Особенности кашля в период пандемии

Попова Е. Н., Пономарева Л. А., Гравель И. В.

В статье обсуждаются клинические и патогенетические особенности кашля у пациентов с коронавирусной инфекцией как симптома, обусловленного вирус-индуцированным повреждением эпителия дыхательных путей, рецепторного аппарата системы обонятельного нерва, центральной регуляции кашлевого рефлекса. Даны рекомендации по выбору комбинаций лекарственных растительных препаратов и муколитических средств.

Ключевые слова: кашель, COVID-19, лечение, лекарственные растительные препараты.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Попова Е. Н.* — кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, профес-

сор, ORCID: 0000-0001-5164-4621, Пономарева Л. А. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-3779-470X, Гравель И. В. — профессор, ORCID: 0000-0002-3735-2291.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ela12@yandex.ru

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 25.10.2021

Рецензия получена 03.11.2021

Принята к публикации 01.12.2021

Для цитирования: Попова Е. Н., Пономарева Л. А., Гравель И. В. Особенности кашля в период пандемии. *Академия медицины и спорта*. 2021;2(4):37-40. doi:10.15829/2712-7567-2021-42

Cough features during a pandemic

Popova E. N., Ponomareva L. A., Gravel I. V.

The article discusses the clinical and pathogenetic features of cough in patients with coronavirus disease 2019 as a symptom caused by virus-induced damage to respiratory epithelium, olfactory nerve receptor system, and the central regulation of cough reflex. Recommendations on choice of herbal medicines and mucolytic agents are given.

Keywords: cough, COVID-19, treatment, herbal medicines.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Popova E. N.* ORCID: 0000-0001-5164-4621, Ponomareva L. A. ORCID: 0000-0002-3779-470X, Gravel I. V. ORCID: 0000-0002-3735-2291.

*Corresponding author:
ela12@yandex.ru

Received: 25.10.2021

Revision Received: 03.11.2021

Accepted: 01.12.2021

For citation: Popova E. N., Ponomareva L. A., Gravel I. V. Cough features during a pandemic. *Academy of medicine and sports*. 2021;2(4):37-40. doi:10.15829/2712-7567-2021-42

Кашель относится к наиболее часто встречающемуся симптому в повседневной практике врача любой специальности. Среди причин кашля выделяют острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ); состояния, связанные с патологией ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта; побочные эффекты лекарств и т.д. Кашель может быть как кратковременным, и хорошо отвечать на лечение, так и сохраняться долгие годы, негативно влияя на качество жизни больных. На кашель жалуются более, чем треть больных вне зависимости от причины обращения за медицинской помощью. У части пациентов особенно при ОРВИ, включая новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), кашель может реци-

дивировать спонтанно при устойчивом купировании остальных симптомов [1].

Кашель рассматривается как маневр в момент выдоха, реализующийся при смыкании голосовых связок. По своему значению кашель — это, прежде всего, рефлекторная защитная реакция человеческого организма, направленная на выведение из дыхательных путей секрета и вредных элементов (частиц пыли, дыма и иных загрязнений) [2]. С другой стороны, при различных заболеваниях кашель трансформируется в патологический симптом, отражая тяжесть поражения дыхательных путей. В целом его защитная роль связана с удалением из дыхательных путей мокроты, а также инородных тел [2, 3].

Таблица 1

Дифференциальный диагноз кашля

Характер кашля	До 3-х нед.	>3-х нед.	>8 нед.
Сухой	ОРВИ, тромбоэмболия легочной артерии, ишемическая болезнь сердца, плеврит, сердечно-сосудистые заболевания, аспирация	Коронавирусная инфекция; Бронхиальная астма, ХОБЛ, включая смешанный фенотип бронхиальная астма-ХОБЛ, постназальный затек, интерстициальные болезни легких, гематозэнцефалический барьер, лекарства	Туберкулез; Онкозаболевания; ОРВИ (поствирусный кашель); Постковидный синдром
Продуктивный	ХОБЛ, пневмония, бронхоэктазы, рак легкого		

Сокращения: ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

По продолжительности выделяют острый и хронический кашель. Кашель <3 нед. определяется как острый, нередко данный симптом проходит самостоятельно. Согласно общепринятым представлениям, кашель определяется как хронический, если данный симптом сохраняется >8 нед. [4, 5]. Хронический кашель встречается при заболеваниях, вызванным курением, хронических бронхолегочных заболеваниях, гастроэзофагеальном рефлюксе, приеме препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства). С другой стороны, даже у людей, выздоравливающих при ОРВИ, и не имеющих хронических заболеваний, сухой неприятный кашель может сохраняться и оставаться единственным остаточным симптомом. В реальной практике у подавляющего большинства больных с хроническим кашлем в анамнезе всегда обнаруживается взаимосвязь начала или обострения данного симптома с эпизодом ОРВИ (табл. 1). В период пандемии продолжительность кашля увеличилась. В отличие от привычной ОРВИ, он может сохраняться на период от 3-х до 6-ти мес.

Большинство острых инфекций дыхательных путей вызывается вирусами и обычно разрешается в течение 7-10 дней [4]. Рост продолжительности респираторного заболевания с развитием осложнений, чаще всего связанных с присоединением бактериальной инфекции, достигает 20-30%. Фактором, определяющим сохранение кашля, является снижение устойчивости к микроорганизмам и развитие локального системного иммунодефицита в сочетании с резким снижением антибактериальной резистентности организма [4, 5].

В период пандемии кашель как респираторный симптом ОРВИ трансформировался по частоте, продолжительности, изменилось соотношение его интенсивности с хронологией заболевания [6].

Наряду с общими симптомами при COVID-19 — лихорадкой (70-90%) и головной болью (до 30%), одышкой (53-80%), слабостью (38%), миалгиями (15-44%), диспепсическими явлениями (15-39%) — сухой кашель отмечают не менее половины пациентов.

Не получено корреляций кашля с типичными для COVID-19 лимфопенией (83%), скоростью оседания лимфоцитов, С-реактивным белком, ферритином, фактором некроза опухолей α , интерлейкинами 1 и 6, показателями коагулограммы [6, 7].

Убедительно не доказана взаимосвязь кашля с рентгенологическими проявлениями инфекции. Так, при COVID-19 кашель может оставаться редким или даже отсутствовать при значительной площади поражения на мультиспиральной компьютерной томографии в виде консолидации, симптома “матового стекла” [8]. С другой стороны, при достаточно ограниченных изменениях у больных с положительными маркерами COVID-19, кашель становится главным симптомом, приобретает приступообразный продолжительный характер.

COVID-19 отличается от других вирусных инфекций реакциями взаимодействия вируса с эпителием дыхательных путей, запускающих механизмы неконтролируемого выброса медиаторов повреждения. Под влиянием вируса клетки высвобождают множество факторов роста и цитокинов, которые могут взаимодействовать с рецепторами и ионными каналами на периферических окончаниях сенсорных нервов дыхательных путей, вызывая кашель [9].

Повреждение эндотелия, вызванное либо вирусной инвазией, либо воспалением, повышение свертываемости крови, склонность к коагулопатии и тромбоэмболическим осложнениям, повреждение микроциркуляторного русла создают замкнутый круг воспаления в дыхательных путях и, как следствие, длительный кашель в разгаре заболевания и на этапе постковидных нарушений [9].

Молекулярный механизм, лежащий в основе клеточной инвазии вируса SARS-CoV-2, связан с его способностью избирательно связываться с рецепторами АПФ-2. Эти рецепторы активно экспрессируются во многих органах, таких как легкие, сердце, почки, кишечник и мозг [10]. Рецепторы к АПФ расположены в эпителиальных клетках верхних и нижних дыхательных путей, и, помимо множества его функций, этот фермент регулирует концентрацию в слизистой оболочке провоспалительного пептида

брадикинина [11]. Было высказано предположение, что неконтролируемое образование брадикинина при COVID-19, а также колебания медиаторов воспаления в период цитокинового выброса вызывают длительное раздражение нейрональных окончаний, воспалительные изменения в них. Нейровоспаление сохраняется длительное время, а накопление медиаторов в головном мозге определяет интенсивность и частоту кашлевых толчков, может быть причиной серьезных системных последствий COVID-19 [12].

Вирус может напрямую инфицировать нейроны на периферии или нейроны обонятельной чувствительности и, таким образом, использовать аксональный транспорт для получения доступа в центральную нервную систему [13]. Мазки из носа у пациентов с COVID-19 имеют более высокую вирусную нагрузку, чем мазки из горла, что позволяет предположить, что эти клетки могут быть локусами репликации вируса и возможными резервуарами для распространения в полости носа к обонятельному нерву. Экспериментальные исследования с использованием трансгенных мышей показали, что SARS-CoV-2 при интраназальном введении попадает в мозг, возможно, через обонятельные нервы, а затем быстро распространяется на некоторые области мозга (таламус, ствол мозга) [14].

В головном мозге АПФ-2 присутствует на глиальных клетках, нейрональных окончаниях, эндотелии церебральных сосудов, в областях ствола мозга, которые влияют на кардиореспираторные функции. Экспериментальные исследования показали особую уязвимость гиппокампа с большей потерей нейронов в областях CA1 и CA3, что может быть напрямую связано с кашлем, потерей вкусовых и обонятельных ощущений, присоединением когнитивных и респираторных нарушений [15]. Предполагают, нарушение обоняния и вкусовых ощущений определяется генетической предрасположенностью [15].

Провоспалительные цитокины, среди которых лидируют в цепи межклеточных взаимодействий интерлейкинов 1 β , 6 и 1 и фактором некроза опухолей α , накапливаясь в легких, повреждают аэрогематический барьер, вызывая нарушение диффузии газов и респираторные проявления, включая кашель, одновременно с этим повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, что приводит к усилению и повторению кашлевого стимула [16].

Кашель при COVID-19 может сохраняться длительное время и тогда заболевание трактуют как постковидный синдром. Были предложены различные механизмы для объяснения кашля, вызванного длительной гиперчувствительностью кашлевого рефлекса после вирусных инфекций и в частности при SARS-CoV-2. Клинические исследования, включающие провокацию капсаицином при кашле (распространенный метод измерения чувствительности

кашлевого рефлекса), продемонстрировали, что чувствительность кашлевого рефлекса повышается во время острой стадии ОРВИ и остается таковой в течение месяца или более после исчезновения вирусного синдрома [15, 16].

В исходе COVID-19, особенно осложнившейся пневмонией, в легких возможно развитие фиброзных изменений [17]. При этом в основе механизма кашля лежит избыточное накопление соединительной ткани с необратимым фиброзным ремоделированием дыхательных путей [18].

В последнее время в терапии кашля стали всё шире применяться комбинированные препараты, улучшающие легочный клиренс, в состав которых входят лекарственное растительное сырьё, амброксол и сальбутамол. Лекарственные растительные препараты, как правило, безопасны, за исключением индивидуальной непереносимости, и хотя считаются вспомогательными средствами, по-прежнему востребованы для лечения и профилактики заболеваний органов дыхания, а также симптоматической терапии кашля [19, 20]. Это обусловлено тем, что части лекарственных растений содержат не только биологически активные вещества, но и необходимые макро- и микроэлементы. В частности, магний, входящий в состав растительного сырья грудного сбора № 4 (ромашки аптечной цветков, багульника болотного побегов, календулы лекарственной цветков, фиалки травы, солодки корней, мяты перечной листьев), образует соединения, участвующие в реакциях нейтрализации свободных радикалов, снижая тем самым интенсивность вирус-индуцированного повреждения дыхательных путей. Показано, что магний благоприятно влияет на течение бронхиальной астмы, увеличивая интенсивность кашля. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии определено, что в отдельных компонентах сбора содержатся разнообразные дополняющие друг друга по терапевтической активности макроэлементы, включая кроме магния соединения калия, натрия, кальция, фосфора, серы и железа. Элементы в грудном сборе находятся в органически связанной форме, которая хорошо усваивается при приеме внутрь в форме настоя (водного извлечения из сбора). Содержание калия, натрия, магния, кальция, фосфора, серы и железа в грудном сборе № 4 составляет 30-70% от адекватного уровня потребления, что позволяет рассматривать этот сбор как дополнительный источник поступления этих макроэлементов в организм человека [19]. Комплекс биологически активных веществ в составе грудного сбора № 4, например, полисахариды, обладает муколитическим эффектом. Фенольные соединения, флавоноиды, эфирные масла (мяты перечной листья, ромашки аптечной цветки) обладают противовоспалительным, спазмолитическим действием, снижая выраженность вегетативных реак-

ций, вызываемых кашлевым толчком. Грудной сбор № 4 содержит >50 соединений фенольной природы [20], которые могут обеспечивать необходимые фармакологические эффекты при лечении кашля как в период ремиссии, так и обострения заболевания.

Применение фитопрепаратов при лечении кашля снижает возможные ятрогенные риски, обусловленные применением синтетических лекарственных средств, в период лечения респираторных заболеваний.

При совместном назначении муколитика/β2-агониста или одного муколитика (амброксол) для лечения кашля при вирусных инфекциях (препарат содержит 30 мг амброксола гидрохлорида, 100 мг гвайфенезина, 2,40 мг сальбутамола сульфата (2 мг в пересчете на сальбутамол)) показано, что кашель сохранялся у больных относительно недолго. К концу наблюдения в группе, принимавшей амброксол в сочетании с сальбутамолом, кашляющих больных было значительно меньше. В группе, принимавшей амброксол в комбинации с растительными компонентами, этот показатель составил $10,6 \pm 3,7$ дня, в группе сравнения — $13,4 \pm 2,8$ дня. Отсутствие динамики изменения артериального давления в обеих группах продемонстрировало, что сальбутамол не вызывал подъема артериального давления, что дока-

зывает безопасность препарата при терапии кашля любой природы.

Амброксол помимо мукокинетического и секретолитического действия оказывает противовоспалительный, антиоксидантный и местный анестетический эффект. Амброксол увеличивает синтез сурфактанта и уменьшает его распад в легочной ткани [21], снижает адгезивность внутрибронхиального секрета и, следовательно, облегчает отхождение слизи [22]. Увеличение уровня эндогенных ингибиторов протеаз в бронхиальном секрете в ранней фазе вирусной инфекции, стимуляция выработки сурфактанта, иммуноглобулинов А и G объясняют противовирусное, иммуномодулирующее свойство препарата [23].

Таким образом, диагностика и лечение кашля предусматривает пациент-ориентированный, дифференцированный подход к программе обследования и назначению лекарственных средств [24]. При лечении ОРВИ важно учитывать тот факт, что когорта муколитиков обладает богатым спектром свойств, в т.ч. и немуколитических, что очень важно для сокращения сроков болезни и предупреждения осложнений.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Guidelines for general practitioners (family doctors). Cough. 2015. (In Russ.) Руководства для врачей общей практики (семейных врачей). Кашель. 2015. https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-9/88994-kashe1_2015.pdf.
- Madison JM, Irwin RS. Cough. Comprehensive respiratory medicine. Ed. R. Albert, S. Spiro, J. Jett. 2nd ed. London: Harcourt Publishers Limitel, 2001. p. 151-156.
- Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. Thorax. 2006;61, Suppl. 1:1-24.
- Madison AH, Fontana GA, Belvisi MG, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. Eur. Respir. J. 2007;29:1256-76.
- Garg D, Srivastava AK, Dhamija RK. Beyond Fever, Cough and Dyspnea: The Neurology of COVID-19. J Assoc Physicians India. 2020;68(9):62-6.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;324(8):782-93. doi:10.1001/jama.2020.12839.
- Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med. 2020;288(2):192-206. doi:10.1111/joim.13091.
- Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020;296(2):E32-E40. doi:10.1148/radiol.202000642.
- Puzrenko A, Felix JC, Ledebor NA, et al. Cytotoxic CD8-positive T-lymphocyte infiltration in the lungs as a histological pattern of SARS-CoV-2 pneumonia. Pathology. 2021;S0031-3025(21)00514-6. doi:10.1016/j.pathol.2021.09.005. Ahead of print.
- Kaivola J, Nyman TA, Matikainen S. Inflammation and SARS-CoV-2 Infection. Viruses. 2021;13(12):2513. doi:10.3390/v13122513.
- Mancia G, Rea F, Ludergrani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. N Engl J Med. 2020;382(25):2431-40. doi:10.1056/NEJMoA2006923.
- Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. Neurol Sci. 2020;41(10):2657-69. doi:10.1007/s10072-020-04575-3.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;277(8):2251-61.
- Alam SB, Willows S, Kulka M, Sandhu JK. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 may be an underappreciated pathogen of the central nervous system. Eur J Neurol. 2020;27(11):2348-60. doi:10.1111/ene.14442.
- Sungnak W, Huang N, Becavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020;26:681-7.
- Puzrenko A, Felix JC, Sun Y, et al. Acute SARS-CoV-2 pneumonia with cytotoxic CD8 positive T-lymphocytes: case report and review of the literature. Pathol Res Pract. 2021;220:153380.
- Vitiello A, Pelliccia C, Ferrara F. COVID-19 Patients with Pulmonary Fibrotic Tissue: Clinical Pharmacological Rational of Antifibrotic Therapy. SN Compr Clin Med. 2020;1-4. doi:10.1007/s42399-020-00487-7. Epub ahead of print.
- Liu G, Philp AM, Corte T, et al. Therapeutic targets in lung tissue remodelling and fibrosis. Pharmacology & Therapeutics. 2021;225:107839. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107839.
- Skibina AA, Bokov DO, Gravel IV, et al. HPLC-analysis of the phenolic complex of breast collection No. 4 and a dry extract based on it. Development and registration of medicines. 2019;8(2):98-102. (In Russ.) Скибина А.А., Боков Д.О., Гравель И.В. и др. ВЭЖХ-анализ фенольного комплекса грудного сбора № 4 и сухого экстракта на его основе. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019;8(2):98-102. doi:10.33380/2305-2066-2019-8-2-98-102.
- Gravel IV, Levushkin DV, Mikheev IV, Skibina AA. The content of trace elements in breast collection No. 4. Traditional medicine. 2021;(3):19-26. (In Russ.) Гравель И.В., Левушкин Д.В., Михеев И.В., Скибина А.А. Содержание макроэлементов в грудном сборе № 4. Традиционная медицина. 2021;(3):19-26. doi:10.54296/18186173_2021_3_19.
- Zaitsev AA, Okovity SV. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. Therapeutic Archive. 2014;86(12):85-91. (In Russ.) Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. Терапевтический архив. 2014;86(12):85-91.
- Seifart C, Clostermann U, Seifart U, et al. Cell-specific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment. Toxicology and Applied Pharmacology. 2005;203(1):27-35.
- Klyachkina IL, Sinopalnikov AI. Ambroxol in the program of treatment of chronic bronchopulmonary diseases. Practical pulmonology. 2018;2:83-92. (In Russ.) Клячкина И.Л., Синопальников А.И. Амброксол в программе лечения хронических бронхолегочных заболеваний. Практическая пульмонология. 2018;2:83-92.
- Orlova NV. Cough in the review of modern recommendations. Medical advice. 2019;6:74-81. (In Russ.) Орлова Н.В. Кашель в обзоре современных рекомендаций. Медицинский совет. 2019;6:74-81. doi:10.21518/2079-701X-2019-6-74-81.