

Кашлевой вариант бронхиальной астмы

О.М. Урясьев, И.Б. Пономарева, М.Ф. Бхар, С.И. Глотов

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Аннотация

Кашлевой вариант бронхиальной астмы (КВБА) впервые описан W. Corrao. КВБА определяют как изолированный хронический кашель в качестве единственного симптома бронхиальной астмы (БА), реагирующий на бронходилатационную терапию. Этот фенотип БА связан с гиперреактивностью и эозинофильным воспалением дыхательных путей, положительным ответом на прием бронходилататоров, без типичных проявлений астмы, таких как одышка или свистящее дыхание. Морфологически КВБА имеет общие черты с классическим вариантом БА, такие как эозинофильное воспаление и ремоделирование дыхательных путей. КВБА считается вариантом БА, предшественником классической астмы.

Ключевые слова: хронический кашель, бронхиальная астма, кашлевой вариант бронхиальной астмы, гиперреактивность дыхательных путей.

Для цитирования: Урясьев О.М., Пономарева И.Б., Бхар М.Ф., Глотов С.И. Кашлевой вариант бронхиальной астмы. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (3): 98–101. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000404

The cough variant asthma

O.M. Uryasjev, I.B. Ponomareva, M.F. Bhar, S.I. Glotov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Cough variant asthma (CVA) was first described by W. Corrao. CVA was described as the isolated chronic cough as the only presenting symptom responsive to bronchodilator therapy. This phenotype of asthma is present with airway hyperresponsiveness, eosinophilic inflammation airways and bronchodilator responsive coughing without typical manifestation of asthma such as wheezing or dyspnea. CVA shares common features with classic asthma such as eosinophilic inflammation and airway remodeling. Because of that, CVA is clinically considered as a variant type of asthma.

Keywords: chronic cough, asthma, cough variant asthma, airway hyperreactivity.

For citation: Uryasjev O.M., Ponomareva I.B., Bhar M.F., Glotov S.I. The cough variant asthma. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (3): 98–101. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000404

БА – бронхиальная астма
ГДП – гиперреактивность дыхательных путей
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин
КВБА – кашлевой вариант бронхиальной астмы

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
FeNO – фракция выдыхаемого оксида азота
hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный белок

Введение

Одним из наиболее распространенных хронических заболеваний легких, представляющих значительную социальную проблему, является бронхиальная астма (БА). По оценке Всемирной организации здравоохранения в 2016 г. число больных астмой во всем мире равнялось приблизительно 235 млн человек. По данным некоторых прогностических аналитических исследований подсчитано, что к 2025 г. эта цифра увеличится до 400 млн. БА представляет собой серьезную медико-социальную и экономическую проблему. При этом гиподиагностика и поздняя диагностика БА остаются проблемой современной медицины. БА является сложным заболеванием, для которого характерны такие симптомы, как хрипы, одышка и кашель, трудно контролируемые у большинства пациентов [1].

Кашель – один из наиболее распространенных симптомов, с которым пациенты обращаются к врачу за медицинской помощью [2–4]. У больных БА хронический кашель может быть основным, а иногда и единственным симптомом заболевания. Это так называемый кашлевой вариант БА (КВБА), являющийся одной из самых распространенных причин хронического кашля во всем мире [4].

История возникновения термина

До 1970-х годов кашель обычно связывали с эпизодической бронхолегочной обструкцией и одышкой у пациентов с астматической симптоматикой. W. Corrao и соавт. [5] обследовали 6 пациентов с хроническим непрекращающимся кашлем в качестве единственного проявления БА, диагностированной согласно критериям Американского торакального общества [6]: у всех отмечались устойчивость симптомов в среднем в течение 6 мес, признаки бронхиальной обструкции и прекращение кашля при проведении бронхолитической терапии. Возвращение кашля при прекращении приема бронхолитических средств, его исчезновение при повторном назначении этих препаратов и последующее развитие бронхолегочной обструкции у 2 пациентов еще больше укрепили точку зрения авторов, что эти случаи представляют группу разновидностей астмы [6].

Несколько лет спустя S. Braman и W. Corrao [7] провели контрольное обследование пациентов с диагнозом КВБА (синдром Коррао) и обнаружили, что у 37% пациентов отмечалась периодическая бронхиальная обструкция. Так как приблизительно у 30% пациентов с КВБА было выявлено заболевание типичной астмы, то кашлевой вариант решили

считать предвестником БА. При обследовании пациентов с atopическим кашлем не было подтверждено развития у них в дальнейшем типичной астмы [7].

Патофизиологический механизм КВБА

Основным патофизиологическим механизмом КВБА является гиперреактивность дыхательных путей (ГДП) [8]. ГДП у пациентов с КВБА менее выражена, чем у пациентов с классической БА. Ремоделирование дыхательных путей при КВБА не так выражено, как при классической астме [9, 10]. А. Niimi и соавт. предположили, что ремоделирование дыхательных путей не защищает от бронхиальной чувствительности, но защищает от бронхиальной реактивности [10].

Бронхиальная гиперреактивность играет значительную роль в патофизиологии развития КВБА. Чувствительность кашля не меняется у пациентов с КВБА и не имеет значения в патофизиологии при КВБА [11]. Важную роль в патофизиологии КВБА играет эозинофильное воспаление [12]. Результаты исследований показали, что бронхоальвеолярный лаваж и мокрота у пациентов с КВБА содержат повышенный процент эозинофилов [13].

Кроме того, исследования показали, что не было значимого различия между КВБА и классической астмой по данным исследования уровня эозинофильного катионного белка мокроты, интерлейкина (ИЛ)-8 и выдыхаемого оксида азота (FeNO) [14, 15]. Основными патофизиологическими характеристиками КВБА являются эозинофильное воспаление и ГДП [15]. Бронхообструкция при КВБА менее выражена, чем у пациентов с классической астмой, и это может быть возможной причиной, по которой у этих пациентов нет хрипов в качестве симптома [16]. Главная загадка клинической особенности КВБА – отсутствие хрипов. Одним из возможных механизмов может быть медленный и ограниченный бронхоспазм. Причиной этого более медленного сужения бронхов, возможно, являются ремоделирование дыхательных путей [17] и изменение в продукции цитокинов.

Оценка пиковой скорости выдоха не показывает какой-либо вариабельности у пациентов с КВБА. Спирометрические измерения являются нормальными у пациентов с КВБА [17]. Кашлевой вариант астмы, как фенотип классической астмы, имеет структурные изменения, такие как утолщение субэпителиальных клеток, гиперплазия бокаловидных клеток и пролиферация сосудов в бронхиальном дереве [18]. Эти изменения менее выражены, чем у пациентов с классической астмой, и чаще всего связаны с воспалением дыхательных путей. Важную роль в развитии кашля у пациентов с КВБА играют медиаторы воспаления, такие как гистамин, простагландины D₂ и E₂, лейкотриены C₄, D₄ и E₄ [18]. Исследование М. Liu и соавт. показало сходство между AHR и уровнем воспалительных биомаркеров (ИЛ-5, ИЛ-10 и эозинофилы в индуцированной мокроте) [19]. В связи с этим исследователи сходятся во мнении, что раннее противовоспалительное лечение у пациентов с КВБА может предотвратить развитие классической астмы у этих пациентов.

Биомаркеры и диагностические критерии КВБА

Пациенты с КВБА часто сообщают, что кашель провоцируется вдыханием холодного воздуха, эмоциональной речью и не реагирует на противокашлевые препараты [19].

Н. Mochizuki и соавт. в своем исследовании показали, что дети с КВБА имеют более медленное сужение бронхов к неспецифическим раздражителям дыхательных путей, но имеют более значительную бронхиальную чувствительность, чем дети с классической астмой [20]. Бронходилатационный тест у пациентов с КВБА часто отрицательный, поскольку исходные значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) являются нормальными у пациентов с КВБА. Тест на метахолин имеет положительную прогностическую ценность до 90% для КВБА [20].

Важными параметрами являются чувствительность дыхательных путей (пороговая доза метахолина для повышения сопротивления дыхательных путей) и реактивность дыхательных путей (наклон кривых реакции дыхательного сопротивления), которые проверяются контрольными тестами. Разница в контрольном тесте между пациентами с КВБА и классической астмой заключалась только в реактивности дыхательных путей. Реактивность дыхательных путей меньше у пациентов с КВБА, в основном из-за того, что этот фенотип заболевания связан с легким бронхоспазмом, в сравнении с классическим вариантом астмы [20, 21].

Положительный тест и хороший ответ на бронходилататор или терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) могут быть критериями для диагностики КВБА [21].

Диагностика и лечение астмы – подход, основанный на фенотипе и эндотипе биомаркеров, которые можно использовать при диагностике КВБА. Исследования показали, что у пациентов с КВБА имеются повышенные маркеры мокроты (эозинофилы, ИЛ-5, ИЛ-10, простагландин D₂ и E₂, лейкотриены C₄, D₄ и E₄) [21].

Пациенты при КВБА имеют структурные изменения в эпителии бронхов, такие как субэпителиальное утолщение, гиперплазия бокаловидных клеток и пролиферация сосудов [22]. Эти изменения менее выражены, чем у пациентов с классической астмой.

Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) является биомаркером, связанным с аллергическим кашлем [22, 23]. Уровни FeNO были значительно выше у пациентов с КВБА или классической астмой, чем у здоровых людей, в исследовании, проведенном Т. Shimoda и соавт. [23]. У пациентов с КВБА FeNO значительно ниже, чем у пациентов с классической астмой. В этом исследовании значения FeNO коррелировали с выраженностью симптомов астмы.

Другим значимым маркером, который указан в литературе как полезный маркер воспаления при классической астме, является сывороточный высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) [23]. Уровни hs-CRP в сыворотке были значительно выше у пациентов с КВБА и классической астмой. Тем не менее не было обнаружено существенных различий по уровню hs-CRP между пациентами с КВБА и классической астмой. А именно, этот маркер выше у мужчин, чем у женщин, его значения повышены при

Сведения об авторах:

Урясьев Олег Михайлович – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии с курсом терапии ФДПО. ORCID: 0000-0001-8693-4696

Бхар Мохамед Фарес – аспирант каф. факультетской терапии с курсом терапии ФДПО. ORCID: 0000-0001-6721-4634

Глотов Сергей Иванович – доц. каф. факультетской терапии с курсом терапии ФДПО. ORCID: 0000-0002-4445-4480

Контактная информация:

Пономарева Ирина Борисовна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии с курсом терапии ФДПО. Тел.: +7(910)575-39-31; e-mail: docib@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0273-4388

других различных системных воспалениях, артериальной гипертензии, диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях. Значения hs-CRP также повышены у курильщиков [23].

Авторы исследований КВБА согласны с тем, что критерии, предложенные Японским обществом исследований кашля, адекватны для диагностики КВБА. Вышеуказанные критерии заключаются в следующем [24]:

- 1) хронический сухой кашель, длящийся более 8 нед;
- 2) отсутствие в анамнезе бронхолегочной обструкции или одышки и отсутствие свистящих хрипов при физикальном обследовании;
- 3) облегчение кашля при терапии бронхолитическими средствами;
- 4) ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ в нормальных пределах;
- 5) наличие бронхиальной гиперреактивности (PC20 < 10 мг/мл);
- 6) чувствительность кашлевого рефлекса в нормальных пределах;
- 7) без патологических изменений на рентгеновских снимках органов грудной клетки;
- 8) отсутствие постназального затекания в качестве причины кашля.

Однако, если некоторые критерии не выполнены, диагноз КВБА может быть установлен при наличии наиболее важных из вышеперечисленных критериев [24].

Наиболее важным критерием является реакция на бронхолитическую терапию, которая может быть отличной, когда кашель полностью разрешен, хорошей, когда улучшились сон и качество жизни в дневное время, довольно хорошей, когда тяжесть и частота кашля были несколько снижены, и плохой, когда кашель не изменился [25].

Фармакотерапия

После постановки диагноза лечение КВБА по сути аналогично таковому при классической астме [26]. Бронхолитические средства (ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия) могут использоваться, особенно у пациентов с

периодическим кашлем. Ингаляционные кортикостероиды – лечение 1-й линии при КВБА, особенно у пациентов с непрекращающимся кашлем [26, 27].

Исследование М. Fujitama и соавт. также показало, что применение ИГКС предотвращает развитие классической астмы у пациентов с КВБА. Если монотерапия с ИГКС является недостаточной, то она дополняется другими средствами, такими как длительно действующие β_2 -агонисты, медленно высвобождающиеся теофиллины или антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Эффективность монотерапии с антагонистами рецептора лейкотриена, как сообщается, обусловлена ее противовоспалительным действием [16].

Иногда при тяжелом обострении КВБА может потребоваться прием оральных кортикостероидов коротким курсом. У группы пациентов с КВБА может развиваться бронхолегочная обструкция с прогрессированием до классической астмы. Если при КВБА не применяются ингаляционные кортикостероиды, то доля прогрессирования до классической астмы сообщается на уровне от 30 до 40%. Факторы, способные предсказать развитие классической астмы, включают гиперреактивность дыхательных путей и усиленную максимальную реакцию дыхательных путей на метахолин, эозинофилию мокроты и сенсибилизацию к аллергенам. Раннее лечение с помощью ИГКС может снизить риск прогрессирования до классической астмы [27, 28]. Избегание соответствующих аллергенов также может быть важным. Как при классической астме, кашель при КВБА часто рецидивирует при прерывании лечения [28].

Заключение

КВБА является одной из наиболее частых причин хронического кашля, что необходимо учитывать у пациентов с непрекращающимся кашлем. Роль ИГКС при КВБА очень важна, они не только облегчают кашель при КВБА, но также могут предотвратить бронхолегочную обструкцию, перестройку дыхательных путей и хроническую обструкцию дыхательных путей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Исаева И.А., Урясьев О.М., Чунтышева Е.Г. и др. Эффективность применения комплексов физических факторов у больных бронхиальной астмой с сопутствующей гипертонической болезнью. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(1):63-73 [Isaeva IA, Uryasyev OM, Chuntysheva EG, et al. Effectiveness of application of complexes of physical factors in patients with bronchial asthma and comorbid essential hypertension. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)* (In Russ.)]. doi: 10.23888/HMJ2018163-73
2. Рогачиков А.И., Урясьев О.М. Техника ингаляции лекарственных средств и контроль над бронхиальной астмой. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2016;24(3):86-91 [Rogachikov AI, Uryasyev OM. The medication inhale technology and asthma control. *Rossiiskii Mediko-Biologicheskii Vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2016;24(3):86-91 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PAVLOVJ2016386-91
3. Niimi A Geography and cough a etiology. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20:383-7. doi: 10.1016/j.pupt.2006.10.014
4. Marsden PA, Smith JA, Kelsall AA, et al. A comparison of objective and subjective measures of cough in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:5903-7. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.029
5. Corrao W, Braman S, Irwin R. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med*. 1979;300:633-7. doi: 10.1056/nejm197903223001201
6. Niimi A, Matsumoto H, Mishima M. Eosinophilic airway disorders associated with chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22:114-20. doi: 10.1016/j.pupt.2008.12.001
7. Braman S, Corrao W. Chronic cough. Diagnosis and treatment. *Prim Care*. 1985;12:217-25. doi: 10.3928/0090-4481-19960301-09
8. Birring SS, Parker D, Brightling CE, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(1):15-9. doi: 10.1164/rccm.200308-1092OC
7. Niimi A. Cough variant asthma: a major cause of chronic cough. *Clin Pulm Med*. 2008;15:189-96. doi: 10.1097/cpm.0b013e31817e3059
8. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:40-7. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.042
9. Arakawa H, Hamasaki Y, Kohno Y, et al. Japanese guidelines for childhood asthma 2017. *Allergol Inter*. 2017;66(2):190-204. doi: 10.1016/j.alit.2016.11.003
10. Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, et al. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):983-8. doi: 10.1164/rccm.200211-1268OC

11. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K: Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax*. 2003;58:14-8. doi: 10.1136/thorax.58.1.14
12. Ioan I, Poussel M, Coutier L, et al. What is chronic cough in children? *Front Physiol*. 2014;5:322. doi: 10.3389/FPHYS.2014.00322
13. Niimi A. Cough and asthma. *Cur Respir Med Rev*. 2011;7(1):47-54. doi: 10.2174/15733981179410932
14. Morjaria B, Kastelik A. Unusual asthma syndromes and their management. *Ther Advanc Chron Dis*. 2011;2(4):249-64. doi: 10.1177/2040622311407542
15. Masayuki H, Motoyasu I, Manabu S, Haruhito S. Smart Therapy for the initial treatment for cough variant asthma could lead to the improvement of adherence to therapy. *Respirology*. 2017;22:88-278. doi: 10.1111/resp.13207_215
16. Fujimura M, Hara J, Myou S. Change in bronchial responsiveness and cough reflex sensitivity in patients with cough variant asthma: Effect of inhaled corticosteroids. *Cough*. 2005;1:5. doi: 10.1186/1745-9974-1-5
17. De Diego A, Martinez E, Perpina M, et al. Airway inflammation and cough sensitivity in cough-variant asthma. *Allergy*. 2005;60(11):1407-11. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00609
18. Kanazawa H, Eguchi Y, Nomura N, Yoshikawa J. Analysis of vascular endothelial growth factor levels in induced sputum samples from patients with cough variant asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2005;95(3):266-71. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61224
19. Liu M, Liu K, Zhu N, et al. Inflammatory mediators in induced sputum and airway hyperresponsiveness in cough variant asthma during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Mediat Inflamm*. 2012;2012:403868. doi: 10.1155/2012/403868
20. Mochizuki H, Arakawa H, Tokuyama K, Morikawa A. Bronchial sensitivity and bronchial reactivity in children with cough variant asthma. *Chest*. 2005;128(4):2427-34. doi: 10.1378/chest.128.4.2427
21. Masayuki H, Motoyasu I, Manabu S, Haruhito S. Smart Therapy for the initial treatment for cough variant asthma could lead to the improvement of adherence to therapy. *Respirology*. 2017;22:88-278. doi: 10.1111/resp.13207_215
22. Asano T, Takemura M, Fukumitsu K, et al. Diagnostic utility of fractional exhaled nitric oxide in prolonged and chronic cough according to atopic status. *Allergol Intern*. 2017;66(2):344-50. doi: 10.1016/j.alit.2016.08.015
23. Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R, et al. The fractional exhaled nitric oxide and serum high sensitivity C-reactive protein levels in cough variant asthma and typical bronchial asthma. *Allergol Intern*. 2013;62(2):251-7. doi: 10.2332/allergolint.12-OA-0515
24. Ichinose M, Sugiura H, Nagase H, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2017. *Allergol Intern*. 2017;66(2):163-89. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.005
25. Magni C, Chellini E, Zanasi A. Cough variant asthma and atopic cough. *Multidisciplinary Respir Med*. 2010;5(2):99-103. doi: 10.1186/2049-6958-5-2-99
26. Sridaran S, Gonzalez-Estrada A, Aronica AM. A case of cough variant asthma undiagnosed for 16 years. *Operation and Maintenance Center – Radio*. 2014;2014(2):29-30. doi: 10.1093/omcr/omu012
27. Terasaki G, Paauw DS. Evaluation and treatment of chronic cough. *Med Clin North Am*. 2014;98(3):391-403. doi: 10.1016/j.mcna.2014.01.002
28. Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effects of montelukast in patients with cough variant asthma. *Respiration*. 2012;83:308-1. doi: 10.1159/000332835

Поступила 01.06.2019