

Кашель: эволюция взглядов и современные подходы к объективной оценке

А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, Я.С. Шкатова, Н.В. Резова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Аннотация

Статья представляет собой обзор литературы, в котором приводится информация о способах оценки кашля, их эволюции на протяжении последних лет, новейшие данные в области объективной оценки кашля и возможности их использования в научной и клинической практике. Поиск статей осуществлялся в базе данных Pubmed, CyberLeninka, РИНЦ на английском и русском языках.

Ключевые слова: кашель, мониторинг кашля, оценка кашля, обзор.

Для цитирования: Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шкатова Я.С., Резова Н.В. Кашель: эволюция взглядов и современные подходы к объективной оценке. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (3): 71–75. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000111

Cough: the evolution of views and modern approaches to an objective assessment

A.V. Budnevskiy, E.S. Ovsyannikov, Y.S. Shkatova, N.V. Rezova

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

The article is a review of literature, that provides information on ways to assess cough, how those ways have improved over recent years, the latest data in the field of an objective assessment of cough and the possibility of its use in scientific and clinical practice. Search for articles was carried out in such databases as Pubmed, CyberLeninka, RSCI in English and Russian.

Keywords: cough, cough monitoring, cough assessment, review.

For citation: Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Shkatova Y.S., Rezova N.V. Cough: the evolution of views and modern approaches to an objective assessment. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (3): 71–75. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000111

ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЭМГ – электромиографическая активность

LCQ – опросник Leicester Cough Questionnaire
CQLQ – опросник Cough Specific Quality of Life Questionnaire

Кашель представляет собой распространенный симптом различных заболеваний, при этом является одним из наиболее частых поводов для обращения за медицинской помощью [1]. Причины кашля достаточно многообразны. Острый кашель (продолжительностью до 3 нед) возникает при вдыхании различных раздражающих веществ (пыль, табачный дым), инфекционных заболеваниях (острые респираторные вирусные инфекции, грипп, пневмония, острый бронхит, постинфекционный кашель), аспирации инородных тел [2]. Наиболее часто причинами хронического кашля (продолжительностью более 8 нед) являются ЛОР-заболевания [аллергический и вазомоторный ринит, синусит, атрофический фарингит, аденоидит, которые приводят к синдрому постназального стекания (*postnasal drip syndrome*)], бронхолегочные заболевания (хронический бронхит, бронхиальная астма, интерстициальные заболевания легких, туберкулез, рак легкого), внелегочная патология (опухоли средостения, левожелудочковая недостаточность, возникающая на фоне ишемической болезни сердца или пороков сердца, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, психические нарушения, прием некоторых лекарственных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, цитостатиков) [3, 4]. Острый кашель является защитным механизмом и, как правило, не влечет за собой серьезных последствий, быстро купируется на фоне лечения основного заболевания. В свою очередь хронический кашель оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и требует особого внимания специалистов [2]. По данным эпидемиологических исследований, перси-

стирующий кашель отмечается у 15–20% населения Российской Федерации, у 18% населения США, до 16% на юго-востоке Англии и до 11% в Швеции [5–7]. А. Ford и соавт. в своем исследовании распространенности и тяжести хронического кашля выявили, что в среднем у 7% населения выраженный кашель мешает ежедневной нормальной активности по меньшей мере один раз в неделю [8].

В связи с высокой распространенностью хронического кашля существует необходимость в оценке данного симптома и его влияния на качество жизни. С этой целью разработан опросник Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Изначально опросник создавался для пациентов с хроническим кашлем, но затем его достоверность и надежность была доказана в ряде исследований и при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоэктазах, остром кашле [5]. LCQ характеризуется высокой внутренней согласованностью (значение коэффициента альфа Кронбаха варьировало, по данным авторов, от 0,79 до 0,89), хорошей воспроизводимостью и чувствительностью. Он включает в себя 19 вопросов и требует для заполнения всего 5–10 мин. Оценивается выраженность симптомов и их влияние на качество жизни на протяжении последних 2 нед по типу шкалы Likert. В опроснике отдельно оцениваются 3 области: социальная сфера, физическое и психологическое состояния, а затем баллы суммируются (максимальный балл – 21). Более высокий балл соответствует более высокому качеству жизни [9].

Также для оценки влияния хронического кашля на качество жизни разработан и протестирован опросник Cough

Specific Quality of Life Questionnaire (CQLQ), включающий в себя 28 вопросов, которые относятся к 6 подблокам: жалобы на физическое состояние, жалобы на эмоциональное состояние, психосоциальные проблемы, функциональные возможности, наличие страхов, касающихся личной безопасности, жалобы, связанные с выраженными нарушениями физического здоровья. Значение коэффициента альфа Кронбаха составило для общего значения CQLQ 0,92 и от 0,62 до 0,86 (в среднем 0,76) для каждого из 6 подблоков, что подтверждает высокую внутреннюю согласованность. Опросник также характеризуется высокой чувствительностью [10].

Для оценки выраженности кашля используются визуально-аналоговые шкалы (ВАШ). ВАШ – линейка длиной 100 мм, на которой пациент обозначает степень тяжести кашля: 0 мм соответствует отсутствию кашля, 100 мм – самому сильному кашлю. Удачен опыт применения данных шкал в качестве показателя исхода заболеваний, проявляющихся кашлем. Согласно данным исследований, установлена достоверная корреляция оценки кашля по ВАШ с качеством жизни, но отсутствует корреляция с объективным показателем чувствительности кашлевого рефлекса [11].

Менее известны опросники Cough severity score (CSS) и Cough severity diary (CSD), предназначенные для оценки выраженности и частоты кашля, а также влияния на качество жизни. Клинический опыт использования данных опросников невелик [12, 13].

Несмотря на очевидную простоту и легкость в применении, вышеописанные способы оценки кашля являются субъективными, зависящими от воли самого испытуемого, не всегда достоверно отражающими фактическую картину течения заболевания. Изначально единственным объективным методом была оценка чувствительности кашлевого рефлекса. При этом методе кашель провоцируется ингаляцией таких веществ, как капсаицин, лимонная кислота или брадикинин. Результат теста обычно выражается в виде концентрации вдыхаемого вещества, которая вызывает серию как минимум из двух или пяти кашлевых толчков. Существенным ограничением данного метода является невозможность отличить пациентов, страдающих кашлем, от здоровых испытуемых. Кроме того, согласно ряду клинических исследований, результаты данного теста невозможно использовать в оценке эффективности терапии [14].

Первые попытки объективно оценить тяжесть кашля с применением специальной аппаратуры предприняты еще в 1950-х годах, когда пневмографическая запись изменений внутригрудного давления во время кашля использована некоторыми исследователями для изучения количества кашлевых толчков, интенсивности и продолжительности кашля [15]. В этот же период времени разработаны методики с использованием измерения воздушного потока во время кашля [16–18]. Запись звуков кашля с помощью микрофона и кассетного записывающего устройства описана в 1960-х годах. Количество кашлевых толчков подсчитывалось исследователем при прослушивании записи [19, 20]. При этом некоторые исследователи выполняли запись зву-

ка кашля с контактным микрофоном, другие измеряли воздушный поток и звуковое давление перед ртом во время кашля [16, 21–25].

В 1974 г. J. Thomas и соавт. записывали звуки кашля с помощью микрофона, закрепленного в области шеи [26]. Сигнал передавался приемнику и записывался с помощью магнитофона. Автоматический счетчик регистрировал количество кашлевых толчков исходя из записанного сигнала. Это оборудование позволяло пациенту перемещаться в пределах 15 м. В другом исследовании датчик давления был закреплен в проекции трахеи и подключен к одноканальному записывающему устройству. При этом оценивалась частота и интенсивность кашля на основе аналоговых записей [20]. В 1984 г. J. Power и соавт. разработали систему, состоящую из направленного микрофона, расположенного у постели пациента и подключенного к магнитофону [27]. Помимо этого, оценивалась абдоминальная электромиографическая активность (ЭМГ) с помощью поверхностных электродов для выявления кашлевых движений [28]. Для повышения чувствительности методики фиксировались движения щитовидного хряща с помощью тензометрического датчика [29].

В 1990 г. L. Тоор и соавт. представили систему для спектрального анализа звука кашля [30]. Однако этот метод оказался непригоден для амбулаторной записи кашля, поскольку оборудование было громоздкое, занимало много места и имело большой суммарный вес.

В 1993 г. проф. В.М. Провоторов совместно с инженерами ОКБМ г. Воронежа предложил туссограф ИКТ-1 [31]. Накопитель сигналов крепился на пояс у пациента. К накопителю поступали импульсы от микрофона, регистрирующие звуковые колебания, которые возникали при кашле, и от эпигастрального пьезоэлектрического датчика – акселерометра, который фиксировал сокращение мышц, участвующих в кашлевом маневре. Кашлевой толчок записывался только при одновременном поступлении сигнала от микрофона и датчика. По окончании записи накопитель снимался с больного и подключался к стационарному индикатору, производящему анализ данных мониторинга. На экране прибора высвечивалась гистограмма кашля и цифровые значения общего количества кашлевых толчков, свидетельствующих о частоте кашля, а также максимальных кашлевых толчков, позволяющих судить о силе кашля. С помощью двухкоординатного самописца, подключаемого к блоку-индикатору, была возможна запись гистограммы кашля (туссограммы) на миллиметровой бумаге. При этом по оси ординат отсчитывалось количество кашлевых толчков (3 мм соответствуют одному кашлевому толчку), по оси абсцисс – время в часах. За единицу времени (2 мм) принят один интервал дискретизации – 6 мин.

В 1994 г. J. Hsu и соавт. разработали переносной аппарат для подсчета кашлевых толчков [13]. Он состоял из портативного магнитофона, однонаправленного микрофона для записи звука кашля, прикрепляемого к груди, и поверхностных электродов ЭМГ для регистрации активности дыхательных мышц, включая диафрагмальную активность. Анализ сигнала осуществлялся с помощью компьютера. Сигнал считался кашлем при появлении одновременно и звука кашля и соответствующих данных ЭМГ. При кашле, вызванном капсаицином, наблюдалась выраженная

Сведения об авторах:

Будневский Андрей Валериевич – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии; ORCID: 0000-0002-1171-2746

Овсянников Евгений Сергеевич – к.м.н., доцент каф. факультетской терапии; ORCID: 0000-0002-8545-6255

Шкатова Янина Сергеевна – ординатор каф. факультетской терапии; ORCID: 0000-0001-5869-2888

Контактная информация:

Резова Надежда Викторовна – аспирант каф. факультетской терапии; тел.: 8(920)218-20-63; e-mail: filina.nadyusha@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6391-5337

корреляция между количеством кашлевых толчков, зафиксированных аппаратом и подсчитанным наблюдателем.

В последние годы наблюдается значительный прогресс в разработке приборов для объективной оценки кашля. Клиническое значение таких приборов состоит в том, чтобы подтвердить наличие кашля у пациентов и оценить, насколько эффективна проводимая терапия. Оценка частоты кашля считается золотым стандартом для объективной оценки этого симптома [32]. В 1990-х годах разработка устройств мониторинга кашля была ограничена емкостью записи магнитофонов и коротким временем работы от батареи. Появление МРЗ-рекордеров преодолело аппаратные ограничения, сместив, таким образом, фокус внимания на разработку программного обеспечения для автоматического обнаружения кашля в полученных аудиозаписях. В этом направлении достигнут значительный прогресс, однако с противоречивыми результатами. Многие устройства мониторинга кашля имеют недостаточную точность, поэтому их использование ограничено или они вообще не используются, как, например, Hull Automated Cough Monitor, LifeShirt и Pulmotrack [33–35]. Особая проблема заключалась в невозможности отличить звук кашля от звука речи и других акустических шумов. Две системы оценки кашля продемонстрировали хорошую достоверность результатов и нашли более широкое применение, правда, пока только в рамках научных исследований – Leicester cough monitor (LCM) и VitaloJak. При этом VitaloJak требует ручной оценки накопленных за время мониторинга записей кашля, LCM в большей степени автоматизирован [32].

VitaloJak состоит из двух микрофонов (контактного и свободного) и МРЗ-рекордера. Сжатый вариант записи оценивается вручную при прослушивании звуков кашля. Сжатая 24-часовая запись кашля представляет собой в среднем 1,5-часовой по продолжительности аудиофайл, состоявший предположительно только из звуков кашля. Точность результатов мониторинга кашля с помощью этого устройства зависит от наблюдателя, проводящего ручной подсчет. Ограничение данного метода заключается в том, что это трудоемкий процесс, отнимающий достаточно большое количество времени [36].

LCM состоит из свободного микрофона и МРЗ-рекордера. Обнаружение кашля во многом автоматизировано с использованием специально разработанного программного обеспечения. Требуется только небольшая корректировка оператором (около 5 мин на 2-часовую запись). LCM использовался в одно- и многоцентровых клинических испытаниях [37]. S. Birring и соавт. провели исследование, позволявшее оценить, насколько специфичной и достоверной будет получаемая информация при использовании данного устройства [38]. С этой целью оценивалась частота кашля и его связь с другими маркерами тяжести кашля у 20 пациентов с хроническим кашлем и у 9 здоровых испытуемых. Запись кашля проводилась на протяжении 6 ч, после чего количество кашлевых толчков было подсчитано вручную. Среднее количество кашлевых толчков в 1 ч составило 43 у пациентов с хроническим кашлем и 2 у здоровых испытуемых [средняя разница – 41, 95% доверительный интервал – 24–59; $p < 0,001$]. Количество кашлевых толчков достоверно коррелировало с физическим качеством жизни ($r = -0,6$; $p < 0,03$), социальным ($r = -0,7$; $p < 0,01$) и общим баллом опросника LCQ ($r = -0,6$; $p < 0,03$), а также чувствительностью кашлевого рефлекса (концентрацией капсаицина, вызывающей 5 кашлевых толчков и более ($r = 0,9$; $p < 0,008$)). Чувствительность и специфичность прибора при обнаружении кашля составили 91 и 99% соответственно. Таким

образом, авторы доказали, что устройство позволяет выявить заметные различия в частоте кашля у пациентов с хроническим кашлем и здоровыми субъектами и что эти измерения коррелируют с субъективным восприятием состояния здоровья [38].

Выявлению взаимосвязи между субъективной и объективной оценкой кашля посвящен ряд исследований. Так, например, P. Marsden и соавт. задались целью определить, как объективные параметры кашля коррелируют с субъективной его оценкой у пациентов с бронхиальной астмой [39]. В исследовании участвовали 56 женщин, страдающих астмой, средний возраст которых составлял 42 года (диапазон 28,5–71 год). Исследования включали в себя тест для определения чувствительности кашлевого рефлекса (с использованием лимонной кислоты), 24-часовое амбулаторное мониторирование кашля, субъективную оценку тяжести кашля по ВАШ и опроснику LCQ. Амбулаторные записи кашля проанализированы вручную, при этом оценивалась продолжительность кашля в секундах за 1 ч (с/ч). Среднее время кашля составляло 2,6 с/ч (диапазон 0,0–14,2 с/ч), при этом пациенты чаще кашляли днем (медиана 3,9 с/ч, диапазон 0,0–18,5 с/ч), чем ночью (медиана 0,3 с/ч, диапазон 0,0–8,7 с/ч; $p < 0,001$). Объективное время кашля было слабо или умеренно связано с субъективной оценкой кашля согласно ВАШ и более выражено коррелировало с результатами опросника LCQ ($r = -0,54$; $p < 0,001$). Таким образом, авторы доказали важность объективной оценки тяжести кашля у больных с астмой по сравнению с субъективным восприятием этого симптома самими пациентами.

J. Smith и соавт. исследовали взаимосвязь между объективной и субъективной оценкой кашля у пациентов с ХОБЛ [40]. В исследование включили 26 пациентов с ХОБЛ, 76,9% из которых составляли мужчины, средний возраст 68,7 года. Проводились следующие исследования: тест с определением чувствительности кашлевого рефлекса, амбулаторная запись кашля в течение 24 ч, использовались ВАШ и опросник CQLQ. Количество кашлевых толчков подсчитывалось вручную. Среднее время кашля составило 7,5 с/ч [диапазон 2,7–23,1 с/ч; средний показатель за день 12,4 с/ч (диапазон 3,3–40,4 с/ч); за ночь – 1,9 с/ч (диапазон 0,0–19,0 с/ч; $p < 0,01$)]. Данные опросника и ВАШ умеренно коррелировали с объективными данными: в течение дня ($r = 0,37$, $p = 0,03$ и $r = 0,41$, $p = 0,03$ соответственно) и за ночь ($r = 0,48$, $p < 0,01$ и $r = 0,5$, $p = 0,01$). Таким образом, авторы сделали вывод, что субъективная оценка кашля коррелирует с объективной, однако выраженность корреляции невысока, что указывает на необходимость использования объективного метода оценки тяжести кашля.

S. Decalmer и соавт. в своем исследовании также поставили цель выявить взаимосвязь между субъективной оценкой тяжести кашля и данными амбулаторного мониторинга кашля [41]. Обследованы 62 пациента с хроническим кашлем (из них 39 женщин) вне зависимости от его этиологии. Средний возраст пациентов составил 54,9 года, средняя продолжительность кашля 5,5 лет (диапазон 1–30 лет). Тест на чувствительность кашлевого рефлекса (с использованием лимонной кислоты) проводился у всех пациентов до проведения 24-часового амбулаторного мониторинга кашля. Пациенты оценивали частоту и выраженность кашля по ВАШ за каждый период записи и заполняли опросник LCQ. Амбулаторные записи кашля обрабатывали вручную. Среднее время кашля составляло 11,4 с/ч (диапазон 1,06–46,0 с/ч) со средним дневным значением 15,6 с/ч (диапазон 2,0–74,8 с/ч) и средним ночным значением 2,94 с/ч (диапазон 0,0–26,67 с/ч). Субъективная оценка кашля (результаты опросника и данные

ВАШ) была умеренно связана с объективными показателями кашля. Выраженная корреляция с объективной частотой кашля обнаружена у опросника LCQ ($r=-0,622$, $p<0,001$). Исходя из полученных данных, авторы сделали вывод о невозможности оценить тяжесть кашля, прибегая только к субъективным методам. Наиболее достоверным из субъективных методов в то же время является опросник LCQ, способный дать наиболее приближенную к фактической информацию о выраженности кашля.

А. Kelsall и соавт. в исследовании, сравнивающем объективные и субъективные методы оценки кашля, воспользовались информацией о том, что пациенты отмечают уменьшение кашля при инструментальных исследованиях пищевода [42]. В связи с этим 24-часовое мониторирование кашля было проведено дважды – один раз совместно с рН-метрией пищевода и повторно – у тех же пациентов, но без рН-метрии.

В исследовании участвовало 62 пациента с хроническим кашлем (средний возраст 56,8 года, средняя длительность кашля 3,3 года). Кашель оценивался объективно (подсчитывалось количество кашлевых толчков за 1 ч) и субъективно с использованием ВАШ. Объективно частота кашля в случае с параллельным проведением рН-метрии была меньше в среднем на 33,3% ($p<0,001$). Значения ВАШ также значительно изменились, однако, эти изменения не коррелировали с объективными данными.

В большинстве исследований мониторирование кашля осуществлялось на протяжении 24 ч, что отнимает много времени и ресурсов, доставляет определенный психологический дискомфорт пациентам. К. Lee и соавт. задались целью определить, возможно ли уменьшить время мониторирования кашля, сохранив при этом достоверность метода [43]. Проведено 24-часовое мониторирование у 100 взрослых с хроническим кашлем с использованием LCM. Кроме того, испытываемые оценивали выраженность своего кашля при помощи ВАШ и заполняли опросник LCQ. Записи кашля проанализированы специальной компьютерной программой. Средняя частота кашля на 24-часовой записи составила 11,5 (5,8–26,6) кашлевых толчков в 1 ч. Согласно проведенному анализу выявлено, что 4-часовое мониторирование является самым коротким из тех, что наиболее точно соответствует 24-часовому исследованию ($r=0,9$, $p<0,001$). Средняя частота кашля при 4-часовом мониторировании составила 16,6 (7,3–36,8) кашлевых толчков в 1 ч. Данные и 4-часового и 24-часового мониторирования умеренно коррелировали с показателями ВАШ ($r=0,49$, $p<0,01$ и $r=0,44$, $p<0,01$ соответственно) и опросником LCQ ($r=-0,48$, $p<0,01$ и $r=-0,50$, $p<0,01$ соответственно). Таким образом, 4-часовое мониторирование кашля имеет выраженную корреляцию с 24-часовым исследованием, что может повысить практичность и удобность данного метода.

Ряд исследователей оценивали возможность применения устройств мониторирования кашля с целью оценки эффективности терапии. S. Faguci и соавт. включили в свое исследование 25 пациентов (из них 15 женщин) с хроническим кашлем длительностью более 6 мес [44]. Все пациенты заполняли опросник LCQ, оценивали тяжесть кашля с помощью ВАШ.

У всех больных проведены 24-часовое мониторирование кашля и тест на чувствительность кашлевых рецепторов с капсаицином. Пациенты наблюдались на протяжении 8 нед, после чего все исследования были проведены повторно. Среднее количество кашля при повторном визите составило 302 (246,2–347,4), что оказалось существенно ниже, чем при первом – 381 (254,1–406,8), $p<0,01$. Данные мониторирования кашля также коррелировали с показателями субъективной оценки кашля ($r=0,4-0,6$, $p<0,01$). Таким образом, авторы сделали вывод, что устройства мониторирования кашля могут быть успешно использованы для оценки эффективности терапии с достоверными результатами.

А. Key и соавт. в своем исследовании частоты кашля у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом также воспользовались устройством мониторирования кашля (Vitalojak) и предприняли попытки выявить взаимосвязь между тяжестью кашля и приемом глюкокортикостероидов, а также наличием в анамнезе курения [45]. Для того чтобы оценить воспроизводимость результатов, 24-часовое мониторирование кашля было проведено дважды с разницей в среднем 11 дней (диапазон 9,25–40,5 дня). При этом частота кашля была высоко воспроизводимой с течением времени (средняя разница в частоте кашля за 24 ч составила $5,2\pm 0,3$).

Заключение

Анализ литературы за последние 5 лет не выявил работ, результаты которых оказали бы существенное влияние на эволюцию взглядов об объективной оценке кашля или значимо повлияли на вышеописанные данные. Таким образом, исходя из результатов имеющихся на данный момент исследований, посвященных методам оценки кашля, можно сделать вывод, что, несмотря на достаточно высокую прогностическую ценность получаемых с помощью опросников данных о наличии и выраженности кашля и его влиянии на качество жизни пациента, в практической деятельности большее значение имеет фактическая информация о частоте кашля, его интенсивности, которую можно получить только с использованием методов объективной диагностики, включая аппаратные и аппаратно-программные комплексы. Помимо диагностической ценности в плане выявления кашля, результаты проведенных исследований показали возможность использования современных устройств и для оценки прогрессирования заболеваний, проявляющихся кашлем, а также для определения эффективности проводимой терапии. Показанная возможность применения 4-часового мониторирования кашля как альтернатива суточному может иметь место в отдельных случаях, но не позволяет решать весь комплекс поставленных задач у подавляющего большинства пациентов с кашлем различной этиологии с разнообразными клиническими паттернами. Несмотря на многообразие разработанных на сегодняшний момент методов объективной диагностики кашля, ни один из них не обладает набором характеристик, определяющих достаточные уровни чувствительности и специфичности, для использования в реальной клинической практике. Требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Madison JM, Irwin RS. Cough: a worldwide problem. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010;43(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.001>
- Morice AH, McGarvey L, Pavord I. British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006 Sep;61(Suppl 1):i1-i24. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.10.901>
- Hallberg P, Nagy J, Karawajczyk M, Nordang L, Islander G, Norling P, et al. Comparison of clinical factors between patients with angiotensin-

- converting enzyme inhibitor-induced angioedema and cough. *Ann Pharmacother*. 2017 Apr;51(4):293-300. <https://doi.org/10.1177/1060028016682251>
4. Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Factors correlated with dyspnea in advanced lung cancer patients: organic causes and what else? *J Pain Symptom Manage*. 2002 Jun;23(6):490-500. [https://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00400-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00400-1)
 5. Woo-Jung Song, Yoon-Seok Chang, Shoaib Faruqi, Min-Koo Kang, Ju-Young Kim, Min-Gyu Kang et al. Defining Chronic Cough: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 Mar;8(2):146-55. <https://doi.org/10.4168/air.2016.8.2.146>
 6. Kauffmann F, Varraso R. The epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011 Jun;24(3):289-94. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.10.012>
 7. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health. *Eur Respir J*. 2001;18:647-54. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00098701>
 8. Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Morice AH. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax*. 2006 Nov;61(11):975-9. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.060087>
 9. Ward N. The Leicester Cough Questionnaire. *J Physiother*. 2016 Jan;62(1):53. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2015.05.011>
 10. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest*. 2002 Apr;121(4):1123-31. <https://doi.org/10.1378/chest.121.4.1123>
 11. Spinou A, Birring SS. An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints? *J Thoracic Disease*. 2014;6(Suppl 7):S728-S34. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206260.158>
 12. Vernon M, Kline Leidy N, Nacson A, Nelsen L. Measuring cough severity: development and pilot testing of a new seven-item cough severity patient-reported outcome measure. *Thor Adv Respir Dis*. 2010 Aug;4(4):199-208. <https://doi.org/10.1177/1753465810372526>
 13. Hsu JY, Stone RA, Logan-Sinclair RB, Worsdell M, Busst CM, Chung KF. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur Respir J*. 1994 Jul;7(7):1246-53. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07071246>
 14. Prudon B, Birring SS, Vara DD, Hall AP, Thompson JP, Pavord ID. Cough and glottic-stop reflex sensitivity in health and disease. *Chest*. 2005;127:550-7. <https://doi.org/10.1378/chest.127.2.550>
 15. Hoglung NJ, Michaelson M. A method for determining the cough threshold with, some preliminary experiments on the effect of codeine. *Acta Physiol Scand*. 1950;21:168-73. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1950.tb00724.x>
 16. Bickerman HA, Itkin SE. The effect of a new bronchodilator aerosol on the airflow dynamics of the maximal voluntary cough of patients with bronchial asthma and pulmonary emphysema. *J Chron Dis*. 1958;8:629-36. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(58\)90054-7](https://doi.org/10.1016/0021-9681(58)90054-7)
 17. Calesnick B, Christensen JA, Munch JC. Antitussive action of L-propoxyphene in citric acid induced cough response. *Am J Med Sci*. 1961;242:560-4. <https://doi.org/10.1097/00000441-196111000-00005>
 18. Cohen MB. Respiratory and cough mechanisms in antitussive trials: responsiveness of objective indices to treatment of acute upper respiratory tract infections. *Respiration*. 1975;32:32-45. <https://doi.org/10.1159/000193634>
 19. Loudon RG, Brown LC. Cough frequency in patients with respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1967;96:1137-43.
 20. Reece CA, Cherry AC, Reece AT, Hatcher TB, Diehl AM. Tape recorder for evaluation of cough in children. *Am J Dis Child*. 1966;112:124-8. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1966.02090110068005>
 21. Gravenstein JS, Devloo RA, Beecher HK. Effect of antitussive agents on experimental and pathophysiological cough in man. *J Appl Physiol*. 1954;7:119-39. <https://doi.org/10.1152/jappl.1954.7.2.119>
 22. Sevelius H, Colmore JP. Objective assessment of antitussive agents in patients with chronic cough. *J New Drugs*. 1966;6:216-23.
 23. Tiffenau F. The acetylcholine cough test. *Dis Chest*. 1957;31:404-22. <https://doi.org/10.1378/chest.31.4.404>
 24. Bickerman HA, Cohen BM, German E, Itkin SE. The cough response of normal human subjects stimulated experimentally by citric acid aerosol: alterations produced by antitussive agents. *Am J Med Sci*. 1956;232:57-65. <https://doi.org/10.1097/00000441-195607000-00010>
 25. Bickerman HA, German E, Cohen BM, Itkin SE. The cough response of healthy human subjects stimulated by citric acid aerosol. Part II. Evaluation of antitussive agents. *Am J Med Sci*. 1957 Aug;234(2):191-206. <https://doi.org/10.1097/00000441-195708000-00010>
 26. Thomas J, Heurich AE, Shepherd DA, Sanzari NP. A system for the clinical assessment of the antitussive activity of caramiphen. *Curr Ther Resp*. 1974;10:1082-90.
 27. Power JT, Stewart IC, Connaughton JJ, Brash HM, Shapiro CM, Flenley DC, et al. Nocturnal cough in patients with chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Dec;130(6):999-1001.
 28. Cox ID, Wallis PJW, Apps MCP, Hughes DTD, Empey DW, Osman RCA, et al. An electromyographic method of objectively assessing cough intensity and use of the method to assess effects of codeine on the dose-response curve to citric acid. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;18:377-82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1984.tb02479.x>
 29. Poundsford JC, Birch MJ, Saunders KB. Effect of bronchodilation on the cough response to inhaled citric acid in normal and asthmatic subjects. *Thorax*. 1985;40:622-67. <https://doi.org/10.1136/thx.40.9.662>
 30. Toop LJ, Dawson KP, Thorpe CW. A portable system for the spectral analysis of cough sounds in asthma. *J Asthma*. 1990;27(6):393-7. <https://doi.org/10.3109/02770909009073356>
 31. Провоторов В.М., Бильченко Л.И., Ромашов Б.Б. Особенности спектральной туссографии у больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом. *Пульмонология*. 2000;2:56-62 [Provotorov VM, Bil'chenko LI, Romashov BB. Osobennosti spektral'noi tussografii u bol'nykh bronkhial'noi astmoi i sakharnym diabetom. *Pul'monologiya*. 2000;2:56-62 (In Russ.)].
 32. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicpinigaitis PV, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J*. 2007 Jun;29(6):1256-76. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101006>
 33. Barry SJ, Dane AD, Morice AH, Walmsley AD. The automatic recognition and counting of cough. *Cough*. 2006 Sep 28;2:8. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-2-8>
 34. Coyle MA, Keenan DB, Henderson LS, Watkins ML, Haumann BK, Mayleben DW, et al. Evaluation of an ambulatory system for the quantification of cough frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cough*. 2005;1:3. <https://doi.org/10.1016/j.rmedu.2006.03.015>
 35. Vizek E, Yigla M, Goryachev Y, Dekel E, Felis V, Levi H, et al. Validation of an ambulatory cough detection and counting application using voluntary cough under different conditions. *Cough*. 2010 May 27;6:3. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-6-3>
 36. Barton A, Gaydecki P, Holt K, Smith JA. Data reduction for cough studies using distribution of audio frequency content. *Cough*. 2012;8:12. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-8-12>
 37. Birring SS, Fleming T, Matos S, Raj AA, Evans DH, Pavord ID. The Leicester Cough Monitor: preliminary validation of an automated cough detection system in chronic cough. *Eur Respir J*. 2008 May;31(5):1013-18. <https://doi.org/10.1183/09031936.00057407>
 38. Birring SS, Matos S, Patel RB, Prudon B, Evans DH, Pavord ID. Cough frequency, cough sensitivity and health status in patients with chronic cough. *Respir Med*. 2006 Jun;100(6):1105-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.09.023>
 39. Marsden PA, Smith JA, Kelsall AA, Owen E, Naylor JR, Webster D, et al. A comparison of objective and subjective measures of cough in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Nov;122(5):903-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.029>
 40. Smith J, Owen E, Earis J, Woodcock A. Cough in COPD: correlation of objective monitoring with cough challenge and subjective assessments. *Chest*. 2006 Aug;130(2):379-85. [https://doi.org/10.1016/s0012-3692\(15\)51851-5](https://doi.org/10.1016/s0012-3692(15)51851-5)
 41. Decalmer SC, Webster D, Kelsall AA, McGuinness K, Woodcock A, Smith JA. Chronic cough: how do cough reflex sensitivity and subjective assessments correlate with objective cough counts during ambulatory monitoring? *Thorax*. 2007 Apr;62(4):329-34. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.067413>
 42. Kelsall A, Houghton LA, Jones H, Decalmer S, McGuinness K, Smith JA. A novel approach to studying the relationship between subjective and objective measures of cough. *Chest*. 2011 Mar;139(3):569-75. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0438>
 43. Lee KK, Savani A, Matos S, Evans DH, Pavord ID, Birring SS. Four-hour cough frequency monitoring in chronic cough. *Chest*. 2012 Nov;142(5):1237-43. <https://doi.org/10.1378/chest.11-3309>
 44. Faruqi S, Thompson R, Wright C, Sheedy W, Morice AH. Quantifying chronic cough: objective versus subjective measurements. *Respirology*. 2011 Feb;16(2):314-20. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01893.x>
 45. Key AL, Holt K, Hamilton A, Smith JA, Earis JE. Objective cough frequency in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cough*. 2010;6:4. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-6-4>

Поступила 01.04.2018