

Пандемия COVID-19. В фокусе внимания – кашель

Попова Елена Николаевна, д.м.н., пульмонолог, врач высшей категории в области внутренних болезней и пульмонологии, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Клиника им. Е.М. Тареева. Член Европейского и Американского Респираторных обществ. Член Общества терапевтов и Общества специалистов по внутренней и спортивной медицине.

В последнее время увеличилось число пациентов с длительным затяжным кашлем. Прошла инфекция ОРВИ, пациент чувствует себя лучше, температура тела нормализуется, в целом все становится хорошо и динамика на КТ положительная, а кашель по прежнему сохраняется. С одной стороны, кашель раздражает днем, с другой- не дает спать ночью, порой сопровождается отделением небольшого количества мокроты. У некоторых пациентов кашель может быть приступообразный, удушающего характера. Именно с такими симптомами обращаются больные в период восстановления после ОРВИ, в т.ч. COVID-19.

Что делать?

Давайте посмотрим, что происходит в легких при воздействии COVID-19. Главная мишень, кроме сосудистого звена- эндотелия, эпителий дыхательных путей.

Мы уже знаем, что больным COVID-19 даже после выздоровления на длительный срок назначаются антикоагулянты, но сейчас мы рассмотрим проблемы эпителия дыхательных путей, ведь это первая преграда на пути вируса и именно она страдает больше всего. Именно эта преграда ослабляет вирус. На схеме видно, что эпителий гибнет и на месте секретирующего реснитчатого мерцательного эпителия, который быстро регенерируется сохраняя свои свойства, появляется плоский эпите-

лий – он обладает высокой потенциальной способностью к злокачественной трансформации. Следует знать, что эпителий дыхательных путей очень чувствителен к воздействию свободных радикалов (ROS, RO) и оксида азота (NO), который тоже в радикальной отрицательной форме.

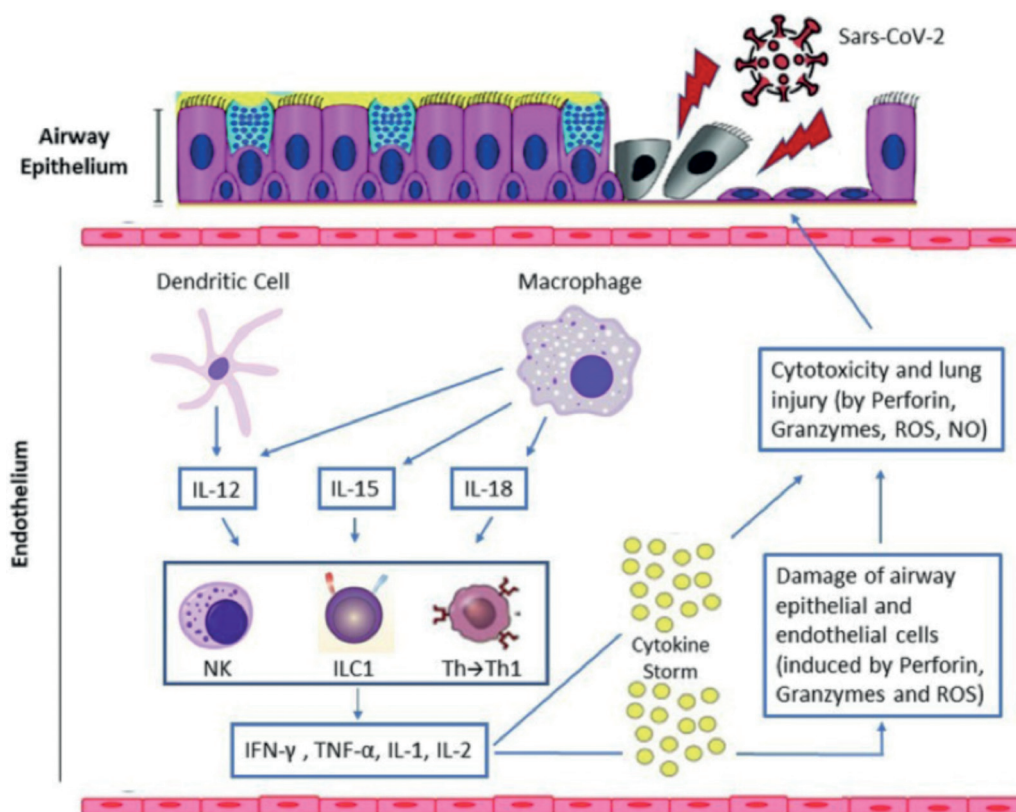
Так же появляется перфорин и прочие вещества, растворяющие базальную мембрану, что облегчает проникновение вирусов. Начинают вырабатываться интерлейкины. Обратите внимание- отсутствует IL- 6. Присутствующий IL- 18 относится к одному из главных агентов стимулирующих воспалительный процесс в легких именно затяжного характера.

Как же это работает?

1 Последовательно активируются иммунные клетки и после распознавания вируса происходит выброс цитокинов, в том числе интерлейкинов (IL) 12, IL-15 и IL-18.

2 Происходит повышенное образование интерферона (ИФН) γ , фактора некроза опухолей (TNF) α , IL-1 и IL-2, реактивных видов кислорода (ROS), оксида азота (NO) и цитотоксических Т-лимфоцитов для уничтожения вируса.

3 Избыток нейтрофилов и постоянно активированных макрофагов наносят значительный ущерб эпителию легких и эндотелию.

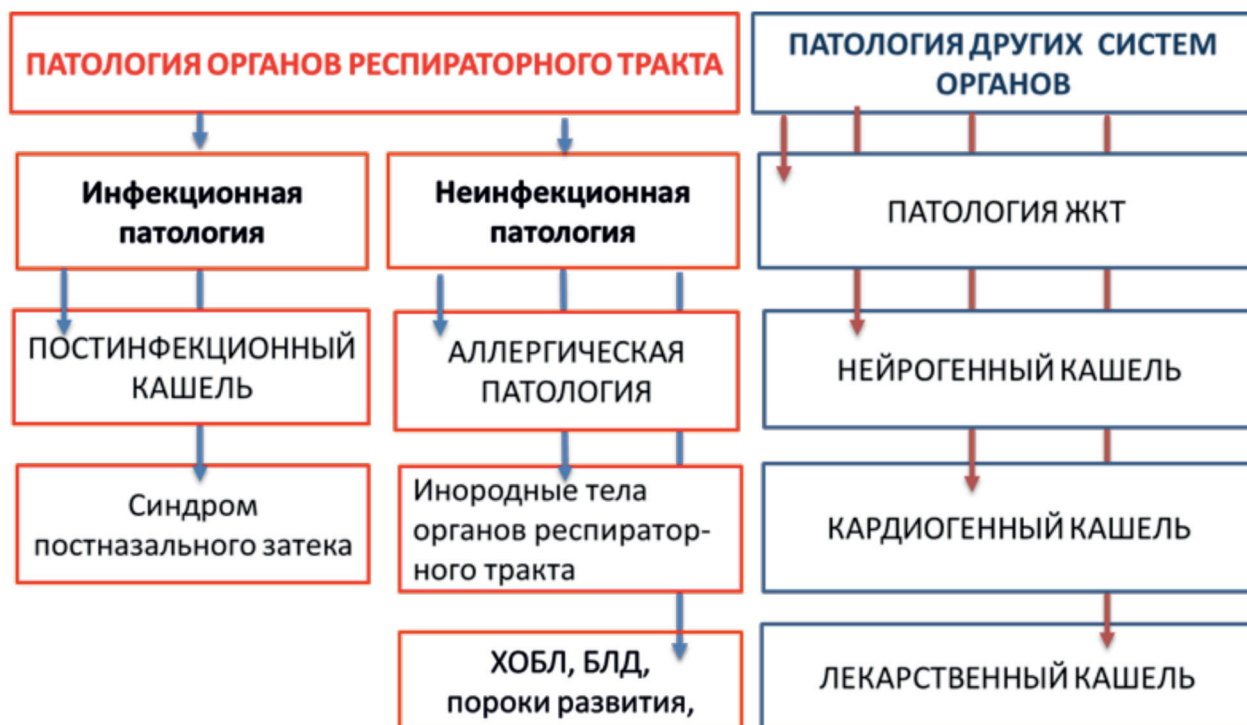


4 Нарушение этого барьера позволяет богатой белком жидкости проникать в альвеолы, вызывая накопление жидкости в альвеолярных пространствах (некардиогенный отек легких), который мешает обмену газа, а в последующем необратимым изменениям в легких.

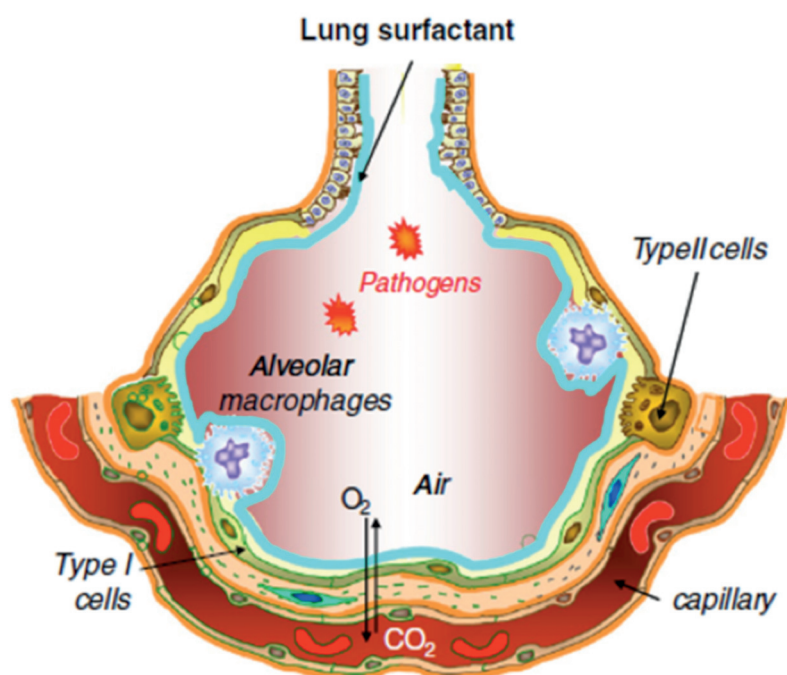
Кашель бывает острый и хронический и причин его возникновения огромное множество.

Обратите внимание на курение ваших пациентов!

Курение, особенно в момент заболеваний респираторного тракта негативно влияет на состояние легких и может приводить к дыхательной недостаточности. Особенно это касается модных вейпов.



Кашель при ОРВИ и особенности клинических проявлений*



Возбудитель	Основные варианты поражения дыхательных путей
Вирусы гриппа	Трахеит, бронхит <i>NB! Выраженная интоксикация</i>
Вирусы парагриппа	Ларингит, ринофарингит
Респираторно-синцитиальный вирус	Ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит
Аденовирусы	Фарингит, тонзиллит, конъюнктивит, бронхит
Риновирусы	Ринит, фарингит
Коронавирусы человека	Ринофарингит, бронхит
Коронавирус ТОРС	Бронхит, бронхиолит, респираторный дистресс-синдром

Примечание: (*) С дополнениями по «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых». Клинические рекомендации, 2014 г. http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf?PHPSESSID=44f747bcb5282eea6874c1239948929e
Изображения – Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library(PHIL)

Увеличивается удельный вес низкомолекулярной респираторной фракции. Эта фракция глубоко проникает в дыхательные пути. Электронные сигареты обладают большей инвазивностью и вредная пыль проходит до респираторных отделов дыхательных путей. А если это масляные растворы (масляная пыль), то диффузия газов прекращается и возникают необратимые изменения в зоне сосудистого русла, что может привести к дыхательной недостаточности. Повреждение легких, вызванное вейпами очень похоже на COVID – инфекцию.

Клиническая характеристика инфекций в период пандемии

1. Лихорадка (98%)
2. Одышка (до 80%), зависит от возраста, коморбидности, массы тела в среднем через 8,0 дней после появления симптомов
3. Кашель (76%) преимущественно малопродуктивный – отделение мокроты (28%)
4. Миалгия или усталость (44%)
5. Диспепсия, отвращение к пище
6. Рвота (30–50%)

Чем же отличается коронавирусная инфекция?

1. S-белок коронавирусов по своей структуре имитирует ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2)
2. Вирусные частицы связываются с рецепторами АПФ2 (их много на поверхности клеток легких — альвеолоцитов)
3. После чего впрыскивают свою РНК внутрь клетки
4. Взаимодействие вируса с этими рецепторами осуществляется посредством субъединицы S2 через гептад-повторы 1 и 2 (HR1 и HR2)
5. Афинность к рецептору АПФ2 S-протеина вируса SARS-CoV-2 в 10–20 раз больше, чем у SARS-CoV-1, что обуславливает большую контагиозность

Общие клинические проявления респираторных инфекций

1. Кашель сухой или с отхождением вязкой мокроты
2. Выделения из верхних дыхательных путей
3. Затрудненное дыхание, расстройства сна
4. Слабость, утомляемость
5. Лихорадка
6. Боли в грудной клетке

При этом слабость и утомляемость связана с накоплением маркеров воспаления, описанных выше.

Когда нужна госпитализация?

Если на приеме пациент с кашлем и следующими симптомами, следует немедленно его госпитализировать.

1. Кровохарканье
2. Сильные боли в грудной клетке
3. Одышка
4. Высокая лихорадка
5. Снижение массы тела

Наиболее частые осложнения кашля:

1. Охриплость голоса
2. Боли в мышцах, костях
3. Потливость
4. Недержание мочи
5. Спонтанный пневмоторакс
6. Рвота
7. Кровохарканье
8. Миалгии в области грудной клетки и брюшного пресса
9. Переломы ребер
10. Длительный кашель, повышающий внутрибрюшное давление, способствует формированию диафрагмальной и увеличению паховых грыж.

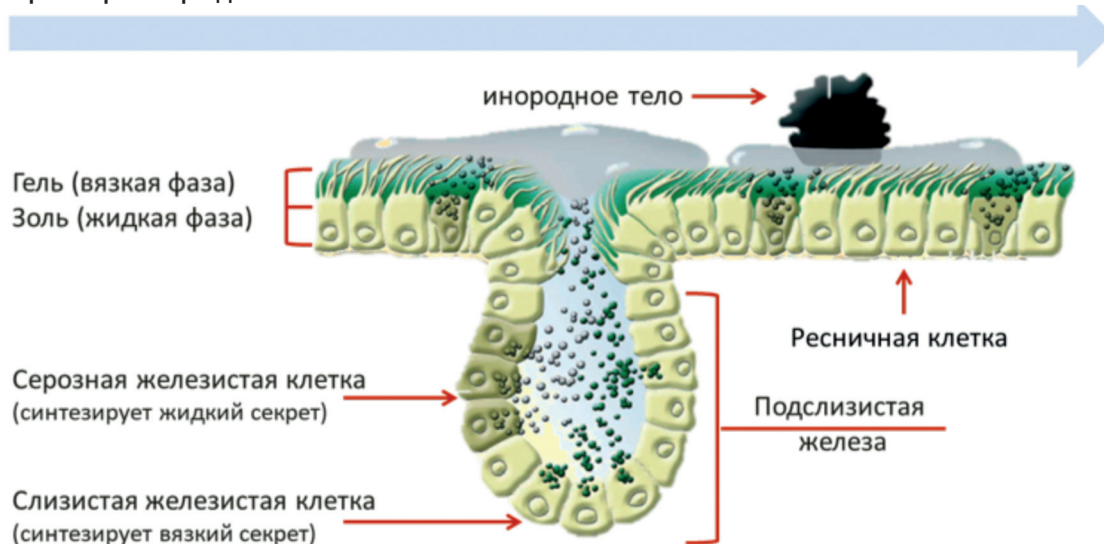
Выделенные симптомы не только приносят дискомфорт, но и значительно ухудшают качество жизни.

Как дыхательные пути пытаются наладить процесс и что делать с затяжным кашлем?

Механизмы очищения дыхательных путей:

1. Мукоцилиарный клиренс, обусловленный функционированием ресничек мерцательного эпителия и оптимальным количеством, качеством и транспортабельностью слизи
2. Антибактериальная активность альвеолярных макрофагов, продукция секреторных иммуноглобулинов (IgA)
3. Кашлевой клиренс (удаление частиц, осевших на слизистой ДП, с помощью кашлевого или чихательного рефлекса)

Мукоцилиарный транспорт. Двигается к глотке.



Примечание: рис. 1: Солопов, В. Н. Астма. Эволюция болезни / В. Н. Солопов. – М.: Готика, 2001. – 208с

Вся образующаяся в бронхах слизь должна эвакуироваться в течение суток. Только так можно полностью очистить дыхательные пути и восстановить нормальную бронхиальную проходимость.

Цель муколитической терапии – контроль мукоцилиарного клиренса и дренажной функции бронхов.



Нам нужно повлиять на функционирование ресничек эпителия и наладить работу дыхательных путей, на это необходимо направить все усилия.

Все препараты от кашля имеют разные мишени, поэтому правильнее будет говорить о мукоактивных препаратах, а не о муколитиках или бронхолитиках отдельно.

Мукоактивные препараты, используемые в практике для лечения кашля.

Секретомоторные средства:

- рефлекторного действия: травы, терпингидрат, бензоат натрия
- прямого (резорбтивного) действия: травы, иодид натрия, иодид калия, гидрокарбонат натрия

Муколитики:

- ферментные: трипсин, химотрипсин, дорназа-альфа
- неферментные: N-ацетилцистеин

Мукорегуляторы:

- М-холиноблокаторы

Смешанного действия (мукорегулятор + муколитик):

- карбоцистеин
- бромгексин, амброксол

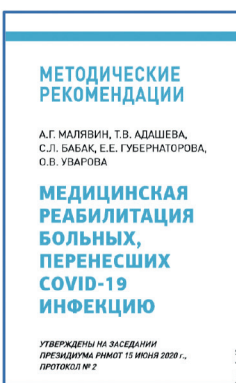
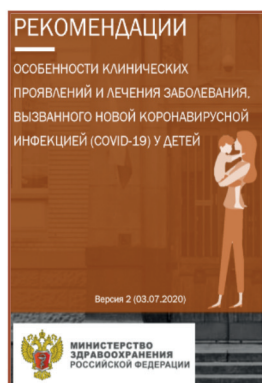
Из всего многообразия можно обозначить карбоцистеин, т.к. препараты на его основе появились для лечения всех видов кашля и являются универсальными средствами, которые корректируют продуктивный и непродуктивный кашель.

Лечение кашля должно быть комплексным: нам нужно повлиять на воспаление в дыхательных путях, процесс усиления вязкости мокроты (задержать ее образование), облегчить отхождение мокроты, ограничить рост патогенной флоры и снизить выработку слизи.

В лечении затяжного кашля главным является влияние на все перечисленные механизмы и главным образом на уменьшение количества кашлевых толчков.

Флуифорт (карбоцистеина лизиновая соль): клинические рекомендации

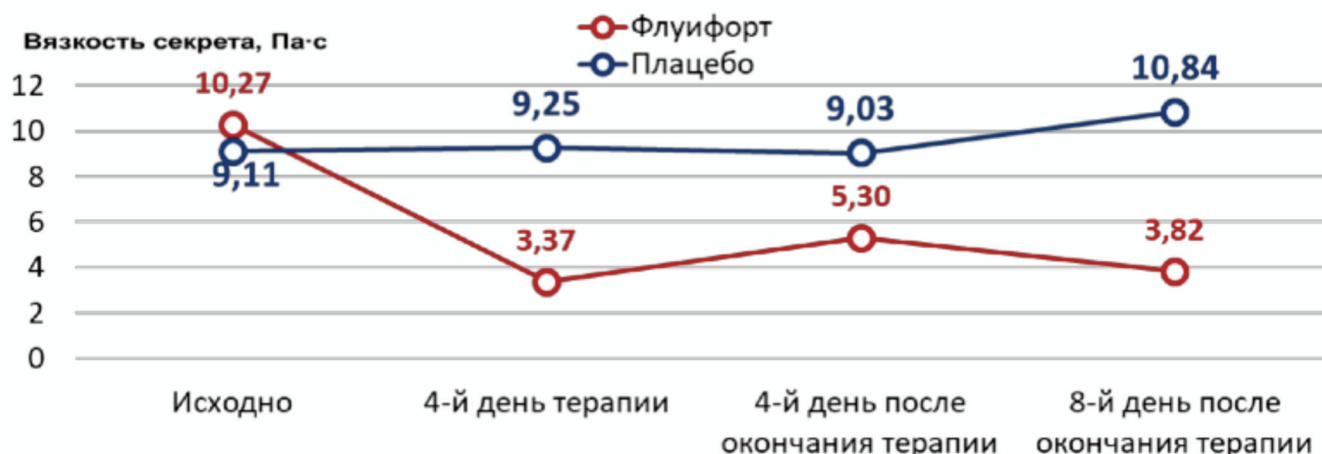
Флуифорт эффективно разжижает и выводит секрет из дыхательных путей: мокроту, слизистое отделяемое из носа и пазух



С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле при Covid-19 назначают мукоактивные препараты, в т.ч. карбоцистеин.

ЧТО ГОВОРЯТ ИССЛЕДОВАНИЯ?

ФЛУИФОРТ УМЕНЬШАЕТ ВЯЗКОСТЬ БРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА УЖЕ К 4 ДНЮ ТЕРАПИИ. ЭТОТ ЭФФЕКТ СОХРАНЯЕТСЯ И ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ТЕРАПИИ.

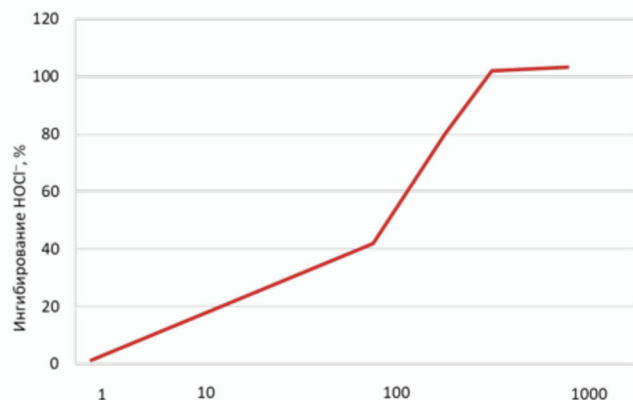


Примечание: Изменения вязкости бронхиального секрета под действием Флуифорта и плацебо.

* $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем. Braga P.C. et al. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis. *Respiration*. 1990;57(6):353-358. doi:10.1159/000195871

Подтверждено, что **карбоцистеина лизиновая соль** оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие на дыхательные пути, что становится особенно актуальным при **лечении кашля в комплексной терапии пациентов с COVID-19**.

ФЛУИФОРТ ОКАЗЫВАЕТ АНТИОКСИДАНТНЫЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



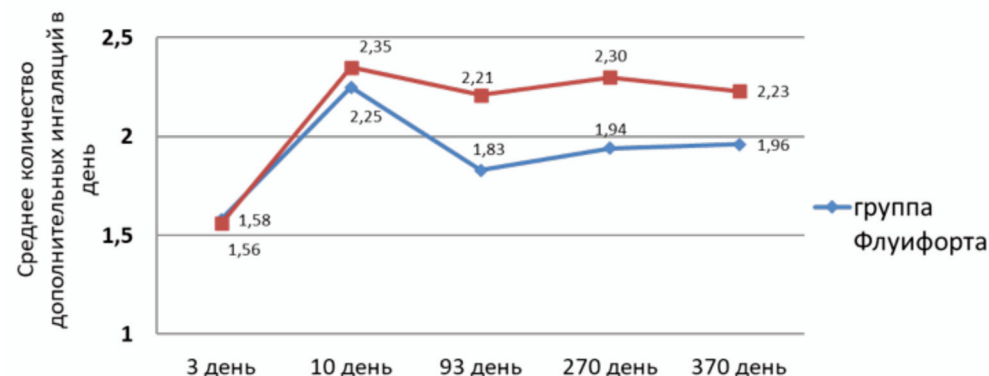
Карбоцистеина лизиновая соль оказывает антиоксидантный и противовоспалительный эффект за счет действия на обмен глутатиона.

Примечание: Brandolini L. et al.; *Eur Cytokine Netw* 2003; 14 (1): 20-26; Garavaglia M.L. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22 (5-6): 455-464

Концентрация карбоцистеина лизиновой соли, мкмоль/л

ФЛУИФОРТ СНИЖАЕТ ПОТРЕБНОСТЬ В БРОНХОДИЛАТОРАХ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

Потребность в дополнительном использовании бронходилататоров



Примечание: Шмелев Е.И. Медицинский совет 2014; №4

ФЛУИФОРТ СНИЖАЕТ АДГЕЗИЮ БАКТЕРИЙ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ И УСКОРЯЕТ ИХ ЭРАДИКАЦИЮ



Карбоцистеина лизиновая соль **снижает адгезию бактерий к эпителию дыхательных путей**

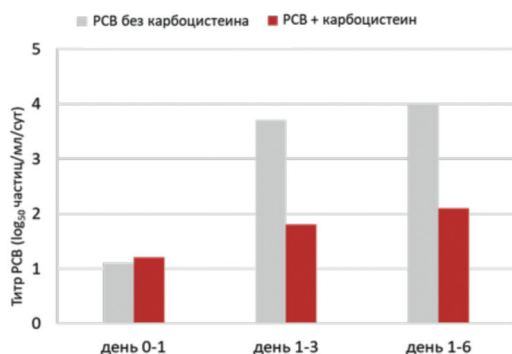
Примечание: Адгезия *Moraxella catarrhalis* к эпителию глотки при терапии карбоцистеина лизиновой солью (n=19). По сравнению с контролем: *p<0,05; **p<0,01. Zheng C.H. Microbiol Immunol 1999; 43 (2): 107-13.



Флуифорт **способствует более быстрой эрадикации бактерий и клиническому выздоровлению**

Примечание: Число пациентов с эрадикацией возбудителя и клиническим выздоровлением на 5-й день терапии (n=45). Zheng C.H. Microbiol Immunol 1999; 43 (2): 107-13.

ФЛУИФОРТ ТОРМОЗИТ РЕПЛИКАЦИЮ ВИРУСОВ

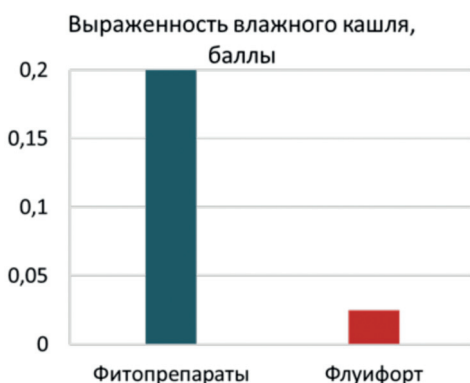


Карбоцистеина лизиновая соль **тормозит репликацию респираторно-синцитиального вируса в эпителии трахеи**

Примечание: Asada M. et al.; Respiratory Physiology & Neurobiology 2012; 180: 112-118

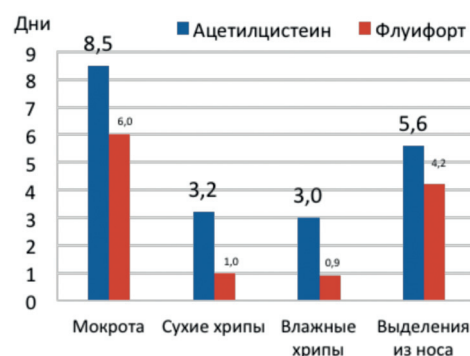
Титры респираторно-синцитиального вируса в супернатанте культуры эпителия трахеи при добавлении карбоцистеина лизиновой соли.

ФЛУИФОРТ: СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 125 ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ОБОСТРЕНИЯМИ ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Флуифорт более эффективен в лечении продуктивного кашля, чем отхаркивающие средства растительного происхождения

Примечание: Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батоjarгалова Б.Ц. и др. Клиническая эффективность карбоцистеина лизиновой соли при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. Вопросы практической педиатрии. №6 (5), 69-74 (2011).



Флуифорт эффективнее уменьшает катаральные симптомы при воспалении нижних дыхательных путей по сравнению с ацетилцистеином

Примечание: Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батоjarгалова Б.Ц. и др. Клиническая эффективность карбоцистеина лизиновой соли при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. Вопросы практической педиатрии. №6 (5), 69-74 (2011).



Показания Флуифорт

- Острые и хронические бронхолегочные заболевания, сопровождающиеся образованием вязкой и трудноотделяемой мокроты;
- Трахеит, бронхит, трахеобронхит, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь
- Подготовка больного к бронхоскопии или бронхографии

Вызывает дополнительные положительные эффекты: антиоксидантный, противовоспалительный, торможение адгезии бактерий и репликации вирусов, восстановление местной иммунной защиты [1-5].

Неосложненное течение вирусной инфекции

Если кашель еще не приобрел продуктивные свойства, сам кашель присутствует, есть хрипы в легких, мукоцилиарный клиренс нарушен, но еще нет такой секреторной активности, а истощающие кашлевые толчки и ответ дыхательных путей на внешнее раздражение становится причиной приступа кашля- стоит обратить внимание на препараты, купирующие кашель.

Ночной кашель плохо контролируется растительными комбинированными препаратами, поэтому тут необходимо не приводить кашель к продуктивности, а уменьшить кашлевые толчки.

Здесь может помочь монопрепарат леводропропизин. Этот препарат не влияет на дыхательный центр, способен уменьшить ночной кашель и улучшить качество жизни больного.

Леводропропизин, представитель на данный момент имеется один - Лепопронт, он обладает высокой противокашлевой активностью и профилактирует бронхоспазм.



Показания Флуифорт

- Ингибирует вагусную активацию С-волокон на периферическом уровне
- Демонстрирует определенное сродство к H1-гистаминовым рецепторам
- Не вмешиваются в работу мукоцилиарного клиренса и дыхательной функции;
- Демонстрирует незначительное количество побочных эффектов

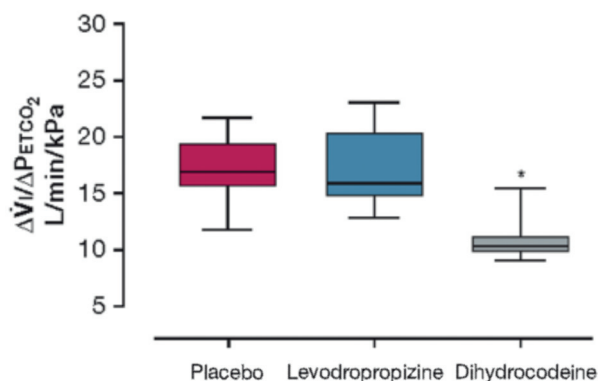
Леводропропизин не влияет на вентиляционную реакцию в ответ на гиперкапнию у пациентов с хроническим кашлем, что подтверждает отсутствие какого-либо значимого центрального влияния препарата.

Сравнение влияния Леводропропизина и опиоидного противокашлевого средства Дигидрокодеина на респираторные реакции при обычном тесте повторного вдыхания CO₂ пациентами с хроническим кашлем различного происхождения.

A Randomized Clinical Trial Comparing the Effects of Antitussive Agents on Respiratory Center Output in Patients With Chronic Cough



Claudia Mannini, MD; Federico Lavorini, MD; Alessandro Zanasi, MD; Federico Saibene, MD; Luigi Lanata, MD; and Giovanni Fontana, MD



Диаграммы демонстрируют средние (минимальные/максимальные) значения чувствительности к CO₂, наблюдаемые после введения плацебо, леводропропизина и дигидрокодеина *p<.05. PETCO₂ ¼ парциальное давление конечного CO₂.