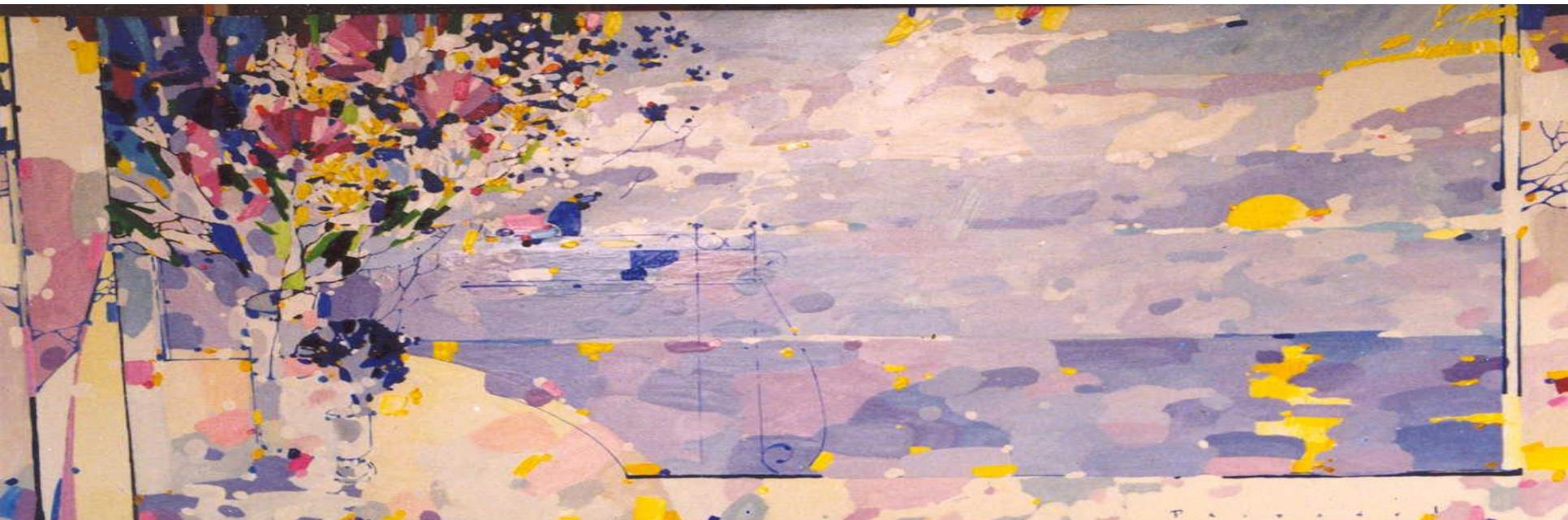
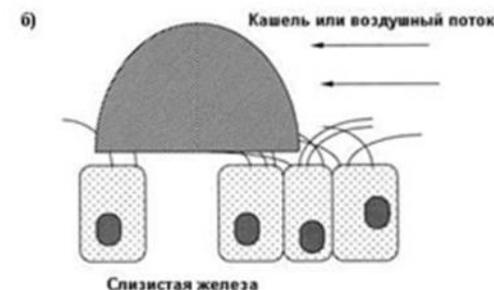
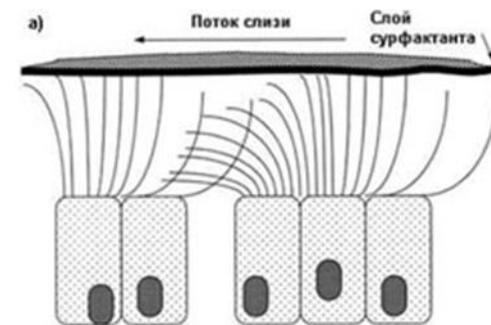
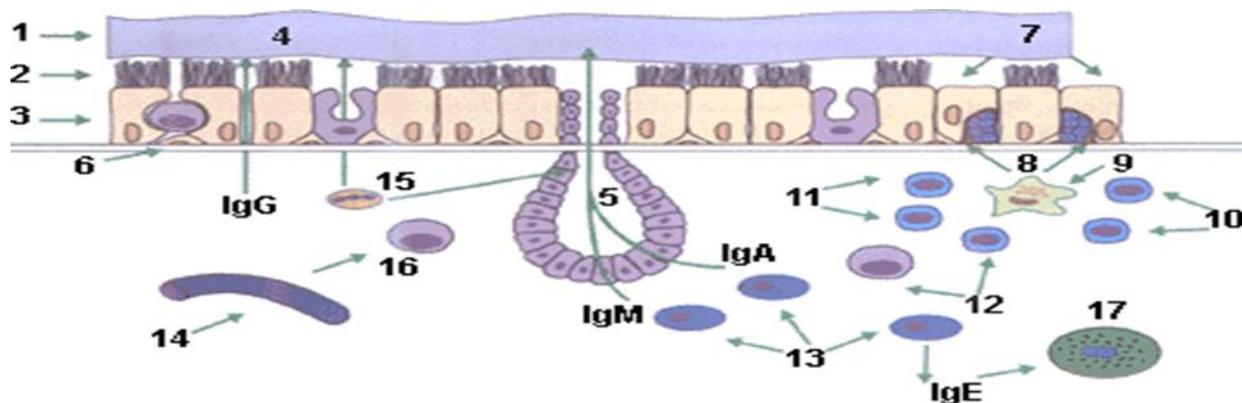


# Что такое кашель и механизмы его формирования



**Елисеева Т.И.**  
*г. Нижний Новгород, ПИМУ*

# Что такое кашель



**Кашель** – физиологический рефлекс, направленный на очищение **ДП**, в основе которого лежит резкий выдох.

**Кашель** - важный компонент легочного клиренса, представляет второй уровень защиты **ДП** от веществ, попавших в них извне при дыхании или образовавшихся эндогенно.

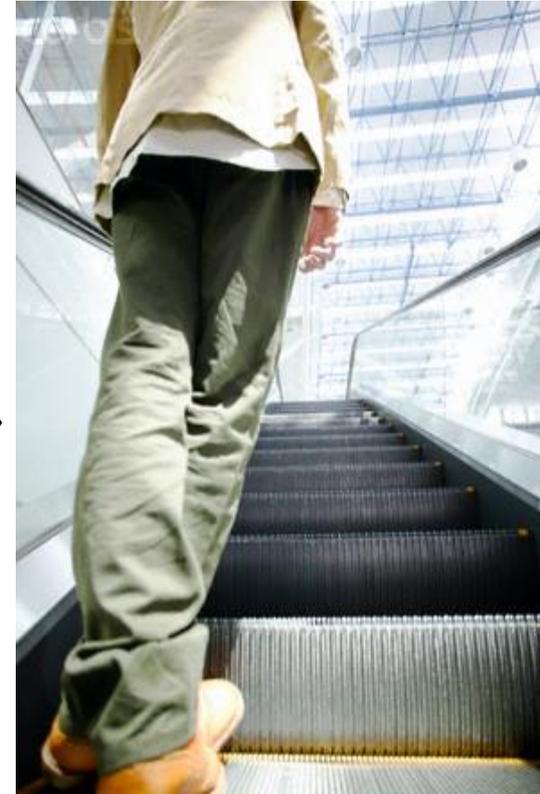
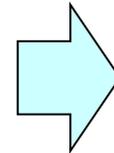
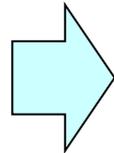
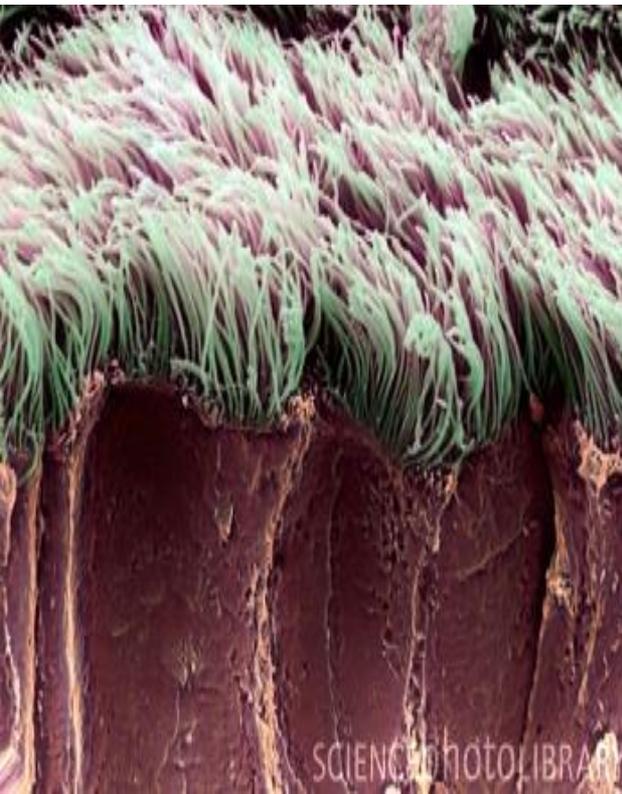
Первым уровнем защиты респираторного тракта является мукоцилиарный клиренс: перистальтические биения ресничек мерцательного эпителия + продвижение слизи, продуцируемой в респираторном тракте.

ДП – дыхательные пути

*Кашель у детей (патофизиология, клиническая интерпретация, лечение). Г.А. Самсыгина, 2016*

# Функция кашля – удаление из бронхов ненужных субстанций в помощь мукоцилиарному клиренсу

*если не справляется  
эскалаторный механизм - МЦК*



# Кашель - сложный нервно-рефлекторный акт.

1. Раздражение кашлевых рецепторов (интрапульмональных и экстрапульмональных)
2. Передача сигнала по афферентным нервам;
3. Возбуждение медуллярного кашлевого центра;
4. Передача сигнала по эфферентным нервам;
5. Эффекторный ответ – сокращение дыхательных мышц.

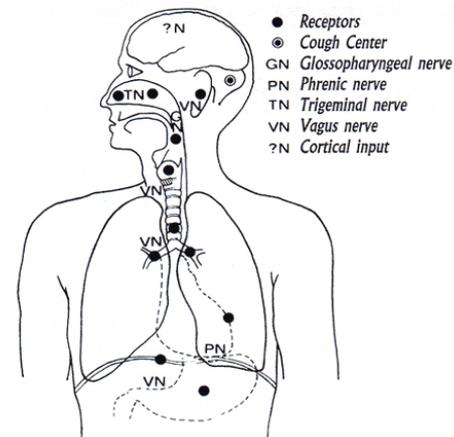
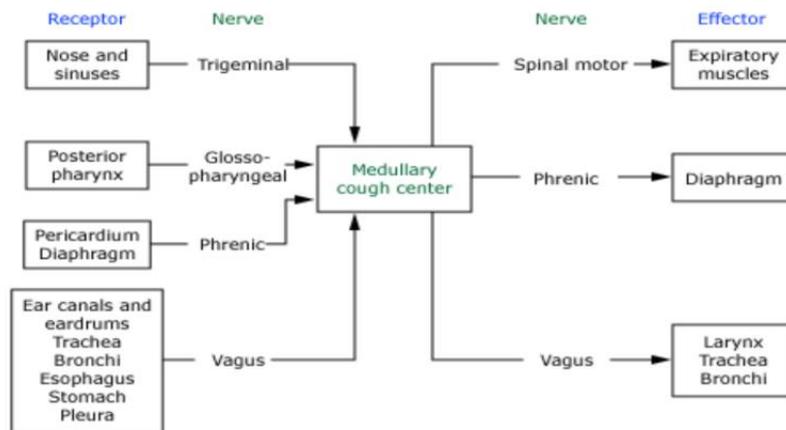
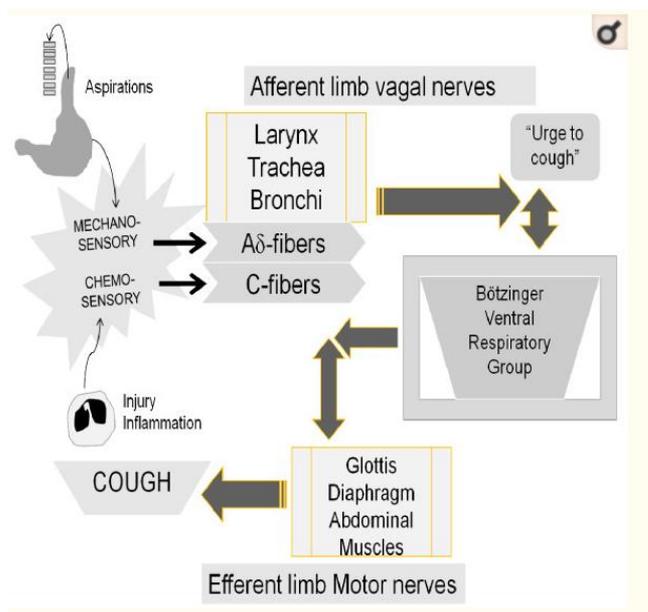


FIGURE 1. Cough Receptors involved in the normal cough mechanism. (From Irwin RS, et al., Cough: A comprehensive review. *Arch Intern Med.* 1977; 137:1186-91)

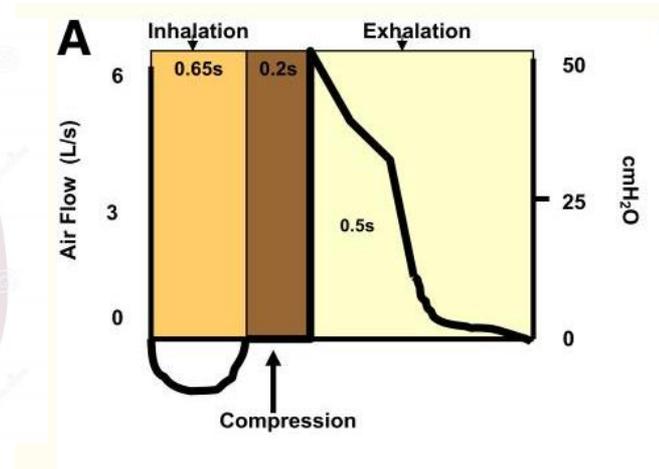
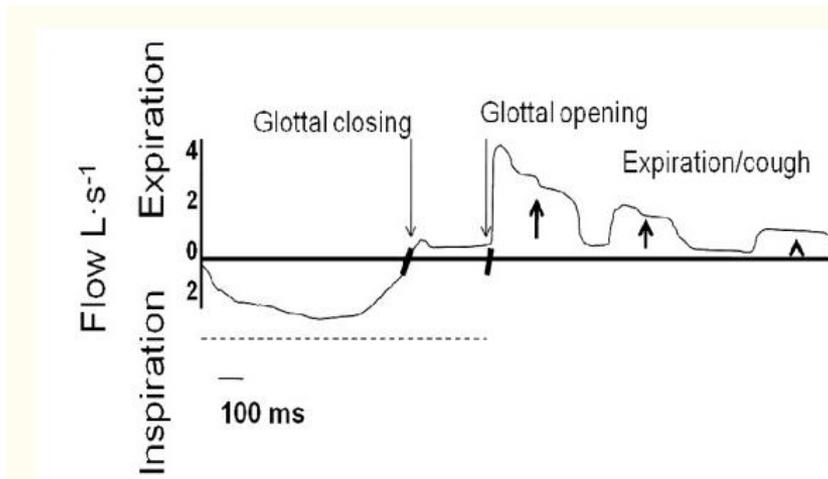


# Фазы кашлевого рефлекса

**Инспираторная фаза.** Рефлекторное открытие голосовой щели + глубокий форсированный вдох. Объем вдыхаемого воздуха может варьировать от 50 % ДО до 50-90 % ЖЕЛ.

**Компрессионная фаза.** Рефлекторное закрытие верхних ДП – голосовых связок и голосовой щели. Резкое сокращение экспираторных мышц – внутренних межреберных и брюшных. Быстрое повышение внутригрудного и внутрибрюшного положительного давления с 2–7 мм рт. ст. (при спокойном дыхании) до 250–300 мм рт. ст. (при кашле)

**Экспираторная фаза** – Рефлекторное открытие голосовой щели, - перепад давления, резкий выброс турбулентного воздушного потока вместе с содержимым бронхов.



# Периферические механизмы кашля.

Кашлевые рецепторы. Модель с **двумя типами сенсорных нейронов**, стимулирование которых индуцирует кашель.

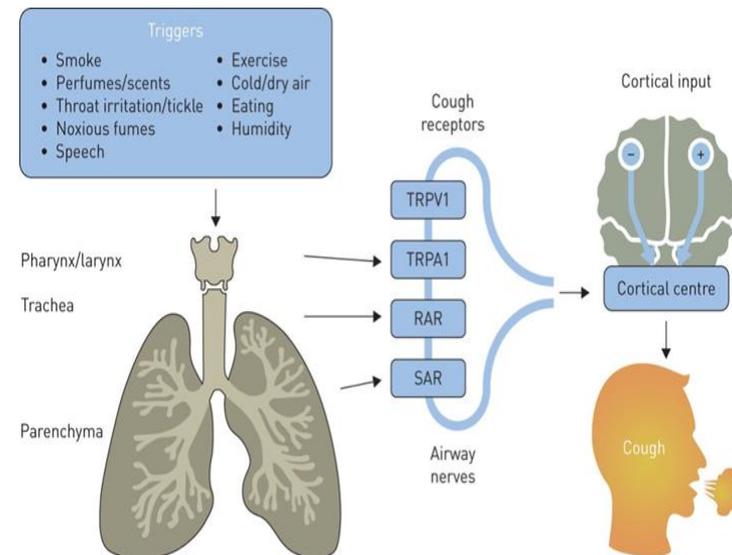
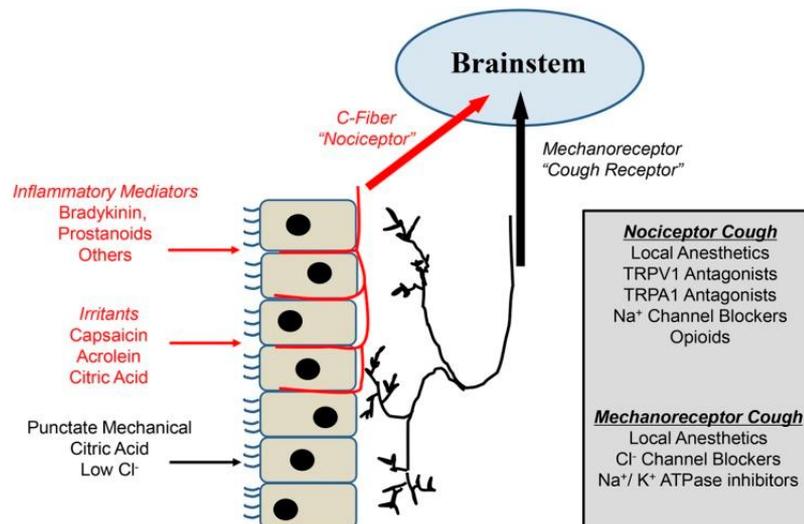
«**Химически-чувствительные рецепторы кашля**» - активация периферических сенсорных нервных окончаний **ноцицепторных нейронов**, - С-волокон, - имеют свои окончания на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей и вокруг нее, чувствительны к широкому спектру вдыхаемых или локально продуцируемых химических реагентов, включая цитокины и медиаторы воспаления.

**Ноцицепторные нейроны** имеют ионные каналы **транзиторного рецепторного потенциала (TRP)**, особенно подсемейства **ванилида и анкирина**, TRPV1 / A1, которые могут быть активированы различными химическими соединениями в моделях заболеваний дыхательных путей. Ванилидные и анкириновые рецепторы участвуют в нейрогенном воспалении, могут находиться в состоянии гиперчувствительности, что является одним из компонентов патогенеза **синдрома гиперчувствительного кашля**.

«**Механически-чувствительные рецепторы кашля**» - быстро реагируют на механические, термические, химические раздражители, - расположены под эпителием крупных дыхательных путей и малочувствительны к большинству химических медиаторов (за исключением низкого уровня pH), но являются высоко чувствительными к точечным механическим стимулам, например, вдыхаемым твердым частицам.

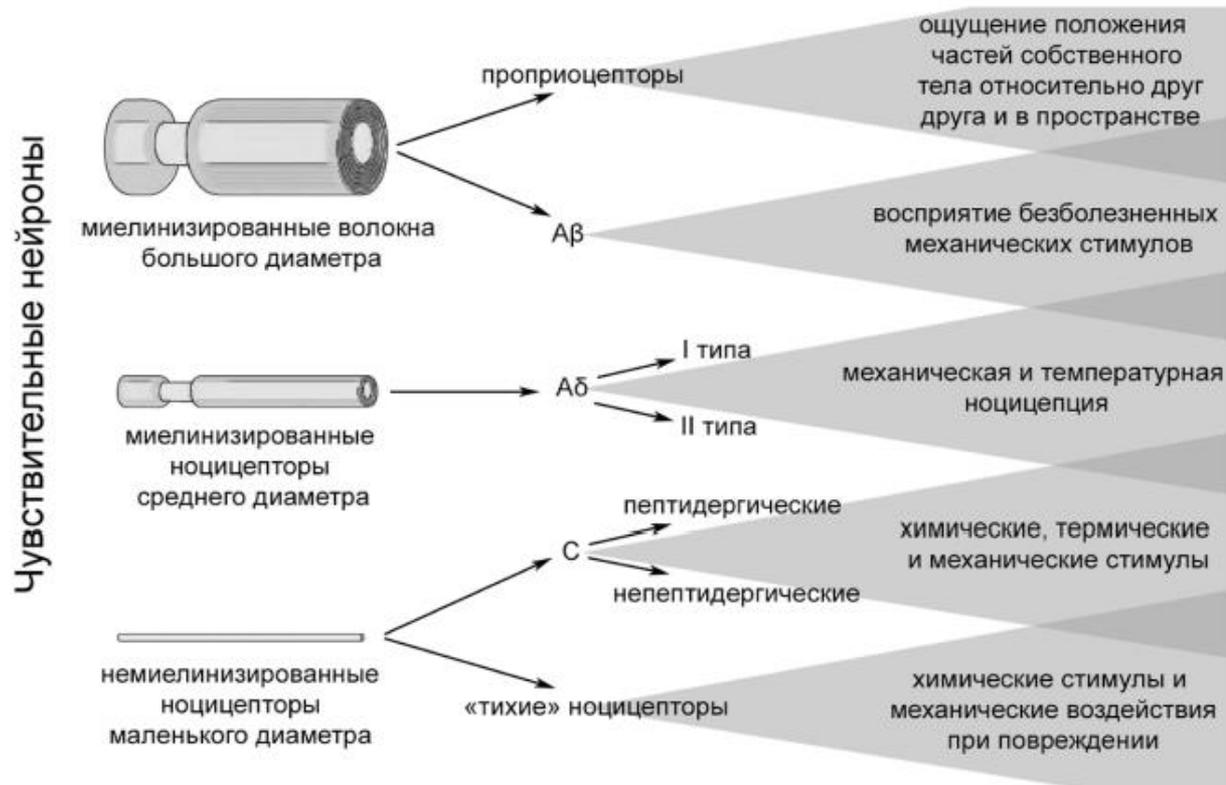
TRPA1 = transient receptor potential A1 (ANKTM) – анкириновый рецептор транзиторного потенциала 1;

TRPV1 = transient receptor potential vanilloid 1 – ванилоидный рецептор транзиторного потенциала 1.



# Ноцицепция. Ноцицепторы

Процесс восприятия термических, механических или химических стимулов группой периферических нервных волокон называется ноцицепцией, а волокна – ноцицепторами



# TRP семейство - (Transient Receptor Potential channels, TRP- каналы) относятся к суперсемейству интегральных мембранных белков, выполняющих функцию ионных каналов

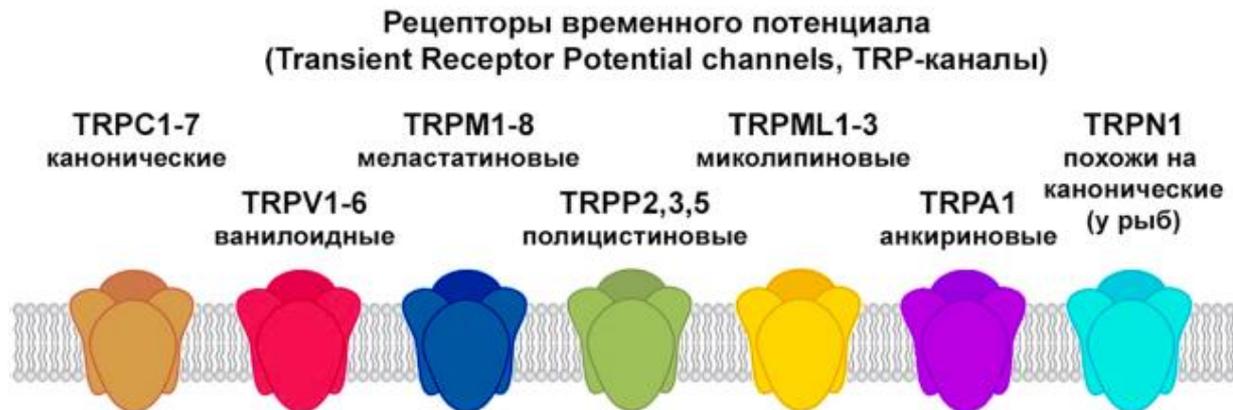
TRP семейство подразделяется на семь подсемейств:

- TRPC (canonical - канонические),
- **TRPV (vanilloid - ванилоидные)**,
- TRPM (melastatin - меластатиновые),
- TRPP (polycystin - полицистиновые),
- TRPML (mucolipin - миколипиновые),
- **TRPA (ankyrin - анкириновые)**,
- TRPN рецепторы (NOMPC-like, но mechanoreceptor potential C - подобные каноническим, но не воспринимающие механическое воздействие), обнаруженные только у беспозвоночных и рыб

Модуляторы TRPA1 относятся к разным классам химических соединений.

Большинство антагонистов TRPA1 – синтезированные фармацевтическими компаниями низкомолекулярные органические соединения.

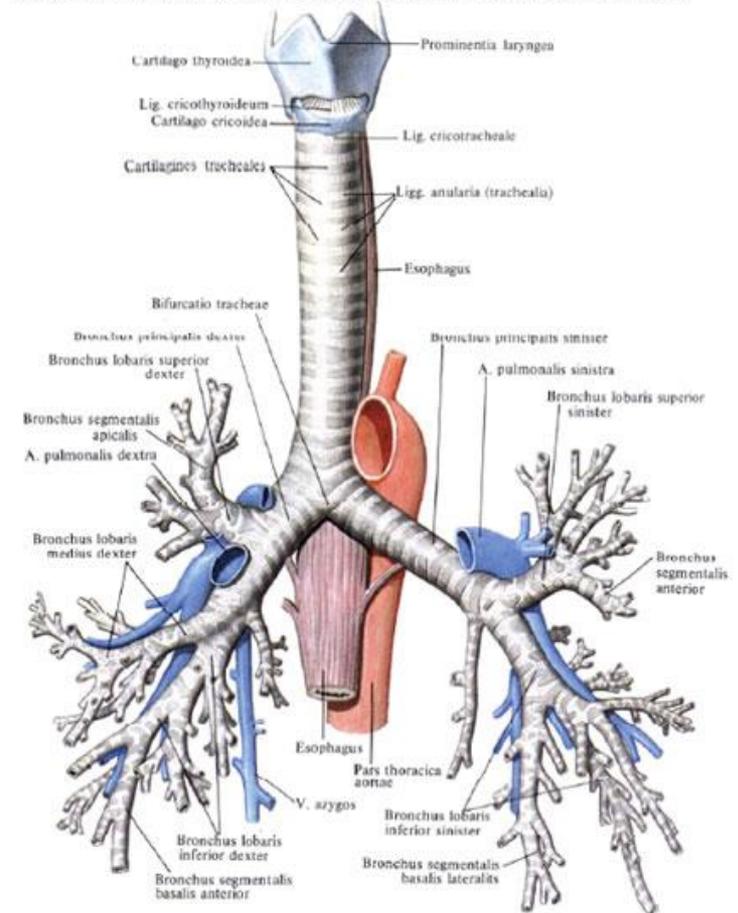
В яде тарантула (*Thrixopelma pruriens*) и бразильского странствующего паука (*Phoneutria nigriventer*) были найдены два пептидных модулятора рецептора TRPA1, оба пептида являются неселективными ингибиторами TRPA1.



# Как кашлевые рецепторы представлены в ДП

- Проксимально – наибольшая плотность рецепторов
- Дистально – по мере продвижения к терминальным бронхам количество парасимпатических рецепторов **«сходит на нет»**
- Эти афферентные рецепторы имеют разную чувствительность к различным раздражителям и неравномерно распределены в ДП;
- Гортань и проксимальные большие ДП являются более механикочувствительными и менее хемочувствительными, чем периферические ДП.
- Механизмы, поддерживающие хронический кашель, сравнимы с хронической болью.
- Внутригрудное давление и его эффекты, вызванные кашлем, могут «увечивать» хронический цикл кашля. Это было продемонстрировано в недавних исследованиях на животных.

Трахея, trachea, и бронхи, bronchi, вид спереди (показано ветвление главных, долевых и сегментарных бронхов)



# Классификация кашля

*По  
длительности*

*Острый  
(до 3-х  
недель)*

*Подострый  
(от 3 до 8 недель)*

*Хронический (свыше  
8 недель)*

*По присутствию  
бронхиального секрета*

*Продуктивный  
(«влажный»)*

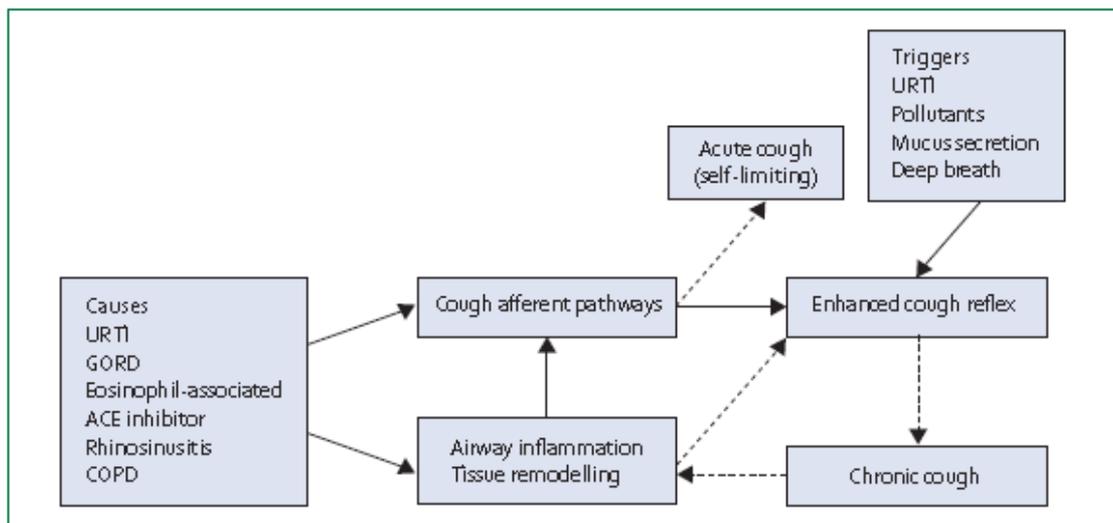
*Непродуктивный  
(«сухой»)*

## Panel 1: Causes of cough

- Acute infections: tracheobronchitis, bronchopneumonia, viral pneumonia, acute-on-chronic bronchitis, pertussis
- Chronic infections: bronchiectasis, tuberculosis, cystic fibrosis
- Airway diseases: asthma, chronic bronchitis, chronic postnasal drip
- Parenchymal diseases: chronic interstitial lung fibrosis, emphysema, sarcoidosis
- Tumours: bronchogenic carcinoma, alveolar cell carcinoma, benign airway tumours, mediastinal tumours
- Foreign bodies
- Irritation of external auditory meatus
- Cardiovascular diseases: left ventricular failure, pulmonary infarction, aortic aneurysm
- Other diseases: reflux oesophagitis, recurrent aspiration, endobronchial sutures
- Drugs: angiotensin-converting enzyme inhibitors



## Взаимодействие между причинами, патогенезом кашля и воспалением дыхательных путей



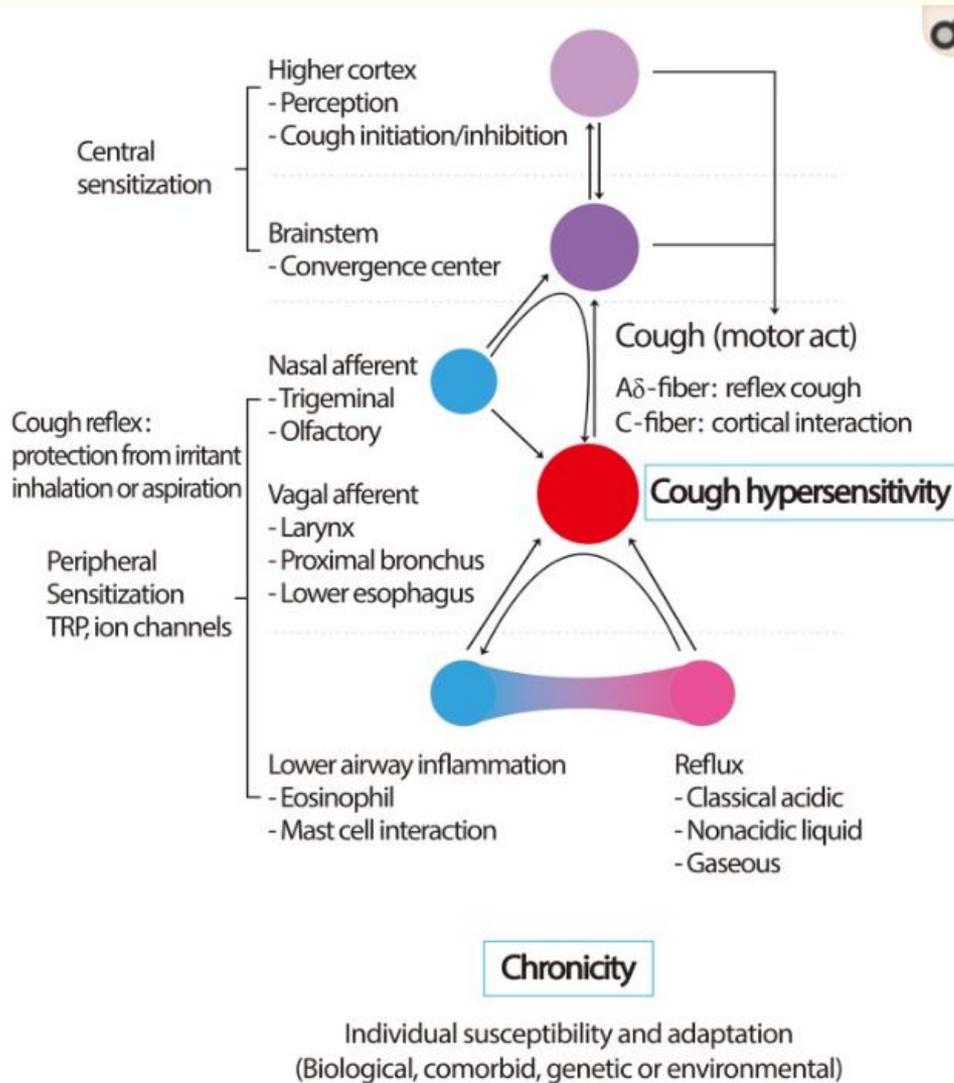
Различные причины активируют кашлевые афферентные пути. Итогом может быть (А) острый самоограничивающийся кашель, (Б) индукция усиленного кашлевого рефлекса и формирование хронического кашля.

Воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и ремоделирование тканей могут потенцировать кашлевой рефлекс и способствовать дальнейшему поддержанию кашля.

Хронический кашель описывается как идиопатический, когда не установлена и не доказана причина.

ACE = ангиотензин-превращающий фермент. COPD = хроническая обструктивная болезнь легких. GORD = гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. URTI = инфекция верхних дыхательных путей (часто вирусная).

# Гиперчувствительный кашель



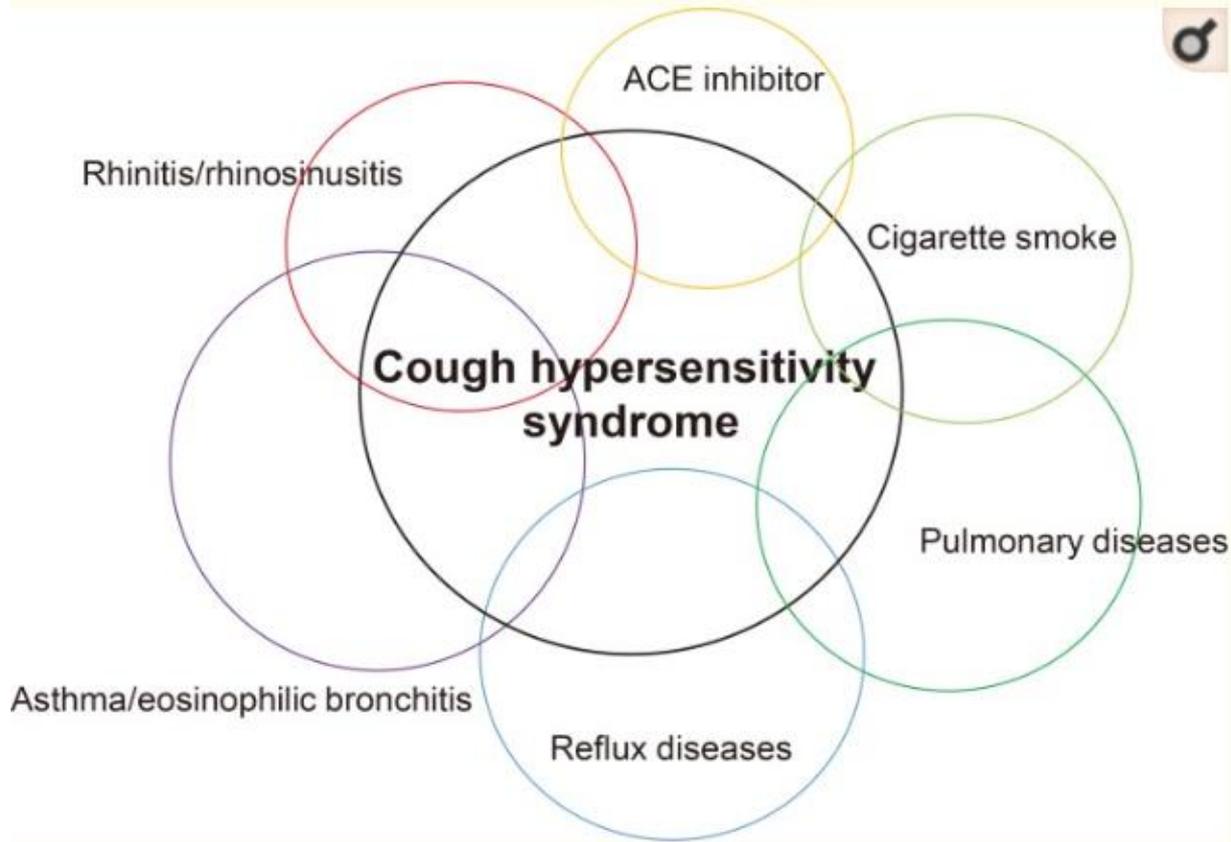
Ключевым событием может быть развитие гиперчувствительности блуждающего нерва (или парасимпатических ветвей иных нервов).

Ассоциированные заболевания - ринит, эозинофильное воспаление дыхательных путей, ГЭРБ - могут быть триггерами снижения пороговых значений активации кашлевого рефлекса.

TRP - транзиторный рецепторный потенциал.

[Pulm Pharmacol Ther.](#) 2015 Dec;35:76-80. doi: 10.1016/j.pupt.2015.08.009. Epub 2015 Sep 1.  
**Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough.**  
[Chung KF](#), [Canning B](#), [McGarvey L](#).

# Cough Hypersensitivity Syndrome (CHS)

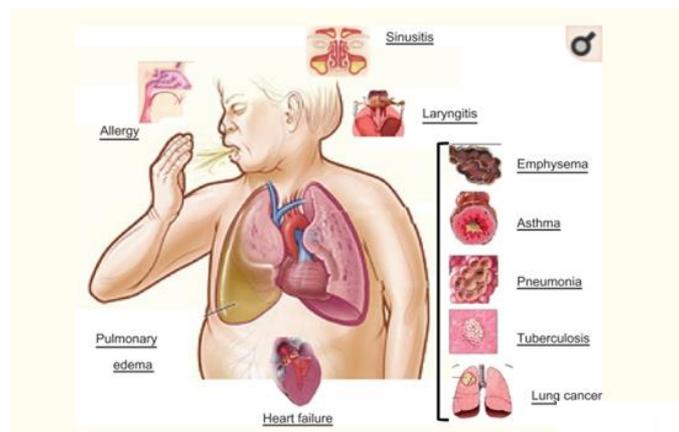
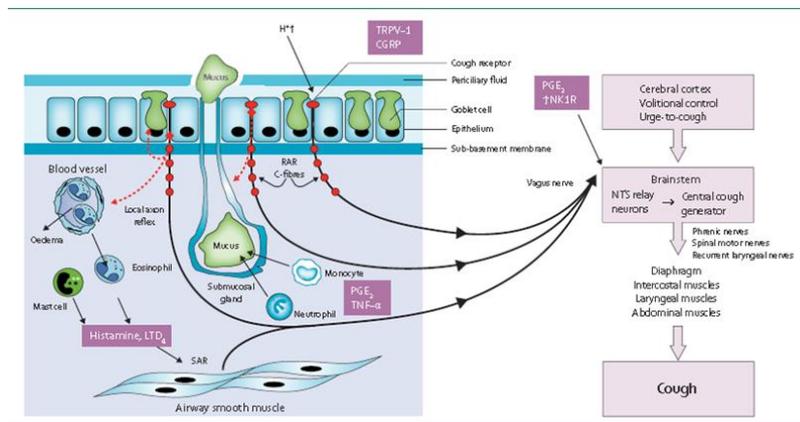


Парадигма синдрома гиперчувствительного кашля.  
Клиническая ситуация, при которой хронический кашель является  
основным симптомом, независимо от исходных условий.  
Новое в лечении CHS - обезболивающие препараты, такие как габапентин и  
прегабалин, уменьшают частоту кашля и улучшают качество жизни

[Allergy Asthma Immunol Res.](#)  
2017 Sep; 9(5): 394–402.  
Published online 2017 Apr 27.  
doi: [10.4168/aa.2017.9.5.394](#)  
**Cough Hypersensitivity  
Syndrome: A Few More Steps  
Forward.**  
[Woo-Jung Song](#), [Alyn H. Morice](#)



# Этапы диагностики и лечения хронического кашля



1

## Диагностика и лечение распространенной патологии

- Сбор анамнеза и анализ результатов клинического осмотра: прием медикаментов (ИАПФ) в качестве вероятной причины кашля и выявлениестораживающих признаков, свидетельствующих о серьезной недиагностированной патологии (кровохарканье, снижение массы тела); вероятность аспирации инородного тела требует проведения urgentной бронхоэскопии
- Рентгенография грудной клетки
- Спирография

2

## Диагностика и лечение БА, ГЭРБ и риносинусита

- Определение бронхиальной гиперреактивности и концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе, подсчет количества эозинофилов в мокроте
- Рассмотрение целесообразности:
  - риноскопии и консультации оториноларинголога;
  - мониторинга pH и многоканального интралюминального импеданса (для пациентов с изжогой и регургитацией);
  - назначения эмпирического лечения

3

## Всестороннее обследование и диагностика редких заболеваний

- Высокоточная компьютерная томография (КТ) грудной клетки
- Бронхоскопия (если еще не проводилась)

4

## Нейромуляторная терапия идиопатического и рефрактерного кашля

- Низкие дозы морфина (форма выпуска с замедленным высвобождением)
- Габапентин или прегабалин
- Логотерапия

# ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ КАШЛЕ



# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Кашель является жизненно важным защитным механизмом.
- Он опирается на сложный нейронный путь, который до настоящего времени расшифрован лишь частично.
- При некоторых патологических состояниях, как острых (ОРВИ), так и хронических, формируется состояние **кашлевой гиперчувствительности**.
- Это приводит к чрезмерному кашлю, который одновременно является неприятным, невыгодным, нефизиологическим.
- Понимание механизма гиперчувствительного кашля в последние десятилетия значительно расширилось (сходство нейропатической боли и рефрактерного кашля).
- Современные разработки и поиски в области терапии предполагают внедрение **новых подходов и методов**

EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, 2018  
VOL. 19, NO. 7, 687–711  
<https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1462795>

 Taylor & Francis  
Taylor & Francis Group

REVIEW

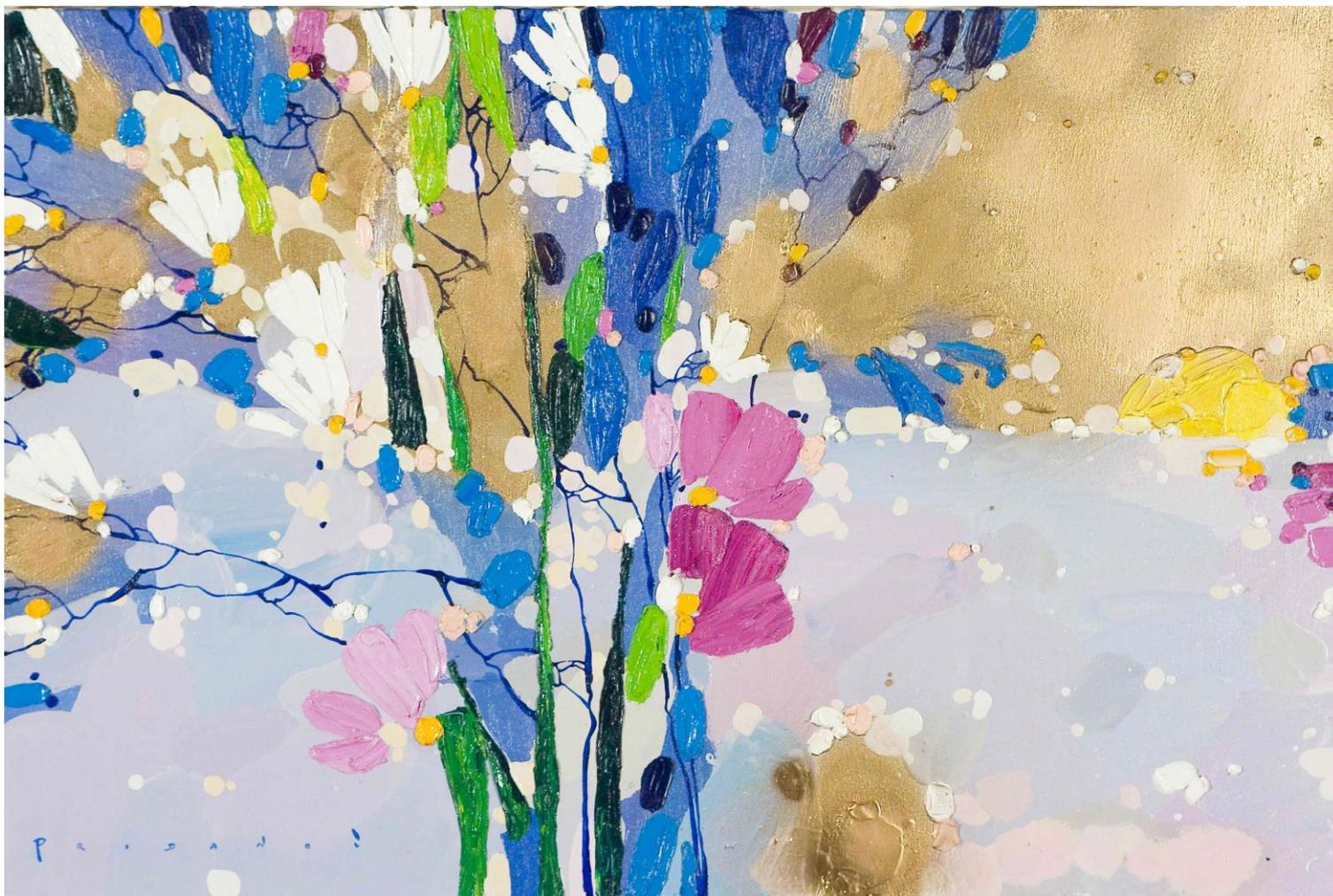
 OPEN ACCESS  Check for updates

**An update and systematic review on drug therapies for the treatment of refractory chronic cough**

Nicole M. Ryan<sup>a</sup>, Anne E. Vertigan<sup>b,c</sup> and Surinder S. Biring<sup>d</sup>



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

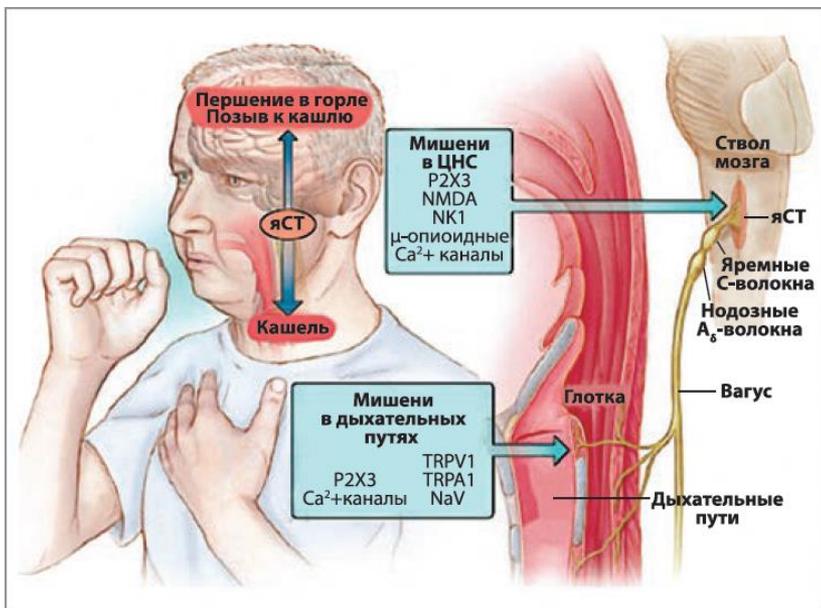


**Габапентин (Нейронтин)** — лекарственное средство, антиконвульсант (противоэпилептический препарат), использующийся для лечения эпилепсии, а также нейропатической боли. По строению сходен с ГАМК (англ. GABA), однако механизм его действия не связан с прямым воздействием на ГАМК-рецепторы и выяснен не полностью.

**Прегабалин** (торговые названия «Лирика», «Габана», «Альгерика», «Неогабин», «Линбаг») — противоэпилептическое средство, производное гамма-аминомасляной кислоты. Применяется при нейропатических болях и тревожном расстройстве. Обладает анксиолитическим (противотревожным) эффектом. Анксиолитический эффект при его применении развивается быстро, подобно эффекту бензодиазепинов, что даёт ему преимущество перед другими противотревожными препаратами. Исследования также показывают его эффективность для лечения хронических болей при таких заболеваниях, как фибромиалгия или травмы спинного мозга.



**Нейропатическая боль** — это вид боли, который, в отличие от обычной боли, возникает **не вследствие реакции на физическое повреждение, а в результате патологического возбуждения нейронов в периферической или центральной нервной системе**, отвечающих за реакцию на физическое повреждение организма (обычную боль). Нейропатическая боль может быть ассоциирована с аномальными ощущениями (дизестезия) или болью, вызываемой стимулами, которые в норме не вызывают боли (аллодиния).



C- и A $\delta$ -волокна, клетки которых расположены, соответственно, в верхнем и нижнем ганглии вагуса, являются основными волокнами блуждающего нерва, ответственными за возникновение кашля.

Показаны основные рецепторы и ионные каналы, расположенные в чувствительных афферентных терминалах вагуса и способные модулировать кашель.

P2X3 пуринергические рецепторы преимущественно локализованы на чувствительных нервных окончаниях и, частично, в стволе мозга, в ядре солитарного тракта (яСТ). Транзиторный рецепторный потенциал анкириновых и ванилоидных рецепторов 1 типа (TRPA1 и TRPV1 соответственно) расположены на терминалах нервных волокон и способны инициировать потенциалы действия, а потенциал-зависимые Na каналы (NaV) ответственны за его передачу. Препараты, блокирующие эти рецепторы и каналы, находятся в стадии разработки и апробируются в начальных фазах клинических испытаний.

Основными мишенями для безрецептурного препарата декстрометорфана являются NMDA-рецепторы, расположенные в центральной нервной системе (ЦНС). Противокашлевое действие морфина обусловлено влиянием на  $\mu$ -рецепторы; габапентин и прегабалин модулируют Ca $^{2+}$ -каналы в ЦНС и периферической нервной системе. Рецептор нейрокина-1 (NK1) участвует в сенсibilизации синапсов в яСТ, его антагонист (апрепитант) уменьшает кашель при раке легких.

# Секрет (слизь) дыхательных путей:

## функции



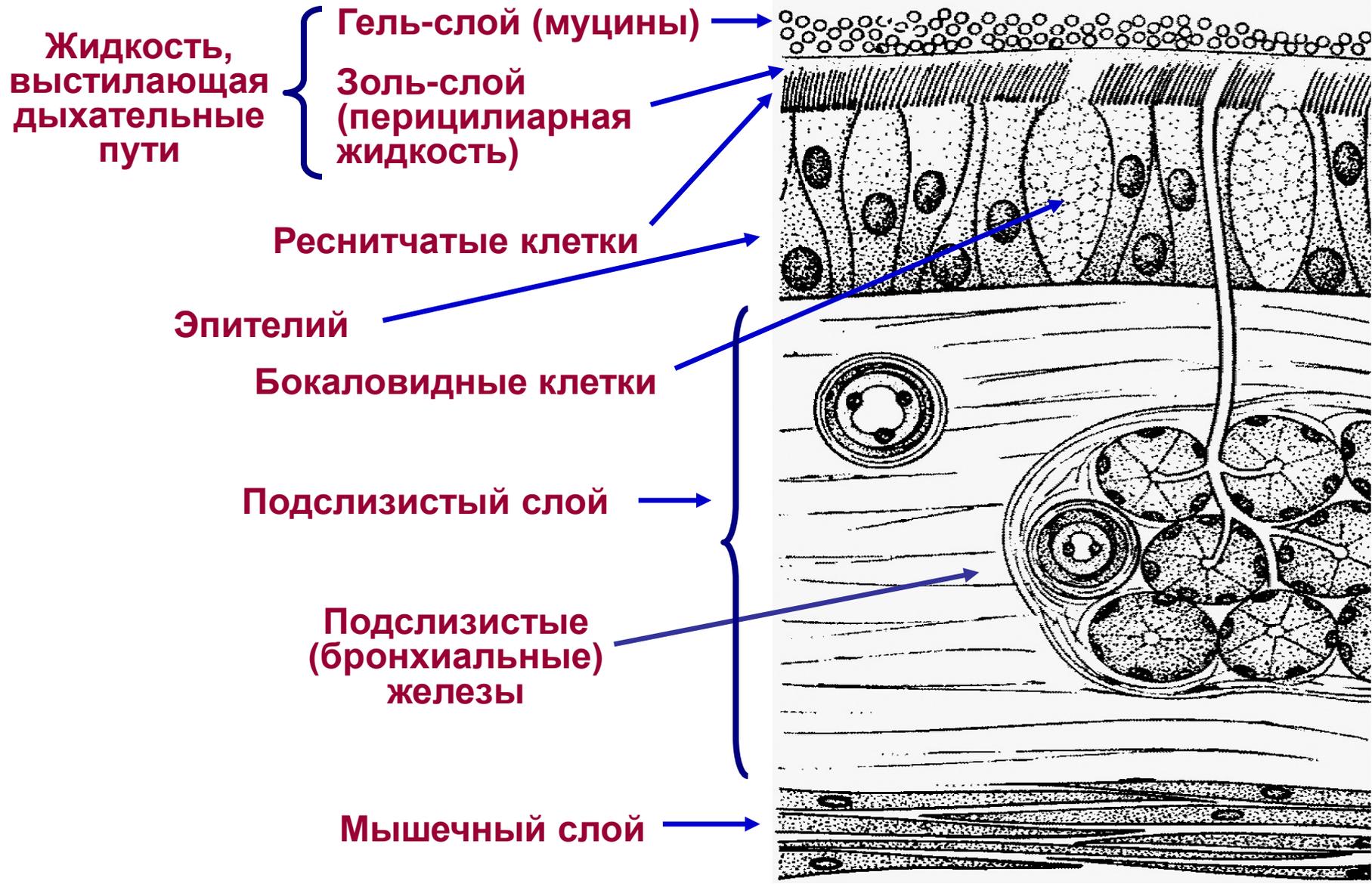
- Защита
- Мукоцилиарный клиренс
- Увлажнение слизистой оболочки и регуляция толщины стенок дп
- Смазывание поверхности дыхательных путей

## свойства



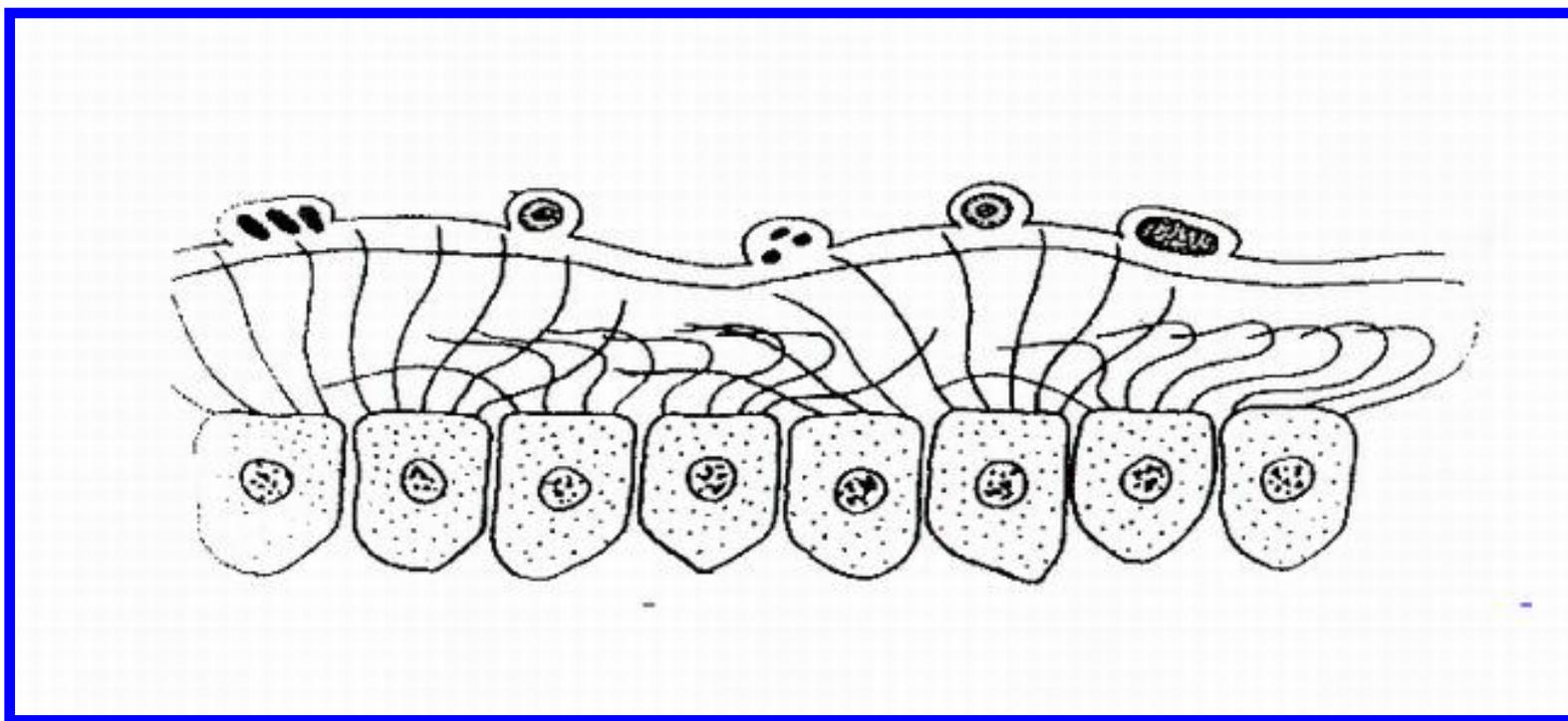
- Вязкость
- Эластичность
- Адгезивность
- Текучесть

# Строение стенки бронха



# Движения ресничек

*12-15 колебаний в секунду*



# Нарушенная эскалация слизи приводит к ее уплотнению и развитию бронхиальной обструкции



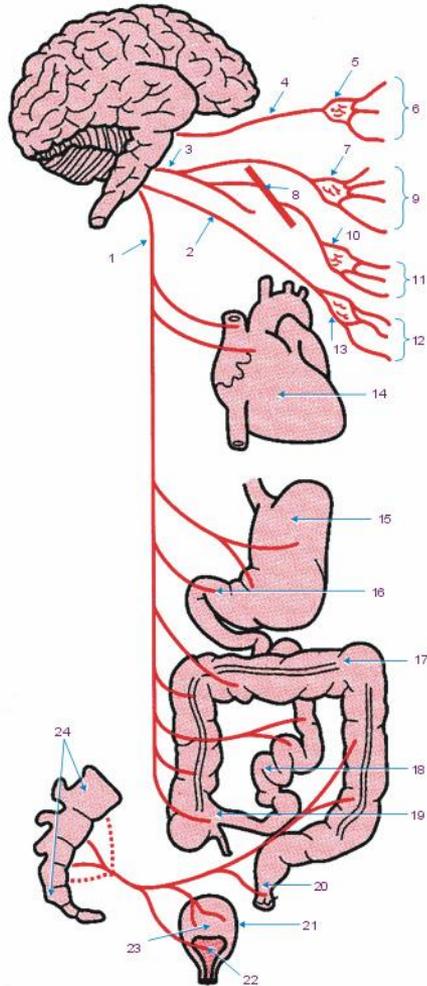
**Здоровая слизистая бронхов**



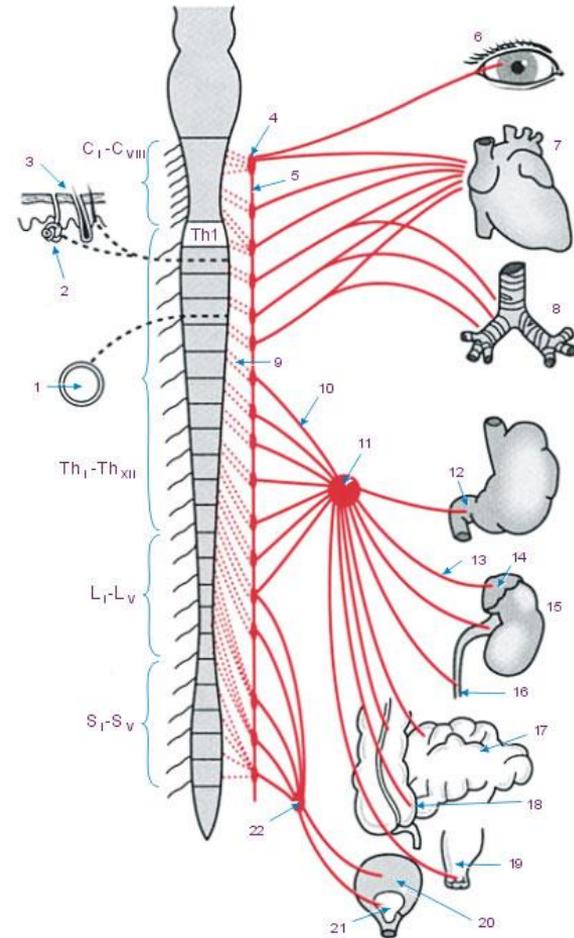
**Патологический процесс**

# Вегетативная регуляция дыхательных путей

– Парасимпатическая



– Симпатическая



# Парасимпатическая нервная система – функции и «клинические эффекты»

- Поддержание бронхомоторного тонуса покоя
- Бронхоконстрикторные эффекты под влиянием различных стимулов
- Кашлевый рефлекс
- Участие в регуляции деятельности бронхиальных желез

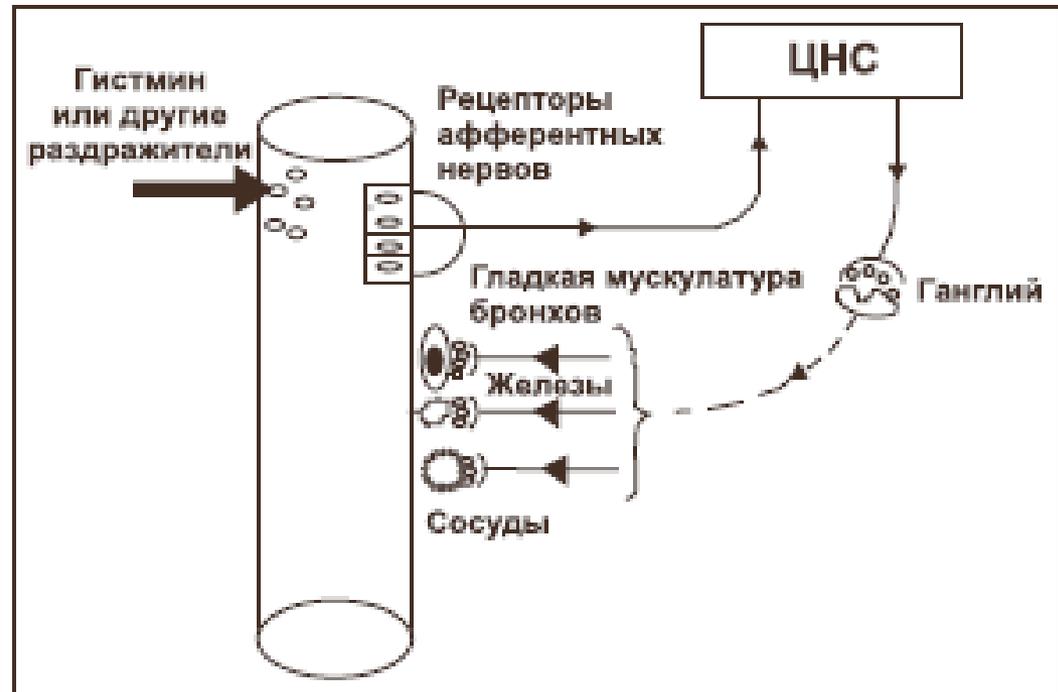
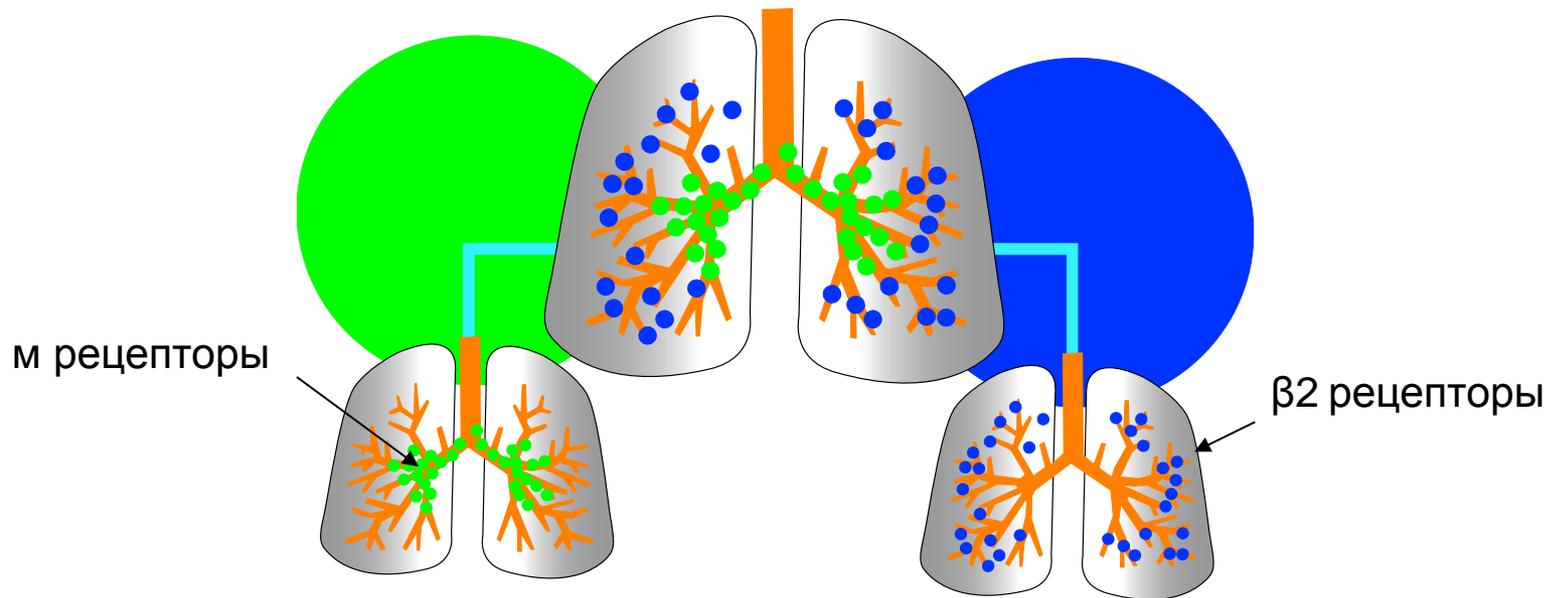


Рисунок 5. Парасимпатическая иннервация бронхов

# Парасимпатическая и симпатическая иннервация бронхиального дерева



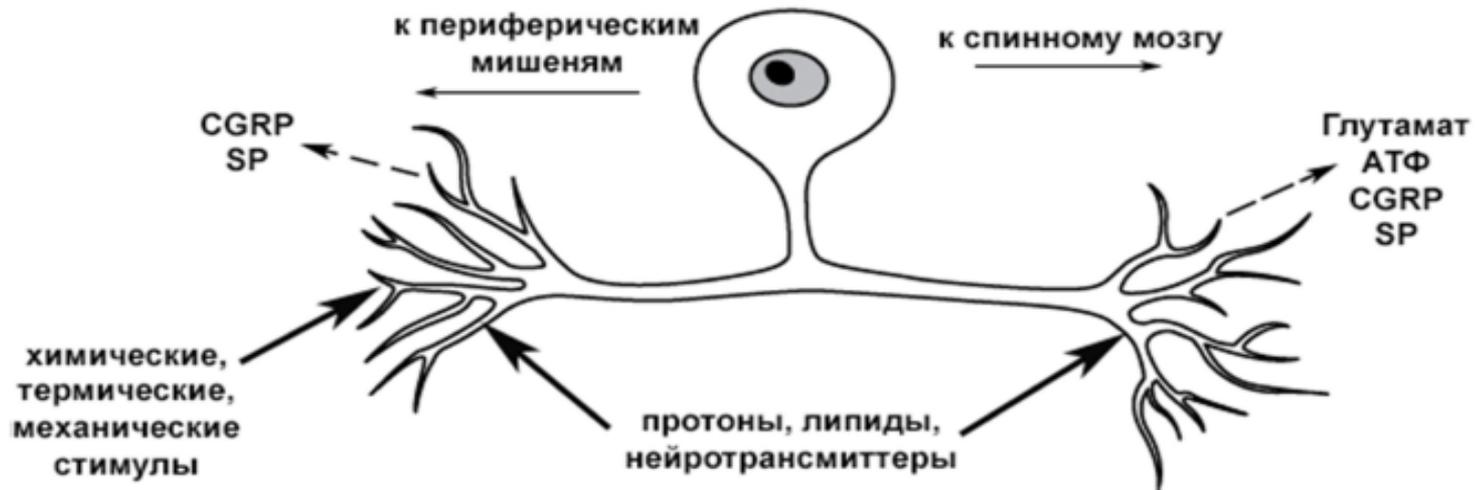
## Парасимпатический компонент

(обусловлен влиянием на (m) мускариновые рецепторы бронхов)

## Симпатический компонент

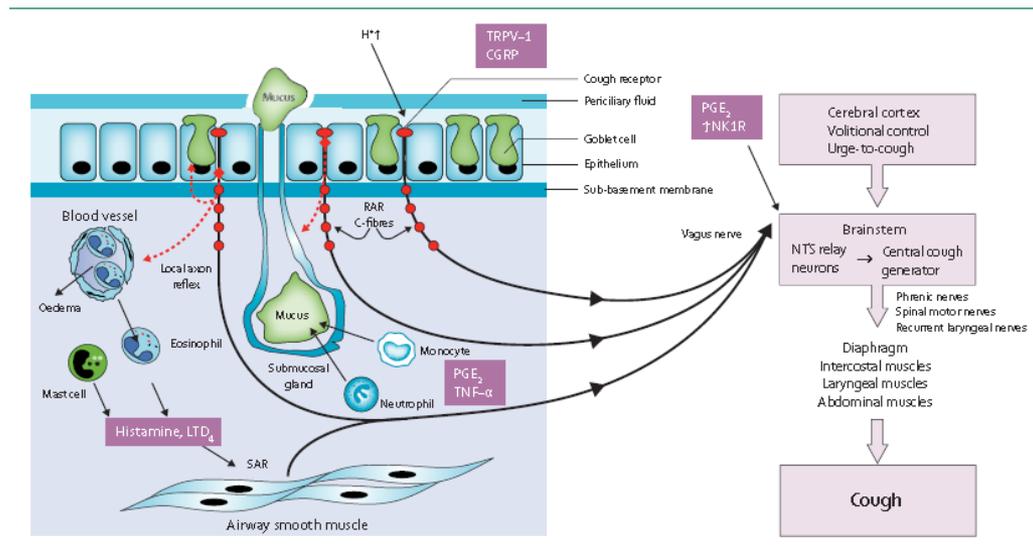
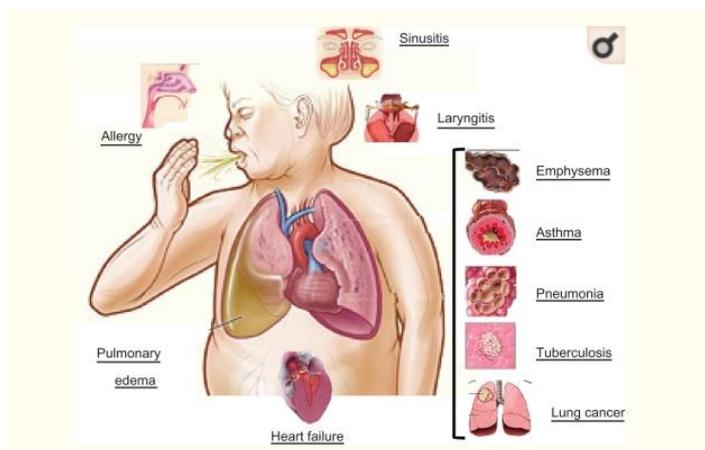
(опосредован воздействием на β2 адренорецепторы бронхов)

# Ноцицепторы



**Рисунок 3.** Ноцицепторы посылают и получают сигналы от обоих аксонов. Тела находятся в спинномозговых узлах (DRG), узловатых ганглиях (NG) или тройничном нерве (TG). Окончания, иннервирующие спинной мозг, выделяют глутамат, АТФ, CGRP и SP. Периферические окончания выделяют нейропептиды CGRP и SP и реагируют на химические, термические и механические стимулы. Оба ноцицептивных аксона являются мишенями протонов, липидов и нейротрансмиттеров.

# Что такое кашель



**Кашель** – физиологический рефлекс, направленный на очищение дыхательных путей (ДП), в основе которого лежит резкий выдох.

**Кашель** - важный компонент легочного клиренса, представляет второй уровень защиты дыхательных путей от веществ, попавших в них извне при дыхании или образовавшихся эндогенно.

Первым уровнем защиты респираторного тракта является мукоцилиарный клиренс: перистальтические биения ресничек мерцательного эпителия + продвижение слизи, продуцируемой в респираторном тракте.

# Функция кашля – удаление из бронхов ненужных субстанций в помощь мукоцилиарному клиренсу

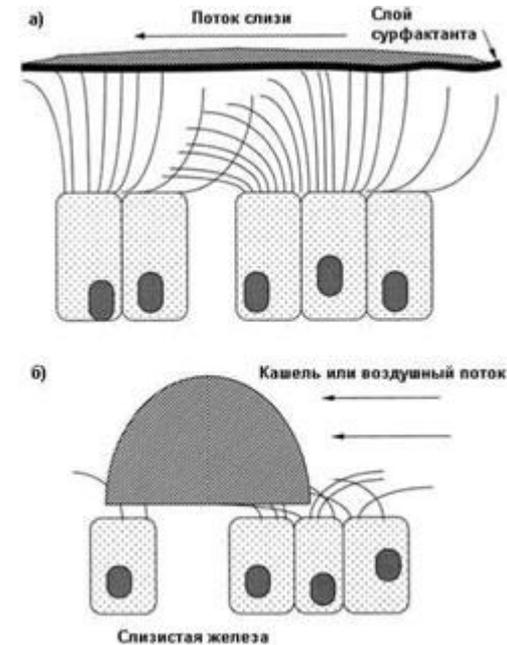
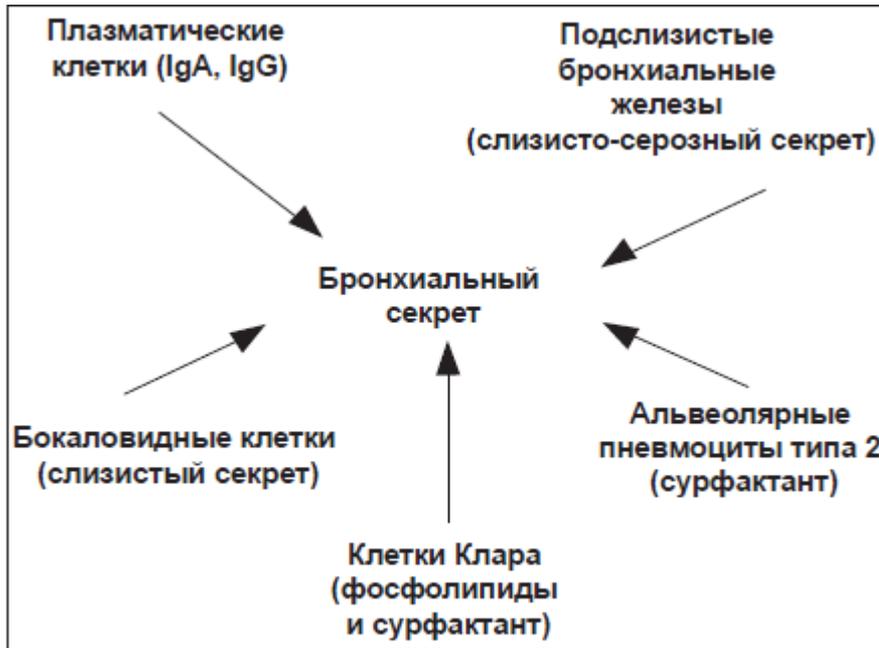
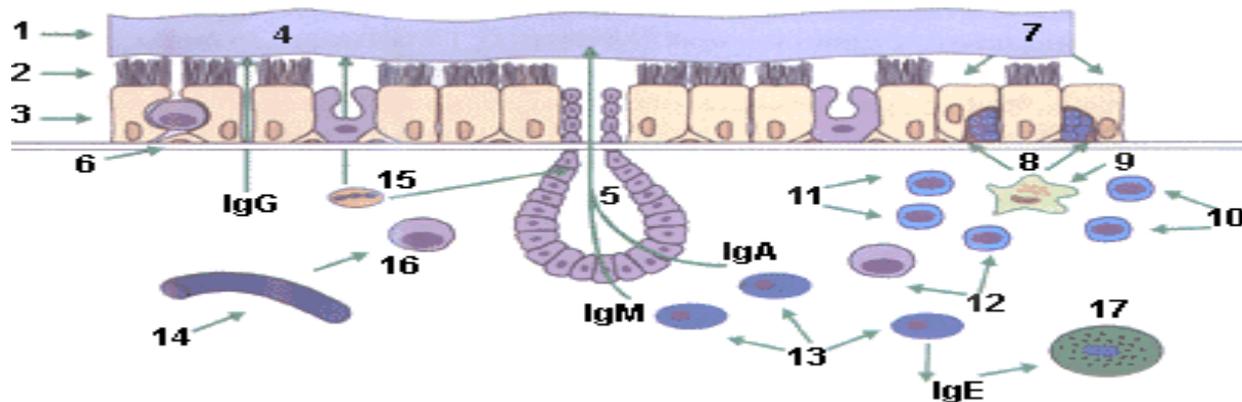


Рисунок 1. Бронхиальный секрет (источники)



# КАШЕЛЬ– рефлекторный акт, характеризующийся:

- резким возрастанием внутригрудного давлений за счет синхронного напряжения дыхательной и вспомогательной мускулатуры
- при закрытой голосовой щели
- с последующим ее открытием
- и толчкообразным форсированным ВЫДОХОМ,
- при котором из дыхательных путей активно удаляется их содержимое.



