комитет экспертов Американского торакального общества предложил отказаться от этого термина как не полностью отражающего патогенетическую суть, заменив его следующим: «кашлевой синдром болезней верхних дыхательных путей» (upper airway cough syndrome). Классическими проявлениями синдрома согласно Dobell считаются:

- ощущение скопления слизи в задних отделах полости носа и стекания ее по задней стенке глотки; симптомы усиливаются по утрам: больные просыпаются с дискомфортом в глотке, однако при осмотре глотки отсутствуют признаки воспаления;
- покашливание, особенно ночью и утром, однако при аускультации легких патологических изменений не выявляется;
- частое отхождение слизистых сгустков, которые иногда бывают оранжево-коричневого цвета; характерными находками являются застойные скопления слизи в задних отделах полости носа; при осмотре глотки можно увидеть слизистые тяжи, тянущиеся из носоглотки за мягким небом; хроническая гиперсекреция слизи может возникнуть при разных заболеваниях носа и околоносовых пазух, во многих случаях патогенетически взаимосвязанных.

Особенностями кашля при кашлевом синдроме болезней верхних дыхательных путей являются следующие:

- кашель, как правило, сухой, малой или средней интенсивности;
- усиливается лежа не спине;
- чаще беспокоит ночью и утром;
- больные ощущают присутствие секрета на задней стенке глотки.

Ключевым моментом в купировании проявлений кашлевого синдрома болезней верхних дыхательных путей считается лечение основного заболевания. При заболеваниях полости носа, околоносовых пазух и носоглотки, сопровождающих кашлевой синдром

болезней верхних дыхательных путей, используют разные методы лечения— от длительных курсов антибиотикотерапии до эндоскопических операций на внутриносовых структурах и околоносовых пазухах (при хроническом синусите). Антибактериальную терапию можно выбрать, опираясь на приказ Министерства здравоохранения Украины от 24.03.2009 г. № 181 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія». Препаратами выбора в таких ситуациях являются АБ пенициллинового ряда. При лечении синуситов в качестве альтернативных препаратов могут быть предложены макролиды, в частности кларитромицин, который, помимо действия на атипичную флору, активен против *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Отличие новой лекарственной формы кларитромицина с замедленным высвобождением (Фромилида уно) от других АБ состоит в следующем:

- ретардная форма, обеспечивающая пролонгированный антибактериальный и высокий терапевтический эффект в режиме дозирования 1 р/сут;
- удобство применения, а значит, и повышение compliance терапии.

Одним из методов лечения кашлевого варианта болезней верхних дыхательных путей является применение интраназальных кортикостероидов.

Кашлевой вариант БА (КВБА) — следующее проявление бронхиальной триады — встречается в 6–59% случаев; при этом кашель может быть единственным симптомом заболевания. В отличие от классической БА больные не жалуются на одышку, приступы удушья; у них периодически появляется свистящее дыхание, ощущение хрипов в груди, которые не сопровождаются диспноэ; не наблюдается бронхиальной обструкции — спирометрия не имеет диагностической ценности; имеет место гиперреактивность бронхов.

Особенностями КВБА являются:

- кашель частый, сухой или с незначительным количеством мокроты;
- досажает пациенту и окружающим;
- нередко нарушает повседневную активность и сон больного;
- провоцируется холодным воздухом, гипервентиляцией;
- усиливается на фоне ОРВИ;
- лечение муколитиками, противокашлевыми препаратами, бронхолитиками не снижает интенсивности кашля.

Диагностика КВБА представляет определенные сложности, так как данные физического осмотра и функциональных легочных тестов могут быть нормальными. Золотым стандартом диагностики КВБА считается выявление бронхиальной гиперреактивности путем проведения ингаляционного провокационного теста с метахолином или гистамином. Эти тесты в амбулаторных условиях проводить не рекомендуется, поскольку не всегда имеются условия для оказания экстренной помощи в случае возникновения приступа удушья. Если выполнить провокационный тест невозможно, допустимо проведение 2-недельного лечебного курса ингаляционными глюкокортикоидами (ИГК) в средних дозах (эквивалент 400–800 мкг беклометазона). В случае КВБА уже через несколько дней терапии наблюдается выраженный клинический эффект: кашель минимизируется или полностью исчезает. При неэффективности ИГК хороший результат могут дать антагонисты лейкотриеновых рецепторов, которые снижают чувствительность кашлевого рефлекса у больных с кашлевой астмой.

Третьим проявлением кашлевой триады является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Кашель при ГЭРБ встречается у 21–40% взрослых пациентов, он обусловлен микроаспирацией желудочного сока или пищеводно-бронхиальным рефлексом в ответ на кислотную стимуляцию. Рефлюксиндуцированный кашель возникает при раздражении связанных с вагусом рецепторов пищевода, его моторной дисфункции и/или аспирации желудочного содержимого. Классическими клиническими проявлениями гастроэзофагеального рефлюкса являются изжога и отрыжка, однако если изжога возникает при регургитации кислого

содержимого, то отрыжка является симптомом некишлотного рефлюкса. Только половина больных с рефлюксным кашлем жалуются на изжогу и получают положительный эффект от антацидной терапии. Установление рефлюксной причины кашля затрудняется тем, что все имеющиеся на сегодня диагностические методы, такие как 24-часовая рН-метрия, эзофагоскопия и др., направлены на выявление повышенной секреции кислоты. При ГЭРБ в 75% случаев кашель может быть единственным симптомом. Для кашля, обусловленного некишлотным рефлюксом, характерны:

- постпрандиальный характер — появление примерно через 10 мин после еды, поскольку это максимальное время, необходимое для открытия нижнего пищеводного сфинктера; физиологический смысл этого процесса состоит в эвакуации из желудка воздуха, который человек заглатывает во время еды; при наличии некишлотного рефлюкса он будет сопровождать это явление и вызывать кашель;
- кашель при смехе, пении или разговоре; при голодной нагрузке напряжение диафрагмы повышает внутрибрюшное давление и облегчает заброс желудочного содержимого в пищевод;
- острая, кислая или слишком сухая пища (специи, цитрусовые, шоколад, алкоголь, сухой хлеб и т. д.) раздражает глотку, и глоточный рефлекс стимулирует открытие нижнего пищеводного сфинктера, вызывая приступ кашля;
- кашель усиливается вечером при укладывании в постель, что связано с принятием горизонтального положения, облегчающего рефлюкс, и утром после подъема, когда из желудка эвакуируется воздух, скопившийся за ночь; однако рефлюксный кашель крайне редко возникает среди ночи, нарушая сон.

Частота и интенсивность кашля не коррелируют со степенью тяжести ГЭРБ.

Для диагностики ГЭРБ показано 24-часовое мониторирование рН пищевода (нормальные показатели рН пищевода составляют 5,5–7,0, а в случае рефлюкса — менее 4). Показаны эзофагоскопия и рентгеноскопия пищевода, хотя чувствительность методов не превышает 50%. Для дифференциальной диагностики можно провести пробный 12-недельный курс лечения: сон с приподнятым изголовьем, изменение режима питания и диеты, а также прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) омепразола, рабепразола, пантопразола и др. или H₂-гистаминоблокаторов в сочетании с прокинетики (группа домперидона). ИПП препятствуют образованию вещества, необходимого для выработки соляной кислоты в желудке. Препараты этой группы препятствуют секреции соляной кислоты в большей степени, чем H₂-блокаторы.

Имеется ряд заболеваний и состояний, отличных от кашлевой триады, которые могут вызвать хронический кашель: бронхоэктазии, прием ИАПФ и, наконец, психогенный, или невротический, кашель. Эти заболевания также следует учитывать при длительном кашле.

Таким образом, течение острого респираторного заболевания может осложниться ОБ, который в большинстве своем вызывается вирусной инфекцией; применение АБ при этом не результативно. Если процесс затягивается (более 5–10 дней), следует подозревать присоединение бактериальной инфекции (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*). В таких ситуациях в качестве препаратов первого ряда или альтернативных АБ могут быть использованы современные макролиды (Фромилид) или доксициклины. При продолжающемся кашле следует искать диагностическую альтернативу ОБ. Причиной длительного кашля может быть бронхиальная триада. В 60% случаев при этом выявляются симптомы синусита или БА, что может потребовать назначения АБ (современных макролидов), а при БА — ИГКС. От 5 до 40% случаев хронического кашля могут быть обусловлены ГЭРБ. В качестве терапии ex juvantibus применяются ИПП в течение 12 нед. Грамотный подход к обследованию пациентов позволит выявить причину длительного кашля и назначить адекватную терапию.

Список литературы находится в редакции.

