



Антонович Ж.В.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Кашель в клинической практике: подходы к оценке и лечению

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 19.10.2023

Принята: 09.01.2024

Контакты: zhanonovich@mail.ru

Резюме

В повседневной клинической практике кашель является наиболее распространенным симптомом. Понимание причин и механизмов кашля помогает назначить оптимальную терапию. Оценка продолжительности кашля позволяет определить его возможные причины и потенциальные диагнозы, а также выбрать алгоритм ведения пациента. Монтелукаст (Синглон®) представляет собой препарат выбора при хроническом кашле и гиперреактивности дыхательных путей, включая постковидный период. Инозин пранобекс (Гроприносин®) может рассматриваться как эффективный и безопасный лекарственный препарат для лечения и профилактики вирусных инфекций, гриппа и COVID-19-инфекции, способных приводить к стойкой иммуносупрессии, гиперреактивности дыхательных путей и затяжному кашлю.

Ключевые слова: кашель, механизмы, причины, продолжительность, оценка, алгоритм ведения пациентов, симптомы тревоги, осложнения кашля, острые респираторные вирусные инфекции, хронический кашель, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, монтелукаст, Инозин пранобекс

Antanovich Zh.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Cough in Clinical Practice: Approaches to Assessment and Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 19.10.2023

Accepted: 09.01.2024

Contacts: zhantonovich@mail.ru

Abstract

In everyday clinical practice, cough is the most common symptom. Understanding the causes and mechanisms of cough helps prescribe optimal therapy. Evaluation of the cough duration allows one to determine its possible causes and potential diagnoses, as well as to choose a patient management algorithm. Montelukast (Singlon®) is the drug of choice for chronic cough and airway hyperresponsiveness, including the post-COVID period. Inosine pranobex (Gropirinosin®) can be considered as an effective and safe drug for the treatment and prevention of viral infections, influenza and COVID-19, which can lead to persistent immunosuppression, airway hyperresponsiveness and prolonged cough.

Keywords: cough, mechanisms, causes, duration, assessment, patient management algorithm, red flags, complications of cough, acute respiratory viral infections, chronic cough, leukotriene receptor antagonists, montelukast, Inosine pranobex

В повседневной клинической практике кашель рассматривается как наиболее распространенный симптом. Несмотря на то что в последние годы достигнут значительный прогресс в диагностике и терапии этого состояния, ведение пациентов с кашлем остается сложной областью с ограниченной доказательной базой [1, 2].

Кашель является физиологическим защитным механизмом, помогающим очистить дыхательные пути (ДП) от избытка секрета и инородных тел, и может быть полезным для человека, но не для окружающих из-за содействия распространению инфекции [3].

Наиболее частая причина острого кашля – поражение ДП вследствие острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [4]. Несмотря на то что кашель является защитным механизмом, он неприятен и негативно влияет на сон и общее самочувствие. Соответственно, большинство пациентов с острым кашлем обращаются за медицинской помощью, чтобы смягчить симптомы и уменьшить их продолжительность [4]. Таким образом, кашель представляет собой один из наиболее частых симптомов, приводящих к обращению за медицинской помощью, что ведет к значительным расходам на здравоохранение [4].

Хронический кашель встречается часто, преимущественно у женщин среднего возраста. Распространенность хронического кашля среди населения неясна и, по данным разных исследований, составляет от 1,2–2% до 10% [5–9].

Многие пациенты не обращаются за медицинской помощью, терпят симптомы или занимаются самолечением [5, 6].

Пациенты испытывают значительное ухудшение качества жизни [9]. Влияние хронического кашля на качество жизни сравнимо с другими респираторными заболеваниями, например, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [10]. Пациенты чувствуют многочисленные неприятные симптомы, такие как дискомфорт в горле, боль в груди, усталость, головокружение, обмороки и недержание мочи [11]. При хроническом кашле у пациентов часто встречается тревожность наряду с плохим настроением, усталостью, соматическими симптомами, негативными убеждениями о болезни и отсутствием ясного повествования о заболевании [12–14]. Пациенты часто высказывают опасения по поводу серьезности своего заболевания [14]. Страдающие от кашля сообщают о смущении и значительных социальных ограничениях, связанных с негативными реакциями окружающих [15]. В тяжелых случаях кашель приводит к значительному снижению качества жизни, сопровождается недержанием мочи, кашлевыми обмороками и дисфонией, ведущими к социальной изоляции, депрессии и сложности в отношениях [9, 16].

Кашель связан с увеличением расходов на здравоохранение. Частым явлением становятся при этом пропуски работы и посещение учреждений первичной медико-санитарной помощи [17, 18].

Повторные обследования, лечение и направления к специалистам увеличивают расходы на здравоохранение [6]. Рынок запатентованных средств от кашля значителен и составляет, например, в Великобритании около 400 миллионов фунтов стерлингов в год [6].

В проведенных ранее исследованиях факторы, связанные с хроническим кашлем, включали курение сигарет, хроническую обструктивную болезнь легких, ожирение, рефлюкс, ринит и использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [5, 6, 19]. У многих пациентов могла быть невыявленная сопутствующая патология [6].

Недавние достижения в диагностике и лечении кашля еще не нашли широкого применения в повседневной клинической практике.

Понимание причин и механизмов кашля помогает назначить оптимальную терапию.

Механизмы кашлевого рефлекса

Кашель является защитным рефлексом, предотвращающим аспирацию инородных тел и чужеродных материалов.

ДП иннервируются чувствительными нейронами, активация которых осуществляется через блуждающий нерв к стволу головного мозга и высшим центрам (рис. 1) [20].

Нервы ДП воспринимают ирританты окружающей среды, вредные или механические раздражители через рецепторы на нервных окончаниях, например, TRPV1 и TRPA1 (рис. 2) [20].

В состоянии здоровья или болезни стимуляция этих рецепторов может привести к «позыву к кашлю», связанному с ощущением першения в горле [21].

Рецепторы, такие как АТФ-зависимый ионный канал P2X3, также могут активировать дыхательные нервы (рис. 2) [20]. АТФ может высвободиться при повреждении клеток, воспалении и инфекции [20]. Активация кашлевых периферических

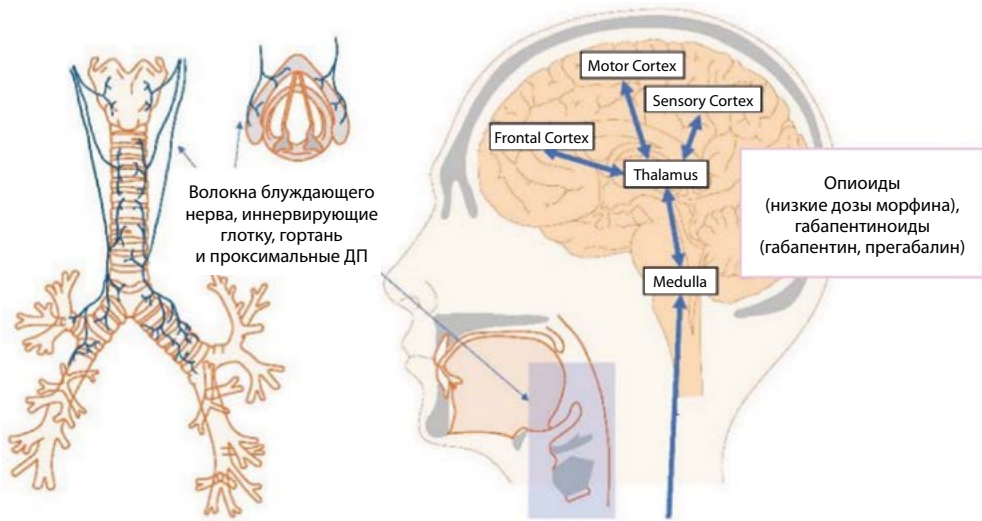


Рис. 1. Механизмы кашлевого рефлекса [20]

Примечание: ДП – дыхательные пути.

Fig. 1. Mechanisms of the cough reflex [20]

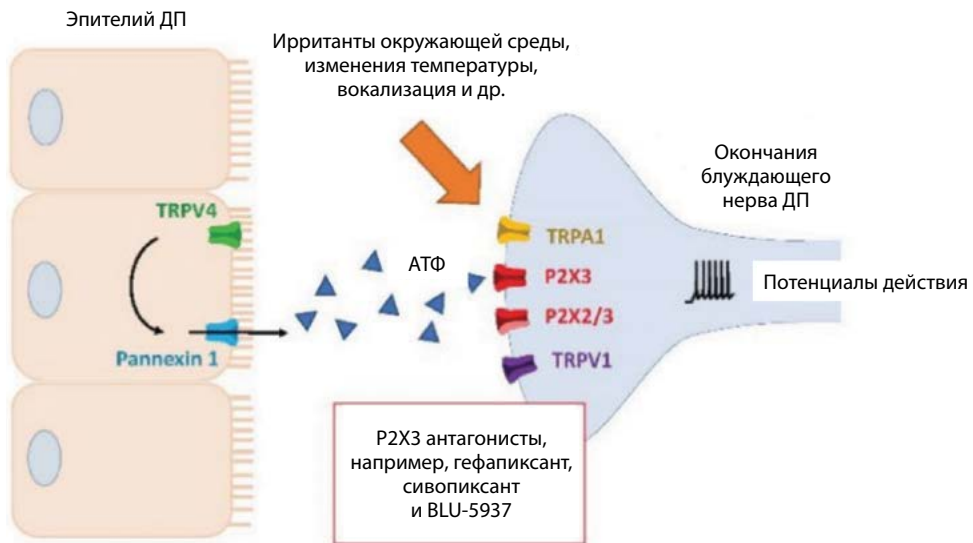


Рис. 2. Нейрофизиология кашлевого рефлекса [20]

Примечание: ДП – дыхательные пути.

Fig. 2. Neurophysiology of the cough reflex [20]

нервных окончаний в конечном итоге входит в сложную сеть центральной нервной системы (ЦНС), регулирующую кашлевую реакцию [20]. В ЦНС находятся важные центры торможения периферических возбуждающих входов. Другие анатомические области, иннервируемые блуждающим нервом, такие как ухо (рефлекс Арнольда) и пищевод, могут способствовать повышенной кашлевой чувствительности [20].

Оценка продолжительности кашля

Оценка продолжительности кашля позволяет определить его возможные причины и потенциальные диагнозы, а также разработать план обследования и выбрать тактику лечения пациента.

В настоящее время выделяют [9, 22]:

- 1) острый кашель (длится <3 недель), обычно проходит сам по себе и является следствием вирусной инфекции;
- 2) подострый кашель (длится 3–8 недель);
- 3) хронический кашель (длится >8 недель).

На основании оценки продолжительности кашля разработаны диагностические подходы и алгоритмы ведения пациентов с острым, подострым и хроническим кашлем (рис. 3–5) [9, 22].



Рис. 3. Алгоритм ведения пациентов в возрасте ≥15 лет с острым кашлем (продолжительностью <3 недель) [22]

Примечания: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ВДП – верхние дыхательные пути; НДП – нижние дыхательные пути.

Fig. 3. Algorithm for the management of patients aged ≥15 years with acute cough (<3 weeks duration) [22]

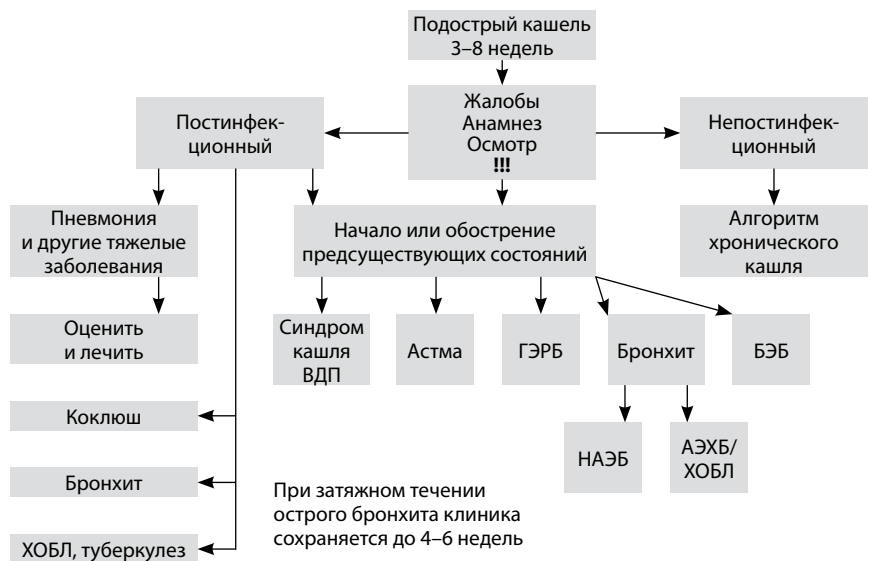


Рис. 4. Алгоритм ведения пациентов в возрасте ≥ 15 лет с подострым кашлем (продолжительностью от 3 до 8 недель) [22]

Примечания: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ВДП – верхние дыхательные пути; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; НАЭБ – неастматический эозинофильный бронхит; АЭХБ – астматический эозинофильный хронический бронхит; БЭБ – бронхоэктатическая болезнь.

Fig. 4. Algorithm for the management of patients aged ≥ 15 years with subacute cough (lasting 3 to 8 weeks) [22]

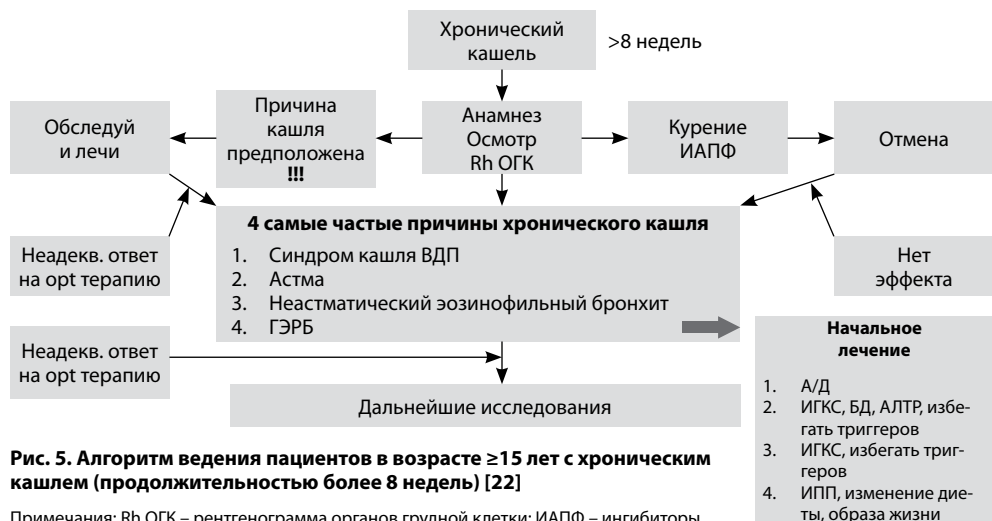


Рис. 5. Алгоритм ведения пациентов в возрасте ≥ 15 лет с хроническим кашлем (продолжительностью более 8 недель) [22]

Примечания: Rh ОГК – рентгенограмма органов грудной клетки; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ВДП – верхние дыхательные пути; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; А/Д – антигистаминные/деконгестанты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БД – бронходилататоры; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Fig. 5. Algorithm for the management of patients aged ≥ 15 years with chronic cough (lasting more than 8 weeks) [22]

Алгоритм ведения пациентов с кашлем

Как видно из представленных алгоритмов, первым шагом при работе с пациентом, предъявляющим жалобы на кашель, является первичная клиническая оценка, обязательно включающая:

- 1) проверку на наличие симптомов тревоги;
- 2) оценку влияния экологических и профессиональных факторов, включая курение (как активное, так и пассивное);
- 3) уточнение факта приема лекарств, вызывающих кашель (ингибиторы АПФ, ситаглиптин) [22].

При анализе жалоб пациента и сборе анамнеза необходимо уточнить характер кашля (сухой или влажный, периодический или постоянный), когда он начался, не связан ли с острой респираторной инфекцией или недавним путешествием (например, туберкулез), сопровождается ли приступообразный кашель рвотой или респираторным вскриком (при коклюше), когда усиливается (днем или ночью, дома, на работе или на улице, при разговоре, физической нагрузке, в положении лежа), имеются ли другие симптомы, например, свистящие хрипы, изжога, постназальный затек, заложенность носа и одышка, есть ли у пациента в анамнезе атопия, ринит, хронические заболевания. Очень важно также уточнить, насколько выражен кашель и как он влияет на качество жизни пациента.

Особую настороженность следует проявлять у пациентов с симптомами тревоги. При наличии симптомов тревоги необходимо проведение немедленного обследования и лечение установленной причины кашля [22].

Симптомы тревоги [22]:

1. Кровохарканье.
2. Курящие лица в возрасте старше 45 лет с новым кашлем, изменением кашля или голоса.
3. Курящие лица в возрасте 55–80 лет с индексом курения 30 пачка/лет или бросившие курить в течение последних 15 лет.
4. Выраженная одышка, особенно в покое и ночью.
5. Охриплость голоса.
6. Системные симптомы (повышение температуры тела, потеря массы тела, отеки или увеличение веса).
7. Проблемы с глотанием.
8. Рвота.
9. Повторяющаяся пневмония.
10. Изменения при обследовании и выполнении рентгенографии органов грудной клетки, совпадающие с длительностью кашля.

Наиболее частые причины хронического кашля. В случае затяжного, хронического кашля и отсутствия симптомов тревоги наиболее частыми причинами являются [9, 22]:

- 1) синдром кашля верхних ДП, вторичный к риносинуситу (ранее синдром постназального затекания);
- 2) бронхиальная астма (БА) и ее кашлевой вариант;
- 3) неастматический эозинофильный бронхит (НАЭБ);
- 4) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

Второй шаг при ведении пациента с хроническим кашлем включает оценку и лечение наиболее частых причин (рис. 6) [22].

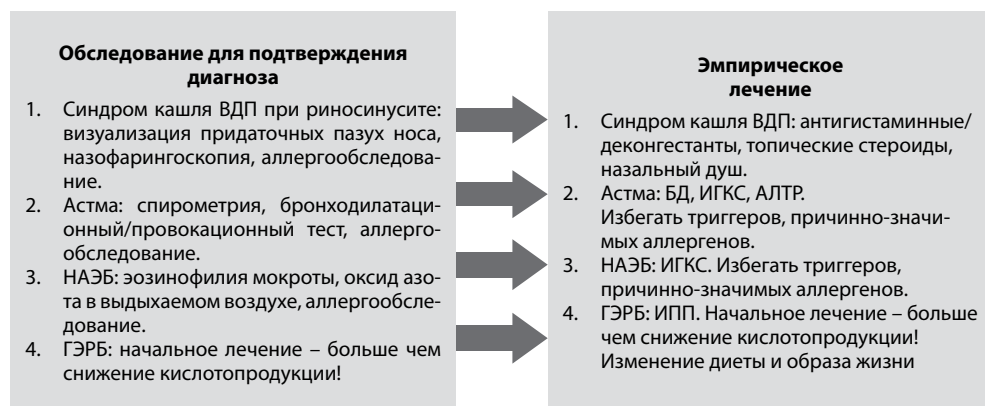


Рис. 6. Ведение пациента с хроническим кашлем: оценка и лечение наиболее частых причин [22]

Примечания: ВДП – верхние дыхательные пути; НАЭБ – неастматический эозинофильный бронхит; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; БД – бронходилататоры; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Fig. 6. Management of a patient with chronic cough: assessment and treatment of the most common causes [22]

Неадекватный ответ на оптимальную терапию через 4–6 недель указывает на необходимость перейти к третьему шагу и рассмотреть другие причины хронического кашля, например такие, как неастматические заболевания легких (ХОБЛ, бронхиолит, интерстициальные болезни легких, рак легкого, бронхоэктазы, микобактериальная инфекция), синдром обструктивного апноэ сна, левожелудочковая недостаточность, сердечные аритмии, рецидивирующая ТЭЛА, синдром соматического кашля (ранее психогенный кашель) [9, 22]. В этом случае требуется проведение дальнейших исследований [9, 22].

Дальнейшие исследования в случае неадекватного ответа на оптимальную терапию наиболее вероятной причины хронического кашля через 4–6 недель лечения [22]:

1. 24-часовая рН/импеданс метрия.
2. Эзофагогастродуоденоскопия и/или видеофлуороскопическая оценка глотания.
3. Рентгеноскопия желудка с барием.
4. Визуализация придаточных пазух носа.
5. Компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения (КТ ОГК).
6. Бронхоскопия.
7. Электрокардиография (ЭКГ), холтер-мониторирование ЭКГ, УЗИ сердца.
8. Оценка факторов окружающей среды и профессиональных факторов.
9. Рассмотреть необычные/редкие причины хронического кашля.

КТ ОГК не следует назначать рутинно. Радиационное воздействие должно быть сведено к минимуму, а значимость аномалий, обнаруженных при рутинном выполнении КТ ОГК, сомнительна [9, 23–25].

КТ ОГК следует использовать по показаниям, например, при хроническом продуктивном кашле для исключения бронхоэктазов, при подозрении на рак легкого

и/или у пациента из группы высокого риска (частота выявления 1–2%), при кровохарканье, если пациент жалуется на «лающий» кашель, указывающий на коллапс ДП (динамическая экспираторная КТ) [25–27].

Рутинная бронхоскопия не имеет значения для большинства пациентов с хроническим кашлем. Метод может использоваться для выявления аномалий трахеи, например, остеохондропластической трахеопатии, коллапса ДП и трахеобронхомаляции [28–30].

Бронхоскопия показана:

- при подозрении на коллапс ДП («лающий» кашель +/- соответствующие результаты КТ ОГК);
- при подозрении на инородное тело ДП;
- для исключения инфекции и оценки отделяемого из ДП при невозможности/нецелесообразности забора мокроты [28–30].

Ларингоскопия позволяет напрямую визуализировать носовые ходы и гортань и может быть показана пациентам с хроническим кашлем в некоторых случаях:

- при сохраняющихся, несмотря на лечение, симптомах риносинусита/ринита;
- при симптомах осиплости голоса;
- при подозрении на индуцируемую обструкцию гортани [31].

Четвертый шаг алгоритма ведения пациента с хроническим кашлем предлагает рассмотреть рефрактерный хронический кашель [22].

Термин «рефрактерный хронический кашель» используется при сохранении кашля, несмотря на лечение сопутствующих состояний или при их отсутствии [9, 22, 32]. При рефрактерном хроническом кашле причина выявлена, но кашель сохраняется, несмотря на лечение, основанное на фенотипе пациента [9, 22, 32]. У многих пациентов с рефрактерным хроническим кашлем первичным нарушением является кашлевая гиперчувствительность [32].

Рефрактерный необъяснимый хронический кашель характеризуется отсутствием как причины кашля, так и симптомов, указывающих на кашлевую гиперчувствительность [9, 22, 32].

Синдром кашлевой гиперчувствительности – это расстройство, характеризующееся мучительным кашлем, часто провоцируемым низким уровнем термического, механического или химического воздействия. Считается, что это расстройство опосредовано повышенной чувствительностью сенсорных нейрональных путей, контролирующих кашель, включающих блуждающий нерв и ЦНС [9, 32].

Гортанная гиперчувствительность. Считается, что гиперчувствительность нейронов лежит в основе ряда гортанных симптомов (включая хронический кашель, индуцируемую обструкцию гортани и др.). Гортанная гиперчувствительность опосредуется блуждающим нервом и иннервацией структур гортани центральной нервной системой [21, 32].

Хронический кашель в настоящее время также рассматривается как нейропатическое расстройство [9]. Все больше доказательств поддерживает концепцию, согласно которой нарушение регуляции нейрональных путей, контролирующих кашель, играет определенную роль у пациентов с хроническим кашлем, и особенно с рефрактерным хроническим кашлем (рис. 1) [9, 20].

Больные кашляют в ответ на незначительное воздействие раздражителей окружающей среды (например, духи, чистящие средства), действия, обычно не вызывающие

кашель (например, разговоры, смех), а также без провокации, что свидетельствует о синдроме гиперчувствительности к кашлю [21, 33].

Астма, рефлюкс и риносинусит связаны с хроническим кашлем, но кашель не типичен для этих распространенных состояний, что может указывать на наличие дополнительных механизмов. Наконец, исследования показывают усиление экспериментально вызванных кашлевых реакций, повышенную активность ЦНС и снижение контроля над кашлем у пациентов с хроническим кашлем, наряду с клиническими испытаниями, демонстрирующими эффективность ряда нейромодулирующих методов лечения [34–38].

Пока еще нет объективного теста на кашлевую гиперчувствительность, диагноз устанавливается методом исключения при отсутствии ответа на лечение сопутствующих состояний.

Признаки кашлевой гиперчувствительности присутствуют при многих респираторных заболеваниях (например, астма, ХОБЛ, идиопатический легочный фиброз) и могут проходить самостоятельно или в процессе лечения [39, 40].

Природа нейрональной дисрегуляции, лежащей в основе кашлевой гиперчувствительности, может быть различной, что объясняет, почему у одних пациентов хронический кашель / кашлевая гиперчувствительность разрешается при лечении причины кашля, в то время как у других – нет.

Перспективным является лечение, направленное на механизмы, лежащие в основе кашлевой гиперчувствительности, включающее немедикаментозную терапию, низкие дозы морфина и габапентина (рис. 1) [20, 38, 41, 42].

В настоящее время разрабатываются новые методы лечения, при этом наиболее многообещающими оказались антагонисты P2X3 [43–46].

В центре внимания будущих исследований находятся лучшее понимание механизмов, лежащих в основе кашлевой гиперчувствительности, и идентификация ее биомаркеров, позволяющие разработать перспективные методы лечения рефрактерного хронического кашля.

Пошаговое ведение пациентов с хроническим кашлем представлено в таблице [47].

Пошаговое ведение пациентов с хроническим кашлем [47]
Stepwise management of patients with chronic cough [47]

Шаг	Алгоритм действий
1	Первичная клиническая оценка, в том числе: 1. Проверка на наличие симптомов тревоги. 2. Оценка влияния экологических и профессиональных факторов. 3. Прием лекарств (ингибиторы АПФ)
2	Оценка и лечение наиболее частых причин хронического кашля: 1. Синдром кашля верхних дыхательных путей. 2. Астма и кашлевой вариант астмы. 3. Неастматический эозинофильный бронхит. 4. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
3	Рассмотреть другие причины кашля в случае неадекватного ответа на лечение
4	Рассмотреть рефрактерный хронический кашель

Курение

Отказ от курения уменьшает кашель, снижая активность хронического бронхита. Поскольку никотин подавляет кашлевой рефлекс, у ряда пациентов в течение некоторого периода после отказа от курения может возникнуть более сильный кашель вследствие усиления кашлевой гиперчувствительности на фоне никотиновой абстиненции из-за прекращения курения [48]. При ухудшении симптомов для предотвращения рецидива кашлевой гиперчувствительности может быть полезна никотин-замещающая терапия [48].

Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ вызывают гиперчувствительность к кашлю и должны быть отменены у всех пациентов, независимо от основной причины кашля или временной связи с симптомами [49]. Возможен переход на блокаторы рецепторов к ангиотензину II. После отмены ингибиторов АПФ улучшение по кашлю может наступить через 4 недели и более [49].

Хронический продуктивный кашель лечится иначе, чем сухой или минимально продуктивный кашель. Пациенты страдают от неблагоприятных последствий для здоровья независимо от наличия бронхиальной обструкции или статуса курения [50]. Рекомендуются раннее выполнение КТ ОГК и посев мокроты [50]. Следует исключать бронхоэктазы и другие причины и заболевания ДП, курение сигарет, воздействие окружающей среды (пыль), иммунодефициты и возможные аномалии трахеи (например, остеохондропластическая трахеопатия, спадение ДП и трахеобронхомалия) [50]. Описан фенотип идиопатического продуктивного кашля с персистирующей инфекцией ДП, относительно сохранной функцией легких, нейтрофильным воспалением ДП и отсутствием явных рентгенологических признаков бронхоэктазов [51, 52].

Имеются ограниченные доказательства по лечению хронического продуктивного кашля, поэтому стоит сосредоточиться на лечении основного заболевания, инфекции ДП, муколитической терапии (например, карбоцистеин 750 мг 3 раза в день) и обучении пациентов физиотерапевтическим методам очистки ДП с возможным использованием гипертонического раствора [53, 54].

Накапливаются доказательства в поддержку применения длительной терапии макролидами в низких дозах у пациентов с продуктивным кашлем, который сохраняется, несмотря на все вмешательства (например, азитромицин 500 мг 3 раза в неделю) [55]. Макролиды следует использовать только при продуктивном хроническом кашле или при наличии основного заболевания ДП, поскольку они неэффективны у пациентов с сухим/непродуктивным рефрактерным хроническим кашлем [56, 57].

Макролиды на длительный период назначаются только после оценки врачом-специалистом [58].

Эозинофильное заболевание ДП рассматривается как распространенная причина кашля, поддающаяся лечению. Эозинофильное заболевание ДП включает различные нозологии, такие как «классическая» астма, «кашлевой вариант астмы» и «неастматический эозинофильный бронхит», и может осложнять другие заболевания ДП (ХОБЛ, бронхоэктазы) [59, 60].

Значительная (>3%) эозинофилия мокроты является «золотым стандартом» диагностики, но технически сложна и малодоступна. Уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и количество эозинофилов в периферической крови косвенно

отражают эозинофилию ДП. Считается, что повышенные уровни FeNO (>40 ppb) подтверждают диагноз астмы у пациента с типичными симптомами [61, 62].

Полезность этих маркеров для прогнозирования ответа на ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) при хроническом кашле менее очевидна. Недавний мета-анализ показал, что частота ответа на лечение ИГКС была значительно выше, если FeNO >25 ppb (ОШ 13,5, чувствительность 77,4%, специфичность 81,3%), поэтому уровень FeNO >25 ppb должен побудить к назначению ИГКС [63]. Уровень FeNO <25 ppb ассоциирован с низкой скоростью ответа на ИГКС, и их назначение должно рассматриваться только в том случае, если есть и другие факторы, указывающие на эозинофильное заболевание ДП. Повышенное количество эозинофилов в крови ($\geq 0,3 \times 10^9/\text{л}$) подтверждает диагноз эозинофильного заболевания ДП, но этот показатель недостаточно чувствителен и специфичен для диагностики [61]. В одном исследовании сообщалось о его слабой корреляции с ответом на лечение [64].

У пациентов с хроническим кашлем и отсутствием других признаков заболевания ДП при нормальной спирометрии и с низкими биомаркерами эозинофильного воспаления следует избегать использования ИГКС и рассматривать альтернативные причины кашля.

У пациентов с кашлем и другими признаками заболевания ДП или без других признаков заболевания ДП и обструкции, но с повышенными биомаркерами эозинофильного воспаления (FeNO >25 ppb и эозинофилы в крови $\geq 0,3 \times 10^9/\text{л}$) рекомендовано назначение пробной терапии будесонидом по 200 мкг 2 раза в день или эквивалентом в течение 1 месяца [63]. При неполном ответе на лечение рекомендуется удвоить дозу ИГКС или добавить к лечению антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), например, Монтелукаст 10 мг на ночь [65]. Возможно применение пероральных кортикостероидов, например, преднизолона 30 мг в сутки в течение 2 недель [65]. Следует также рассмотреть возможность несоблюдения режима лечения пациентом, если маркеры остаются высокими [65].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Физиологические уровни рефлюкса могут стимулировать эпизоды кашля [66].

Лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) эффективно только в том случае, если у пациента есть изжога или другие явные признаки кислотного рефлюкса, например, регургитация, боль или дискомфорт в верхней части живота/груди [67–69].

ИПП назначается в стандартной дозе 2 раза в день на 1 месяц, например, лансопразол 30 мг 2 раза в день за 30–60 минут до еды. Доза может быть увеличена только для контроля изжоги [70]. Большинство пациентов с хроническим кашлем не реагируют на лечение ИПП. Фундопликация не может быть рекомендована только для лечения кашля при отсутствии типичных симптомов и объективных признаков рефлюкса [71].

Синдром кашля верхних ДП

При наличии назальных симптомов могут быть полезными радиологические исследования. Однако случайные изменения пазух носа могут присутствовать в одной трети КТ-исследований (120) и в двух третях МРТ-исследований [72, 73].

«Постназальное затекание» может быть симптомом хронического риносинусита и сопровождаться персистирующими симптомами со стороны горла. Есть сомнения

относительно его связи с хроническим кашлем [74]. Только у меньшинства пациентов с очевидными выделениями из носа, вторичными по отношению к инфекционному хроническому риносинуситу, сообщается о кашле как о симптоме [75].

Несмотря на нормальные результаты отоларингологического обследования, многие пациенты жалуются на стойкие симптомы со стороны горла: ощущение комка в горле, дисфонию, выделение слизи из горла или ощущение слизи, попадающей в горло из носа, откашливание, дискомфорт в горле, раздражение, щекотание и удушье. Эти симптомы часто сосуществуют с хроническим кашлем и могут иметь общую причину [76, 77].

Клиницисты должны знать о других потенциальных причинах хронических симптомов горла, которым ранее уделялось мало внимания в связи с теорией этиологии рефлюкса [78–80].

В проведенных исследованиях психологический дистресс, ожирение, жизненные события, храп, сухость верхних ДП, гормональные изменения и ларингеальная гиперчувствительность были связаны с хроническими симптомами горла и голоса [81–86].

Симптомами «красного флага», указывающими на злокачественное новообразование / доказуемую патологию, являются персистирующая дисфония или прогрессирующая дисфагия +/- локализованная боль; наибольший риск у курильщиков старше 45 лет. Функциональные симптомы носят более непостоянный характер.

Индукцируемая обструкция гортани – частое явление у 2/3 пациентов с хроническим кашлем. Это связано с нарушением голоса и нарушением паттерна дыхания и, вероятно, является проявлением гиперчувствительности гортани [87]. Диагноз подтверждается функциональной ларингоскопией, а лечение проводится с помощью логопедического вмешательства [88].

Симптомы хронического риносинусита требуют эмпирического назначения назальных стероидов [89]. Для пациентов с кашлем, которые сообщают о симптомах хронического риносинусита, лечение должно включать интраназальный стероидный спрей с предварительным промыванием/спринцеванием носа солевым раствором в течение как минимум 6 недель (например, назальный спрей мометазона фуората 100 мкг два раза в день после спринцевания солевым раствором со снижением дозы до 100 мкг один раз в день).

Следует избегать назначения антибиотиков.

ИПП не помогают при симптомах горла. Их не следует использовать для лечения симптомов верхних ДП.

Недавнее крупное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование в Великобритании (Испытание ингибиторов протонной помпы при симптомах горла; TOPPITS) продемонстрировало, что лансопразол в дозе 30 мг два раза в день не дает преимуществ по сравнению с плацебо [90].

Следует рассмотреть возможность лечения гиперчувствительности гортани, поскольку дисфункция гортани и гиперчувствительность обычны при хроническом кашле.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)

Распространенность СОАС в популяции пациентов с хроническим кашлем может быть значительной, достигая, по разным данным, от 39% до 68%, тогда как хронический кашель распространен в популяциях клиник сна [91–94].

Терапия с постоянным положительным давлением в ДП (СРАР, СИПАП) улучшала качество жизни, связанное с кашлем, в неконтролируемых исследованиях [94]. Одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее СРАР с фиктивным лечением, показало значительное улучшение качества жизни, связанного с кашлем, но, к сожалению, не было зафиксировано каких-либо объективных данных подсчета кашля [95]. СОАС может усиливать кашлевую гиперчувствительность через сопутствующий гастроэзофагеальный рефлюкс, ринит, раздражение и последующее воспаление верхних ДП [94–97].

У пациентов с кашлем и СОАС могут быть очевидные симптомы и факторы риска (храп, чрезмерная сонливость в дневное время, ожирение).

СОАС следует рассматривать как возможную излечимую причину при обследовании пациентов с хроническим кашлем.

При подозрении на СОАС пациенты должны пройти исследование сна и, при необходимости, попробовать СИПАП.

Ожирение

В ряде исследований предполагается связь между ожирением и хроническим кашлем [98, 99].

Ожирение чаще встречается у пациентов, обращающихся за специализированной помощью по поводу хронического кашля (24,3% против 19% в контрольной группе) [100]. Крупные популяционные исследования дают противоречивые результаты [19, 101]. Наиболее убедительным является Копенгагенское общепопуляционное исследование, в котором 7,4% людей с ожирением страдали хроническим кашлем по сравнению с 4,2% в группе без ожирения [102]. Распространенность кашля увеличивалась с увеличением индекса массы тела [102]. Главным фактором повышенного риска оказалась гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [102]. Другое исследование у пациентов с хроническим кашлем продемонстрировало более высокую частоту рефлюкса у пациентов с ожирением и лучшую реакцию кашля на лечение ИПП [103]. Другой возможной механистической связью является СОАС (как указано выше) и, возможно, диабет 2-го типа [98]. Роль снижения веса в лечении хронического кашля напрямую не изучалась, хотя потеря веса улучшает СОАС и гастроэзофагеальный рефлюкс [98]. Вполне разумно рассматривать ожирение как потенциальную излечимую причину хронического кашля и рекомендовать стратегии снижения массы тела как часть плана лечения.

Осложнения кашля

Недержание мочи. Хронический кашель может привести к развитию недержания мочи, преимущественно у женщин. Недержание мочи связано с ухудшением качества жизни и может повлиять на психологическое здоровье [104]. Воздействие конкретных вмешательств при недержании мочи неизвестно, и основное внимание обычно уделяется лечению кашля. Специфические вмешательства, в том числе участие медсестры-специалиста, для помощи в воздержании также могут быть полезными. В настоящее время продолжается исследование воздействия противокашлевого средства гефапиксант на женщин с хроническим кашлем и недержанием мочи [105].

Кашлевой обморок. Кашлевой обморок встречается относительно редко, но его последствия могут быть серьезными, особенно риск дорожно-транспортных происшествий [106]. Повышение внутригрудного давления при кашле уменьшает мозговой кровоток за счет кардиоингибирующей активации барорефлекса, периферической вазодилатации и нарушения реакции на гипотензию, что приводит к обморокам [107–111].

Диагноз обычно ясен из анамнеза, и основное внимание уделяется: а) диагностике и лечению причины кашля и б) обеспечению информирования пациента об ограничениях на вождение [111].

На следующем этапе оказания медицинской помощи пациенту с кашлем врачи-специалисты должны: а) уточнить диагноз, особенно распознать повышенную чувствительность к кашлю; б) успокоить пациента, если нет серьезного заболевания; в) помочь пациенту понять его состояние; г) обеспечить целенаправленное лечение.

Эффективность монтелукаста в лечении хронического кашля

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) широко используются в лечении воспаления ДП при бронхиальной астме, аллергическом рините и хроническом кашле [9, 112, 113].

Наиболее изученным и ведущим АЛТР в мире является монтелукаст, представленный в нашей стране под названием Синглон® (Гедеон Рихтер, Венгрия).

Монтелукаст одобрен FDA для лечения аллергии, астмы и бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, а в 2020 году включен в рекомендации Европейского респираторного общества по лечению хронического кашля [9, 113, 114].

Данные клинических исследований показали, что АЛТР предотвращают бронхоспазм, обладают бронхорасширяющим эффектом, уменьшают выраженность симптомов БА, включая кашель, улучшают функцию легких, уменьшают активность воспаления и гиперреактивность ДП, а также снижают частоту обострений астмы [115–117].

Кашлевой вариант астмы (КВА) является атипичной формой БА и одной из наиболее распространенных причин хронического кашля [118]. КВА проявляется кашлем как преобладающим или единственным симптомом. У пациентов отмечается сильный, раздражающий сухой кашель, особенно ночью или ранним утром, при этом нет одышки или хрипов при наличии бронхиальной гиперреактивности [118]. Многоцентровое проспективное исследование, проведенное в Китае, показало, что КВА является причиной 33% случаев хронического кашля [119].

Принципы лечения КВА такие же, как для типичной астмы [9]. Назначаются бронходилататоры в комбинации с ИГКС или АЛТР [9]. АЛТР эффективны при кашле, воспалении ДП и улучшают качество жизни пациентов с хроническим кашлем [120, 121]. Кроме этого, при хроническом кашле АЛТР демонстрируют эффективность у пациентов, рефрактерных к лечению ИГКС [118]. Некоторым пациентам с выраженным воспалением ДП также может потребоваться короткий курс оральных кортикостероидов [118].

В исследованиях показана эффективность монтелукаста в лечении хронического кашля. Так, после 3 недель терапии монтелукастом кашель полностью прекратился у 68% детей с хроническим кашлем. Лучший ответ на терапию наблюдался

у пациентов, имеющих исходно высокий уровень эозинофилов и иммуноглобулина Е в крови [122].

Систематический обзор 14 рандомизированных контролируемых исследований (1372 пациента) продемонстрировал значимый эффект монтелукаста в уменьшении частоты, тяжести и длительности постинфекционного кашля, улучшении качества жизни пациентов. Не было зафиксировано ни одного серьезного побочного эффекта [123].

Известно, что монтелукаст снижал частоту и тяжесть хрипов после инфекции верхних ДП, вызванной аденовирусом, гриппом, метапневмовирусом или коронавирусом [124].

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества 2020 года при хроническом кашле у взрослых эффективно краткосрочное назначение (на 2–4 недели) АЛТР, особенно у пациентов с астматическим кашлем [9].

На сегодняшний день монтелукаст как АЛТР рекомендован к использованию в качестве базисной терапии БА и для лечения хронического кашля [9, 22, 125].

При БА монтелукаст является препаратом выбора в следующих клинических ситуациях:

- 1) БА у пациента сочетается с аллергическим ринитом и/или атопическим дерматитом;
- 2) пациент не способен использовать ИГКС (например, возникновение затруднений при использовании ингалятора у маленьких детей);
- 3) пациент не желает использовать ИГКС (например, ГКС-фобия);
- 4) ИГКС вызывают у пациента труднопереносимые побочные эффекты (например, постоянную охриплость голоса, дисфонию) [125].

Эффективно использование монтелукаста для профилактики бронхоспазма перед физической нагрузкой, а также в лечении ночной и аспириновой БА [126].

Сообщалось, что монтелукаст обладает дополнительными противовоспалительными свойствами, по-видимому, не связанными с обычным антагонизмом к цистеинил-лейкотриеновым рецепторам [127–130].

Эти свойства позволяют монтелукасту воздействовать на эозинофилы, моноциты, и в частности нечувствительные к кортикостероидам нейтрофилы, и иметь более широкий спектр противовоспалительного действия, чем первоначально предполагалось, и оказывать эффекты при аллергическом конъюнктивите, хронической крапивнице, атопическом дерматите, ХОБЛ, муковисцидозе, вирусных бронхолитах, идиопатическом легочном фиброзе, полипозном риносинусите и других заболеваниях, сопровождающихся воспалением и хроническим кашлем [131].

Кроме этого, благодаря противовоспалительным свойствам и способности ингибировать фермент 3CLpro, необходимый для репликации коронавируса SARS-CoV-2, и тем самым оказывать противовирусное действие на современном этапе монтелукаст рассматривается как перспективный препарат для лечения и профилактики COVID-19, а также как препарат выбора при стойком кашле, гиперреактивности ДП и одышке в постковидном периоде [132, 133].

Есть данные, указывающие на способность монтелукаста ограничивать легочный фиброз как исход длительного воспаления за счет регулирования внеклеточного ремоделирования матрикса и ингибирования образования фиброза [134, 135]. Антифибротический эффект монтелукаста был подтвержден в модели легочного фиброза, индуцированного блеомицином, у животных [136].

Монтелукаст обладает хорошим профилем безопасности [114, 137]. При беременности относится к категории В (по FDA) [114].

Назначается монтелукаст 1 раз в сутки независимо от приема пищи (за 1 час до еды или через 2 часа после еды) вечером [114]. Суточная доза зависит от возраста пациента: по 4 мг – в 2–5 лет, 5 мг – в 6–14 лет, 10 мг – старше 15 лет [114]. Синглон® выпускается в жевательных таблетках по 4 и 5 мг, таблетках по 10 мг, 28 таблеток в упаковке.

С учетом представленных данных, монтелукаст не только широко применяется для базисной терапии БА, но и является препаратом выбора при стойком кашле и гиперреактивности ДП, включая постковидный период, а также может рассматриваться как перспективный лекарственный препарат для лечения острой COVID-19-инфекции.

Роль Инозина пранобекса в лечении и профилактике вирусных инфекций и постинфекционного кашля

ОРВИ могут приводить к гиперреактивности ДП, то есть возникновению бронхоспазма в ответ на различные стимулы: раздражители, смех, физическую нагрузку. Гиперреактивность ДП часто лежит в основе длительно сохраняющегося кашля и без адекватного лечения ведет к развитию БА [138].

В одном из исследований, выполненном у детей в возрасте до 1 года с длительным кашлем и первым в жизни эпизодом удушья, было показано, что у 100% детей выявлены респираторные вирусы и их коинфекции: риновирус (76%), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) (29%), бокавирус (18%), коронавирус (4,5%) и др. Доминировал риновирус и был ассоциирован с атопией (у 56% детей), длительным кашлем и курением родителей [139].

Респираторные вирусы повышают не только концентрацию цистеиниловых лейкотриенов в нижних ДП, активируя 5-липоксигеназу в слизистой оболочке бронхов, но и чувствительность ДП к лейкотриенам, увеличивая продукцию интерферона γ , тем самым повышая экспрессию рецептора цистеиниловых лейкотриенов 1-го типа [138, 140, 141].

Было показано, что вирусные инфекции ДП приводят к стимуляции афферентных нервов медиаторами воспаления и продуктами окислительного стресса в ДП, а также к увеличению их возбудимости [142].

Поствирусный кашель может быть связан с изменением центральных нейронных сетей и снижением порога кашлевого рефлекса [142, 143].

Установлены механизмы, которые могут лежать в основе воспаления ДП и бронхоконстрикции при COVID-19, основанные на способности вируса SARS-CoV-2 активировать тучные клетки, расположенные в подслизистой оболочке ДП, приводя к их дегрануляции с высвобождением гистамина и протеаз, а в позднюю фазу активации тучных клеток вести к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 1, IL-6 и фактор некроза опухоли α [144].

Поскольку респираторные вирусные инфекции играют ключевую роль в развитии гиперреактивности ДП и затяжного кашля, чрезвычайно важны профилактика и раннее лечение ОРВИ, включая вакцинацию от гриппа и COVID-19, а также прием противовирусных препаратов, таких как Инозин пранобекс, представленный в нашей стране под названием Гроприносин® (Геден Рихтер, Венгрия).

Инозин пранобекс имеет высокий уровень доказательности исследований (уровень А) и зарегистрирован как противовирусный иммуномодулирующий препарат более чем в 70 странах мира [145, 146].

Инозин пранобекс обладает прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов (грипп А и В, парагрипп, респираторно-синциальный вирус, риновирусы, аденовирусы, вирусы простого герпеса, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза, цитомегаловирус, папилломавирусы) [147–152].

Механизм противовирусного действия Инозина пранобекса основан на ингибировании вирусной ДНК, РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации вирусов, а также усилении подавленного вирусами синтеза матричной РНК лимфоцитов, что сопровождается снижением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков. Кроме этого, под действием Инозина пранобекса увеличивается продукция лимфоцитами интерферона (ИФН) α и ИФН- γ , которые обладают противовирусными свойствами [153, 154].

Иммуномодулирующий эффект Инозина пранобекса проявляется усилением дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки и продукции антител, нормализацией гуморального иммунитета, повышением концентрации иммуноглобулинов А, М, G и вируснейтрализующих антител, активацией системы комплемента и увеличением синтеза эндогенного ИФН- α/β [147–149, 154, 155].

Установлены тимозиноподобные эффекты Инозина пранобекса, направленные на усиление клеточного иммунитета при наличии вторичного клеточного иммунодефицита: повышение дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, увеличение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза интерлейкина-2, активация естественных клеток-киллеров и фагоцитоза [147–149].

Клинические и иммунологические исследования последних лет демонстрируют эффект Инозина пранобекса при лечении большинства вирусных инфекций через стимуляцию естественных клеток-киллеров и цитотоксичность [156–159]. Так, в исследовании Rumel A.S. и др. было показано, что в течение 90 минут после получения Инозина пранобекса популяция естественных клеток-киллеров увеличилась, а к 5-му дню их уровень удвоился [158]. В другом исследовании было показано, что Инозин пранобекс через метаболическую активацию влияет на индукцию лиганда естественных клеток-киллеров NKG2D, приводящую к повышенной NKG2D-зависимой иммуногенности клеток-мишеней [159].

Активация Т-лимфоцитов под влиянием Инозина пранобекса и быстрый ответ иммунной системы являются ключевыми факторами, предопределяющими течение и исход заболевания при вирусных инфекциях, включая грипп и SARS-CoV-2 [160].

Инозин пранобекс может влиять одновременно на несколько патогенетических звеньев при ОРВИ, гриппе и COVID-19-инфекции, оказывая неспецифическое противовирусное, а также иммуномодулирующее действие, что подтверждается в ряде исследований [150, 151, 161, 162].

В исследовании Beran J. и др. была продемонстрирована эффективность Инозина пранобекса по сравнению с плацебо у здоровых лиц в возрасте до 50 лет, не страдающих ожирением, с подтвержденными ОРВИ [150]. В ходе исследования также была показана безопасность применения Инозина пранобекса для лечения пациентов с клинически диагностированными гриппоподобными заболеваниями [150].

В 2018 году в ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» в лаборатории гриппа и гриппоподобных заболеваний было проведено испытание противовирусной активности препарата Гроприносин против вирусов гриппа А (H1N1)pdm09, А(H3N2) и вирусов гриппа В эволюционных линий В/Виктория и В/Ямагата [151]. В испытании установлена высокая противовирусная активность препарата Гроприносин в отношении всех исследованных вирусов гриппа как при предварительной обработке культуры клеток MDCK, так и сразу после инфицирования монослоя. В ходе испытания был выявлен дозозависимый эффект: увеличение концентрации препарата сопровождалось увеличением противовирусного действия [151]. Полученные результаты позволяют рекомендовать Гроприносин в качестве препарата с прямой противовирусной активностью для лечения и профилактики гриппа А и В [151].

В 2021 году в ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» в лаборатории гриппа и гриппоподобных заболеваний было проведено испытание противовирусной активности лекарственного средства Гроприносин в отношении возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19 вируса SARS-CoV-2 [161]. В результате исследования было установлено, что коронавирус SARS-CoV-2 чувствителен (++++) к препарату Гроприносин (Гроприносин обладает вирусингибирующим действием в отношении вируса SARS-CoV-2) при внесении препарата в зараженную культуру клеток [161]. При внесении препарата по профилактической схеме возбудитель SARS-CoV-2 высокочувствителен (++++) к препарату Гроприносин. Полученные данные свидетельствуют о высоком противовирусном действии препарата Гроприносин в отношении возбудителя новой коронавирусной инфекции человека [161].

В клиническом исследовании Beran J. и др. было установлено, что применение Инозина пранобекса при COVID-19 у пожилых людей в трех домах престарелых в Чехии (n=142) значительно снижало коэффициент летальности по сравнению с пациентами, не принимавшими Инозин пранобекс (n=14), отношение шансов 2,9 (0,8–10,3), p=0,043 [162].

Актуально использование Инозина пранобекса в постковидном периоде при наличии вторичного иммунодефицита, поскольку пациенты с сохраняющимися симптомами и стойкой иммуносупрессией подвержены риску развития вторичных бактериальных и грибковых инфекций [163].

Инозин пранобекс не обладает антигенностью и обеспечивает физиологичный иммунный ответ, не вызывая гиперстимуляцию иммунитета, имеет двойной механизм противовирусного действия (подавление репликации ДНК и РНК вирусов и активация противовирусного иммунитета) и может использоваться у пациентов всех возрастных групп [147].

У взрослых Гроприносин применяется в таблетках по 500 мг, которые назначают после еды, по 2 таблетки 3–4 раза в сутки, у детей – в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 3–4 приема, в таблетках (в возрасте старше 1 года) и сиропе (в возрасте от 1 года до 6 лет). Длительность лечения составляет 5–14 дней. Противопоказан при подагре, мочекаменной болезни, гиперурикемии, тяжелой почечной недостаточности, гиперчувствительности к препарату, детям в возрасте до 1 года, во время беременности и лактации (безопасность применения не установлена).

Таким образом, на современном этапе Инозин пранобекс рассматривается как эффективный и безопасный лекарственный препарат для лечения и профилактики вирусных инфекций, гриппа и COVID-19-инфекции, способных приводить к стойкой иммуносупрессии, гиперреактивности ДП и затяжному кашлю.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В повседневной клинической практике кашель является наиболее распространенным симптомом.

Понимание причин и механизмов кашля помогает назначить оптимальную терапию.

Оценка продолжительности кашля позволяет определить его возможные причины и потенциальные диагнозы, а также выбрать алгоритм ведения пациента.

Монтелукаст (Синглон®) представляет собой препарат выбора при хроническом кашле и гиперреактивности ДП, включая постковидный период.

Инозин пранобекс (Гроприносин®) может рассматриваться как эффективный и безопасный лекарственный препарат для лечения и профилактики вирусных инфекций, гриппа и COVID-19-инфекции, способных приводить к стойкой иммуносупрессии, гиперреактивности ДП и затяжному кашлю.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mazzone S.B., McGarvey L. (2021) Mechanisms and Rationale for Targeted Therapies in Refractory and Unexplained Chronic Cough. *Clin Pharmacol Ther.*, vol. 109, no 3, pp. 619–636.
2. Morice A., Dicpinigaitis P., McGarvey L., Birring S.S. (2021) Chronic cough: new insights and future prospects. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.*, vol. 31, no 30 (162): 210127.
3. Kardos P., Beeh K.-M., Sent U. (2021) Impact of guideline awareness on the counseling of patients with acute cough among general practitioners and pharmacy personnel. *PLoS ONE*, vol. 16, no 8: e0254086. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254086>
4. Morice A., Kardos P. (2016) Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respiratory Research*, vol. 3, no 1: e000137. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000137>
5. Holden S.E., Morice A., Birring S.S. (2020) Cough presentation in primary care and the identification of chronic cough: a need for diagnostic clarity? *Curr Med Res Opin.*, vol. 36, no 1, pp. 139–150.
6. Hull J.H., Langerman H., Ul-Haq Z. (2021) Burden and impact of chronic cough in UK primary care: a dataset analysis. *BMJ Open.*, vol. 11, no 12: e054832.
7. Morice A.H., Jakes A.D., Faruqi S. (2014) A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur Respir J.*, vol. 44, no 5, pp. 1149–1155.
8. Song W.J., Chang Y.S., Faruqi S. (2015) The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.*, vol. 45, pp. 1479–1481.
9. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. (2020) ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.*, vol. 55: 1901136. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>
10. Polley L., Yaman N., Heaney L. (2008) Impact of cough across different chronic respiratory diseases: comparison of two cough-specific health-related quality of life questionnaires. *Chest*, vol. 134, no 2, pp. 295–302.
11. Kum E., Guyatt G.H., Devji T. (2021) Cough symptom severity in patients with refractory or unexplained chronic cough: a systematic survey and conceptual framework. *Eur Respir Rev*, vol. 30, no 161: 210104.
12. McGarvey L.P., Carton C., Gamble L.A. (2006) Prevalence of psychomorbidity among patients with chronic cough. *Cough Lond Engl.*, vol. 16, no 2, pp. 4.
13. Dicpinigaitis P.V., Tso R., Banauch G. (2006) Prevalence of depressive symptoms among patients with chronic cough. *Chest*, vol. 130, no 6, pp. 1839–1843.
14. Hulme K., Deary V., Dogan S. (2017) Psychological profile of individuals presenting with chronic cough. *ERJ Open Res.*, vol. 3, no 1: 00099–2016.
15. Hulme K., Dogan S., Parker S.M. (2019) 'Chronic cough, cause unknown': A qualitative study of patient perspectives of chronic refractory cough. *J Health Psychol.*, vol. 24, no 6, pp. 707–716.
16. Chamberlain S.A., Garrod R., Douiri A. (2015) The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung*, vol. 193, pp. 401–408.
17. Koskela H.O., Lähti A.M., Pekkanen J. (2018) The impacts of cough: a cross-sectional study in a Finnish adult employee population. *ERJ Open Res [Internet]*, vol. 4, no 4. Available at: <https://openres.ersjournals.com/content/4/4/00113-2018782>
18. Koskela H.O., Lähti A.M., Pekkanen J. (2019) Risk factors for repetitive doctor's consultations due to cough: a cross-sectional study in a Finnish employed population. *BMJ Open.*, vol. 9, no 6: e030945.
19. Arinze J.T., de Roos E.W., Karimi L. (2020) Prevalence and incidence of, and risk factors for chronic cough in the adult population: the Rotterdam Study. *ERJ Open Res.*, vol. 6, no 2: 00300–2019.

20. Bonvini S.J., Birrell M.A., Grace M.S. (2020) Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 and airway sensory afferent activation: Role of adenosine triphosphate. *J Allergy Clin Immunol*, vol. 138, no 1, pp. 249–261. e12. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.044
21. Won H.K., Kang S.Y., Kang Y. (2019) Cough-Related Laryngeal Sensations and Triggers in Adults With Chronic Cough: Symptom Profile and Impact. *Allergy Asthma Immunol Res*, vol. 11 (5), pp. 622–631.
22. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B. (2018) Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, vol. 153, pp. 196–209.
23. Truba O., Rybka A., Klimowicz K. (2018) Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough? *Adv Respir Med*, vol. 86, no 3.
24. Turner R.D., Bothamley G.H. (2016) Chronic cough and a normal chest X-ray – a simple systematic approach to exclude common causes before referral to secondary care: a retrospective cohort study. *Npj Prim Care Respir Med*, vol. 26, no 1, pp. 1–7.
25. Kuzniowski C.T., Kizhner O., Donnelly E.F. (2021) ACR Appropriateness criteria chronic cough. *J Am Coll Radiol*, vol. 18, no 11, pp. S305–319.
26. Hill A.T., Sullivan A.L., Chalmers J.D. (2019) British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*, vol. 74, suppl. 1, pp. 1–69.
27. Baroni R.H., Feller-Kopman D., Nishino M. (2005) Tracheobronchomalacia: comparison between end-expiratory and dynamic expiratory CT for evaluation of central airway collapse. *Radiology*, vol. 235, no 2, pp. 635–641.
28. Decalmer S., Woodcock A., Greaves M. (2007) Airway abnormalities at flexible bronchoscopy in patients with chronic cough. *Eur Respir J*, vol. 30, no 6, pp. 1138–1142.
29. Al-Sheklly B., Hennessey S., Badri H. (2019) Bronchoscopy in chronic cough; a real life review of practices. *Eur Respir J [Internet]*, vol. 54, suppl. 63. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA611903
30. Digby J.W., King J., Smith J. (2021) Bronchoscopy and laryngoscopy findings in refractory chronic cough (RCC). *Eur Respir J [Internet]*, vol. 58, suppl. 65. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/58/suppl_65/PA1936
31. Halvorsen T., Walsted E.S., Bucca C. (2017) Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. *Eur Respir J*, vol. 50, no 3: 1602221.
32. McGarvey L., Gibson P.G. (2019) What Is Chronic Cough? Terminology. *J Allergy Clin Immunol Pract*, vol. 7, no 6, pp. 1711–1714.
33. Hilton E., Marsden P., Thurston A. (2015) Clinical features of the urge-to-cough in patients with chronic cough. *Respir Med*, vol. 109, no 6, pp. 701–707.
34. Hilton E., Satia I., Holt K. (2020) The effect of pain conditioning on experimentally evoked cough: evidence of impaired endogenous inhibitory control mechanisms in refractory chronic cough. *Eur Respir J*, vol. 23: 2001387.
35. Hilton E.C.Y., Baverel P.G., Woodcock A. (2013) Pharmacodynamic modeling of cough responses to capsaicin inhalation calls into question the utility of the C5 endpoint. *J Allergy Clin Immunol*, vol. 132, no 4, pp. 847–855.e1–5.
36. Prudon B., Birring S.S., Vara D.D. (2005) Cough and glottic-stop reflex sensitivity in health and disease. *Chest*, vol. 127, no 2, pp. 550–557.
37. McGarvey L.P., Birring S.S., Morice A.H. (2022) Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Lond Engl*, vol. 5, no 399 (10328), pp. 909–923.
38. Morice A.H., Menon M.S., Mulrennan S.A. (2007) Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 175, no 4, pp. 312–315.
39. Agusti A., Bel E., Thomas M. (2016) Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J*, vol. 47, no 2, pp. 410–419.
40. Satia I., Tsamandouras N., Holt K. (2017) Capsaicin evoked cough responses in asthmatic patients: Evidence for airway neuronal dysfunction. *J Allergy Clin Immunol*, vol. 139, no 3, pp. 771–779.e10.
41. Al-Sheklly B., Mitchell J., Issa B. (2017) Randomised control trial quantifying the efficacy of low dose morphine in a responder group of patients with refractory chronic cough. *Thorax*, vol. 72, suppl. 3, pp. A24–25.
42. Ryan N.M., Birring S.S., Gibson P.G. (2012) Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*, vol. 380, no 9853, pp. 1583–1589.
43. Abdulqawi R., Dockry R., Holt K. (2015) P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo controlled phase 2 study. *Lancet Lond Engl*, vol. 385, no 9974, pp. 1198–1205.
44. Smith J.A., Kitt M.M., Morice A.H. (2020) Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*, vol. 8, no 8, pp. 775–785.
45. Smith J.A., Kitt M.M., Butera P. (2020) Gefapixant in two randomised dose escalation studies in chronic cough. *Eur Respir J*, vol. 55, no 3: 1901615.
46. Martinez F.J., Afzal A.S., Smith J.A. (2021) Treatment of persistent cough in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) with Gefapixant, a P2X3 antagonist, in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pulm Ther*, vol. 7, no 2, pp. 471–486.
47. Perotin J., Launois C., Dewolf M. (2018) Managing patients with chronic cough: challenges and solutions. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, vol. 14, pp. 1041–1051.
48. Dicipinagitis P.V. (2017) Effect of tobacco and electronic cigarette use on cough reflex sensitivity. *Pulm Pharmacol Ther*, vol. 47, pp. 45–48.
49. Morice A.H., Lowry R., Brown M.J. (1987) Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex. *Lancet Lond Engl*, vol. 2, no 8568, pp. 1116–1118.
50. Balte P.P., Chaves P.H.M., Couper D.J. (2020) Association of nonobstructive chronic bronchitis with respiratory health outcomes in adults. *JAMA Intern Med*, vol. 180, no 5, pp. 676–686.
51. Weatherall M., Travers J., Shirtcliffe P.M. (2009) Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J*, vol. 34, no 4, pp. 812–818.
52. Martin M.J., Harrison T.W. (2015) Causes of chronic productive cough: An approach to management. *Respir Med*, vol. 109, no 9, pp. 1105–1113.
53. Malesker M.A., Callahan-Lyon P., Madison J.M. (2020) CHEST Expert Cough Panel. Chronic Cough Due to Stable Chronic Bronchitis: CHEST Expert Panel Report. *Chest*, vol. 158, no 2, pp. 705–718.
54. Bott J., Blumenthal S., Buxton M. (2009) Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax*, vol. 64, suppl. 1:i1–52.
55. Martin M.J., Lee H., Clayton C. (2019) Idiopathic chronic productive cough and response to open-label macrolide therapy: An observational study. *Respirol Carlton Vic*, vol. 24, no 6, pp. 558–565.
56. Yousaf N., Monteiro W., Parker D. (2010) Long-term low-dose erythromycin in patients with unexplained chronic cough: a double-blind placebo controlled trial. *Thorax*, vol. 65, no 12, pp. 1107–1110.
57. Hodgson D., Anderson J., Reynolds C. (2016) The Effects of Azithromycin in Treatment-Resistant Cough: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Chest*, vol. 149, no 4, pp. 1052–1060.
58. Smith D., Du Rand I.A., Addy C. (2020) British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease. *BMJ Open Respir Res*, vol. 7, no 1: e000489.

59. Irwin R.S., French C.T., Smyrnios N.A. (1997) Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma. *Arch Intern Med.*, vol. 157, no 17, pp. 1981–1987.
60. Gibson P.G., Dolovich J., Denburg J. (1989) Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet Lond Engl.*, vol. 1, no 8651, pp. 1346–1348.
61. British Thoracic Society. *Asthma. Better lung health for all* [Internet]. [cited 2022 May 9]. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
62. *Recommendations. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. Guidance.* NICE [Internet]. NICE; [cited 2022 May 9]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/chapter/Recommendations#objective-tests-for-diagnosing-asthma-in-adults-young-people-and-children-aged-5-and-over>
63. Ambrosino P., Accardo M., Mosella M. (2021) Performance of fractional exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids in chronic cough: a meta-analysis. *Ann Med.*, vol. 53, no 1, pp. 1659–1672.
64. Rybka-Fraczek A., Dabrowska M., Grabczak E.M. (2021) Blood eosinophils as a predictor of treatment response in adults with difficult-to-treat chronic cough. *ERJ Open Res.*, vol. 7, no 4: 00432–2021.
65. Côté A., Russell R.J., Boulet L.P. (2020) Managing chronic cough due to asthma and NAEB in adults and adolescents. *Chest*, vol. 158, no 1, pp. 68–96.
66. Maret-Ouda J., Markar S.R., Lagergren J. (2020) Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA*, vol. 324, no 24, pp. 2536–2547.
67. Kahrilas P.J., Howden C.W., Hughes N. (2013) Response of chronic cough to acid suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest*, vol. 143, no 3, pp. 605–612.
68. Badri H., Satia I., Bansal V. (2021) Heartburn as a marker of the success of acid suppression therapy in chronic cough. *Lung*, vol. 199, no 6, pp. 597–602.
69. *Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Guidance.* NICE [Internet]. NICE; [cited 2022 May 27]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184>
70. Waghray A., Waghray N., Perzynski A.T. (2019) Optimal Omeprazole Dosing and Symptom Control: A Randomized Controlled Trial (OSCAR Trial). *Dig Dis Sci.*, vol. 64, no 1, pp. 158–166.
71. Spence J.D. (2020) The need for clinical judgement in the application of evidence-based medicine. *BMJ Evid-Based Med.*, vol. 25, no 5, pp. 172–177.
72. Jones N.S. (2002) CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clin Otolaryngol Allied Sci.*, vol. 27, no 1, pp. 11–17.
73. Hansen A.G., Helvik A.S., Nordgård S. (2014) Incidental findings in MRI of the paranasal sinuses in adults: a population-based study (HUNT MRI). *BMC Ear Nose Throat Disord.*, vol. 14, no 1, pp. 13.
74. Smith J.A., Woodcock A. (2016) Chronic Cough. *N Engl J Med.*, vol. 375, no 16, pp. 1544–1551.
75. O'Hara J., Jones N.S. (2006) "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology*, vol. 44, no 4, pp. 270–273.
76. O'Hara J., Fisher H., Hayes L. (2022) "Persistent throat symptoms" versus "laryngopharyngeal reflux": a cross-sectional study refining the clinical condition. *BMJ Open Gastroenterol.*, vol. 9, no 1: e000850.
77. Vertigan A.E., Bone S.L., Gibson P.G. (2014) Development and validation of the Newcastle laryngeal hypersensitivity questionnaire. *Cough Lond Engl.*, vol. 10: 1.
78. Hamilton N.J.J., Wilcock J., Hannan S.A. (2020) A lump in the throat: laryngopharyngeal reflux. *BMJ*, vol. 371: m4091.
79. Powell J., O'Hara J., Wilson J.A. (2014) Are persistent throat symptoms atypical features of gastric reflux and should they be treated with proton pump inhibitors? *BMJ*, vol. 349: g5813.
80. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. (2005) Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, vol. 54, no 5, pp. 710–717.
81. Deary I.J., Wilson J.A., Harris M.B. (1995) Globus pharyngis: development of a symptom assessment scale. *J Psychosom Res.*, vol. 39, no 2, pp. 203–213.
82. Bouchoucha M., Fysekidis M., Julia C. (2016) Body mass index association with functional gastrointestinal disorders: differences between genders. Results from a study in a tertiary center. *J Gastroenterol.*, vol. 51, no 4, pp. 337–345.
83. Harris M.B., Deary I.J., Wilson J.A. (1996) Life events and difficulties in relation to the onset of globus pharyngis. *J Psychosom Res.*, vol. 40, no 6, pp. 603–615.
84. Deary I.J., Smart A., Wilson J.A. (1992) Depression and 'hassles' in globus pharyngis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.*, vol. 161, pp. 115–117.
85. Cathcart R.A., Wilson J.A. (2011) Catarrh – the patient experience. *Rhinology*, vol. 49, no 4, pp. 387–391.
86. Famokunwa B., Walsted E.S., Hull J.H. (2019) Assessing laryngeal function and hypersensitivity. *Pulm Pharmacol Ther.*, vol. 56, pp. 108–115.
87. Vertigan A.E., Kapela S.L., Gibson P.G. (2020) Chronic cough in Vocal Cord Dysfunction: Description of a clinical entity. *Respir Med.*, vol. 168: 105990.
88. Vertigan A.E., Bone S.L., Gibson P.G. (2022) The Impact of Functional Laryngoscopy on the Diagnosis of Laryngeal Hypersensitivity Syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, vol. 10, no 2, pp. 597–1077, 601.e1.
89. Passali D., Spinosi M.C., Crisanti A. (2016) Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med.*, vol. 11:18.
90. O'Hara J., Stocken D.D., Watson G.C. (2021) Use of proton pump inhibitors to treat persistent throat symptoms: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ*, vol. 372: m4903.
91. Sundar K.M., Daly S.E. (2011) Chronic cough and OSA: a new association? *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.*, vol. 7, no 6, pp. 669–677.
92. Sundar K.M., Daly S.E., Pearce M.J. (2010) Chronic cough and obstructive sleep apnea in a community-based pulmonary practice. *Cough Lond Engl.*, vol. 6, no 1, pp. 2.
93. Sundar K.M., Daly S.E. (2014) Chronic cough and OSA: an underappreciated relationship. *Lung*, vol. 192, no 1, pp. 21–25.
94. Chan K., Ing A., Birring S.S. (2015) Cough in obstructive sleep apnoea. *Pulm Pharmacol Ther.*, vol. 35, pp. 129–131.
95. Sundar K.M., Willis A.M., Smith S. (2020) A randomized controlled study of CPAP for patients with chronic cough and obstructive sleep apnea. *Lung*, vol. 198, no 3, pp. 449–457.
96. Chan K.K.Y., Ing A.J., Laks L. (2010) Chronic cough in patients with sleep disordered breathing. *Eur Respir J.*, vol. 35, no 2, pp. 368–372.
97. Wang T.Y., Lo Y.L., Liu W.T. (2013) Chronic cough and obstructive sleep apnoea in a sleep laboratory-based pulmonary practice. *Cough Lond Engl.*, vol. 9, no 1, pp. 24.

98. Guilleminault L. (2019) Chronic cough and obesity. *Pulm Pharmacol Ther.*, vol. 55, pp. 84–88.
99. Morales-Estrella J.L., Ciftci F.D., Trick W.E. (2017) Physical symptoms screening for cardiopulmonary complications of obesity using audio computer-assisted self-interviews. *Qual Life Res.*, vol. 26, no 8, pp. 2085–2092.
100. Zeiger R.S., Schatz M., Butler R.K. (2020) Burden of Specialist-Diagnosed Chronic Cough in Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, vol. 8, no 5, pp. 1645–1657.
101. Ford A.C., Forman D., Moayyedi P. (2006) Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax*, vol. 61, no 11, pp. 975–979.
102. Landt E.M., Çolak Y., Nordestgaard B.G. (2021) Risk and impact of chronic cough in obese individuals from the general population. *Thorax [Internet]*. Available at: <https://thorax.bmj.com/content/early/2021/07/05/thoraxjnl-2020-1111216351/>
103. Descazeaux M., Brouquières D., Didier A. (2020) Obesity Predicts Treatment Response to Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients with Chronic Cough. *Lung*, vol. 198, no 3, pp. 441–448.
104. French C.L., Crawford S.L., Bova C. (2017) Change in psychological, physiological, and situational factors in adults after treatment of chronic cough. *Chest*, vol. 152, no 3, pp. 547–562.
105. Merck Sharp & Dohme LLC. (2022) *A Phase 3b Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Gefapixant in Women With Chronic Cough and Stress Urinary Incontinence [Internet]*. clinicaltrials.gov; Report No.: NCT04193176. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04193176>
106. Dicipinigitis P.V., Lim L., Farmakidis C. (2014) Cough syncope. *Respir Med.*, vol. 108, no 2, pp. 244–251.
107. Mattle H.P., Nirkko A.C., Baumgartner R.W. (1995) Transient cerebral circulatory arrest coincides with fainting in cough syncope. *Neurology*, vol. 45, no 3, pp. 498–501.
108. Krediet C.T.P., Wieling W., Edward P. (2008) Sharpey-Schafer was right: evidence for systemic vasodilatation as a mechanism of hypotension in cough syncope. *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.*, vol. 10, no 4, pp. 486–488.
109. Benditt D.G., Samniah N., Pham S. (2005) Effect of cough on heart rate and blood pressure in patients with 'cough syncope'. *Heart Rhythm.*, vol. 2, no 8, pp. 807–813.
110. Dickinson O., Akdemir B., Puppala V.K. (2016) Blunted Chronotropic Response to Hypotension in Cough Syncope. *JACC Clin Electrophysiol.*, vol. 2, no 7, pp. 818–824.
111. Waldmann V., Combes N., Narayanan K. (2017) Cough Syncope. *Am J Med.*, vol. 130, no 7: e295–296.
112. Capra V., Ambrosio M., Riccioni G. (2006) Cysteinyl-leukotriene Receptor Antagonists: Present Situation and Future Opportunities. *Curr. Med. Chem.*, vol. 13, pp. 3213–3226. doi: 10.2174/092986706778742963.
113. Trinh H.K., Lee S.H., Cao T.B. (2019) Asthma Pharmacotherapy: an Update on Leukotriene Treatments. *Expert Rev. Respir. Med.*, vol. 13, pp. 1169–1178. doi: 10.1080/17476348.2019.1670640
114. Merck. *Singulair Prescribing Information*, 2020.
115. Dicipinigitis P.V., Dobkin J.B., Reichel J. (2002) Antitussive effect of the leukotriene-receptor antagonist zafirlucast in subjects with cough-variant asthma. *J. Asthma*, vol. 39, no 4, pp. 291–297.
116. Drazen J.M., Israel E., O'Byrne P.M. (1999) Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no 3, pp. 197–206.
117. Barnes N.C., Miller C.G. (2000) Effect of leukotriene-receptor antagonists therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlucast trials. *Thorax*, vol. 55, no 6, pp. 478–483.
118. Lai K., Shen H., Zhou X. (2018) Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Cough – Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. *J Thorac Dis*, vol. 10, no 11, pp. 6314–6351. doi: 10.21037/jtd.2018.09.153
119. Lai K., Chen R., Lin J. (2013) A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. *Chest*, vol. 143, pp. 613–620.
120. Kita T., Fujimura M., Ogawa H. (2013) Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough. *Allergol Int*, vol. 59, pp. 185–192.
121. Takemura M., Niimi A., Matsumoto H. (2012) Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma. *Respiration*, vol. 83, pp. 308–315.
122. Kopriva F., Sobolova L., Szotkowska J. (2004) Treatment of chronic cough in children with montelukast, a leukotriene receptor antagonist. *J. Asthma*, vol. 41, no 7, pp. 715–720.
123. Dong S., Zhong Y., Lu W. (2016) Montelukast for postinfectious cough: a systematic review of randomized controlled trials. *West Indian Med. J.*, vol. 65, no 2, pp. 350–357.
124. Brodlić M., Gupta A., Rodríguez-Martínez C.E. (2015) Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochr. Database. Syst. Rev.*, CD008202. doi: 10.1002/14651858.CD008202.pub2
125. *Global strategy for asthma management and prevention (Global initiative for asthma GINA)*. Updated 2023. 245 p. Available at: <http://www.ginasthma.org>
126. Leff J.A., Busse W.W., Pearlman D. (1998) Montelukast, leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, no 3, pp. 147–152.
127. Ramires R., Caiaffa M.E., Tursi A. (2004) Novel inhibitory effects on 5-lipoxygenase activity by the anti-asthma drug montelukast. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 324, pp. 815–821.
128. Tahan F., Jazrawi T., Rovati G.E. (2008) Montelukast inhibits tumour necrosis factor- α -mediated interleukin-8 expression through inhibition of nuclear factor- κ B p65-associated histone acetyltransferase activity. *Clin. Exp. Allergy*, vol. 38, pp. 805–811.
129. Anderson R., Theron A.J., Gravett C.M. (2009) Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMP-dependent mechanism. *Br. J. Pharmacol.*, vol. 156, pp. 105–115.
130. Robinson A.J., Kashanin D., O'Dowd F. (2008) Montelukast inhibition of resting and GM-CSF-stimulated eosinophil adhesion to VCAM-1 under flow conditions appears independent of CysLT1R antagonism. *J. Leukoc. Biol.*, vol. 83, pp. 1522–1529.
131. Tintinger G.R., Feldman C., Theron A.J. (2010) Montelukast: more than a cysteinyl leukotriene receptor antagonist? *Scient. World J.*, vol. 10, pp. 2403–2413. doi: 10.1100/tsw.2010.229
132. Wu C., Liu Y., Zhang P. (2020) Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
133. Mera Cordero F., González B.S., Morros R. (2021) Effectiveness of montelukast against exuberant immune activation in "long COVID". *Biomed J Sci & Tech Res*, vol. 33, no 2: 25750–1. Available at: <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2021.33.005385>

134. Peng J., Zhou H., Kuang G. (2017) The selective cysteinyl leukotriene receptor 1 (CysLT1R) antagonist montelukast regulates extracellular matrix remodeling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 484, pp. 474–479. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.052).
135. Debellex S., Siao-Him Fa V., Begueret H. (2018) Montelukast Reverses Airway Remodeling in Actively Sensitized Young Mice. *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 53, pp. 701–709. doi: 10.1002/ppul.23980
136. Topaloğlu N., Olgun Yıldızeli Ş., Şener G. (2018) Protective effect of cysteinyl leukotriene receptor antagonist montelukast in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Türk. Gogus. Kalp. Damar. Cerrahisi. Derg.*, vol. 26, pp. 588–597. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2019.15149
137. Storms W., Michele T.M., Knorr B. (2001) Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged > or = 6 years. *Clin. Exp. Allergy*, vol. 31, no 1, pp. 77–87.
138. Seymour M.L., Gilby N., Bardin P.G. (2002) Rhinovirus infection increases 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in bronchial biopsy specimens from nonatopic subjects. *J. Infect. Dis.*, vol. 185, pp. 540–544.
139. Turunen R., Koistinen A., Vuorinen T. (2015) The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 25, pp. 796–803.
140. van Schaik S.M., Tristram D.A., Nagpal I.S. (1999) Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 103, pp. 630–636.
141. Amrani Y., Moore P.E., Hoffman R. (2001) Interferon-gamma modulates cysteinyl leukotriene receptor-1 expression and function in human airway myocytes. *Respir. Crit. Care Med.*, vol. 164, pp. 2098–2101.
142. Udem B.J., Zaccane E., McGarvey L. (2015) Neural dysfunction following respiratory viral infection as a cause of chronic cough hypersensitivity. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, vol. 33, pp. 52–56.
143. Abdullah H., Heaney L.G., Cosby S.L. (2014) Rhinovirus upregulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity. *Thorax*, vol. 69, no 1, pp. 46–54.
144. Arumugham V. (2020) Immunological mechanisms explaining the role of IgE, mast cells, histamine, elevating ferritin, IL-6, D-dimer, VEGF levels in COVID-19 and dengue, potential treatments such as mast cell stabilizers, antihistamines, Vitamin C, hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin. Available at: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3748304>
145. Isakov V.A., Afanaseva O.I., Isakov D.V. (2016) Klinicheskie osobennosti i perspektivy terapii respiratornykh infektsiy u detey [Clinical features and prospects for the treatment of respiratory infections in children]. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum*, vol. 2, pp. 46–51.
146. Eliseeva M.Yu., Myinbaev O.A. (2011) Rol vspomogatel'noy immunoterapii v reshenii problem VPCh-assotsirovannykh patologicheskikh porazheniy kozhi i slizistyykh obolochek [The role of adjuvant immunotherapy in solving the problems of HPV-associated pathological lesions of the skin and mucous membranes]. *Akusherstvo i ginekologiya*, vol. 4, pp. 104–111.
147. Isakov D.V., Isakov V.A., Alekseeva E.A. (2018) Immunomodulyatory v terapii i profilaktike respiratornykh i herpesvirusnykh infektsiy [Immunomodulators in the treatment and prevention of respiratory and herpesvirus infections]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, vol. 27, no 5, pp. 76–84.
148. Looker K., Magaret A., May M. (2015) Global and regional estimates of prevalent and incident Herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One*, vol. 10, no 10: e0140765.
149. Masihi K.N. (2000) Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. *Int J Antimicrob Agents*, vol. 14, no 3, pp. 181–191.
150. Beran J., Šalapová E., Špajdel M. (2016) Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, doubleblind study. *BMC Infectious Diseases*, vol. 16, pp. 648. doi: 10.1186/s12879-016-1965-5
151. Protokol laboratornykh issledovaniy "Ispytanie protivovirusnoy aktivnosti preparata Groprinosin proizvodstva OAO "Gedeon Rihter" protiv virusov grippa A (H1N1)pdm09, A(H3N2), i virusov grippa V evolyutsionnykh liniy V/Viktoria i V/Yamagata", utverzhdenyiy GU "Respublikanskiy nauchno-prakticheskiy tsentr epidemiologii i mikrobiologii" MZ RB ot 08.06.2018 [Test of the antiviral activity of Groprinosin, produced by Gedeon Richter, against influenza A (H1N1) pdm09, A (H3N2) viruses, and B/Victoria and B/Yamagata influenza viruses].
152. Menzo S., Marinelli K., Bagnarelli P. (2007) Human papillomavirus infections: new perspectives for prevention and treatment. *New microbiologica*, vol. 30, pp. 189–212.
153. (2013) *Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Entsiklopediya lekarstv. 21-e izd., pererab. i dop. [Register of medicines of Russia. Encyclopedia of drugs. 21st ed., revised, and additional].* M.: RLS. (in Russian)
154. Bulgakova V.A. (2014) Optimizatsiya etiotropnoy terapii ORVI i grippa u detei kak sposob snizheniya medikamentoznoy nagruzki [Optimization of etiotropic therapy of acute respiratory viral infections and influenza in children as a way to reduce the drug load]. *Vopr. prakt. pediatrii*, vol. 9, no 5, pp. 26–34.
155. Ershov F.I., Romancov M.G., Mel'nikova I.Yu. (2013) Antivirusnye preparaty v praktike pediatrii [Antiviral drugs in pediatric practice]. *Spravochnik praktikuyushchego vracha*. M.: GEOTAR-Media, 340 p. (in Russian)
156. Beran J., Špajdel M., Sliva J. (2021) Inosine Pranobex Deserves Attention as a Potential Immunomodulator to Achieve Early Alteration of the COVID-19 Disease Course. *Viruses*, vol. 13, 2246. Available at: <https://doi.org/10.3390/v13112246>
157. Beran J. (2020) Inosine Pranobex Enhances Human NK Cell Cytotoxicity in the Treatment of Acute Respiratory Viral Infections Including COVID-19. *Biomed J Sci & Tech Res*, vol. 26, issue 5. doi: 10.26717/BJSTR.2020.26.004414
158. Rumel A.S., Newman A.S., O'Daly J. (2017) Inosine Acedoben Dimepranol Promotes an Early and Sustained Increase in the Natural Killer Cell Component of Circulating Lymphocytes: A Clinical Trial Supporting Anti-Viral Indications. *Int Immunopharmacol.*, no 42: 108–114.
159. Mc Carthy M.T., Lin D., Soga T. (2020) Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur J Immunol*, vol. 50, no 1, pp. 130–137.
160. Votava M., Beran J. (2020) The role of non-specific immunostimulant inosine pranobex in the treatment of SARS-CoV-2 virus infection. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/341043129>
161. Protokol laboratornykh issledovaniy "Ispytanie protivovirusnoy aktivnosti preparata Groprinosin proizvodstva OAO "Gedeon Rihter" v otnoshenii koronavirusa SARS-CoV-2", utverzhdenyiy GU "Respublikanskiy nauchno-prakticheskiy tsentr epidemiologii i mikrobiologii" MZ RB ot 24.08.2021 [Test the antiviral activity of the drug Groprinosin produced by Gedeon Richter, against SARS-CoV-2 coronavirus].
162. Beran J., Špajdel M., Katzerová V. (2020) Inosine Pranobex Significantly Decreased the Case-Fatality Rate among PCR Positive Elderly with SARS-CoV-2 at Three Nursing Homes in the Czech Republic. *Pathogens*, vol. 9, no 12, pp. 1055. doi: 10.3390/pathogens9121055
163. Oronsky B., Larson C., Hammond T. (2021) A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>